

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

vorgelegt von

aus

Jahr  
20

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichtersteller:

Mitberichtersteller:

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

**Für Michael**

**Für Elias, Jonas und Chiara**

## INHALTSVERZEICHNIS

---

I	Tabellenverzeichnis .....	7
II	Abbildungsverzeichnis .....	8
III	Abkürzungsverzeichnis .....	9
1	Einleitung .....	12
1.1	Akute Myeloische Leukämie .....	12
1.1.1	Begriffsbestimmung und Epidemiologie .....	12
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese .....	12
1.1.3	Zytogenetik und Molekulargenetik .....	13
1.1.4	Klassifikation .....	14
1.1.5	Extramedulläre AML – die direkte Organmanifestation .....	16
1.2	Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation .....	17
1.2.1	Grundlagen zur alloHSZT .....	17
1.2.2	Die alloHSZT im Therapieverlauf bei AML .....	18
1.2.3	Grundlagen zur Konditionierung und zur RIC-Konditionierung .....	19
1.2.4	Die sequentielle Therapie: FLAMSA-RIC-Konditionierung.....	20
1.2.5	Komplikationen der alloHSZT .....	21
1.3	Das AML-Rezidiv nach alloHSZT .....	24
1.3.1	Definition und Diagnostik .....	24
1.3.2	Leukämieassoziierte Risikofaktoren .....	25
1.3.3	Transplantationsassoziierte Risikofaktoren .....	26
1.3.4	Das EM-Rezidiv nach alloHSZT.....	27
1.3.5	Therapie und Prognose des Rezidivs nach alloHSZT .....	28
2	Zielsetzung.....	29
3	Patienten und Methodik .....	30
3.1	Patientenkollektiv und Datenerhebung .....	30
3.2	Definitionen .....	31
3.2.1	Kriterien zur Risikoeinschätzung .....	31
3.2.2	Kriterien zum Therapieansprechen .....	31
3.2.3	Kriterien zum Krankheitsverlauf und Überleben.....	32
3.3	Datenanalyse und statistische Auswertung .....	33
4	Ergebnisse.....	35
4.1	Rezidive nach alloHSZT .....	39
4.1.1	Rezidivraten.....	39
4.1.2	Kumulative Rezidivinzidenzen .....	39

4.1.3	Manifestation der EM-AML.....	41
4.1.3.1	Lokalisation der EM-AML vor alloHSZT .....	41
4.1.3.2	Lokalisation der EM-Rezidive nach alloHSZT.....	41
4.2	Risikofaktorenanalyse .....	42
4.2.1	Einfluss möglicher Risikofaktoren für Rezidive.....	42
4.2.1.1	Alters- und Geschlechterstruktur .....	44
4.2.1.2	Zyto- und Molekulargenetik .....	44
4.2.1.3	Induktionschemotherapie .....	44
4.2.1.4	Blastenclearance im KM .....	45
4.2.1.5	Remissionsstatus .....	45
4.2.2	Einfluss möglicher Risikofaktoren für EM-Rezidive .....	45
4.2.2.1	Alters- und Geschlechterstruktur .....	47
4.2.2.2	Pathogenese der AML .....	48
4.2.2.3	FAB-Gruppen .....	48
4.2.2.4	T-Zell-Marker-Expression .....	48
4.2.2.5	CD56-Expression.....	49
4.2.2.6	EM-Manifestation vor alloHSZT.....	49
4.2.2.7	Zyto- und Molekulargenetik .....	50
4.2.2.8	Anzahl der Induktionschemotherapiezyklen.....	50
4.2.2.9	Blastenclearance im KM .....	51
4.2.2.10	Remissionsstatus vor alloHSZT .....	51
4.2.3	Einfluss der GvHD auf das Rezidivrisiko.....	51
4.2.3.1	Einfluss der aGvHD auf das Rezidivrisiko.....	52
4.2.3.2	Einfluss der cGvHD auf das Rezidivrisiko .....	53
4.3	Überlebensanalyse .....	54
4.3.1	Das rezidivfreie Überleben .....	54
4.3.2	Das Gesamtüberleben .....	55
4.4	Risikofaktoren für das OS der gesamten Patientenkohorte.....	56
4.4.1	Pathogenese der AML .....	57
4.4.2	Zytogenetik.....	58
4.4.3	CD56-Expression.....	58
4.4.4	ECOG-Index und HCT-CI-Score .....	58
4.4.5	Remissionsstatus vor alloHSZT .....	59
4.4.6	Konditionierung.....	59
4.4.7	GvHD.....	59
4.5	Krankheitsverlauf und Therapie der EM-Rezidivpatienten .....	60

5	Diskussion.....	62
5.1	Ergebnisse der Rezidivraten und kumulativen Rezidivinzidenzen .....	62
5.2	Lokalisation der EM-AML vor und nach alloHSZT.....	63
5.3	Risikofaktorenanalyse für Gesamtrezidive.....	63
5.3.1	Zyto- und Molekulargenetik .....	63
5.3.2	Ansprechen auf die Therapie .....	63
5.3.3	Remissionsstatus .....	64
5.4	Risikofaktorenanalyse für EM-Rezidive .....	64
5.4.1	Ursprung der AML .....	64
5.4.2	Oberflächenantigene.....	65
5.4.3	FAB M4 und M5.....	65
5.4.4	EM-Manifestation vor alloHSZT.....	66
5.5	Analyse des Risikofaktors GvHD.....	66
5.5.1	GvHD und Gesamtrezidive.....	66
5.5.2	GvHD und die Rezidivarten.....	67
5.6	Ergebnisse der Überlebensanalyse .....	68
5.6.1	Ergebnisse des rezidivfreien Überlebens .....	68
5.6.2	Ergebnisse des Gesamtüberlebens.....	69
5.7	Ergebnisse der Risikofaktorenanalyse für das OS der Gesamtkohorte.....	69
5.7.1	Ursprung der AML .....	69
5.7.2	Zytogenetik.....	70
5.7.3	CD56-Marker .....	70
5.7.4	ECOG-Status und HCT-CI-Score .....	70
5.7.5	Remissionsstatus .....	71
5.7.6	Konditionierungsregime .....	71
5.7.7	GvHD.....	72
5.8	Kritische Würdigung der Patientendaten und Methoden.....	72
6	Zusammenfassung.....	74
IV	Literaturverzeichnis .....	76
V	Danksagung .....	86
VI	Eidesstattliche Erklärung .....	87
VII	Publikationsliste .....	88

## I TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der AML.....	15
Tabelle 2: WHO-Klassifikation der AML .....	15
Tabelle 3: Stadien der aGvHD.....	23
Tabelle 4: Graduierung der aGvHD .....	23
Tabelle 5: Zytogenetische Risikogruppen.....	25
Tabelle 6: Zyto- und molekulargenetische Risikogruppen gemäß ELN .....	26
Tabelle 7: Patientencharakteristik.....	36
Tabelle 8: Lokalisation der EM-AML.....	41
Tabelle 9: Univariate Analyse: Einfluss möglicher Risikofaktoren auf Rezidive .....	43
Tabelle 10: Univariate Analyse: Einfluss möglicher Risikofaktoren auf EM ± KM-Rezidive .....	46
Tabelle 11: Univariate Analyse bezüglich OS aller Patienten .....	56
Tabelle 12: Krankheitsverlauf und Therapie der 15 EM-Rezidivpatienten .....	60

## II ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1: Genetische Aberrationen bei AML.....	13
Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der Entdeckung der genetischen Aberrationen bei AML.....	14
Abbildung 3: Übersicht über die Entwicklung der Indikationen zur alloHSZT in Europa zwischen den Jahren 1997, 2007 und 2017 in prozentualen Anteilen.....	18
Abbildung 4: Schematische Darstellung des FLAMSA RIC-Regimes .....	21
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Rezidivraten .....	39
Abbildung 6: "Kumulative Rezidivinzidenz" (rote Linie) und "nicht rezidivbedingte Mortalität" (türkise Linie).....	40
Abbildung 7: "Kumulative Rezidivinzidenz der EM +/- KM-Rezidive" (rote Linie), "Kumulative Inzidenz der isoKM-Rezidive" (grüne Linie) und "nicht rezidivbedingte Mortalität" (türkise Linie) .....	40
Abbildung 8: Grafische Darstellung der Rezidivraten mit farbiger Hervorhebung der zu vergleichenden Gruppen unter 4.2.1 .....	42
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Rezidivraten mit farbiger Hervorhebung der zu vergleichenden Gruppen unter 4.2.2 .....	46
Abbildung 10: RFS bei EM ± KM-Rezidive (rote Linie) und isoKM-Rezidive (blaue Linie) .....	55
Abbildung 11: OS bei EM ± KM-Rezidive (rote Linie) und isoKM-Rezidive (blaue Linie).....	56

### III ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

„7+3“ *Cytarabin, Anthrazyklin bzw. Anthracendion*

aGvHD *Acute Graft versus Host Disease*

alloHSZT *allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation*

ALWP *Acute Leukemia Working Party*

AML *Akute Myeloische Leukämie*

AML-NOS *AML, not otherwise specified*

APL *Akute Promyelozytenleukämie*

ATG *Antithymozytenglobulin*

autoHSZT *autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation*

Bu *Busulfan*

CA-AML *zytogenetisch abnormale AML*

CD56 *neurales Zelladhäsionsmolekül 1, neurales Zelladhäsionsmolekül 1*

cGvHD *Chronic Graft versus Host Disease*

CI *Konfidenzintervall*

CIR *englisch: cumulative incidence of relapse; deutsch: kumulative Rezidivinzidenz*

CMV *Zytomegalievirus*

CN-AML *zytogenetisch normale AML*

CR *Komplette Remission*

CR1 *1. komplette Remission*

CR2 *2. komplette Remission*

CR3+ *3. oder nachfolgende komplette Remission*

CRi *englisch: complete remission with incomplete hematologic recovery; deutsch: morphologisch  
komplette Remission mit inkompletter Regeneration*

CsA *Ciclosporin A*

CT *Computertomographie*

Cy *Cyclophosphamid*

DLI *englisch: donor lymphocyte infusion; deutsch: Infusion von Spenderlymphozyten*

DNA *Desoxyribonucleic acid*

EBMT *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

ECOG *Eastern Co-operative of Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group*

ED *Erstdiagnose*

ELN *European LeukemiaNet*

EM *extramedullär*

EM +/- KM-Rezidive *Rezidive, die extramedullär mit oder ohne Knochenmarksbefall auftreten*

FAB *French-American-British Cooperative Group*

FLAG *Fludarabin, Cytarabin, G-CSF*

FLAMSA *Fludarabin, Cytosin-Arabinosid, Amsacrin*

FLT3 *fms related tyrosine kinase 3*

GvHD *Graft versus Host Disease*

GvL *Graft-versus-Leukemia*

HAM *Cytarabin, Mitoxantron*

haploHSZT *haploidentische Stammzelltransplantation*

HCT-CI *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index*

HLA *Human Leukocyte Antigen*

HSZT *hämatopoetische Stammzelltransplantation*

ICE *Cytarabin, Idarubicin, Etoposid*

inv(16) *Inversion von Chromosom 16*

isoEM *isoliert extramedullär*

isoKM *isoliert im Knochenmark*

ITD *internal tandem duplication*

KM *Knochenmark*

KMT2A *Lysine (K)-Specific Methyltransferase 2A*

M4 *Akute myelomonozytäre Leukämie*

M5 *Akute Monoblastenleukämie*

ML *Meningeosis leucaemica*

MLL *mixed-lineage-leukemia*

MMF *Mycophenolatmofetil*

MRC *Medical Research Council*

MRD *englisch: minimal residual disease; deutsch: minimale Resterkrankung*

MTX *Methotrexat*

N *Anzahl*

NA *englisch: not applicable, deutsch: nicht anwendbar*

NIH *National Institute of Health*

NPM1 *Nucleophosmin 1*

NRM *englisch: non relapse mortality; deutsch: nicht rezidivbedingte Mortalität*

OR *Odds Ratio*

OS *englisch: overall survival; deutsch: Gesamtüberleben*

pB *peripheres Blut*

PET *Positronen-Emissions-Tomographie*

PR *partielle Remission*

RFS *englisch: relapse free survival; deutsch: Rezidivfreies Überleben*

RIC *englisch: reduced intensity conditioning; deutsch: dosisreduzierte Konditionierung*

sAML *sekundäre AML*

SEER *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

t(8;21) *Translokation zwischen Chromosom 8 und 21*

tAML *therapieassoziierte AML*

TBI *total body irradiation*

TKD *Tyrosinkinasedomäne*

TRM *englisch: therapy related mortality; deutsch: therapiebedingte Mortalität*

WBC *Leukozyten*

WHO *World Health Organization*

ZNS *zentrales Nervensystem*

# 1 Einleitung

## 1.1 Akute Myeloische Leukämie

### 1.1.1 Begriffsbestimmung und Epidemiologie

Die akute myeloische Leukämie (AML) gehört zu den malignen hämatologischen Neoplasien [3]. Durch eine Fehlregulation der Myelopoese kommt es bei der AML zu einer massiven Proliferation von unreifen und funktionslosen Myeloblasten, welche im Verlauf ins periphere Blut (pB) ausgeschwemmt werden können. Die physiologische Blutbildung wird hierdurch verdrängt. [4] Die AML zeigt im höheren Alter einen deutlichen Häufigkeitsgipfel. Während sie bei Kindern ca. 15-20 % der akuten Leukämien ausmacht, beläuft sich die Rate bei Erwachsenen auf 80-90 % [5]. In Deutschland werden durchschnittlich ca. 3,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr gezählt. Im Alter über 70 Jahre zeigt sich eine Zunahme auf über 100 Fälle pro 100.000 Einwohner. [6] Das mediane Erkrankungsalter lag in den Jahren 2011-2013 bei 71 Jahren [7]. Im SEER-Programm der USA wird, bezogen auf die Jahre 2013-2017, über 4,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr berichtet. Bei Erstdiagnose (ED) waren die Patienten/-innen im Median 68 Jahre alt. [8]

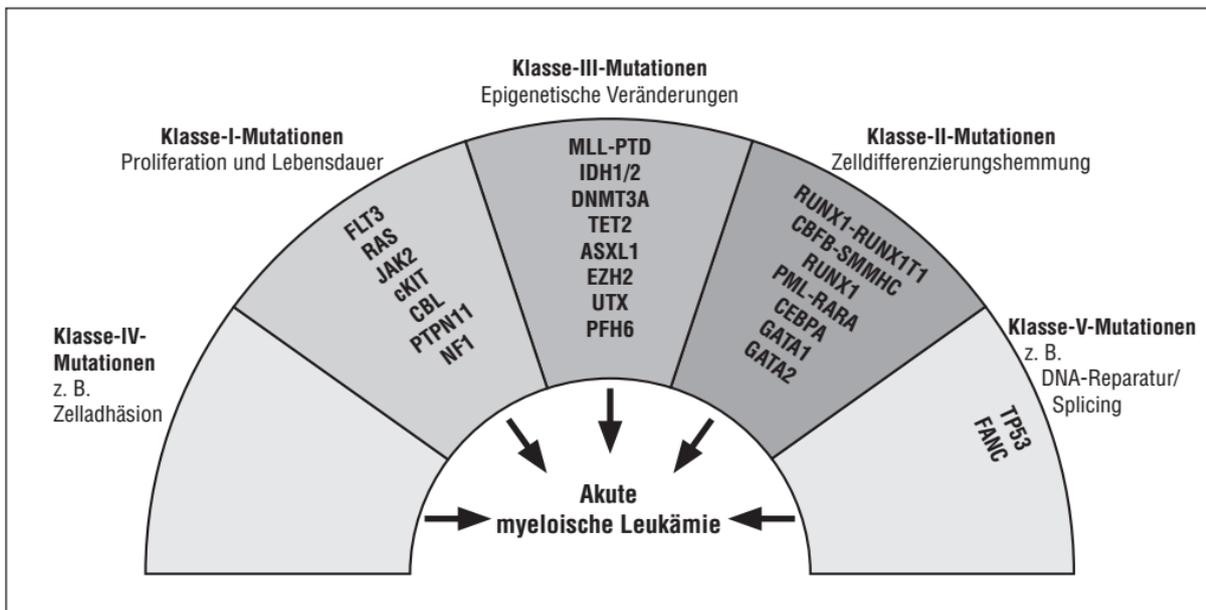
Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen. Nach einem Bericht des Robert Koch Instituts von 2016 traten in Deutschland in den Jahren 2011-2013 im Mittel 1810 Neuerkrankungen bei Frauen und 2140 Neuerkrankungen bei Männern auf. [7]

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung der AML ist ein „mehrstufiger Prozess“ [1], basierend auf genetischen Aberrationen. 2002 wurde von Gilliland und Griffin die Two-Hit-Hypothese vorgestellt [9]: erst das gleichzeitige Auftreten einer Klasse-I- sowie einer Klasse-II-Mutation führe zu einer AML-Erkrankung. Klasse-I-Mutationen bewirken eine Proliferation der Zellen mit erhöhter Lebensdauer, Klasse-II-Mutationen führen zu einer Zelldifferenzierungshemmung. Da neu entdeckte Mutationen mit dem Lauf der Zeit weder der Klasse I noch der Klasse II zugeordnet werden konnten, erweiterte sich die Hypothese. Man geht aktuell davon aus, dass sich die Mutationen, welche die Zelladhäsion, die epigenetischen Veränderungen, die DNA-Reperatur

sowie das Splicing betreffen, synergistisch auf die Entstehung der AML auswirken. [1, 10, 11] Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der für die Pathogenese der AML verantwortlichen molekulargenetischen Veränderungen.

Abbildung 1: Genetische Aberrationen bei AML [1]

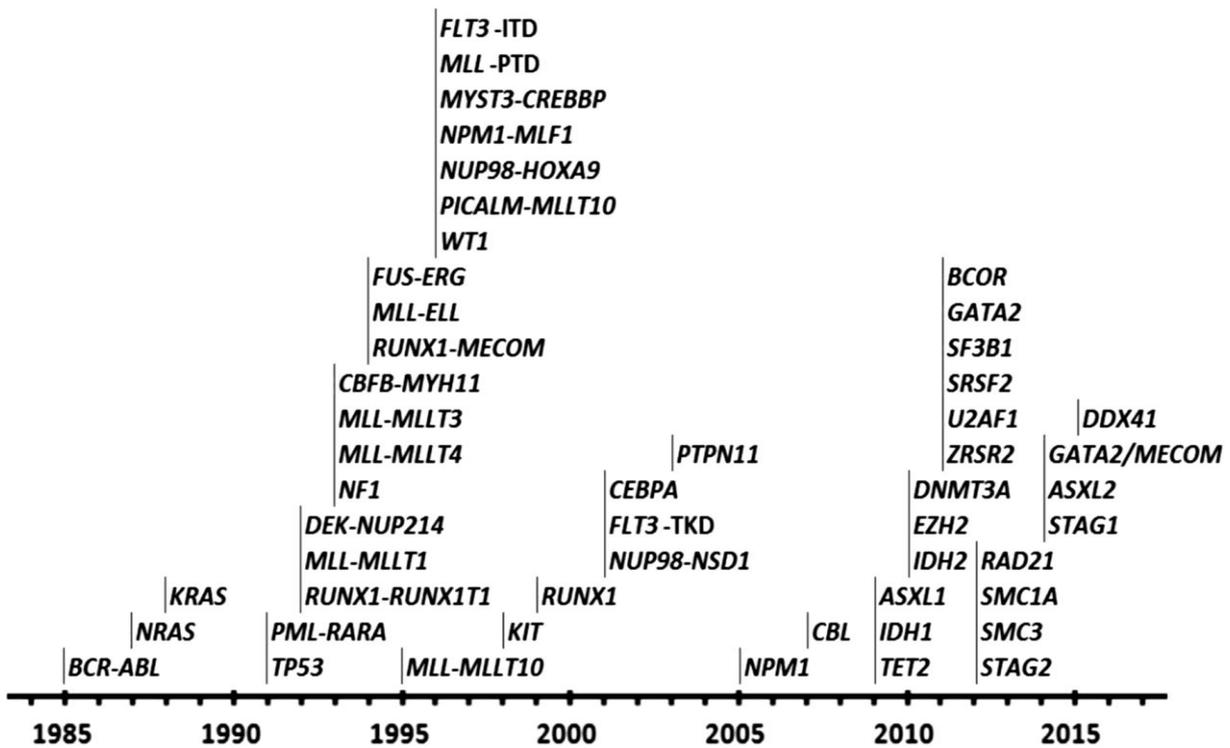


### 1.1.3 Zytogenetik und Molekulargenetik

Es gibt > 200 strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen (balancierte und unbalancierte Translokationen, Insertionen, Inversionen, Deletionen, Monosomien, Trisomien u.a.) welche bei AML wiederkehrend vorkommen [12]. In etwa 55 % der AMLs können  $\geq 1$  zytogenetische Aberration diagnostiziert werden [13]. Bei  $\geq 3$  nicht miteinander verwandten Veränderungen spricht man von einem „komplex aberranten Karyotyp“, welcher bei 10-14 % aller AMLs zu finden ist [14]. Liegt keine zytogenetische Aberration vor, spricht man von einer AML mit normalem Karyotyp (CN-AML).

Die Zytogenetik hat eine wesentliche prognostische Aussagekraft [15] und galt lange Zeit als bester prognostischer Prädiktor, bis durch die molekulargenetische Diagnostik zahlreiche wiederkehrende Genmutationen bei AML beschrieben und untersucht werden konnten (Abbildung 2) [16].

Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der Entdeckung der genetischen Aberrationen bei AML [17]



Die am häufigsten vorkommenden Mutationen bei AML sind *NPM1* und *FLT3-ITD* [18, 19]. *NPM1*-Mutationen treten bei 25-35 % der AMLs auf, innerhalb der CN-AMLs sogar bis zu 45-64 %. *FLT3-ITD*-Mutationen können bei etwa 20 % aller AMLs detektiert werden, innerhalb der CN-AMLs bis zu 28-34 % [20].

Die AML ist eine genetisch heterogene Erkrankung [17, 21, 22]. Bei Patienten werden im Durchschnitt 5 rekurrente genetische Aberrationen nachgewiesen [21]. Insgesamt können verschiedene molekulare Subgruppen gebildet werden, die für die Klassifikation und Prognose der AML ausschlaggebend sind [17, 23, 24].

#### 1.1.4 Klassifikation

Lange war es üblich die AMLs nach zytomorphologischen Kriterien und zytochemischen Reaktionen der myeloischen Blasten einzuteilen. 1976 wurde hierzu die erste FAB-Klassifikation veröffentlicht [25]. Im Lauf der Zeit konnten durch Verbesserung der wissenschaftlichen

Methoden, durch Einführung der Immunphänotypisierung sowie dem Elektronenmikroskop weitere FAB-Gruppen ergänzt werden (Tabelle 1) [26-28].

Tabelle 1: FAB-Klassifikation der AML [29]

FAB-Klassifikation	AML-Subtyp
FAB M0	Akute myeloische Leukämie (Myeloblastenleukämie) mit minimaler Differenzierung
FAB M1	Akute myeloische Leukämie (Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung)
FAB M2	Akute myeloische Leukämie (Myeloblastenleukämie mit Ausreifung)
FAB M3	Akute Promyelozytenleukämie (APL) mit starker Granulation
FAB M3v	APL-Variante (mikrogranulär)
FAB M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
FAB M4Eo	Akute myelomonoblastäre Leukämie mit eosinophilen Granulozyten
FAB M5	Akute monozytäre Leukämie (Monoblastenleukämie)
FAB M6	Akute Erythro-Leukämie (Erythroblastenleukämie)
FAB M7	Akute megakaryozytäre Leukämie (Megakaryoblastenleukämie)

Im klinischen Alltag wird die FAB-Einteilung noch häufig genutzt [1], bezüglich der prognostischen Aussagekraft konnte die FAB-Klassifikation jedoch nicht überzeugen [30]. Harris et al. stellte 1999 eine von Expertengruppen der WHO überarbeitete Klassifikation der hämatologischen sowie lymphatischen Neoplasien vor [31]. Diese WHO-Klassifikation wurde zuletzt 2016 aktualisiert. Sie basiert auf zyto- und molekulargenetischen Charakteristika. Die ursprüngliche FAB-Klassifikation findet darin nur noch bei AMLs Anwendung, welche durch zyto- oder molekulargenetische Eigenschaften ansonsten nicht klassifiziert werden können (AML-NOS) (Tabelle 2). [32]

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der AML [33]

AML und verwandte Neoplasien
<b>AML mit rekurrenter genetischer Anomalie</b>
AML mit t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL mit <i>PML-RARA</i>
AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i>
AML mit t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML mit inv(3)(q21.3;q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2-MECOM</i>
AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
Provisorische Entität: AML mit <i>BCR-ABL1</i>
AML mit mutiertem <i>NPM1</i>

AML mit biallelischer Mutation von <i>CEBPA</i>
Provisorische Entität: AML mit mutiertem <i>RUNX1</i>
<b>AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen</b>
<b>Therapie-assoziierte myeloische Neoplasie</b>
<b>AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)</b>
AML mit minimaler Differenzierung (analog FAB M0)
AML ohne Ausreifung (analog FAB M1)
AML mit Ausreifung (analog FAB M2)
Akute myelomonozytäre Leukämie (analog FAB M4)
Akute monoblastäre/monozytäre Leukämie (analog FAB M5a-b)
Reine Erythroleukämie (analog FAB M6)
Akute Megakaryoblastäre Leukämie (analog FAB M7)
Akute Basophilen-Leukämie
Akute Panmyelose mit Myelofibrose
<b>Myeloisches Sarkom</b>
<b>Myeloische Down-Syndrom-assoziierte Proliferation</b>
Transient abnorme Myelopoese (TAM)
Myeloische Leukämie mit Down Syndrom

### 1.1.5 Extramedulläre AML – die direkte Organmanifestation

Solide leukämische, extramedulläre (EM) oder im Knochen vorkommende Tumorformen werden als Chlorome (Synonym: Chlorosarkome) bezeichnet [34-36]. Chlorome wurden von Burns [37] im Jahr 1811 zum ersten Mal beschrieben und aufgrund ihrer grünlichen Farbe (chloros = griechisch für grün) nach Anfärbung mit Myeloperoxidase ab 1853 als „Chlorome“ bezeichnet [38].

Bei der AML bestehen Chlorome aus unreifen myeloischen Zellen [39, 40]. Sie können zusammen mit einem Knochenmarkbefall oder auch isoliert auftreten [35, 41]. Treten sie isoliert auf, werden sie auch als Myelosarkome (Synonym: granulozytäres Sarkom) bezeichnet [1]. Es wird eine Inzidenz von 2,5-9,1 % [41], bei Kindern sogar bis zu 40 % der AMLs beschrieben [35]. Die Inzidenz isolierter Myelosarkome ist deutlich seltener und beläuft sich auf deutlich weniger als 1 % aller AMLs. [1]

Alle Organe können betroffen sein. Eine Manifestation in Haut- und Weichgewebe, Knochen- und Periostgewebe sowie Lymphknoten ist jedoch am häufigsten. [35, 41] Durch eine Infiltration von Organen kann eine EM-Manifestation auch zu Organvergrößerungen (Hepatomegalie, Splenomegalie), zu Knochenschmerzen oder zu einer für die AML typischen Gingivahyperplasie führen [42, 43]. Auch das zentrale Nervensystem (ZNS) kann betroffen sein. Hier unterscheidet man einen intrazerebralen Befall von einer Infiltration der Meningen, einer sogenannten

Meningeosis leucaemica (ML), bei welcher leukämische Blasten im Liquorraum nachweisbar sind. [44, 45]

Verschiedene zytogenetische Aberrationen wie beispielsweise t(8;21) oder inv(16) werden als Risikofaktoren für EM-AML diskutiert [41, 46, 47], zudem wird über ein erhöhtes Risiko bei Vorliegen eines KMT2A-Rearrangements diskutiert [48-50]. Auch bei myelomonozytär oder monozytär differenzierter AML (FAB M4 und M5) wird ein häufigeres Auftreten einer kutanen Manifestation bzw. einer ML beschrieben [6, 35, 36, 47, 51, 52].

Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass Chemokinrezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle eine wichtige Rolle dabei spielen, wenn leukämische Zellen sich in Gewebe ansiedeln und proliferieren. Diskutiert wird hierbei ein erhöhtes Risiko, wenn leukämische Zellen das neurale Zelladhäsionsmolekül 1 (CD56) und T-Zell-Antigene (CD2, CD3, CD4 und CD7) exprimieren [41, 53-55].

Bei Auftreten einer EM-AML wird insgesamt von einer schlechten Prognose der Leukämie ausgegangen [41, 56].

## 1.2 Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

### 1.2.1 Grundlagen zur alloHSZT

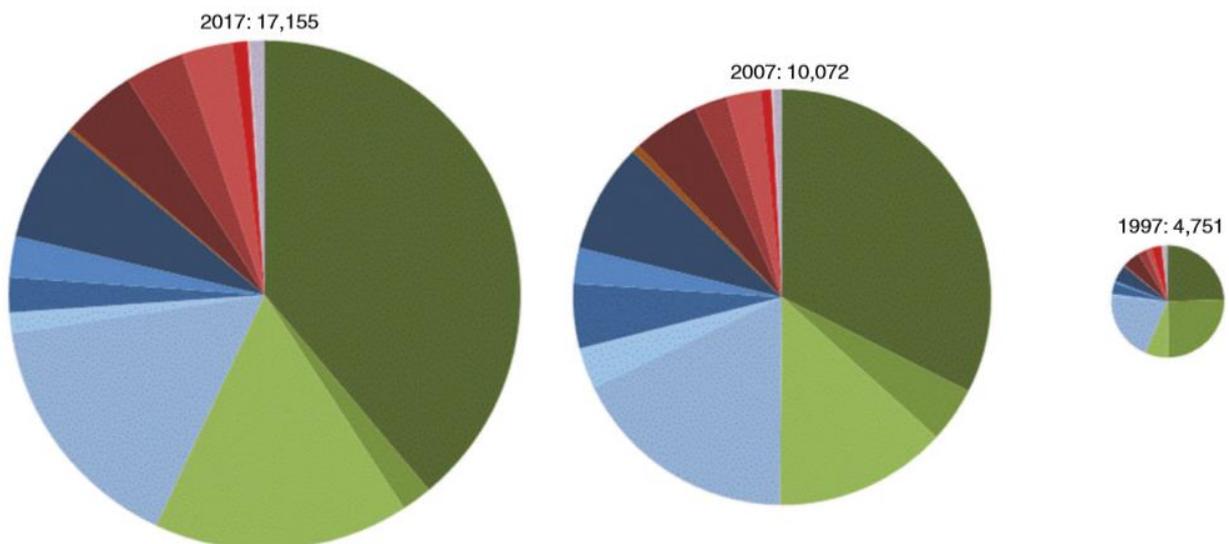
Bei einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) werden hämatopoetische Stammzellen eines Spenders auf einen Empfänger übertragen. Anders als bei der autologen HSZT (autoHSZT), bei welcher der Spender gleich dem Empfänger ist, ist der Spender bei der allogenen HSZT (alloHSZT) eine genetisch differierende Person. Gewonnen werden die Zellen entweder aus dem Knochenmark (KM) oder dem pB. Die ersten erfolgreichen alloHSZTs wurden im Jahr 1968 bei drei Patienten mit Immundefizit in den USA durchgeführt [57]. 1979 folgte die erste erfolgreiche alloHSZT bei Leukämie [57].

Ziel der alloHSZT ist es, das „kranke“ blutbildende System des Patienten durch ein intaktes Hämatopoesesystem zu ersetzen. Durch die T-Lymphozyten des Spenders soll zusätzlich ein die Entwicklung eines Graft-versus-Leukemia-(GvL)-Effekts induziert werden. [58]

In der klinischen Praxis kommt bei Erwachsenen die alloHSZT vor allem bei akuten Leukämien, bei myelodysplastischen Syndromen, bei myeloproliferativen Neoplasien, bei reifen B- und T-Zell-Neoplasien sowie bei hämatopoetischer Insuffizienz nicht-maligner Genese zum Einsatz [59].

Die AML ist hierbei die häufigste Indikation für eine alloHSZT, wobei ihr prozentualer Anteil bezüglich aller durchgeführten alloHSZTs die letzten Jahre deutlich zugenommen hat (Abbildung 3) [24, 60, 61].

Abbildung 3: Übersicht über die Entwicklung der Indikationen zur alloHSZT in Europa zwischen den Jahren 1997, 2007 und 2017 in prozentualen Anteilen [61]



	Proportion of allogeneic HCT over time		
	2017	2007	1997
Acute myeloid leukemia	38.9	32.5	24.5
Chronic myeloid leukemia	2.0	4.3	25.3
Myeloproliferative disorders	16.1	13.4	6.8
Acute lymphatic leukemia	15.6	17.7	20.0
Chronic lymphocytic leukemia	1.3	3.2	0.7
Plasma cell disorder	2.2	5.0	3.2
Hodgkin lymphoma	2.6	2.8	0.7
Non hodgkin lymphoma	7.4	8.5	4.8
Other solid tumor	0.2	0.6	0.3
Bone marrow failure	4.7	5.2	5.0
Hemoglobinopathies	3.7	2.5	2.6
Primary immune disorders	3.2	2.7	1.7
Inherited disorders of metabolism	0.9	0.8	2.8
Auto immune disorders	0.1	0.1	0.1
Others	0.9	0.7	1.6
	100	100	100

### 1.2.2 Die alloHSZT im Therapieverlauf bei AML

Gemäß den Therapieempfehlungen bei AML kommt die alloHSZT entweder als Konsolidierungs- oder als Salvage-Therapie zum Einsatz [24].

Zum Erhalt einer CR profitieren vor allem Patienten mit ungünstigem zyto- und molekulargenetischem Risikoprofil von einer alloHSZT. Bei intermediärem zyto- und molekulargenetischen Risikoprofil ist die alloHSZT neben der Chemotherapie eine mögliche Option. Allgemein wird eine alloHSZT bei einem Rezidivrisiko von > 35-40% empfohlen. An erster Stelle steht jedoch stets eine Risiko-Nutzen-Abwägung, bei welcher die Mortalität gegenüber der Rezidivrisikoreduktion bedacht werden soll. Vor allem bei älteren Patienten müssen die Komorbiditäten berücksichtigt und gegebenenfalls die Indikation zur alloHSZT streng gestellt werden. Keine Indikation zur alloHSZT besteht bei Patienten mit günstigem zyto- und molekulargenetischem Risikoprofil. Hier wird eine Chemotherapie als Konsolidierungstherapie empfohlen. [24]

Patienten mit primär refraktärer oder rezidivierter AML können von der alloHSZT als Salvage-Therapie profitieren. Generell ist für primär refraktäre Patienten die alloHSZT die einzige kurative Therapiemöglichkeit. [24, 62]

### 1.2.3 Grundlagen zur Konditionierung und zur RIC-Konditionierung

Die der eigentlichen Transplantation vorgeschaltete Therapiephase wird Konditionierung genannt. Mittels Chemotherapie oder Ganzkörperbestrahlung (mit/ohne Chemotherapie) wird eine weitgehende Zerstörung der „kranken“ hämatopoetischen Stammzelle angestrebt. Gleichzeitig wird eine Immunsuppression des Patienten induziert, welche das Anwachsen des Transplantates ermöglichen soll. [63] Bacigalupo et al. beschreibt 3 Formen der Konditionierung: die myeloablative, die nicht-myeloablative sowie die dosisreduzierte Konditionierung (RIC) [64]. Eine myeloablative Konditionierung verursacht eine nahezu irreversible Panzytopenie, sodass eine Stammzellsupport notwendig ist. Bei der nicht-myeloablativen Konditionierung kommt es aufgrund der weniger ausgeprägten Hämatotoxizität zu einer kürzer anhaltenden Zytopenie. Da in diesem Fall eine autologe hämatopoetische Rekonstitution möglich ist, ist theoretisch kein Stammzellsupport notwendig. Weist ein Konditionierungsregime zwar eine deutlich geringere Toxizität bzw. Intensität ( $\leq 30\%$ ) als ein myeloablative Regime auf, verursacht aber dennoch eine ausgeprägte und anhaltende Panzytopenie, sodass ein Stammzellsupport notwendig ist, spricht man von einer RIC-Konditionierung. [64]

Die RIC-Konditionierung wurde für Patienten entwickelt, bei welchen eine myeloablative Konditionierung aufgrund ihres höheren Alters, ihrer Komorbiditäten oder ihrer Vor-Therapie

kontraindiziert ist [65-67]. In den letzten Jahren wurden viele unterschiedliche RIC-Konditionierungsregime entwickelt und in Studien erprobt. Die eingesetzten Zytostatika sowie die Dosierungen sind sehr variabel. [68] Die klinischen Ergebnisse der RIC-Konditionierungen verglichen mit den myeloablativen Konditionierungen zeigen eine geringere transplantationsbedingte Mortalität (TRM), eine geringere Toxizität sowie eine geringere Inzidenz und Schwere der akuten Graft-versus-Host-Disease (aGvHD). Allerdings ist eine erhöhte Rezidivrate zu beobachten. Das Gesamtüberleben ist in beiden Therapiegruppen ähnlich. [69-72]

#### 1.2.4 Die sequentielle Therapie: FLAMSA-RIC-Konditionierung

Das FLAMSA-RIC-Protokoll wurde 1999 im Universitätsklinikum Großhadern für Patienten mit Hochrisiko-AML und -MDS entwickelt [73]. Damals konnte für Risikopatienten aufgrund der häufigen Rezidive und Komplikationen nach bisher durchgeführten Transplantationsregimen nur eine sehr schlechte Prognose aufgezeichnet werden. Ziel war nun, mittels Kombination der Vorteile einer intensiven Chemotherapie mit einer RIC-Konditionierung ein ausreichend antileukämisches und immunsuppressives, aber vor allem auch gut verträgliches Therapieregime für diese Patientengruppe zu etablieren, das ausreichend Zeit schafft, um die Entwicklung eines GvL-Effekts zu erreichen, der gegebenenfalls durch die Gabe von Spenderlymphozyten verstärkt werden kann. [74, 75]

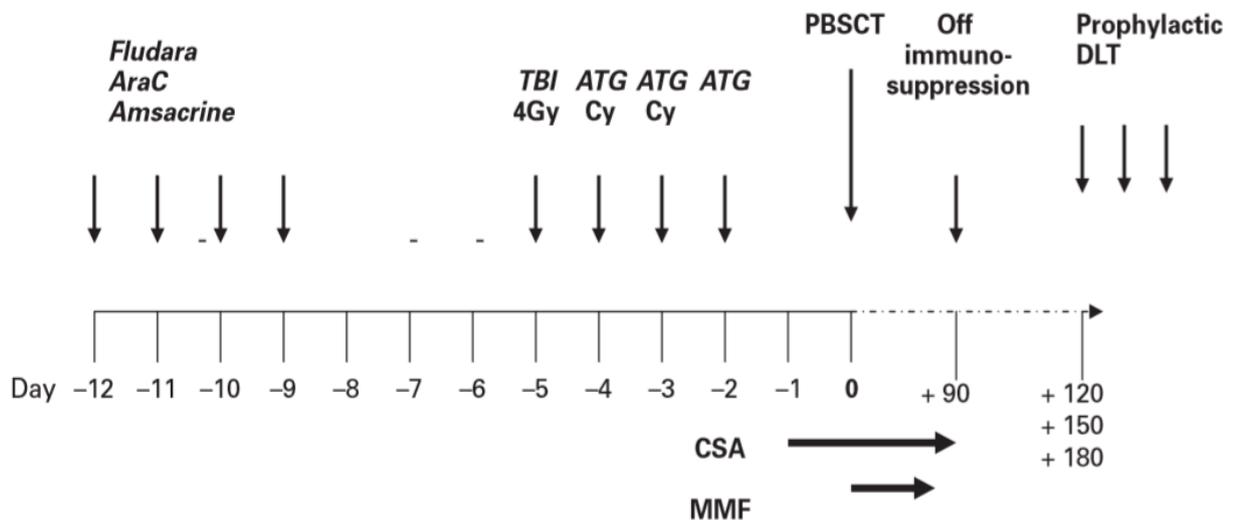
Zur Zytoreduktion erhalten die Patienten von Tag -12 bis -9 vor alloHSZT eine kurze intensive Chemotherapie mit **Fludarabin** 30 mg/m<sup>2</sup>, **Cytosin-Arabinosid** 2 g/m<sup>2</sup> und **Amsacrin** 100 mg/m<sup>2</sup> (**FLAMSA**). Die Auswahl der Zytostatika erfolgte auf der Grundlage von bereits erzielten Erfolgen bei Hochrisiko-AML. Nach einer anschließenden 3-tägigen Therapiepause, in welcher sich vor allem die Mukosa des Intestinaltrakts kurzzeitig erholen kann, beginnt die eigentliche Konditionierungsphase. Diese macht in Folge einen Stammzellsupport zum Wiederaufbau der Hämatopoese notwendig. Die Patienten erhalten hierfür in dosisreduzierter Ausführung (RIC = reduced intensity conditioning) an Tag -5 eine Ganzkörperbestrahlung mit 4 Gy (TBI). Besteht eine Kontraindikation für eine Ganzkörperbestrahlung, kann stattdessen intravenöses Busulfan (Bu) (8 x 0,8 mg/kg) verabreicht werden. Zur Immunsuppression und damit zur Reduzierung von Komplikationen erhalten die Patienten Cyclophosphamid (Cy) (40 mg/kg bei HLA-identischen Geschwisterspendern, 60 mg/kg bei nicht verwandten Spendern oder nicht vollständig HLA-übereinstimmenden Spendern) an Tagen -4 bis -3, in den Tagen -4 bis -2 Antithymozytenglobulin

(ATG) (10 mg/kg bei HLA-identischen Geschwisterspendern, 20 mg/kg bei nicht verwandten Spendern oder nicht vollständig HLA-übereinstimmenden Spendern) sowie ab Tag -1 Ciclosporin A (CsA) und ab Tag 0 Mycophenolatmofetil (MMF). Die immunsuppressive Therapie kann im weiteren Verlauf nach alloHSZT schrittweise reduziert und, wenn keine Graft-versus-Host-Disease (GvHD) besteht, ab Tag +90 bis +100 abgesetzt werden.

Um den GvL-Effekt zu unterstützen und somit eine bessere Krankheitskontrolle zu erhalten, kann im Rahmen des sequentiellen Konzeptes 4 Wochen nach Beendigung der Immunsuppression eine prophylaktische Therapie mit Spenderlymphozyten (DLI) eingesetzt werden. Hierfür werden anhand eines eskalierenden Dosierungsschemas mit steigender Zellzahl der zu transfundierenden Spenderlymphozyten diese in 3 Einzelgaben in einem Abstand von 4-6 Wochen dem Patienten verabreicht. Kontraindikationen wie akute Infektionen, Abhängigkeit von medikamentöser Immunsuppression, stattgehabte akute aGvHD höheren Grades oder Zeichen einer GvHD müssen zuvor ausgeschlossen werden. [74-76]

Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung des Ablaufs der FLAMSA-RIC-Konditionierung.

Abbildung 4: Schematische Darstellung des FLAMSA RIC-Regimes [2]



### 1.2.5 Komplikationen der alloHSZT

Nach alloHSZT können unterschiedliche Komplikationen auftreten. Vor allem durch die immunologische Reaktion von T-Zellen des Empfängers kann es zu einer Abstoßung des Transplantats („graft failure“) kommen [77].

Von einem primärem Transplantatversagen spricht man, wenn kein Spenderchimärismus ausgebildet wird und das Engraftment, d.h. das Anwachsen des Transplantats, innerhalb der ersten 28 Tage nach alloHSZT bei gleichzeitig hypozellulärem KM ausbleibt. Bei erfolgreichem Engraftment hingegen kann an mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach alloHSZT eine absolute Neutrophilenzahl  $> 500/\mu\text{l}$  (Neutrophilen-Engraftment) sowie eine absolute Thrombozytenzahl von  $> 20.000/\mu\text{l}$  (Thrombozyten-Engraftment) nachgewiesen werden.

Beim sekundären Transplantatversagen kann es zu einem Verlust des sich anfänglich entwickelten Spenderchimärismus kommen. An mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen kann ein Abfall der absoluten Neutrophilenzahl auf  $< 500/\mu\text{l}$  bzw. ein Abfall der absoluten Thrombozytenzahl auf  $< 20.000/\mu\text{l}$  gemessen werden. Wiederum liegt ein hypo- oder azelluläres KM vor. [1, 77-79]

Nicht-identische Major-Histokompatibilitätsantigene, also differierende HLA-Antigene von Spender und Empfänger, aber auch Disparitäten von Minor-Histokompatibilitätsantigenen, polymorphe Peptide auf HLA-Antigenen, sind in der Pathogenese einer GvHD entscheidend. T-Zellen des Spenders reagieren hierbei gegen Antigene des Empfängers [80-83]. Man unterscheidet die aGvHD von der cGvHD (chronische GvHD). Nach historischer Beschreibung entwickelt sich Erstere bis zum Tag +100 nach alloHSZT, während die cGvHD erst ab dem Tag +100 nach alloHSZT auftritt. Mittlerweile weiß man, dass die cGvHD auch früher auftreten kann und dass sogenannte „späte aGvHDs“ auch nach Tag +100 nach alloHSZT vorkommen. Auch überlappende Formen treten auf. Die cGvHD kann sich primär oder auch sekundär aus einer vorangehenden aGvHD entwickeln. [84, 85]

Die aGvHD ist eine akut entzündliche Form. Vor allem Haut, Gastrointestinaltrakt und Leber sind von ihr betroffen. [86] Glucksberg et al. hat 1974 eine Einteilung der aGvHD in unterschiedliche Stadien vorgenommen, abhängig vom Allgemeinzustand und Ausmaß der Organbeteiligung (Anteil der betroffenen Hautareale an der gesamten Körperoberfläche, Höhe des Serumbilirubin, Menge der Diarrhöe) (Tabelle 3) [87]. In der Klinik wird häufig die darauf aufbauende Graduierung der aGvHD verwendet, welche von der „Consensus Conference on Acute GvHD Grading 1994“ vorgeschlagen wurde (Tabelle 4) [88].

Die cGvHD ist hingegen eine Multisystemerkrankung und hat sowohl entzündliche, als auch fibrotische Komponenten. Die Klinik und Histologie kann zwischen betroffenen Patienten, aber auch beim einzelnen Patienten während des Krankheitsverlaufs stark differieren. Bei 50 % der Patienten sind  $\geq 3$  Organe involviert. [84] Typische Erscheinungsformen sind epidermale Hypertrophien, Hyperkeratosen sowie lichenoide und sklerodermiforme Veränderungen der Haut

und Schleimhaut [1, 63]. Weitere Beispiele sind dystrophische Veränderungen an Nägeln und Körperbehaarung, Trockenheitsgefühl und entzündliche Reaktionen der Augen, eine Zerstörung der kleinen Atemwege durch eine Bronchiolitis obliterans, unterschiedliche gastrointestinale Beschwerden wie beispielsweise Strikturen und Stenosen des Ösophagus oder eine exokrine pankreatische Insuffizienz, Beschwerden an Muskeln, Faszien und Gelenken bis hin zu Gelenkversteifung und Kontrakturen durch Sklerosen. [89] Eingeteilt wird die cGvHD – zwischenzeitlich nach der neueren NIH-Klassifikation – anhand der Anzahl und Schwere der betroffenen Organsysteme in milde, moderate und schwere cGvHD [90]. Ursprünglich erfolgte eine Gradeinteilung der cGvHD in „limitiert“ und „extensiv“. Bei der limitierten cGvHD sind Haut und Schleimhaut nur an begrenzten Stellen betroffen, die Leber ist möglicherweise nur leicht affiziert. Bei der extensiven cGvHD sind weitere innere Organe erkrankt und der Befall der Haut ist nicht mehr nur begrenzt. [63, 91]

Tabelle 3: Stadien der aGvHD, nach Glucksberg et al. [87]

Stadium	Haut (Exanthem)	Leber (Bilirubin)	Darm (Diarrhöen)	Allgemeinzustand
1	< 25 % KOF	2-3 mg/dl	0,5-1,0 l	Normal
2	25-50 % KOF	3,1-6 mg/dl	1,0-1,5 l	Leichte Einschränkung
3	Generalisiertes Exanthem	6,1-15 mg/dl	> 1,5 l	Mäßige Einschränkung
4	Generalisiertes Exanthem mit Blasenbildung, Desquamation	> 15 mg/dl	Zusätzlich Koliken mit/ohne Ileus oder Blutungen	Schwere Einschränkung

KOF Körperoberfläche

Tabelle 4: Graduierung der aGvHD, nach Przepiorka et al. [88]

Grad	Haut	Leber	Darm
I	Stadium 1-2	0	0
II	Stadium 3 oder	Stadium 1 oder	Stadium 1
III	-	Stadium 1-3 oder	Stadium 2-4
IV	Stadium 4 oder	Stadium 4 oder	Stadium 4 mit Ileus

Sowohl durch die Grunderkrankung als auch in Folge der immunsuppressiven Therapie besteht nach alloHSZT eine prolongierte Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten [79], welche für die Morbidität und Mortalität nach alloHSZT eine bedeutende Rolle spielen [92]. Auch therapieassoziierte Toxizitäten gehören zu den Komplikationen nach alloHSZT. Hierzu zählen an erster Stelle akute und chronische Lungenschäden, die thrombotisch mikroangiopathische

Anämie sowie die venöse okklusive Leberkrankheit. [93] Des Weiteren treten unterschiedliche Langzeitschäden an sämtlichen Organsystemen auf, unter anderem in Form von sekundären Malignomen [79].

Die TRM ist definiert als Mortalität nach Transplantation aufgrund jeglicher Ursache außer Rezidiv oder Progression der Grunderkrankung [94]. Zu den wichtigsten Todesursachen nach alloHSZT zählen vor allem Infektionen, GvHD sowie Toxizitätsschäden an Organen. Bei der AML beläuft sich die TRM auf in etwa 15-50 % [95]. Durch einen besseren Umgang mit dem Infektions- und GvHD-Risiko, durch verbesserte Therapiemöglichkeiten, durch häufigere Transplantationen von peripheren hämatopoetischen Stammzellen, wodurch sich die Immunabwehr rascher erholen kann, sowie durch die Möglichkeit der Anwendung schonender RIC-Regime konnte die TRM-Rate in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden [24, 65, 96].

### 1.3 Das AML-Rezidiv nach alloHSZT

#### 1.3.1 Definition und Diagnostik

Um ein mögliches Rezidiv frühzeitig zu entdecken, soll nach alloHSZT eine regelmäßige Nachsorge der Patienten stattfinden. Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv, oder bei auffälligem Blutbild ist eine KM Untersuchung indiziert. [6] Ein hämatologisches Rezidiv besteht, wenn nach Remission im KM  $\geq 5\%$  Blasten auftreten, Blasten im pB nachgewiesen werden können oder wenn sich eine EM-Manifestation der AML entwickelt [24]. Gemäß dieser Definition können bei Patienten in hämatologischer CR immer noch bis zu  $10^{10}$  leukämische Zellen im KM verborgen sein [97]. Mittels Monitoring der minimalen Resterkrankung (MRD), einer Methode, welche zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist es möglich, eine auch geringere Tumorlast quantitativ zu bestimmen [98-102]. Hierdurch können Rezidive bereits in einem sehr frühen Stadium als sogenanntes molekulares Rezidiv mit positiver MRD diagnostiziert werden [24, 103, 104].

Nach alloHSZT wird bei AML von einer Rezidivrate zwischen 19,4-38,5 % berichtet [54, 105-107]. Wie bereits unter Punkt 1.2.3 erwähnt, ist nach RIC-Konditionierung aufgrund der geringeren antileukämischen Dosis der Konditionierungsbehandlung die Rezidivrate möglicherweise höher (29,4-50 %) [65, 108-110].

### 1.3.2 Leukämieassoziierte Risikofaktoren

In der Literatur werden einige Risikofaktoren für Rezidive nach alloHSZT beschrieben [111]. Großen Stellenwert hat hierbei das zyto- und molekulargenetische Risikoprofil [54, 112-114]. Grimwade et al. veröffentlichte 2010 die Medical Research Council (MRC)-Klassifikation, in welcher die zytogenetischen Aberrationen bezüglich ihrer Prognose in 3 Risikogruppen eingeteilt werden (Tabelle 5) [18].

Tabelle 5: Zytogenetische Risikogruppen, nach Grimwade et al. [18]

Prognose	Chromosomenaberration
<b>Günstig</b>	t(15;17)(q22;q21)
	t(8;21)(q22;q22)
	inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)
<b>Intermediär</b>	Entitäten, die weder günstig oder ungünstig sind
<b>Ungünstig</b>	abn(3q) [ausgeschlossen t(3;5)(q21~25;q31~35)]
	inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)
	add(5q), del(5q), -5
	-7, add(7q)/del(7q)
	t(6;11)(q27;q23)
	t(10;11)(p11~13;q23)
	t(11q23) [ausgeschlossen t(9;11)(p21~22;q23) und t(11;19)(q23;p13)]
	t(9;22)(q34;q11)
	-17/abn(17p)
	Komplex (≥ 4 nicht verwandte zytogenetische Veränderungen)

Von der Expertengruppe des European LeukemiaNet (ELN) wurden im selben Jahr erstmals die 4 ELN-Risikogruppen (günstig, intermediär I, intermediär II, ungünstig) vorgestellt, bei welchen neben den zytogenetischen auch die molekulargenetischen Aberrationen berücksichtigt wurden [95]. Diese ursprüngliche Klassifikation wurde im Jahr 2017 aktualisiert. Die Einteilung in 4 Risikogruppen wurde auf 3 Risikogruppen (günstig, intermediär, ungünstig) vereinfacht. (Tabelle 3). [24]

Auch der Remissionstatus bei alloHSZT ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Patienten, welche nicht in CR1 transplantiert wurden, haben hierbei ein deutlich höheres Risiko im weiteren Verlauf ein AML Rezidiv zu entwickeln [54, 106, 112, 113, 115-117].

Tabelle 6: Zyto- und molekulargenetische Risikogruppen gemäß ELN, nach [22]

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
<b>Günstig</b>	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>niedrig;a</sup> Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i>
<b>Intermediär</b>	Mutiertes <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>hoch;a</sup> (normaler Karyotyp) Wildtyp- <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) oder mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>niedrig;a</sup> (mit oder ohne ungünstige genetische Aberrationen) t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i> <sup>b</sup> Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
<b>Ungünstig</b>	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> -Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2, MECOM (EVI1)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) Komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen <sup>c</sup> ) Monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration [außer CBF-AML]) Wildtyp- <i>NPM1</i> mit <i>FLT3-ITD</i> <sup>hoch;a</sup> Mutiertes <i>RUNX1</i> <sup>d</sup> Mutiertes <i>ASXL1</i> <sup>d</sup> Mutiertes <i>TP53</i>

Erklärung zu Tabelle 6:

- FLT3-ITD*<sup>niedrig</sup> = Mutanten-Wildtyp-Allel-Quotient < 0,5; *FLT3-ITD*<sup>hoch</sup> = Mutanten-Wildtyp-Allel-Quotient ≥ 0,5. Bestimmung über semiquantitative Messung des *FLT3-ITD*-Allel-Quotienten mittels DNA-Fragment-Analyse als Quotient der „area under curve“ für *FLT3-ITD* dividiert durch die „area under curve“ für *FLT3*-Wildtyp
- In Anwesenheit seltener als ungünstig eingestufte Aberrationen „sticht“ t(9;11), das heißt, sie gibt den Ausschlag für eine Einstufung in die intermediäre Risikogruppe
- Nur zutreffend, wenn nicht gleichzeitig eine der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen vorliegt, das heißt t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) oder t(3;3); AML mit *BCR-ABL1*
- Nur als ungünstig einzustufen, wenn keine als günstig eingestufte Aberrationen vorliegen, das heißt in Anwesenheit günstiger Veränderungen geben diese den Ausschlag für eine Einstufung in die günstige Risikogruppe

### 1.3.3 Transplantationsassoziierte Risikofaktoren

Je nachdem, in welcher Intensität die Konditionierung verabreicht wird, ist die Wahrscheinlichkeit, dass leukämische Blasten im Körper des Patienten überleben und nach alloHSZT zu einem Rezidiv führen, gegeben. So besteht, wie bereits in Punkt 1.2.3 und 1.3.1

berichtet, bei RIC-Konditionierung ein erhöhtes Rezidivrisiko [70-72]. Die „Acute Leukemia Working Party“ (ALWP) der „European Society for Blood and Marrow Transplantation“ (EBMT) empfiehlt bei AMLs mit hohem Rezidivrisiko die Verwendung von MAC-Konditionierungsregimes. Wenn eine RIC-Konditionierung in einem solchen Fall erforderlich sein sollte, empfiehlt die ALWP die Durchführung einer Blutstammzelltransplantation, bei welcher im Vergleich zur Knochenmarkstransplantation ein niedrigeres Rezidivrisiko besteht. [111]

Eine GvHD-Prophylaxe mit ATG sollte gemäß ALWP, basierend auf den Ergebnissen von aktuellen Studien, nicht als Risiko für Rezidive betrachtet werden [111].

Patienten, die im Verlauf nach alloHSZT eine aGvHD bzw. cGvHD entwickeln, haben ein geringeres Rezidivrisiko [111, 118, 119]. Die Ursache liegt hierbei im GvL-Effekt, welcher bei bestehender GvHD stärker wirksam sein kann [120-122]. Die Immunantwort der alloreaktiven Spender-T-Zellen folgt bei einer GvHD-Entwicklung sowie beim GvL-Effekt einer gleichen Reaktion.

#### 1.3.4 Das EM-Rezidiv nach alloHSZT

EM-Rezidive treten zusammen mit KM-Rezidiven oder auch isoliert ohne zusätzliches KM-Rezidiv auf (isoEM). Ihre Häufigkeit beläuft sich bei AML nach alloHSZT auf 2,9-15,8 % [35, 41, 54, 105-107, 123-126]. Nach RIC-Konditionierungsregimen wird über EM-Rezidivraten zwischen 3,0-7,3 % berichtet [109, 110, 127, 128]. Die Pathogenese der EM-Rezidive ist noch nicht erforscht. Möglicherweise haben Tumorzellen die Fähigkeit, sich in bestimmte Gewebe zurückzuziehen, in welchen sie vor Chemotherapie und dem reaktiven Immunsystem geschützt sind, können aber dann im weiteren Verlauf der AML proliferieren und für ein Rezidiv verantwortlich werden [35, 41, 110, 129]. Wie bereits in Punkt 1.1.5 ausgeführt, wird die Hypothese diskutiert, dass eine Expression von CD56- und T-Zell-Antigenen auf der Oberfläche der Blasten dies begünstigen könnte [54].

Harris et al. beschreibt in einer Studie von 2013 mehrere Risikofaktoren für EM-Rezidive. Ein höheres Patientenalter bei ED der AML, eine EM-Manifestation vor alloHSZT, eine FAB M4 oder M5, eine Hochrisiko-Zytogenetik, eine fehlende Remission vor alloHSZT und die cGvHD zeigten sich hierbei als Faktoren, welche das EM-Rezidivrisiko signifikant erhöhten [54].

Im Vergleich zu KM-Rezidiven, welche häufig ca. 3-6 Monate nach alloHSZT auftreten, entwickeln sich EM-Rezidive mit ca. 12-17 Monate nach alloHSZT später. Auch sehr späte EM-Rezidive,

welche erst 5-10 Jahre nach alloHSZT auftreten, sind beschrieben. [130] Isolierte EM-Rezidive zeigen ein längeres post-rezidives Überleben als KM-Rezidive [54, 107, 110].

### 1.3.5 Therapie und Prognose des Rezidivs nach alloHSZT

Das Rezidiv der Grunderkrankung nach alloHSZT limitiert die Prognose dieser Patienten maßgeblich. Registeranalysen zeigen, dass bis zu 70 % der Patienten, welche eine alloHSZT erhalten, im weiteren Verlauf rezidivieren können [131]. Die Prognose ist hierbei schlecht: 2 Jahre nach einem Rezidiv leben weniger als 20 % der Patienten. [111] Rezidive sind die häufigste Todesursache nach alloHSZT [132] und der häufigste Grund für ein Therapieversagen [133]. Insgesamt zeigen Patienten mit längerem rezidivfreien Intervall nach alloHSZT ein besseres Outcome. [134-136]

Als Salvage-Therapie kommen bei Rezidivpatienten eine Chemotherapie mit anschließender DLI, eine 2. alloHSZT, eine Behandlung im Rahmen einer Studie oder eine palliative Therapie in Frage [111, 137]. Neue Therapieansätze sind molekularbiologische Medikamente, sogenannte „targeted therapies“ [135]. Ohne aktive Therapie wird ein medianes Überleben von 3-4 Monate beobachtet [138].

## 2 Zielsetzung

Durch die alloHSZT kann das Gesamtüberleben bei AML-Patienten mit Hochrisiko-, rezidivierter oder refraktärer AML deutlich verbessert werden. Rezidive gehören hierbei zu den wichtigsten Ursachen für ein Therapieversagen. Man unterscheidet klassische, medulläre Rezidive von extramedullären, chloromatösen Rezidiven. Letztere sind deutlich seltener und können eigenständig oder zusammen mit einem medullären Rezidiv auftreten.

Primäres Ziel dieser Dissertation ist die retrospektive Evaluation des Rezidivverhaltens von AML-Patienten mit Hochrisiko-AML, rezidivierter oder refraktärer AML bzw. Patienten mit intermediärem zytogenetischen Risikoprofil bei Verwendung des FLAMSA-RIC-Protokolls unter besonderer Berücksichtigung der EM-Erkrankung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der Identifikation von Risikofaktoren, welche das Auftreten von Rezidiven begünstigen.

Im Rahmen der Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Rezidivrate? Wie hoch ist die Rezidivrate für KM- und EM-Rezidive im Einzelnen? Wie hoch ist die kumulative Rezidivinzidenz (CIR) sowohl der Gesamtrezidive, als auch der KM- und EM-Rezidive? Wo manifestiert sich das EM-Rezidiv?
2. Welche Risikofaktoren für das Auftreten von AML-Rezidiven gibt es? Unterscheiden sich die Risikofaktoren zwischen KM- und EM-Rezidiven?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich des Outcomes von KM- und EM-Rezidiven?
4. Welche Faktoren beeinflussen das Gesamtüberleben der Patientenkohorte?

## 3 Patienten und Methodik

### 3.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die Studienkohorte umfasst alle 144 AML-Patienten, welche zwischen 01.01.2006 und 31.12.2010 im Klinikum der Universität München, LMU, Campus Großhadern eine alloHSZT nach dem sequentiellen Konzept unter Verwendung von FLAMSA-RIC erhalten hatten. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Datenauswertung. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der alloHSZT volljährig. Folgende Patientengruppen erhielten eine FLAMSA-RIC-Konditionierung: 1. Patienten mit einer Hochrisiko-AML, d.h. Patienten mit einem der folgenden Risikofaktoren: ungünstiges zyto- oder molekulargenetisches Risiko, verzögerte Blastenclearance nach Induktionschemotherapie, sAML oder tAML und auch Patienten mit refraktärer oder rezidivierter AML-Erkrankung vor alloHSZT. 2. Patienten mit intermediärem zyto- oder molekulargenetischem Risiko, auch wenn sie keinen der weiteren oben genannten Risikofaktoren aufwiesen. Für sie galt der Transplantationswunsch sowie ein passender HLA-identischen Spender als ausschlaggebend. Patienten mit FAB M3 sowie HLA-haploidentische Stammzelltransplantationen (haploHSZT) wurden von der Studie ausgeschlossen.

14/144 (9,7 %) Patienten wurden upfront bei s- bzw. t-AML transplantiert. Die anderen 130/144 (90,3 %) Patienten erhielten nach ED der AML eine intensive Induktionschemotherapie. 54/144 (37,5 %) Patienten wurden innerhalb der AMLCG99 (n = 9) (*NCT00266136*) [139] bzw. AMLCG2008 (n = 45) (*NCT01382147*) [140] Studie therapiert. 15/144 (10,4 %) Patienten wurden analog zu den AMLCG-Studien therapiert. 53/144 (36,8 %) erhielten eine klassische „7+3“-Induktionschemotherapie, hiervon kam jedoch bei 14 Patienten nach einem ersten „7+3“-Induktionschemotherapie-Zyklus als zweiter Zyklus ein HAM-Regime (n = 13) oder ein FLAG-Regime (n=1) zur Anwendung. 3/144 (2,1 %) Patienten wurden analog zu einem ICE-Induktionschemotherapieregime therapiert, ein Patient wurde im zweiten Zyklus analog einem HAM-Regime therapiert. 5/144 (3,5 %) Patienten erhielten andere cytarabinbasierte Induktionschemotherapien.

141/144 (97,9 %) Patienten entwickelten ein Engraftment nach alloHSCT, wobei ein Patient hiervon ein sekundäres Transplantationsversagen erlitt. Ein weiterer Patient entwickelte ein primäres Transplantationsversagen, sodass in der Summe 2/144 (1,4 %) Patienten ein Transplantationsversagen aufzeigten. 2/144 (1,4 %) Patienten verstarben nach alloHSCT in Aplasie aufgrund einer Infektion.

Bei 10/15 (66,7 %) Patienten konnten die EM-Rezidive nach alloHSZT durch eine histologische Untersuchung einer Gewebeprobe bestätigt werden, bei den anderen 5/15 (33,3 %) Patienten wurden die EM-Rezidive anhand ärztlicher körperlicher Untersuchung und mittels Bildgebung diagnostiziert. Bei den ersteren zehn Patienten wurden vier Rezidive zusätzlich mittels PET-CT dargestellt, bei den letzteren fünf Patienten war eine zusätzliche positive PET-CT-Diagnose vorhanden.

Die Datenerhebung erfolgte auf Grundlage einer bereits vorhandenen Datenbank sowie auf gezielter Recherche in Arztbriefen und Krankenakten. Für die Datenerfassung war von den Patienten vor Transplantation ein schriftliches Einverständnis erteilt worden. Beobachtungsendpunkt war der 17.03.2014.

## 3.2 Definitionen

### 3.2.1 Kriterien zur Risikoeinschätzung

Um den Allgemeinzustand vor alloHSZT sowie die Komorbiditäten der Patienten und das Risiko bei alloHSZT einzuordnen, wurden sowohl der ECOG-Score (Klassifikation gemäß den Kriterien von Oken et al. [141]) als auch der HCT-CI-Score (Klassifikation gemäß den Kriterien von Sorrow et al. [142]) verwendet. Bezüglich dem zytogenetischen Risikoprofil wurden die Patienten gemäß der MRC-Klassifikation nach Grimwade et al. [18] eingeteilt.

### 3.2.2 Kriterien zum Therapieansprechen

Die Kriterien zum Therapieansprechen wurden nach Döhner et al. definiert [95]:

- Morphologisch komplette Remission (CR): Blastenanteil im KM < 5 %; Abwesenheit von EM-Manifestationen; keine Blasten bzw. Auerstäbchen im pB; Neutrophile > 1000/ $\mu$ L, Thrombozyten > 100000/ $\mu$ l im pB; keine Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen.
- Morphologisch komplette Remission mit inkompletter Regeneration (CRi): Blastenanteil im KM < 5 %; Abwesenheit von EM-Manifestationen; keine Blasten bzw. Auerstäbchen im pB; Neutrophile < 1000/ $\mu$ L oder Thrombozyten < 100000/ $\mu$ l im pB; keine Abhängigkeit von Erythrozyten-Transfusionen.

- Refraktäre AML: Kein Erreichen einer CR bzw. CRi; persistierender Nachweis der AML im pB und/oder KM.
- Rezidiv: Anstieg des Blastenanteils im KM auf  $\geq 5\%$  oder Blasten im pB; EM-Manifestation der AML.

### 3.2.3 Kriterien zum Krankheitsverlauf und Überleben

Die aGvHD wurde nach den Kriterien der „Consensus Conference on Acute GvHD Grading 1994“ in vier Schweregrade eingeteilt [88], welche auf den Stadien nach Glucksberg et al. [87] basieren. Die Patienten, welche ein Transplantationsversagen entwickelt hatten bzw. nach alloHSCT in Aplasie verstorben sind, wurden bezüglich der Berechnungen, welche die aGvHD betrafen, ausgeschlossen. Für die Gruppierung der Schweregrade wurden Grad 0-I und Grad II-IV zusammengefasst, gemäß vorhandenen Studien in der Literatur [109].

Bezüglich der cGvHD wurde die Einteilung nach Shulman et al. in die Schweregrade „limitiert“ und „extensiv“ verwendet [91]. Alle Patienten, welche bis zum d100 nach alloHSZT verstorben sind, wurden bei den Analysen, welche die cGvHD betrafen, ausgeschlossen.

Ein Follow-up der gesamten Patientenkohorte wurde einmal ab ED der AML bis zum Datum des letzten Kontakts sowie auch ab Datum der alloHSZT bis zum Datum des letzten Kontakts berechnet.

Bezüglich des Verlaufs und des Überlebens der Patienten wurden folgende Kriterien definiert:

- Kumulative Rezidivinzidenz (CIR): Der Zeitraum wird definiert vom Datum der alloHSZT bis zum Rezidiv; Patienten, welche bei Letztkontakt kein Rezidiv entwickelten, werden zum Datum des Letztkontakts zensiert; die nicht rezidivbedingte Mortalität (NRM) gilt als konkurrierendes Ereignis.
- Nicht rezidivbedingte Mortalität (NRM): Der Zeitraum wird definiert vom Datum der alloHSZT bis zum Tod ohne Hinweis auf eine aktive Leukämie als Ursache. Patienten, welche bis zum Letztkontakt kein Rezidiv entwickelt hatten, werden zum Datum des Letztkontakts zensiert; ein Rezidiv gilt als konkurrierendes Ereignis.

- Gesamtüberleben (OS): Umfasst die gesamte Patientenkohorte; gemessen vom Datum der alloHSZT bis zum Todesdatum; Patienten, die bei Letztkontakt noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.
- Rezidiv-freies Überleben (RFS): Umfasst alle Patienten, welche eine CR oder Cri erreicht haben; der Zeitraum wird definiert vom Datum der alloHSZT bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache; Patienten, welche bei Letztkontakt kein Rezidiv entwickelt hatten und nicht gestorben sind, wurden zum Datum des Letztkontakts zensiert.

### 3.3 Datenanalyse und statistische Auswertung

In einem ersten Schritt wurden die Rezidivraten der Gesamtrezidive, der KM-Rezidive und der EM-Rezidive bestimmt. Die CIR der Gesamtrezidive, der KM-Rezidive und der EM-Rezidive wurden in einem weiteren Schritt zusammen mit der NRM mittels des Fine-Gray-Modells berechnet. Anschließend wurden die Organmanifestationen der Chlorome bei ED der AML, im Verlauf vor alloHSZT sowie dann als EM-Rezidive nach alloHSZT deskriptiv erfasst.

Danach wurde der Einfluss möglicher Risikofaktoren hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven bzw. von EM  $\pm$  KM-Rezidiven (EM-Rezidive mit oder ohne KM-Befall) ausgewertet. Hierfür wurden die Gruppen „Patienten mit Rezidiv nach alloHSZT“ und „Patienten ohne Rezidiv nach alloHSZT“ sowie „Patienten mit EM  $\pm$  KM-Rezidiv nach alloHSZT“ und „Patienten mit isoKM-Rezidiv nach alloHSZT“ gebildet. Aufgrund der geringen Fallzahl von insgesamt drei Rezidiven, welche isoliert extramedullär auftraten (isoEM-Rezidive), wurden die isoEM-Rezidive für die statistische Analyse der Gruppe der EM + KM-Rezidive zugeordnet. Mittels univariater binärer logistischer Regressionsanalyse ergab sich für jeden Faktor eine Odds-Ratio (OR), anhand derer das Rezidivrisiko abgeleitet werden konnte.

Das Risiko für GvHD-Patienten ein Rezidiv bzw. ein EM- oder KM-Rezidiv zu entwickeln, wurde wiederum mittels des Fine-Gray-Modells berechnet. Die NRM wurde als konkurrierendes Risiko berücksichtigt. [143]

Das mediane Follow-up wurde mittels der Reverse-Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Mit dem Kaplan-Meier-Verfahren wurden die medianen Überlebenszeiten für das OS sowie auch das RFS angegeben. Mit Hilfe des Log-rank-Tests erfolgte ein Vergleich des OS und des RFS zwischen den beiden Rezidiv-Gruppen „Patienten mit EM  $\pm$  KM-Rezidiv nach alloHSZT“ und „Patienten mit isoKM-Rezidiv nach alloHSZT“.

Schließlich wurde mittels univariater Cox-Regression der Einfluss möglicher Risikofaktoren auf das OS der gesamten Kohorte nach alloHSZT untersucht. Hier wurde für jeden Faktor die Hazard-Ratio (HR) berechnet, mit welcher wiederum die Höhe des möglichen Risikos beschrieben werden konnte.

Die Therapie und der Krankheitsverlauf der EM-Rezidivpatienten wurden deskriptiv analysiert. Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25 und 26) durchgeführt. Für das Fine-Gray-Modell (Berechnung der CIR sowie Berechnung des Einflusses der GvHD auf das Rezidivrisiko) wurde die Statistiksoftware R herangezogen. Es wurde mit dem package „cmprsk“ und der Funktion „cuminc“ gerechnet. Das Signifikanzniveau lag bei allen Tests bei 5%.

## 4 Ergebnisse

Insgesamt waren 144 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon hatten 114/144 (79,2 %) eine Hochrisiko-AML, 30/144 (20,8 %) wurden bei intermediärem zytogenetischen Risikoprofil nach MRC-Klassifikation bei eigenem Wunsch und Vorliegen eines passenden HLA-identischen Spenders transplantiert.

Bezüglich des zytogenetischen Risikos nach MRC-Klassifikation ergab sich folgende Aufteilung:

- 33/139 (23,7 %) Patienten hatten ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil nach MRC-Klassifikation.
- 94/139 (67,6 %) Patienten hatten ein intermediäres zytogenetisches Risikoprofil nach MRC-Klassifikation.
  - 64/139 (46,0 %) der Patienten gehören aufgrund eines weiteren Risikomerkmals (s-, tAML, inadäquate Blastenclearance, rezidierte oder refraktäre AML) in die Hochrisiko-AML-Gruppe.
  - 30/139 (21,6 %) Patienten wurden mit intermediärem zytogenetischen Risikoprofil nach MRC-Klassifikation transplantiert ohne dass ein weiteres Risikomerkmal vorlag. Wie bereits oben beschrieben, bestand bei diesen Patienten bei Vorliegen eines HLA-identischen Spenders und eigenem Wunsch die Indikation zur alloHSZT.
- 12/139 (8,6 %) Patienten hatten ein günstiges zytogenetischen Risikoprofil nach MRC-Klassifikation und wurden aufgrund eines weiteren Risikomerkmals (s-, tAML, inadäquate Blastenclearance, rezidierte oder refraktäre AML) als Hochrisiko-AML transplantiert.

Bezüglich der weiteren Risikomerkmale ergab sich folgende Aufteilung:

- 28/144 (19,4 %) Patienten hatten eine sAML.
- 15/144 (10,4 %) Patienten hatten eine tAML.
- 36/130 (27,7 %) Patienten hatten eine inadäquate Blastenclearance im KM an Tag 16 nach Induktion. Die zur Anwendung gekommenen Induktionsprotokolle wurden unter Punkt 3.1 beschrieben.
- 39/144 (27,1 %) Patienten waren bei alloHSZT im 1. Rezidiv.
- 9/144 (6,3 %) Patienten waren bei alloHSZT im 2. Rezidiv.
- 28/144 (19,4 %) Patienten wiesen bei alloHSZT eine refraktäre AML auf.
- 14/144 (9,7 %) Patienten wurden upfront bei tAML/sAML transplantiert.

Die Patientencharakteristik der untersuchten Kohorte kann in Tabelle 7 eingesehen werden.

Tabelle 7: Patientencharakteristik

	Alle Patienten (n = 144)	Patienten ohne Rezidiv (n = 111)	Patienten mit Rezidiv (n = 33)	isoKM-Rezidive (n = 18)	EM +/- KM-Rezidive (n = 15)
<b>Alter bei ED (Jahre)</b> , n=144 <sup>a</sup> , Median (Spannweite)	48,7 (17,8-69,8)	49,3 (17,8-68,9)	45,2 (21,2-69,8)	45,6 (26,6-69,8)	43,3 (21,2-66,1)
<b>Geschlecht</b> , n=144					
Weiblich	71	55	16	8	8
Männlich	73	56	17	10	7
<b>WBC, x 10<sup>9</sup>/L bei ED</b> , Median (Spannweite), n=96	8,2 (0,2-255,0)	8,4 (0,4-255,0)	5,0 (0,2-252,0)	3,6 (0,2-252,0)	7,4 (1,6-232,0)
<b>Blasten im KM % bei ED</b> , Median (Spannweite), n=91	60 (4-98)	59 (4-98)	60 (8-93)	44 (8-93)	65 (30-84)
<b>Blasten in pB % bei ED</b> , Median (Spannweite), n=57	29 (0-96)	31 (0-91)	27 (0-96)	31 (1-96)	18 (0-34)
<b>Typ der AML</b> , n=144					
<i>de novo</i> AML	101	79	22	10	12
sAML	28	19	9	8	1
tAML	15	13	2	0	2
<b>FAB Subtyp</b> , n=123	123	95	28	15	13
M0	7	4	3	2	1
M1	28	22	6	3	3
M2	44	35	9	5	4
M4	30	23	7	4	3
M5	10	8	2	0	2
M6	3	2	1	1	0
M7	1	1	0	0	0
<b>Karyotyp</b> , n=141					
CN-AML	73	62	11	6	5
CA-AML	68	46	22	12	10
<b>Mutationen</b> , alle Patienten					
<i>NPM1</i> , n=110	38	33	5	2	3
<i>FLT3</i> -ITD, n=114	31	25	6	3	3
<i>FLT3</i> -TKD, n=64	6	4	2	2	0
<i>MLL</i> -PTD, n=98	10	10	0	0	0
<b>Mutationen</b> , nur CN-AML					
<i>NPM1</i> , n=63	34	29	5	2	3
<i>FLT3</i> -ITD, n=65	25	20	5	2	3
<i>FLT3</i> -TKD, n=31	3	2	1	1	0
<i>MLL</i> -PTD, n=54	7	7	0	0	0
<b>MRC Klassifikation</b> , n=139					
Günstig	12	10	2	0	2
Intermediär	94	77	17	10	7
Ungünstig	33	20	13	8	5
<b>T-Zell Marker<sup>b</sup></b> vor alloHSZT, n=117					
Positiv	56	42	14	8	6
Negativ	61	49	12	6	6
<b>T-Zell Marker<sup>b</sup></b> bei ED, n=64					
Positiv	26	21	5	5	0
Negativ	38	31	7	3	4
<b>CD56 Expression</b> vor alloHSZT, n=116					
Positiv	21	16	5	2	3
Negativ	95	75	20	12	8
<b>CD56 Expression</b> bei ED, n=64					
Positiv	19	16	3	1	2
Negativ	45	36	9	7	2
<b>EM-Manifestation</b> , n=144					
vor alloHSZT	26	20	6	3	3
bei ED	10	8	2	0	2

	Alle Patienten (n = 144)	Patienten ohne Rezidiv (n = 111)	Patienten mit Rezidiv (n = 33)	isoKM-Rezidive (n = 18)	EM +/- KM-Rezidive (n = 15)
<b>Monate von ED bis alloHSZT</b> , Median (Spannweite), n=144	5,7 (1,1-56,3)	5,8 (1,1-56,3)	4,6 (1,3-29,1)	4,4 (1,3-29,1)	6,8 (1,4-23,2)
<b>Alter bei alloHSZT (Jahre)</b> , Median (Spannweite), n=144	48,9 (18,2-70,5)	49,3 (17,8-68,9)	45,2 (21,2-69,8)	45,8 (27,0-70,5)	43,6 (21,6-67,1)
<b>Blastenclearance (KM)</b> , d16 nach Induktion, n=144					
< 10 % Blasten	94	79	15	8	7
≥ 10 % Blasten	36	24	12	6	6
<b>Remissionsstatus vor alloHSZT</b> , n=144					
1. CR/ CRI	48	42	6	2	4
≥ 2. CR/ CRI	6	6	0	0	0
1. Rezidiv, 2. Rezidiv, refraktäre AML upfront alloHSZT	76	55	21	12	9
	14	8	6	4	2
<b>Zyklusanzahl einer Induktionschemotherapie vor alloHSZT</b> , n=130					
> 2 Zyklen	20	13	7	3	4
≤ 2 Zyklen	110	90	20	11	9
<b>ECOG vor alloHSZT</b> , n=144					
ECOG 0/1	122	97	25	14	11
ECOG 2	22	14	8	4	4
<b>HCT-CI Score vor alloHSZT</b> , n=144					
Score 1 – 2	114	85	29	17	12
Score ≥ 3	30	26	4	1	3
<b>HLA<sup>c</sup></b> , n=144					
Mismatch	20	17	3	0	3
Kein Mismatch	124	94	30	18	12
<b>Spendertyp</b> , n=144					
Verwandt, identisch	47	35	12	8	4
Unverwandt, kompatibel	77	59	18	10	8
Unverwandt, Mismatch	20	17	3	0	3
<b>Geschlecht, Spender/Empfänger</b> , n=144					
Weiblich/weiblich	31	24	7	3	4
Weiblich/männlich	23	17	6	3	3
Männlich/weiblich	40	31	9	5	4
Männlich/männlich	50	39	11	7	4
<b>CMV Status, Spender/Empfänger</b> , n=144					
Negativ/negativ	47	35	12	7	5
Positiv/negativ	13	11	2	0	2
Negativ/positiv	34	26	8	6	2
Positiv/positiv	50	39	11	5	6
<b>Stammzellquelle</b> , n=144					
pB	140	107	33	18	15
KM	4	4	0	0	0
<b>Stammzelldosis, x10<sup>6</sup> CD34+/kg</b> , Median (Spannweite), n=141	8,1 (2,7-21,7)	8,0 (2,8-21,7)	8,4 (2,7-18,8)	8,2 (2,7-18,8)	8,6 (4,8-15,8)
<b>Stammzelldosis, x10<sup>8</sup> MNC/kg</b> , Median (Spannweite), n=3	1,13 (1,00-1,25)	1,13 (1,00-1,25)	-	-	-
<b>Konditionierungsregime</b> , n=144					
TBI basiert	90	66	24	13	11
Bu basiert	54	45	9	5	4
<b>GvHD Prophylaxe<sup>d</sup></b> , n=139					
CsA / MMF	113	84	29	15	14
Andere <sup>e</sup>	26	22	4	3	1
<b>aGvHD</b> , n=140					
Ja	92	73	19	9	10
Nein	48	34	14	9	5
<b>aGvHD, Schweregrad</b> , n=92					
Grad I	32	20	12	8	4

	Alle Patienten (n = 144)	Patienten ohne Rezidiv (n = 111)	Patienten mit Rezidiv (n = 33)	isoKM-Rezidive (n = 18)	EM +/- KM-Rezidive (n = 15)
Grad II	23	20	3	1	2
Grad III	23	21	2	0	2
Grad IV	14	12	2	0	2
<b>aGvHD, Lokalisation, n=92</b>					
Darm	1	0	1	0	1
Haut	67	51	16	9	7
Darm, Haut	13	12	1	0	1
Haut, Leber	1	1	0	0	0
Darm, Haut, Leber	10	9	1	0	1
<b>Zeitraum (Tage) von alloHSZT bis aGvHD, n=92, Median (Spannweite)</b>	16 (8-70)	16 (8-70)	13 (8-47)	16 (9-27)	13 (8-47)
<b>cGvHD<sup>f</sup>, n=129</b>					
Ja	52	48	4	2	2
Nein	77	51	26	14	12
<b>cGvHD, Schweregrad, n=52</b>					
Limitiert	32	29	3	2	1
Extensiv	20	19	1	0	1
<b>Zeit (Tage) bis zum Neutrophilen-Engraftment im pB, Median (Spannweite), n=138</b>	17 (7-44)	17 (7-44)	19 (11-33)	19 (14-27)	19 (11-33)
<b>Zeit (Tage) zwischen alloHSZT und Rezidiv<sup>g</sup>, Median (95 % CI), n=33</b>	224 (13-1635)	NA	224 (13-1635)	274,5 (13-763)	222 (21-1635)
<b>Todesursache, n=72</b>					
AML assoziiert (Rezidiv, refraktäre AML)	29	0	29	15	14
Nicht AML assoziiert	43	40	3	2	1
GvHD	11	11	0	-	-
Organtoxizität	10	9	1	0	1
Infektion	40	30	10	7	3
Zweitumor	2	2	0	-	-

<sup>a</sup>Anzahl der vorhandenen Patientendaten aus der Gesamtkohorte

<sup>b</sup>CD2, CD3, CD4, CD7

<sup>c</sup>HLA Antigene waren bei 124 Spender-/Patientenpaare identisch, 19 Spender-/Patientenpaare hatten einen Mismatch in 1 Locus, 1 Spender-/Patientenpaar hatte einen Mismatch in 2 Loci; alle 20 Spender-/Patientenpaare mit Mismatch waren nicht verwandt.

<sup>d</sup>Ausschluss von 5 Patienten bei keiner oder Abbruch der Prophylaxe wegen Infektion (n=4) oder fallendem Chimärismus und Rezidiv (n=2)

<sup>e</sup>Tacrolimus/MMF, Sirolimus/MMF, MTX

<sup>f</sup>Ausschluss von Patienten, welche innerhalb von d100 nach alloHSZT verstorben sind

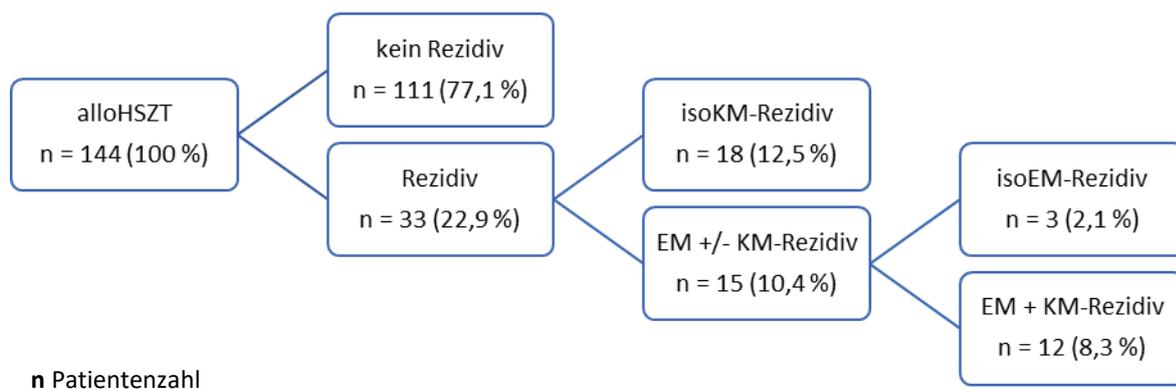
<sup>g</sup>falls das erste Rezidiv ein KM-Rezidiv war, wurden die Patienten der KM-Gruppe zugeteilt; falls das erste Rezidiv gleichzeitig in KM und EM auftrat, wurden die Patienten der EM-Gruppe zugeteilt

## 4.1 Rezidive nach alloHSZT

### 4.1.1 Rezidivraten

33/144 (22,9 %) Patienten der Gesamtkohorte rezidierten nach alloHSZT. 18/144 (12,5 %) wiesen ein isoKM-Rezidiv und 15/144 (10,4 %) ein EM ± KM-Rezidiv auf. Drei (2,1 %) Patienten aus letztgenannter Gruppe hatten ein isoEM-Rezidiv. Eine schematische Darstellung der Rezidivraten zeigt Abbildung 5.

Abbildung 5: Grafische Darstellung der Rezidivraten



### 4.1.2 Kumulative Rezidivinzidenzen

Die CIR der Gesamtrezidive belief sich auf  $16,0 \pm 0,1$  % nach 1 Jahr, auf  $20,1 \pm 0,1$  % nach 2 Jahren, auf  $20,8 \pm 0,1$  % nach 3 Jahren, auf  $21,5 \pm 0,1$  % nach 4 Jahren und auf  $22,9 \pm 0,1$  % nach 5 Jahren. Die NRM belief sich auf  $20,1 \pm 0,1$  % nach 1 Jahr, auf  $25,0 \pm 0,1$  % nach 2 Jahren, auf  $25,0 \pm 0,1$  % nach 3 Jahren, auf  $27,1 \pm 0,1$  % nach 4 Jahren und auf  $27,1 \pm 0,1$  % nach 5 Jahren. (Abbildung 6)

Die CIR der EM ± KM-Rezidive belief sich auf  $6,9 \pm 0$  % nach 1 Jahr, auf  $8,3 \pm 0,1$  % nach 2 und 3 Jahren, auf  $9,0 \pm 0,1$  % nach 4 Jahren und auf  $10,4 \pm 0,1$  % nach 5 Jahren. Die CIR der isoKM-Rezidive war  $9,0 \pm 0,1$  % nach 1 Jahr,  $11,8 \pm 0,1$  % nach 2 Jahren sowie  $12,5 \pm 0,1$  % nach 3, 4 und 5 Jahren. (Abbildung 7)

Abbildung 6: "Kumulative Rezidivinzidenz" (rote Linie) und "nicht rezidivbedingte Mortalität" (türkise Linie)

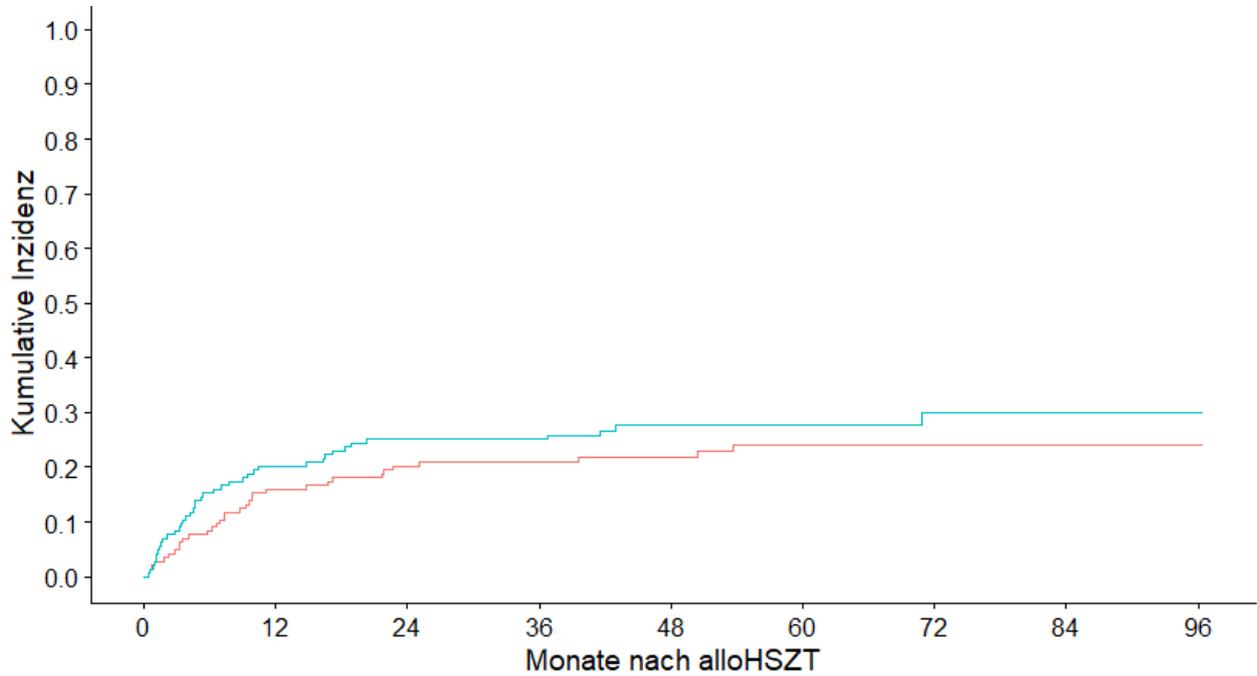
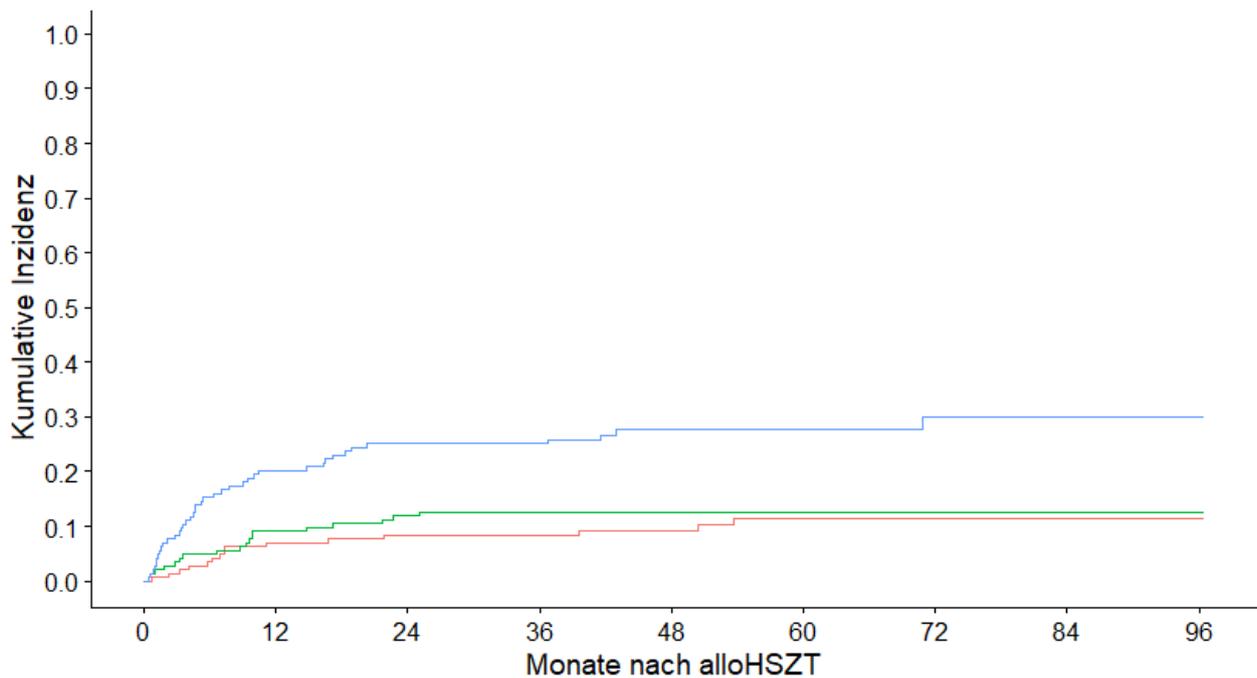


Abbildung 7: "Kumulative Rezidivinzidenz der EM +/- KM-Rezidive" (rote Linie), "Kumulative Inzidenz der isoKM-Rezidive" (grüne Linie) und "nicht rezidivbedingte Mortalität" (türkise Linie)



### 4.1.3 Manifestation der EM-AML

#### 4.1.3.1 Lokalisation der EM-AML vor alloHSZT

Innerhalb der Gesamtkohorte konnte eine EM-AML zum Zeitpunkt der ED bei 10/144 (6,9 %) Patienten diagnostiziert werden. Der häufigste Manifestationsort war hierbei Haut- und Weichgewebe mit 8/10 (80 %). 1/10 (10 %) Patienten hatten bei ED eine Meningeosis leucaemica, 1/10 (10 %) Patienten zeigte einen Befall des Thorax. Kein Patient hatte multiple Lokalisationen der EM-AML zum Zeitpunkt der ED. Im Verlauf bis zur alloHSZT entwickelten weitere 16 Patienten einen EM Befall. Die häufigste Lokalisation war wiederum Haut- und Weichgewebe bei 16/26 (61,5 %) Patienten. Mit 9/26 (34,6 %) Fällen konnte ein EM Befall im Liquorraum diagnostiziert werden. Es traten zudem bei 4/26 (15,4 %) Patienten EM-Manifestationen an multiplen Lokalisationen auf. (Tabelle 8)

Tabelle 8: Lokalisation der EM-AML

EM-Lokalisation	EM-AML bei ED (n = 10)	EM-AML vor alloHSZT (n = 26)	EM-Rezidiv nach alloHSZT (n = 15)
Multiple Lokalisationen, n (%)	0	4 (15,4)	6 (40)
Haut, Weichgewebe, n (%)	8 (80)	16 (61,5)	10 (66,7)
Thorax, n (%)	1 (10)	1 (3,8)	6 (40)
Knochen, n (%)	0	0	3 (20)
Meningeosis leucaemica, n (%)	1 (10)	9 (34,6)	3 (20)
Lymphknoten, n (%)	0	1 (3,8)	3 (20)
Abdomen, n (%)	0	0	2 (13,3)
Mamma, n (%)	0	0	2 (13,3)
Gehirn, n (%)	0	2 (7,7)	0
Hoden, n (%)	0	1 (3,8)	0

n Anzahl der Patienten

#### 4.1.3.2 Lokalisation der EM-Rezidive nach alloHSZT

In der Summe traten 29 EM-Rezidive bei insgesamt 15 Patienten nach alloHSZT auf. Bei 6/15 (40 %) Patienten zeigten sich die EM-Rezidive an  $\geq$  zwei Manifestationsorten (multiple Lokalisationen). Haut- und Weichgewebe waren mit 10/15 (66,7 %) Fällen am häufigsten betroffen. In absteigender Menge folgten Thorax mit 6/15 (40 %), Knochen mit 3/15 (20 %),

Meningeosis leucaemica mit 3/15 (20 %), Lymphknoten mit 3/15 (20 %), Abdomen mit 2/15 (13,3 %) und Mamma mit 2/15 (13,3 %). (Tabelle 8)

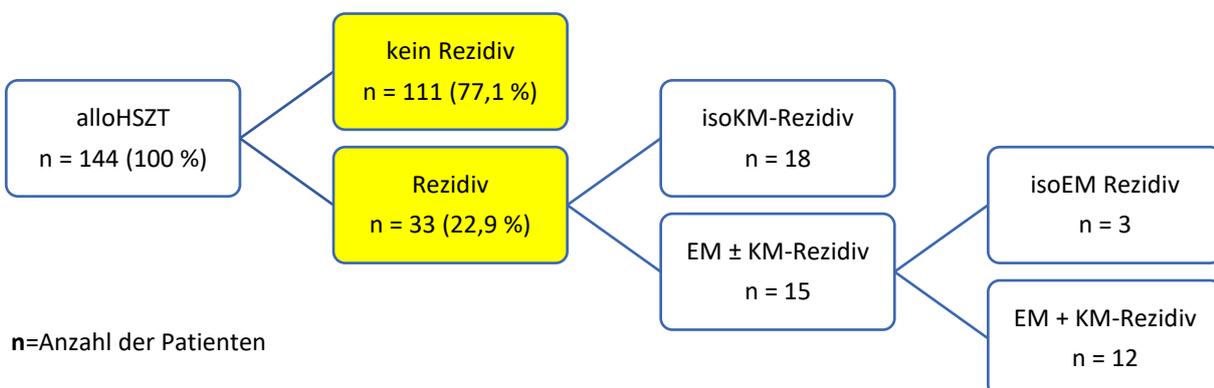
3/15 EM-Rezidivpatienten hatten bereits vor alloHSZT eine EM-AML-Manifestation, zwei Patienten hiervon zum Zeitpunkt der ED und ein Patient im Verlauf vor alloHSZT. Die beiden Patienten, bei welchen bei ED eine EM-AML diagnostiziert worden war, waren zum Zeitpunkt der alloHSZT in CR1. Beide Patienten entwickelten das EM-Rezidiv nach alloHSZT an einer anderen Lokalisation wie bei ED der AML. Der Patient, bei welchem im Verlauf vor alloHSZT eine EM-AML diagnostiziert wurde, wurde im Rezidiv transplantiert. Nach alloHSZT rezidierte der Patient an multiplen, jedoch anderen Lokalisationen als vor alloHSZT.

## 4.2 Risikofaktorenanalyse

### 4.2.1 Einfluss möglicher Risikofaktoren für Rezidive

In einem ersten Vergleich wurden die Gruppen „Patienten mit Rezidiv nach alloHSZT“ (33/144 Patienten; 22,9 %) und „Patienten ohne Rezidiv nach alloHSZT“ (111/144 Patienten; 77,1 %) gegenübergestellt (Abbildung 8).

Abbildung 8: Grafische Darstellung der Rezidivraten mit farbiger Hervorhebung der zu vergleichenden Gruppen unter 4.2.1



Mittels univariater logistischer Regressionsanalyse wurde ein Einfluss möglicher Risikofaktoren getestet (Tabelle 9). Aufgrund der Menge der getesteten Parameter werden, um eine bessere Übersichtlichkeit zu erhalten, nur die wichtigsten Ergebnisse im Text vorgestellt.

Tabelle 9: Univariate Analyse: Einfluss möglicher Risikofaktoren auf Rezidive

	Vergleich	Anzahl der Patienten	Odds Ratio	95 % CI	p-Wert (Rezidiv vs kein Rezidiv)
Patientenalter bei ED	kontinuierlich	144	0,980	0,952-1,009	0,184
Geschlecht	Weiblich vs männlich	144	0,958	0,440-2,085	0,914
Typ der AML I	de novo vs sAML, tAML	144	0,810	0,352-1,862	0,620
Typ der AML II	sAML vs de novo	144	1,701	0,676-4,282	0,259
Typ der AML II	tAML vs de novo	144	0,552	0,116-2,634	0,456
Blastenclearance (KM), d16 nach Induktion	< 10% vs ≥ 10%	130	0,380	0,157-0,921	0,032
Remissionsstatus vor alloHSZT, in Gruppen	1./2. Rezidiv, refraktäre AML, upfront alloHSZT vs CR1/CRi, ≥ CR2	144	3,429	1,311-8,963	0,012
Anzahl der Induktionstherapiezyklen	kontinuierlich	130	2,670	1,264-5,641	0,010
> 2 Zyklen Induktionstherapie	> 2 versus ≤ 2	130	2,423	0,858-6,847	0,095
ECOG vor alloHSZT	ECOG-Index 2 vs 0,1	144	2,217	0,837-5,870	0,109
HCT-CI Score ≥ 3 vor alloHSZT	HCT-CI Score ≥ 3 vs < 3	144	0,451	0,145-1,401	0,169
WBC, x 10 <sup>9</sup> /L	kontinuierlich	96	1,005	0,997-1,012	0,243
Blasten in KM bei ED	kontinuierlich	91	0,994	0,974-1,014	0,524
Blasten in pB bei ED	kontinuierlich	57	0,990	0,968-1,012	0,374
FAB Typ	M4/M5 vs andere	131	0,968	0,398-2,352	0,942
T-Zell-Marker <sup>a</sup> bei ED	Positiv vs negativ	64	1,054	0,295-3,771	0,935
T-Zell-Marker vor alloHSZT	Positiv vs negativ	117	1,361	0,568-3,263	0,489
CD56 bei ED	Positiv vs negativ	64	0,750	0,179-3,144	0,694
CD56 vor alloHSZT	Positiv vs negativ	116	1,172	0,383-3,587	0,781
EM-Manifestation vor alloHSZT	Positiv vs negativ	144	1,011	0,369-2,772	0,983
Zytogenetisches Risiko nach MRC	Ungünstig vs günstig/intermediär	139	2,976	1,264-7,010	0,013
CN-AML	CN-AML vs CA-AML	141	0,371	0,164-0,841	0,018
Mutationen, alle Patienten					
NPM1	Mutiert vs Wildtyp	110	0,490	0,165-1,453	0,198
FLT3-ITD	Mutiert vs Wildtyp	114	0,808	0,289-2,259	0,685
FLT3-TKD	Mutiert vs Wildtyp	64	2,400	0,385-14,946	0,348
MLL-PTD	Mutiert vs Wildtyp	98	0,000	0,000-NA	0,999
Mutationen, nur CN-AML					
NPM1	Mutiert vs Wildtyp	63	1,494	0,325-6,874	0,606
FLT3-ITD	Mutiert vs Wildtyp	65	1,750	0,451-6,790	0,419
FLT3-TKD	Mutiert vs Wildtyp	31	6,500	0,396-106,712	0,190
MLL-PTD	Mutiert vs Wildtyp	54	0,000	0,000-NA	0,999
Monate zwischen ED und alloHSZT	kontinuierlich	144	0,968	0,924-1,015	0,183
Alter bei alloHSZT	kontinuierlich	144	0,980	0,952-1,008	0,163
HLA <sup>b</sup>	Identisch / kompatibel vs Mismatch	144	1,809	0,496-6,599	0,370
Spendertyp	Unverwandt vs verwandt	144	0,806	0,357-1,820	0,604
Geschlechtsunterschied	Ja vs Nein	144	1,094	0,501-2,389	0,822
Stammzellquelle	KM vs pB	144	0,000	0,000-NA	0,999
Stammzelldosis, CD34+Zellen/kg	kontinuierlich	141	1,027	0,921-1,146	0,630
Konditionierungsregime	TBI basiert vs Bu basiert	143	1,742	0,738-4,112	0,205
GvHD Prophylaxe <sup>c</sup>	Andere <sup>d</sup> vs CsA / MMF	139	0,527	0,167-1,657	0,273
Tage bis Neutrophilen-Engraftment (pB)	kontinuierlich	138	1,040	0,976-1,108	0,231

<sup>a</sup>CD2, CD3, CD4, CD7

<sup>b</sup>HLA Antigene waren bei 124 Spender-/Patientenpaare identisch, 19 Spender-/Patientenpaare hatten einen Mismatch in 1 Locus, 1 Spender-/Patientenpaar hatte einen Mismatch in 2 Loci; alle 20 Spender-/Patientenpaare mit Mismatch waren nicht verwandt

<sup>c</sup>Ausschluss von 5 Patienten bei keiner oder Abbruch der Prophylaxe wegen Infektion (n=4) oder fallendem Chimärismus und Rezidiv (n=2)

<sup>d</sup>Tacrolimus/MMF, Sirolimus/MMF, MTX

#### 4.2.1.1 Alters- und Geschlechterstruktur

Das mediane Alter lag bei ED in der Gruppe „Patienten mit Rezidiv nach alloHSZT“ bei 45,2 (21,2-69,8) Jahre und in der Gruppe „Patienten ohne Rezidiv nach alloHSZT“ bei 49,3 (17,8-68,9) Jahre. Der Anteil des weiblichen Geschlechts lag bei den „Patienten mit Rezidiv nach alloHSZT“ bei 48,5 %, in der Gruppe „Patienten ohne Rezidiv nach alloHSZT“ bei 49,5 %. (Tabelle 7) Die Altersstruktur der beiden Gruppen (OR 0,980, 95 % CI 0,952-1,009;  $p = 0,184$ ) sowie die Verteilung der Geschlechter (OR 0,958, 95 % CI 0,440-2,085;  $p = 0,914$ ) erwies sich als homogen (Tabelle 9).

#### 4.2.1.2 Zyto- und Molekulargenetik

Informationen zum Karyotyp lagen von 141 (97,9 %) Patienten vor. 11/73 (15,1 %) Patienten mit zytogenetisch normaler AML (CN-AML) rezidierten nach alloHSZT, innerhalb der Gruppe der Patienten mit zytogenetisch abnormaler AML (CA-AML) entwickelten 22/68 (32,4 %) der Patienten ein Rezidiv. (Tabelle 7) In der univariaten Analyse zeigte sich bei den CA-AMLs ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs (OR 0,371, 95 % CI 0,164-,841;  $p = 0,018$ ) (Tabelle 9).

Hinsichtlich des zytogenetischen Risikoprofils nach der MRC-Klassifikation konnten Angaben bei 139 (96,5 %) Patienten gemacht werden. 12/139 (8,6 %) hatten ein günstiges, 94/139 (67,6 %) ein intermediäres und 33/139 (23,7 %) ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil. Bei den Patienten mit günstigem oder intermediärem zytogenetischen Risikoprofil traten insgesamt 19/106 (17,9 %) Fälle mit Rezidiv nach alloHSZT auf. Bei den Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil belief sich die Anzahl auf 13/33 (39,4 %). (Tabelle 7) Es ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs bei Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil gegenüber Patienten mit günstigem oder intermediärem zytogenetischen Risikoprofil (OR 2,976, 95 % CI 1,264-7,010;  $p = 0,013$ ) (Tabelle 9).

#### 4.2.1.3 Induktionschemotherapie

Diejenigen Patienten, welche > zwei Zyklen einer Induktionschemotherapie erhalten hatten, zeigten nach alloHSZT einen Trend zu einem erhöhten Rezidivrisiko (OR 2,423, 95 % CI 0,858-6,847;  $p = 0,095$ ) (Tabelle 9).

Von 130 Patientendaten, welche hier zur Verfügung standen, waren bei 20 (15,4 %) Fällen > zwei Zyklen einer Induktionstherapie verabreicht worden. Es rezidierten hiervon 7 (35,0 %) Patienten nach alloHSZT. Von den 110 Patienten, welche  $\leq$  zwei Zyklen erhalten hatten entwickelten 20 Patienten (18,2 %) ein Rezidiv. (Tabelle 7)

#### 4.2.1.4 Blastenclearance im KM

94/130 (72,3 %) Patienten hatten an Tag 16 nach Induktion eine adäquate Blastenclearance im KM erreicht. 15 (16,0 %) dieser Patienten entwickelten nach alloHSZT ein Rezidiv. Von den 36/130 (27,7 %) Patienten, welche keine Blastenclearance im KM erreicht hatten, entwickelten 12 (33,3 %) ein Rezidiv. (Tabelle 7) Es ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs für die Patienten, welche keine adäquate Blastenclearance erreicht hatten (OR 0,380, 95 % CI 0,157-0,921;  $p = 0,032$ ) (Tabelle 9).

#### 4.2.1.5 Remissionsstatus

48/144 (33,3 %) Patienten wurden in CR1/CRi transplantiert, 6/144 (4,2 %) Patienten in CR2, 76/144 (52,8 %) Patienten im 1./2. Rezidiv oder in refraktärer AML und 14/144 (9,7 %) Patienten erhielten eine upfront alloHSZT. Von den 54 Patienten, welche in CR transplantiert worden waren, rezidierten 6 (11,1 %). Bei denjenigen Patienten, die die alloHSZT nicht in CR erhalten hatten, belief sich der Anteil der Rezidive auf 27/90 (30,0 %). (Tabelle 7) Somit ergab sich für Patienten, welche in einem schlechteren Remissionsstatus als CR1/CRi oder CR2 transplantiert wurden, also für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML, ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko (OR 3,429, 95 % CI 1,311-8,963;  $p = 0,012$ ) (Tabelle 9).

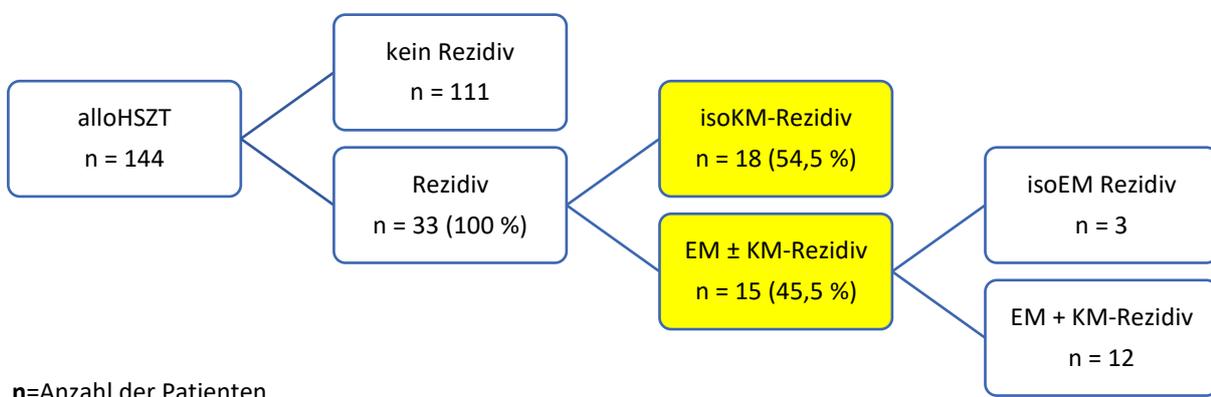
### 4.2.2 Einfluss möglicher Risikofaktoren für EM-Rezidive

In einem weiteren Schritt wurden die 33 Rezidivpatienten in die beiden Gruppen „Patienten mit EM  $\pm$  KM-Rezidiv nach alloHSZT“ sowie „Patienten mit isoKM-Rezidiv nach alloHSZT“ unterteilt

(Abbildung 9). Absicht war, ein unterschiedliches Verhalten der Risikofaktoren bezüglich der Rezidivarten „EM-Rezidive“ und „KM-Rezidive“ zu demaskieren.

18 (54,5 %) der 33 Rezidivpatienten zeigten hierbei ein isoKM-Rezidiv auf, die anderen 15 (45,5 %) ein EM ± KM-Rezidiv. In die Gruppe der EM ± KM-Rezidive wurden alle EM-Rezidive nach alloHSZT eingeschlossen, sowohl die isoEM-Rezidive als auch diejenigen, welche ein zusätzliches KM-Rezidiv hatten.

Abbildung 9: Grafische Darstellung der Rezidivraten mit farbiger Hervorhebung der zu vergleichenden Gruppen unter 4.2.2



Die univariate logistische Regressionsanalyse kann in Tabelle 10 eingesehen werden. Der Übersichtlichkeit wegen werden im Text nur die wichtigsten Ergebnisse vorgestellt.

Tabelle 10: Univariate Analyse: Einfluss möglicher Risikofaktoren auf EM ± KM-Rezidive

	Vergleich	Anzahl der Patienten	Odds Ratio	95 % CI	p-Wert (EM+/-KM vs isoKM-Rezidiv)
Patientenalter bei ED	kontinuierlich	33	0,968	0,914-1,025	0,269
Geschlecht	Weiblich vs männlich	33	1,429	0,361-5,656	0,611
Typ der AML I	de novo vs sAML, tAML	33	3,200	0,666-15,381	0,146
Typ der AML II	sAML vs de novo	31	0,104	0,011-0,980	0,048
Typ der AML II	tAML vs de novo	11	1,292	0,000-NA	0,999
Blastenclearance (KM), d16 nach Induktion	< 10% vs ≥ 10%	27	0,875	0,191-3,999	0,863
Remissionsstatus vor alloHSZT	1./2. Rezidiv, refraktäre AML, upfront alloHSZT vs CR1/CRi, ≥ CR2	33	0,344	0,053-2,215	0,261
Anzahl der Induktionschemotherapiezyklen	kontinuierlich	27	2,021	0,524-7,792	0,307
> 2 Zyklen Induktionschemotherapie	> 2 versus ≤ 2	27	1,630	0,287-9,256	0,582
ECOG vor alloHSZT	ECOG-Index 2 vs 0,1	33	1,273	0,258-6,273	0,767
HCT-CI Score ≥ 3 vor alloHSZT	HCT-CI Score ≥ 3 vs < 3	33	4,250	0,393-45,956	0,234

	Vergleich	Anzahl der Patienten	Odds Ratio	95 % CI	p-Wert (EM+/-KM vs isoKM-Rezidiv)
WBC, x 10 <sup>9</sup> /L	kontinuierlich	21	0,997	0,985-1,009	0,648
Blasten in KM bei ED	kontinuierlich	19	1,016	0,977-1,055	0,431
Blasten in pB bei ED	kontinuierlich	15	0,949	0,883-1,020	0,153
FAB Typ	M4/M5 vs andere	30	1,667	0,346-8,038	0,525
T-Zell-Marker <sup>a</sup> bei ED	Positiv vs negativ	12	0,000	0,000-NA	0,999
T-Zell-Marker vor alloHSZT	Positiv vs negativ	26	0,750	0,159-3,532	0,716
CD56 bei ED	Positiv vs negativ	12	7,000	0,397-123,347	0,184
CD56 vor alloHSZT	Positiv vs negativ	25	2,250	0,304-16,632	0,427
EM-Manifestation vor alloHSZT	Positiv vs negativ	33	1,250	0,213-7,347	0,805
Zytopogenetisches Risiko nach MRC	Ungünstig vs günstig/intermediär	32	0,694	0,165-2,917	0,618
CN-AML	CN-AML vs CA-AML	33	1,000	0,234-4,278	1,000
<b>Mutationen, alle Patienten</b>					
NPM1	Mutiert vs Wildtyp	22	3,600	0,454-28,562	0,225
FLT3-ITD	Mutiert vs Wildtyp	25	1,714	0,269-10,924	0,568
FLT3-TKD	Mutiert vs Wildtyp	12	0,000	0,000-NA	0,999
MLL-PTD	Mutiert vs Wildtyp	19	0,833	NA	0,602
<b>Mutationen, nur CN-AML</b>					
NPM1	Mutiert vs Wildtyp	8	2,423	0,000-NA	0,999
FLT3-ITD	Mutiert vs Wildtyp	10	6,000	0,354-101,568	0,214
FLT3-TKD	Mutiert vs Wildtyp	3	NA	NA	NA
MLL-PTD	Mutiert vs Wildtyp	6	0,833	NA	0,763
Monate zwischen ED und alloHSZT	kontinuierlich	33	1,008	0,915-1,110	0,876
Alter bei alloHSZT	kontinuierlich	33	0,970	0,917-1,026	0,280
HLA <sup>b</sup>	Identisch / kompatibel vs Mismatch	33	0,000	0,000-NA	0,999
Spendertyp	Unverwandt vs verwandt		2,200	0,504-9,611	0,295
Geschlechtsunterschied	Ja vs Nein	33	1,094	0,276-4,330	0,898
Stammzellquelle	KM vs pB	33	0,833	NA	0,602
Stammzelldosis, CD34+Zellen/kg	kontinuierlich	33	0,996	0,827-1,201	0,970
Konditionierungsregime	TBI basiert vs Bu basiert	32	1,146	0,244-5,391	0,863
GvHD Prophylaxe <sup>c</sup>	Andered vs CsA / MMF	33	0,357	0,033-3,849	0,396
Tage bis Neutrophilen-Engraftment (pB)	kontinuierlich	32	0,970	0,827-1,138	0,711

<sup>a</sup>CD2, CD3, CD4, CD7

<sup>b</sup>HLA Antigene waren bei 124 Spender-/Patientenpaare identisch, 19 Spender-/Patientenpaare hatten einen Mismatch in 1 Locus, 1 Spender-/Patientenpaar hatte einen Mismatch in 2 Loci; alle 20 Spender-/Patientenpaare mit Mismatch waren nicht verwandt

<sup>c</sup>Ausschluss von 5 Patienten bei keiner oder Abbruch der Prophylaxe wegen Infektion (n=4) oder fallendem Chimärismus und Rezidiv (n=2)

<sup>d</sup>Tacrolimus/MMF, Sirolimus/MMF, MTX

#### 4.2.2.1 Alters- und Geschlechterstruktur

Die Patienten mit EM ± KM-Rezidiv nach alloHSZT zeigten bei ED ein medianes Alter von 43,3 (21,2-66,1) Jahren, die Patienten mit isoKM-Rezidive nach alloHSZT waren im Median bei ED der AML 45,6 (21,2-69,8) Jahre alt. Der Anteil der weiblichen Patienten lag in der Gruppe der „Patienten mit EM ± KM-Rezidiv nach alloHSZT“ bei 8/15 (53,3 %), in der Gruppe „Patienten mit isoKM-Rezidiv nach alloHSZT“ bei 8/18 (44,4 %). (Tabelle 7) In der univariaten Analyse zeigte sich ähnliche Altersstruktur (OR 0,968, 95 % CI 0,914-1,025;  $p = 0,269$ ) und eine ähnliche Geschlechterverteilung (OR 1,429, 95 % CI 0,361-5,656;  $p = 0,611$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.2 Pathogenese der AML

22/33 (66,7 %) Rezidivpatienten hatten eine *de novo* AML. Von diesen 22 Patienten hatten 12 (54,5 %) ein EM ± KM-Rezidiv und 10 (45,5 %) ein isoKM-Rezidiv. 11/33 (33,3 %) Rezidivpatienten hatten keine *de novo* AML. Hiervon hatten 9/11 (81,8%) Patienten eine sAML und 2/11 (18,2 %) eine tAML. Von den 9 Patienten mit sAML hatte 1/9 (11,1 %) Patient ein EM ± KM-Rezidiv und 8/9 (88,9 %) Patienten ein isoKM-Rezidiv. Von den zwei Patienten mit tAML hatten beide ein EM ± KM-Rezidiv. (Tabelle 7) In der univariaten Analyse ergab sich mit einem  $p = 0,048$  eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für sAML-Patienten im Vergleich zu *de novo* AML-Patienten in der Rezidivsituation ein isoKM-Rezidiv zu entwickeln (OR 0,104, 95 % CI 0,011-0,980) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.3 FAB-Gruppen

Die Einordnung in eine FAB-Gruppe war bei 28/33 Rezidivpatienten möglich. Drei (10,7 %) Patienten waren FAB Typ M0, 6 (21,4 %) Patienten FAB Typ M1, 9 (32,1 %) Patienten FAB Typ M2, 7 (25 %) Patienten FAB Typ M4, zwei (7,1 %) Patienten FAB Typ M5 und ein (3,6 %) Patient FAB Typ M6 (Tabelle 7).

Insgesamt befanden sich 9/28 (32,1 %) Rezidivpatienten in der Risikogruppe FAB M4/M5. Hiervon hatten 4/9 (44,4 %) ein isoKM-Rezidiv und 5/9 (55,6 %) ein EM ± KM-Rezidiv. In der Gruppe der anderen FAB Typen (21/28 Patienten) zeigten 12/21 (57,1 %) ein isoKM-Rezidiv und 9/21 (42,9 %) ein EM ± KM-Rezidiv. (Tabelle 7)

Es ergab sich für EM- und KM-Rezidive bezüglich der FAB M4/M5 Gruppe kein unterschiedliches Risiko (OR 1,667, 95 % CI 0,346-8,038;  $p = 0,525$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.4 T-Zell-Marker-Expression

Bezüglich der T-Zell-Marker CD2, CD3, CD4 und CD7 waren bei ED Angaben von 12/33 Rezidivpatienten vorhanden. Bei 5/12 (41,7 %) konnte eine positive T-Zell-Marker-Expression ermittelt werden. Alle 5 Patienten entwickelten im Verlauf ein isoKM-Rezidiv. Bei den 7/12 (58,3 %) Patienten, bei welchen die Antigenexpression negativ war, rezidierten 4/7 (57,1 %) in EM ± KM und 3/7 (42,9 %) isoKM. (Tabelle 7) Hier konnte aufgrund der zu geringen Fallzahlen keine Risikoanalyse erfolgen (Tabelle 10).

Angaben zur T-Zell-Marker-Expression im Verlauf vor alloHSZT gab es von 26/33 Rezidivpatienten. Bei 14/26 konnte eine positive Antigenexpression diagnostiziert werden. Hiervon entwickelten 8 (57,1 %) Patienten ein isoKM-Rezidiv und 6 (42,9 %) Patienten ein EM ± KM-Rezidiv. Bei denjenigen Rezidivpatienten, welche eine negative T-Zell-Marker-Expression vor alloHSZT aufgewiesen hatten, entwickelten 6/12 (50 %) ein isoKM-Rezidiv und 6/12 (50 %) ein EM ± KM-Rezidiv. (Tabelle 7) Es konnte kein unterschiedliches Rezidivverhalten beobachtet werden (OR 0,716, 95 % CI 0,159-3,532;  $p = 0,716$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.5 CD56-Expression

Angaben zur Antigenexpression von CD56 bei ED waren bei 12/33 Rezidivpatienten vorhanden. Bei 3/12 (25 %) Rezidivpatienten war eine positive CD56-Expression getestet worden. 2/3 (66,7 %) Patienten hatten ein EM ± KM-Rezidiv, 1/3 (33,3 %) Patient entwickelte ein isoKM-Rezidiv. Von den 9/12 (75 %) Rezidivpatienten, bei welchen bei ED keine Expression von CD56 beobachtet werden konnte, entwickelten 7/9 (77,8 %) ein isoKM- und 2/9 (22,2 %) ein EM ± KM-Rezidiv. (Tabelle 7) Es zeigte sich in der univariaten Analyse kein Unterschied zwischen Patienten mit und EM ± KM-Rezidiv (OR 7,000, 95 % CI 0,397-123,347;  $p = 0,184$ ) (Tabelle 10).

Bei 25/33 Rezidivpatienten war eine negative oder positive Expression von CD56 im Verlauf bis zur alloHSZT erfasst worden. Hiervon exprimierten insgesamt 5/25 (20 %) Rezidivpatienten das Oberflächenantigen CD56. 3/5 (60 %) der Patienten rezidierten mit einem EM ± KM-Rezidiv, 2/5 (40%) der Patienten mit einem isoKM-Rezidiv. Innerhalb der Rezidivpatienten, welche keine CD56-Expression im Verlauf vor alloHSZT aufgewiesen hatten, entwickelten 8/20 (40 %) ein EM ± KM-Rezidiv und 12/20 (60 %) ein isoKM-Rezidiv. (Tabelle 7) In der univariaten Analyse zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Rezidivgruppen (OR 2,250, 95 % CI 0,304-16,632;  $p = 0,427$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.6 EM-Manifestation vor alloHSZT

Bei insgesamt 6/33 Rezidivpatienten wurde eine EM-AML vor alloHSZT diagnostiziert, bei 2/6 (33,3 %) der Patienten hatte sich die EM-AML bereits zum Zeitpunkt der ED gezeigt (Tabelle 7).

Beide Patienten waren in CR transplantiert worden. Nach alloHSZT entwickelten beide ein EM  $\pm$  KM-Rezidiv, wobei das EM-Rezidiv an anderen Organen als bei ED der AML auftrat.

Bei 4/6 (66,7 %) der Patienten manifestierte sich eine EM-AML erst im Verlauf vor alloHSZT (Tabelle 7). Alle 4 Patienten wurden im Rezidiv bzw. in refraktärer AML transplantiert. 1/4 dieser Patienten rezidierte nach alloHSZT erneut extramedullär, wobei dieser Patient ein EM-Rezidiv an multiplen und jedoch anderen Lokalisationen wie vor alloHSZT entwickelte. Die anderen 3/4 Patienten entwickelten ein isoKM-Rezidiv. Ein unterschiedliches Rezidivrisiko von isoKM- und EM  $\pm$  KM-Rezidive ergab sich nicht (OR 1,250, 95 % CI 0,213-7,347;  $p = 0,805$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.7 Zyto- und Molekulargenetik

11/33 (33,3 %) Rezidivpatienten hatten eine CN-AML bei ED. Hiervon rezidierten 5/11 (45,5 %) mit einem EM  $\pm$  KM-Rezidiv und 6/11 (54,5 %) mit einem isoKM-Rezidiv. Von den 22/33 (66,7 %) der Rezidivpatienten mit CA-AML rezidierten 10/22 (45,5 %) in EM  $\pm$  KM und 12/22 (54,5 %) isoKM. (Tabelle 7) Es konnte kein Unterschied innerhalb der beiden Rezidivgruppen mittels univariater Analyse festgestellt werden (OR 1,000, 95 % CI 0,234-4,278;  $p = 1,000$ ) (Tabelle 10).

Bezüglich des zytogenetischen Risikoprofils nach MRC waren Angaben zu 32/33 der Rezidivpatienten vorhanden. 13/32 (40,6 %) Patienten wiesen ein ungünstiges, 17/32 (53,1 %) ein intermediäres und 2/32 (6,3 %) Patienten ein günstiges zytogenetisches Risikoprofil auf. Bei den Patienten mit ungünstigem Risikoprofil hatten 5/13 (38,5 %) ein EM  $\pm$  KM-Rezidiv und 8/13 (61,5 %) ein isoKM-Rezidiv. Bei den Patienten mit intermediärem oder günstigem Risikoprofil hatten 9/19 (47,4 %) ein EM  $\pm$  KM-Rezidiv und 10/19 (52,6 %) ein isoKM-Rezidiv. (Tabelle 7) Hinsichtlich des zytogenetischen Risikos gemäß der MRC-Klassifikation unterschieden sich die beiden Gruppen „EM  $\pm$  KM-Rezidive“ und „isoKM-Rezidive“ nicht (OR 0,694, 95 % CI 0,165-2,917;  $p = 0,618$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.8 Anzahl der Induktionschemotherapiezyklen

Bei 27/33 Rezidivpatienten konnten Angaben bezüglich der Anzahl der Zyklen einer Induktionschemotherapie gemacht werden. Die übrigen 6/33 Rezidivpatienten wurden upfront transplantiert. Von den 27 Rezidivpatienten hatten 7 Patienten (25,9 %) > zwei

Induktionschemotherapiezyklen erhalten. Es rezidierten 3/7 (42,9 %) Patienten isoKM und 4/7 (57,1 %) in EM  $\pm$  KM. (Tabelle 7) Ein unterschiedliches Risiko konnte nicht beobachtet werden (OR 1,630, 95 % CI 0,287-9,256;  $p = 0,582$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.9 Blastenclearance im KM

6/33 Rezidivpatienten wurden upfront transplantiert. Von den 27 anderen Patienten hatten 12/27 (44,4 %) nach Induktionschemotherapie keine adäquate Blastenclearance im KM erreicht. Hiervon rezidierten 6/12 (50 %) in EM  $\pm$  KM und 6/12 (50 %) isoKM. Bei den 15/27 (55,6 %) Rezidivpatienten, welche eine adäquate Blastenclearance im KM erreicht hatten, entwickelten 7/15 (46,7 %) in EM  $\pm$  KM und 8/15 (53,3 %) ein isoKM-Rezidiv. (Tabelle 7) Es konnte kein unterschiedlicher Einfluss des Faktors „Blastenclearance“ auf die beiden Rezidivgruppen beobachtet werden (OR 0,875, 95 % CI 0,191-3,999;  $p = 0,863$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.2.10 Remissionsstatus vor alloHSZT

Von allen 33 Rezidivpatienten wurden 6 (18,2 %) in CR1/CRi und 27 (81,8 %) in rezidivierter oder refraktärer AML oder upfront transplantiert. In erstgenannter Gruppe entwickelten 4/6 (66,7 %) ein EM  $\pm$  KM-Rezidiv und 2/6 (33,3 %) ein isoKM-Rezidiv. In letztgenannter Gruppe waren insgesamt 11/27 (40,7 %) Rezidive in EM  $\pm$  KM sowie 16/27 (59,3 %) Rezidive isoKM. (Tabelle 7) In der univariaten Analyse zeigte sich bezüglich des Remissionsstatus vor alloHSZT kein Unterschied zwischen den Rezidivgruppen (OR 0,344, 95 % CI 0,053-2,215;  $p = 0,261$ ) (Tabelle 10).

#### 4.2.3 Einfluss der GvHD auf das Rezidivrisiko

Um das Rezidivrisiko von GvHD-Patienten zu berechnen, wurde die kumulative Inzidenzfunktion der Statistiksoftware R herangezogen. Mittels des Fine-Gray-Modells wurde die NRM als konkurrierendes Risiko zum Rezidiv berücksichtigt. Alle überlebenden Patienten, welche zum letzten Beobachtungszeitpunkt kein Rezidiv entwickelt hatten, wurden zensiert. [143]

#### 4.2.3.1 Einfluss der aGvHD auf das Rezidivrisiko

Patienten ohne aGvHD zeigten kein höheres Rezidivrisiko, als Patienten mit aGvHD ( $p = 0,275$ ). Die CIR der Patienten ohne aGvHD war nach 1 Jahr  $20,8 \pm 0,4 \%$ , nach 2 Jahren  $22,9 \pm 0,4 \%$ , nach 3 Jahren  $25,0 \pm 0,4 \%$ , nach 4 Jahren  $27,1 \pm 0,4 \%$ , und nach 5 sowie 6 Jahren gleichbleibend  $29,2 \pm 0,4 \%$ . Die CIR der Patienten mit aGvHD war nach 1 Jahr  $14,1 \pm 0,1 \%$  und nach 2, 3 und 4 Jahren gleichbleibend  $19,6 \pm 0,4 \%$ . Nach 5 sowie 6 Jahren lag sie konstant bei  $20,7 \pm 0,2 \%$ .

Auch bezüglich der unterschiedlichen Rezidivarten zeigte sich kein differentes Rezidivrisiko. Patienten ohne aGvHD hatten weder ein höheres isoKM-Rezidivrisiko ( $p = 0,139$ ), noch ein höheres EM  $\pm$  KM-Rezidivrisiko ( $p = 0,928$ ). Die CIR der isoKM-Rezidiv-Patienten ohne aGvHD lag bei  $14,6 \pm 0,3 \%$  nach 1 Jahr, bei  $16,7 \pm 0,3 \%$  nach 2 Jahren und gleichbleibend bei  $18,8 \pm 0,1 \%$  nach 3, 4, 5 und 6 Jahren. Die CIR der isoKM-Rezidiv-Patienten mit aGvHD lag bei  $6,5 \pm 0,1 \%$  nach 1 Jahr und konstant bei  $9,8 \pm 0,1 \%$  nach 2, 3, 4, 5 sowie 6 Jahren. Die CIR der EM  $\pm$  KM-Rezidiv-Patienten ohne aGvHD war nach 1, 2 und 3 Jahren konstant bei  $6,3 \pm 0,1 \%$ , nach 4 Jahren bei  $8,3 \pm 0,2 \%$  und nach 5 sowie 6 Jahren gleichbleibend bei  $10,4 \pm 0,2 \%$ . Die CIR der EM  $\pm$  KM-Rezidiv-Patienten mit aGvHD war nach 1 Jahr bei  $7,6 \pm 0,1 \%$ , nach 2,3 und 4 Jahren konstant bei  $9,8 \pm 0,1 \%$  und nach 5 sowie 6 Jahren bei  $10,9 \pm 0,1 \%$ .

In einem weiteren Schritt wurden die Patienten in Gruppen zusammengefasst. Es wurde das Rezidivrisiko von Patienten mit aGvHD Grad 0-I gegenüber Patienten mit aGvHD Grad II-IV getestet. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Rezidivverhalten ( $p = 0,005$ ). Die CIR der Patienten mit aGvHD Grad II-IV belief sich konstant auf  $10,0 \pm 0,2 \%$  nach 1, 2, 3 und 4 Jahren. Nach 5 und 6 Jahren zeigte sich die CIR gleichbleibend bei  $11,7 \pm 0,2 \%$ . Die CIR der Patienten mit aGvHD Grad 0-I hingegen war bereits nach 1 Jahr bei  $21,3 \pm 0,2 \%$ , nach 2 Jahren bei  $28,8 \pm 0,3 \%$ , nach 3 Jahren bei  $30,0 \pm 0,3 \%$ , nach 4 Jahren bei  $31,3 \pm 0,3 \%$ , nach 5 und 6 Jahren bei  $32,5 \pm 0,3 \%$ . Die NRM war bei Patienten mit aGvHD Grad II-IV hochsignifikant höher als bei Patienten mit aGvHD Grad 0-I ( $p = 0,001$ ).

Wurde das Rezidivrisiko nun bezüglich der Rezidivarten getestet, zeigte sich folgendes: die CIR der isoKM-Rezidiv-Patienten mit aGvHD Grad 0-I war nach 1 Jahr bei  $15,0 \pm 0,2 \%$ , nach 2 Jahren bei  $20,0 \pm 0,2 \%$  und nach 3, 4, 5 sowie 6 Jahren konstant bei  $21,3 \pm 0,2 \%$ . Die CIR der isoKM-Rezidiv-Patienten mit aGvHD Grad II-IV war nach 1, 2, 3, 4, 5 sowie 6 Jahren konstant bei nur  $1,7 \pm 0 \%$ . Die CIR der EM  $\pm$  KM-Rezidiv-Patienten mit aGvHD Grad 0-I lag nach 1 Jahr bei  $6,3 \pm 0,1 \%$ , nach 2 und 3 Jahren gleichbleibend bei  $8,8 \pm 0,1 \%$ , nach 4 Jahren bei  $10,0 \pm 0,1 \%$  und nach 5

sowie 6 Jahren konstant bei  $11,3 \pm 0,1$  %. Die CIR der EM  $\pm$  KM-Patienten mit aGvHD Grad II-IV lag nach 1, 2, 3 und 4 Jahren konstant bei  $8,3 \pm 0,1$  %, nach 5 und 6 Jahren gleichbleibend bei  $10,0 \pm 0,2$  %. Patienten mit aGvHD Grad II-IV zeigten demnach ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung eines isoKM-Rezidivs als Patienten mit aGvHD Grad 0-I ( $p = 0,001$ ). Bezüglich eines EM  $\pm$  KM-Rezidivs ergab sich kein Unterschied. Patienten mit aGvHD Grad II-IV hatten dementsprechend ein gleich hohes Risiko für die Entwicklung eines EM  $\pm$  KM Rezidivs wie Patienten mit aGvHD Grad 0-I ( $p = 0,823$ ).

#### 4.2.3.2 Einfluss der cGvHD auf das Rezidivrisiko

Patienten ohne cGvHD hatten ein signifikant höheres Rezidivrisiko als Patienten mit cGvHD ( $p = 0,001$ ). Die CIR der Patienten ohne cGvHD belief sich nach 1 Jahr auf  $23,4 \pm 0,2$  %, nach 2 Jahren auf  $29,9 \pm 0,3$  %, nach 3 sowie nach 4 Jahren auf  $31,2 \pm 0,3$  % und nach 5 sowie 6 Jahren auf gleichbleibend  $33,8 \pm 0,3$  %. Die CIR der Patienten mit cGvHD war nach 1 Jahr bei  $3,8 \pm 0,1$  %, nach 2 und 3 Jahren gleichbleibend bei  $5,8 \pm 0,1$  %, nach 4, 5 und 6 Jahren bei  $7,7 \pm 0,1$  %. Patienten mit cGvHD zeigten einen Trend ( $p = 0,070$ ) für eine höhere NRM.

Bezüglich der Rezidivarten zeigte sich sowohl ein signifikant erhöhtes isoKM-Rezidivrisiko für Patienten ohne cGvHD ( $p = 0,015$ ) als auch ein signifikant erhöhtes EM  $\pm$  KM-Rezidivrisiko für Patienten ohne cGvHD ( $p = 0,037$ ). Die CIR der isoKM-Rezidiv-Patienten ohne cGvHD war nach 1 Jahr bei  $13,0 \pm 0,1$  %, nach 2 Jahren bei  $16,9 \pm 0,2$  % und nach 3, 4, 5 sowie 6 Jahren gleichbleibend bei  $18,1 \pm 0,2$  %. Die CIR der isoKM-Rezidiv-Patienten mit cGvHD lag nach 1 Jahr bei nur  $1,9 \pm 0$  % und nach 2, 3, 4, 5 sowie 6 Jahren gleichbleibend bei  $3,8 \pm 0,1$  %. Die CIR der EM  $\pm$  KM-Rezidiv-Patienten ohne cGvHD lag nach 1 Jahr bei immerhin  $10,4 \pm 0,1$  %, nach 2, 3 und 4 Jahren konstant bei  $13,0 \pm 0,1$  % und nach 5 sowie 6 Jahren bei  $15,6 \pm 0,2$  %. Die CIR der EM  $\pm$  KM-Rezidiv-Patienten mit cGvHD lag nach 1, 2 und 3 Jahren bei  $1,9 \pm 0$  %, nach 4, 5 sowie 6 Jahren bei  $3,8 \pm 0,1$  %.

In einem nächsten Schritt wurde das Rezidivrisiko bei limitierter bzw. extensiver cGvHD getestet. Hier ergab sich kein unterschiedliches Rezidivrisiko ( $p = 0,591$ ). Bei Patienten mit extensiver cGvHD war die CIR nach dem 1., 2., 3., 4., 5. sowie 6. Jahr nach alloHSZT konstant bei  $5,0 \pm 0,3$  %. Bei Patienten mit limitierter cGvHD war die CIR nach 1 Jahr bei  $3,1 \pm 0,1$  %, nach 2 und 3 Jahren gleichbleibend bei  $6,3 \pm 0,2$  % und nach 4, 5 und 6 Jahren konstant bei  $9,4 \pm 0,3$  %.

Auch die CIR der isoKM-Rezidive bzw. der EM ± KM-Rezidive war bei Patienten mit extensiver versus limitierter cGvHD nicht unterschiedlich. Nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Jahren war die CIR bei isoKM-Rezidiv-Patienten mit extensiver cGvHD gleichbleibend bei 0 %. Die CIR bei isoKM-Rezidiv-Patienten mit limitierter cGvHD belief sich nach 1 Jahr auf  $3,1 \pm 0,1$  % und nach 2, 3, 4, 5 sowie 6 Jahren auf konstant  $6,3 \pm 0,2$  % ( $p = 0,263$ ). Die CIR bei EM ± KM-Rezidiv-Patienten mit extensiver cGvHD war nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Jahren gleichbleibend bei  $5,0 \pm 0,3$  %. Die CIR bei EM ± KM-Rezidiv-Patienten mit limitierter cGvHD war in den ersten 3 Jahren konstant bei 0 %, nach 4, 5 und 6 Jahren lag sie bei  $3,1 \pm 0,1$  % ( $p = 0,725$ ).

### 4.3 Überlebensanalyse

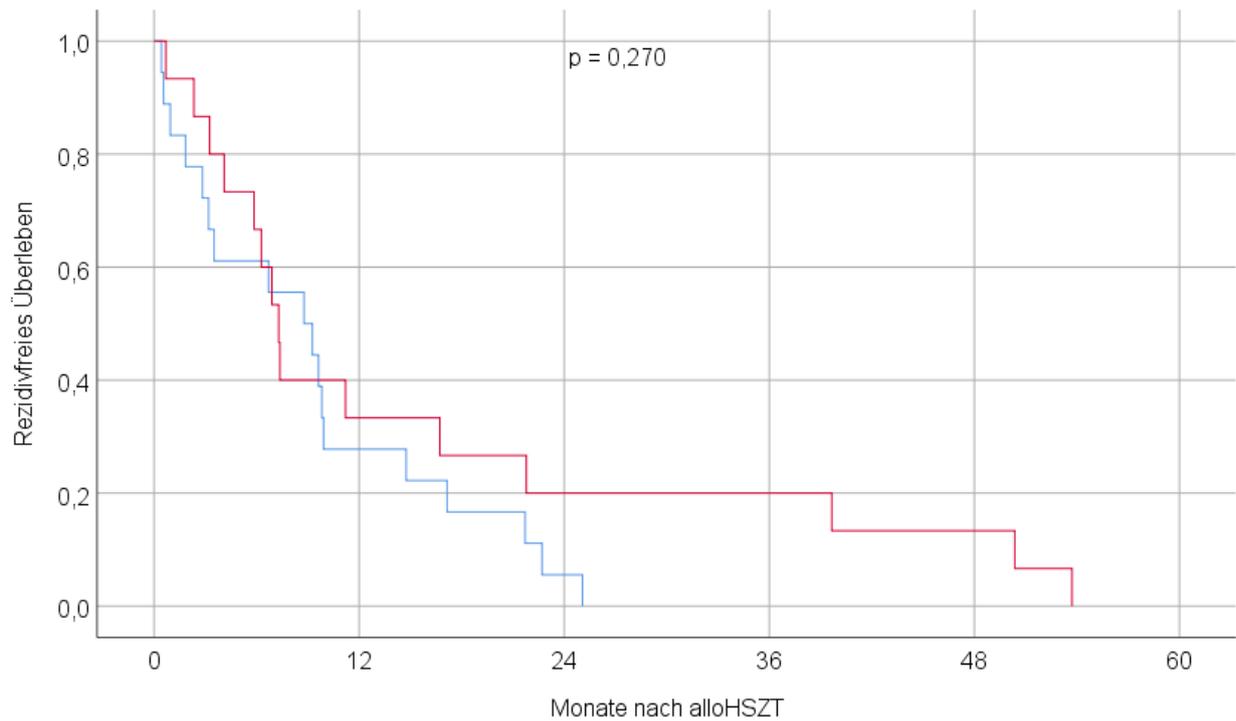
Das mediane Follow-up der gesamten Patientenkohorte belief sich auf 67,2 (95 % CI 56,3-77,8) Monate ab ED der AML. Das mediane Follow-up nach alloHSZT belief sich auf 59,1 (95 % CI 53,1-65,1) Monate.

#### 4.3.1 Das rezidivfreie Überleben

Das RFS aller 33 Rezidivpatienten erreichte einen Median von 7,4 (95 % CI 4,5-10,2) Monate. Patienten mit EM ± KM-Rezidive hatten ein RFS von 7,3 (95 % CI 5,9-8,7) Monaten, Patienten mit isoKM-Rezidive hatten ein RFS von 8,8 (95 % CI 3,4-14,1) Monaten. Im Vergleich mittels Log-Rank-Test zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Rezidivgruppen ( $p = 0,270$ ) (Abbildung 10).

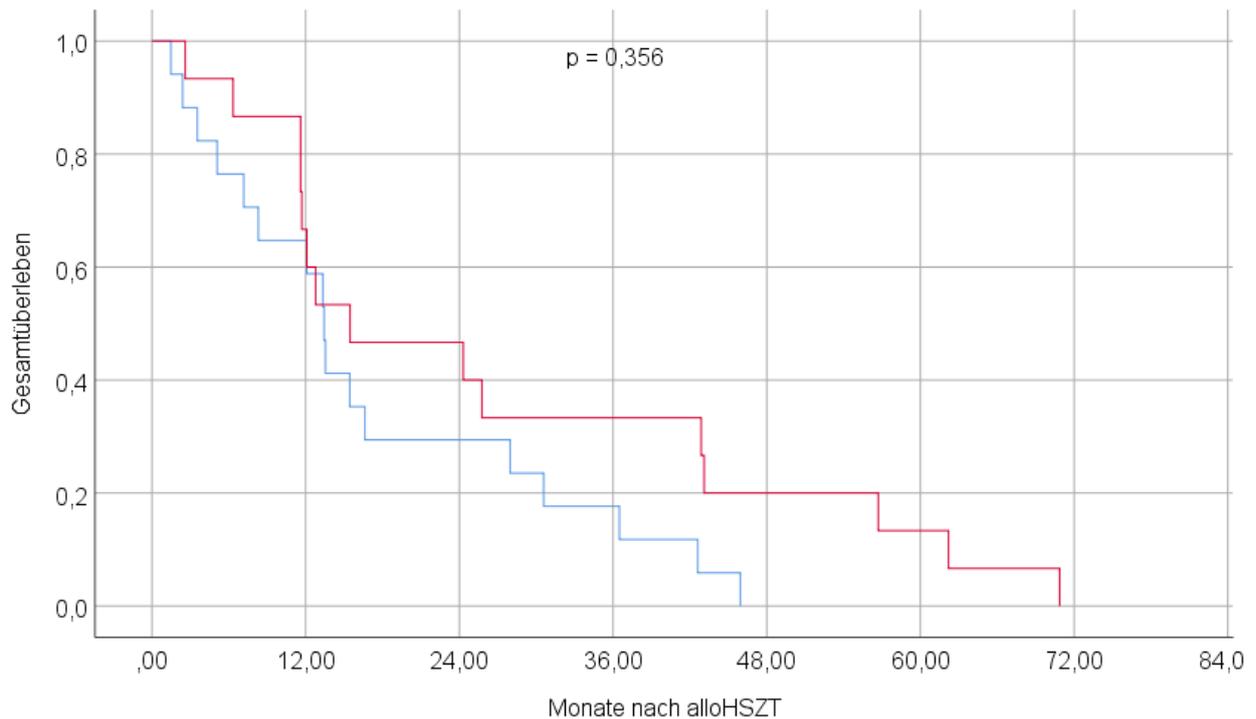
3/30 der Rezidive traten mit deutlich späterem zeitlichem Abstand zur alloHSZT auf als die übrigen. Alle drei späten Rezidive gehörten zur Gruppe der EM ± KM-Rezidive. Ein Patient hatte ein isoEM-Rezidiv, ein Patient zeitgleich ein EM + KM-Rezidiv und der dritte Patient erst ein EM, im zeitlichen Verlauf dann auch ein KM-Rezidiv entwickelt. Zeitlich lag bei ihnen ein Abstand zwischen alloHSZT und EM-Rezidiv von 39,7 Monaten, 50,4 Monaten sowie 53,7 Monaten. Das späteste isoKM-Rezidiv in der Studienkohorte trat bereits 25,1 Monate nach alloHSZT auf.

Abbildung 10: RFS bei EM ± KM-Rezidive (rote Linie) und isoKM-Rezidive (blaue Linie)



### 4.3.2 Das Gesamtüberleben

Das mediane OS der gesamten Patientenkohorte lag bei 62,2 (95 % CI 40,3-84,1) Monate. Bei Patienten mit EM ± KM-Rezidiv belief sich das OS auf 15,5 (95 % CI 0,0-30,9) Monate, bei Patienten mit isoKM-Rezidive auf 13,4 (95 % CI 13,0-13,8) Monate. Ein signifikanter Unterschied ergab sich nicht ( $p = 0,356$ ). (Abbildung 11)

Abbildung 11: OS bei EM  $\pm$  KM-Rezidive (rote Linie) und isoKM-Rezidive (blaue Linie)

#### 4.4 Risikofaktoren für das OS der gesamten Patientenkohorte

In einer weiteren Analyse wurde der Einfluss möglicher Risikofaktoren auf das OS aller Patienten mittels Cox-Regression getestet. Der komplette Datensatz kann in Tabelle 11 eingesehen werden. Für eine bessere Übersichtlichkeit werden im Text nur die wichtigsten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 11: Univariate Analyse bezüglich OS aller Patienten

	Vergleich	Anzahl der Patienten	Hazard Ratio	95 % CI	p-Wert
Patientenalter bei ED	kontinuierlich	144	1,011	0,993-1,029	0,226
Geschlecht	Weiblich vs männlich	144	0,890	0,560-1,416	0,623
Typ der AML I	<i>de novo</i> vs non <i>de novo</i>	144	0,474	0,295-0,762	0,002
Typ der AML II	sAML vs <i>de novo</i>	129	2,646	1,562-4,484	< 0,001
Typ der AML II	tAML vs <i>de novo</i>	116	1,373	0,645-2,923	0,411
Blastenclearance (KM), d16 nach Induktion	< 10% vs $\geq$ 10%	130	0,865	0,504-1,485	0,599
Remissionsstatus vor alloHSZT	1./2. Rezidiv, refraktäre AML, upfront alloHSZT vs CR1/CRi, $\geq$ CR2	144	3,347	1,863-6,013	< 0,001
Anzahl der Induktionstherapiezyklen	kontinuierlich	130	1,009	0,643-1,583	0,970
> 2 Zyklen Induktionstherapie	> 2 versus $\leq$ 2	130	1,153	0,601-2,213	0,668

	Vergleich	Anzahl der Patienten	Hazard Ratio	95 % CI	p-Wert
ECOG vor alloHSZT	ECOG-Index 2 vs 0,1	144	3,260	1,904-5,580	< 0,001
HCT-CI Score $\geq 3$ vor alloHSZT	HCT-CI Score $\geq 3$ vs < 3	144	1,060	0,607-1,850	0,838
WBC, $\times 10^9/L$	kontinuierlich	96	0,999	0,994-1,005	0,830
Blasten in KM bei ED	kontinuierlich	91	0,992	0,980-1,003	0,166
Blasten in pB bei ED	kontinuierlich	57	1,002	0,987-1,017	0,788
FAB Typ	M4/M5 vs andere	131	0,763	0,437-1,331	0,340
T-Zell-Marker <sup>a</sup> bei ED	Positiv vs negativ	64	1,005	0,479-2,109	0,990
T-Zell-Marker vor alloHSZT	Positiv vs negativ	117	0,908	0,539-1,528	0,716
CD56 bei ED	Positiv vs negativ	64	1,284	0,600-2,749	0,519
CD56 vor alloHSZT	Positiv vs negativ	116	1,961	1,068-3,599	0,030
EM-Manifestation vor alloHSZT	Positiv vs negativ	144	0,990	0,543-1,806	0,974
Zytopenetisches Risiko nach MRC	Ungünstig vs günstig/intermediär	139	1,816	1,089-3,089	0,022
CN-AML	CN-AML vs CA-AML	141	0,648	0,402-1,044	0,075
<b>Mutationen, alle Patienten</b>					
<i>NPM1</i>	Mutiert vs Wildtyp	110	0,670	0,362-1,239	0,202
<i>FLT3</i> -ITD	Mutiert vs Wildtyp	114	0,907	0,493-1,669	0,754
<i>FLT3</i> -TKD	Mutiert vs Wildtyp	64	1,159	0,351-3,824	0,809
<i>MLL</i> -PTD	Mutiert vs Wildtyp	98	0,611	0,190-1,968	0,409
<b>Mutationen, nur CN-AML</b>					
<i>NPM1</i>	Mutiert vs Wildtyp	63	0,702	0,319-1,541	0,377
<i>FLT3</i> -ITD	Mutiert vs Wildtyp	65	0,877	0,402-1,915	0,743
<i>FLT3</i> -TKD	Mutiert vs Wildtyp	31	3,826	0,816-17,939	0,089
<i>MLL</i> -PTD	Mutiert vs Wildtyp	54	0,284	0,038-2,117	0,219
Monate zwischen ED und alloHSZT	kontinuierlich	144	1,011	0,992-1,031	0,264
Alter bei alloHSZT	kontinuierlich	144	1,011	0,994-1,029	0,207
HLA <sup>b</sup>	Identisch / kompatibel vs Mismatch	144	0,756	0,398-1,438	0,395
Spendertyp	Unverwandt vs verwandt	144	1,148	0,695-1,896	0,590
Geschlechtsunterschied	Ja vs Nein	144	0,828	0,518-1,324	0,431
Stammzellquelle	KM vs pB	144	0,648	0,090-4,674	0,667
Stammzelldosis, CD34+Zellen/kg	kontinuierlich	141	1,044	0,979-1,114	0,192
Konditionierungsregime	TBI basiert vs Bu basiert	143	0,559	0,350-0,894	0,015
GvHD Prophylaxe <sup>c</sup>	andere <sup>d</sup> vs CsA / MMF	139	0,719	0,367-1,410	0,337
Tage bis Neutrophilen-Engraftment (pB)	kontinuierlich	138	0,965	0,922-1,010	0,129
aGVHD	Positiv vs negativ	140	1,108	0,671-1,830	0,689
aGVHD, Schweregrad in Gruppen	Grad II-IV vs Grad 0-I	140	1,319	0,821-2,119	0,253
aGVHD-Manifestation	Haut isoliert vs Darm/Leber +/- Haut	92	0,388	0,215-0,700	0,002
Tage bis Beginn aGVHD	kontinuierlich	92	1,006	0,978-1,036	0,667
cGVHD <sup>e</sup>	Positiv vs negativ	129	0,700	0,406-1,206	0,198
cGVHD, Schweregrad	Extensiv vs limitiert	52	1,292	0,531-3,146	0,572

<sup>a</sup>CD2, CD3, CD4, CD7

<sup>b</sup>HLA Antigene waren bei 124 Spender-/Patientenpaare identisch, 19 Spender-/Patientenpaare hatten einen Mismatch in 1 Locus, 1 Spender-/Patientenpaar hatte einen Mismatch in 2 Loci; alle 20 Spender-/Patientenpaare mit Mismatch waren nicht verwandt

<sup>c</sup>Ausschluss von 5 Patienten bei keiner oder Abbruch der Prophylaxe wegen Infektion (n=4) oder fallendem Chimärismus und Rezidiv (n=2)

<sup>d</sup>Tacrolimus/MMF, Sirolimus/MMF, MTX

<sup>e</sup>Ausschluss von 15 Patienten, welche innerhalb von d100 nach alloHSZT verstorben sind

#### 4.4.1 Pathogenese der AML

Bezüglich dem OS zwischen *de novo* AMLs und sAML- bzw. tAMLs konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden (HR 0,474, 95 % CI 0,295-0,762,  $p = 0,002$ ). Demnach zeigte sich für

Patienten mit *de novo* AML ein um 53% geringeres Risiko zu sterben als für Patienten mit s- bzw. tAML.

In einem weiteren Schritt wurden die sAMLs und tAMLs als eigene Gruppen gegenüber den *de novo* AMLs getestet. Hier konnte bei Patienten mit sAML im Vergleich zu Patienten mit *de novo* AML ein um den Faktor 2,6 signifikant höheres Sterberisiko aufgezeigt werden (HR 2,646, 95 % CI 1,562-4,484,  $p < 0,001$ ). (Tabelle 11) Bei Patienten mit tAML konnte kein unterschiedliches Sterberisiko aufgezeigt werden.

#### 4.4.2 Zytogenetik

Bezüglich der MRC-Klassifikation zeigte sich ein signifikant schlechteres OS für Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil gegenüber Patienten mit günstigem oder intermediärem zytogenetischem Risikoprofil (HR 1,816, 95 % CI 1,089-3,089,  $p = 0,022$ ). (Tabelle 11)

#### 4.4.3 CD56-Expression

Angaben zur CD56-Expression der leukämischen Blasten waren im Verlauf vor alloHSZT von 116 Patienten vorhanden. Eine positive Expression zeigte ein um den Faktor 1,9 erhöhtes Sterberisiko gegenüber den Patienten, bei welchen keine CD56-Expression vor alloHSZT diagnostiziert werden konnte (HR 1,961, 95 % CI 1,068-3,599,  $p = 0,030$ ). (Tabelle 11)

#### 4.4.4 ECOG-Index und HCT-CI-Score

28/144 (19,4 %) der Patienten hatten einen ECOG-Index von 0, 94/144 (65,3 %) der Patienten hatten einen ECOG-Index von 1, 22/144 (15,3 %) der Patienten einen ECOG-Index von 2. Es waren keine Fälle mit einem schlechteren ECOG-Index vor alloHSZT vorhanden. (Tabelle 7) Patienten mit einem ECOG-Index von 2 hatten ein hochsignifikant schlechteres OS gegenüber Patienten mit einem ECOG-Index von 0 oder 1 vor alloHSZT (HR 3,260, 95 % CI 1,904-5,580,  $p < 0,001$ ).

Bezüglich des HCT-CI hatten 114/144 (79,2 %) Patienten einen Score von 1-2 und 30/144 (20,8 %) Patienten einen Score von  $\geq 3$  (Tabelle 7). Es zeigte sich kein schlechteres OS für Patienten mit einem Score von  $\geq 3$  (HR 1,060, 95 % CI 0,607-1,850,  $p = 0,838$ ) (Tabelle 11).

#### 4.4.5 Remissionsstatus vor alloHSZT

Bezüglich des Remissionsstatus vor alloHSZT konnte für Patienten in rezidivierter oder refraktärer AML oder Patienten mit upfront alloHSZT ein signifikant kürzeres OS aufgezeigt werden (HR 3,347, 95 % CI 1,863-6,013,  $p < 0,001$ ). (Tabelle 11)

#### 4.4.6 Konditionierung

Gemäß dem FLAMSA-RIC-Protokoll erhielten 90/144 (62,5 %) Patienten eine TBI-basierte Konditionierung, 54/144 (37,5%) Patienten aufgrund einer Kontraindikation gegen eine Ganzkörperbestrahlung eine Busulfan-basierte Konditionierung (Tabelle 7). Eine Kontraindikation gegen TBI bestand bei stattgehabter Bestrahlungstherapie in der Anamnese, bei erhöhtem Alter ( $\geq 60$  Jahre) des Patienten, eingeschränkter Lungenfunktionsprüfung sowie bei reduziertem Allgemeinzustand (ECOG $>1$ ). Patienten mit TBI-basierter Konditionierung hatten ein um fast 50 % geringeres Sterberisiko (HR 0,559, 95 % CI 0,350-0,894,  $p = 0,015$ ) (Tabelle 11).

#### 4.4.7 GvHD

Während die Entwicklung einer aGvHD, bzw. die Entwicklung einer aGvHD Grad II-IV keinen Einfluss auf das Sterberisiko der Patienten zeigte, war ein aGvHD-Befall von Darm oder Leber gegenüber isoliertem Hautbefall mit einem signifikant schlechteren OS assoziiert (HR 0,388, 95 % CI 0,215-0,700,  $p = 0,002$ ). Für Patienten mit cGvHD zeigte sich im Vergleich zu Patienten ohne cGvHD kein signifikant unterschiedliches OS. Es konnte ebenso kein unterschiedliches Sterberisiko von Patienten mit limitierter versus extensiver cGvHD beobachtet werden.

## 4.5 Krankheitsverlauf und Therapie der EM-Rezidivpatienten

Alle 15 EM-Rezidivpatienten verstarben während des Beobachtungszeitraums. Der Krankheitsverlauf und die Therapie dieser Patienten, dargestellt in Tabelle 12, wurde deskriptiv ergänzt.

6/15 der EM-Rezidivpatienten haben aufgrund des schlechten Allgemeinzustands oder auch aufgrund eigener Entscheidung eine palliativ intendierte Rezidivtherapie erhalten. Alle 6 Patienten verstarben mit einem Median von 5,0 (3,1-17,0) Monaten. 9/15 der EM-Rezidivpatienten erhielten eine intensive Therapie. Fünf dieser Patienten erreichten nach einer Chemotherapie und zum Teil auch zusätzlicher Strahlen- oder Stammzelltherapie eine CR bzw. CRi. Die anderen 4 Patienten sprachen auf die intensive Therapie nicht an oder verstarben vor Erreichen der CR an einer Infektion. Insgesamt verstarben alle 9 Patienten mit einem Median von 7,6 (0,9-45,5) Monate.

Tabelle 12: Krankheitsverlauf und Therapie der 15 EM-Rezidivpatienten

	1. Rezidiv	Therapie / Ansprache	2. Rezidiv	Therapie / Ansprache	3. Rezidiv	Therapie / Ansprache	4. Rezidiv	Therapie / Ansprache	Todesursache
1	KM	mCT <sup>a</sup> (gutes Ansprechen) → boost <sup>b</sup> + imT <sup>c</sup> (DLI) (CR)	EM (Myokard)	Keine kurative Therapie					Rezidiv, Organtoxizität
2	EM (Haut)	Keine kurative Therapie							Rezidiv
3	EM (Lymphknoten, Knochen)	Keine kurative Therapie							Rezidiv
4	EM (Mamma, Lymphknoten, Knochen)	Keine Therapie	KM + EM (Haut, Lymphknoten)	Keine kurative Therapie					Rezidiv
5	EM (Lymphknoten)	iCT <sup>d</sup> (refraktär) → Plan: 2. alloHSZT							Rezidiv, Infektion (in Zytopenie nach Konsolidierung)
6	EM (Haut)	Keine Therapie	KM	mCT (refraktär) → iCT (Panzytopenie) → alloHSZT mit double cord blood (CRI)	KM	imT ohne DLI (progressiv) → keine intensive Therapie			Rezidiv

	1. Rezidiv	Therapie / Ansprache	2. Rezidiv	Therapie / Ansprache	3. Rezidiv	Therapie / Ansprache	4. Rezidiv	Therapie / Ansprache	Todesursache
7	EM (Weichgewebe)	Keine Therapie	KM + EM (ML)	mCT, iTT <sup>e</sup> , Bestrahlung (PR) → alloHSZT (CR)	KM	Keine intensive Therapie			Rezidiv
8	KM + EM (Abdomen, Thorax)	mCT (gutes Ansprechen) → Plan: 2. alloHSZT	EM (ML)	Bestrahlung → haploHSZT (CR)	KM	DLI (progressiv) → mCT (refraktär)			Rezidiv
9	KM	mCT (gutes Ansprechen) → boost (CR)	EM (Abdomen, Thorax, Knochen, Weichgewebe)	mCT, iTT, DLI (refraktär)	EM (Weichgewebe)	mCT (progressiv)			Rezidiv
10	EM (Weichgewebe)	Keine Therapie	EM (Haut)	mCT (refraktär)	KM	mCT (refraktär)			Rezidiv
11	KM	iCT (gutes Ansprechen)	EM (Haut)	mCT, Bestrahlung (gutes Ansprechen)	KM	mCT (refraktär)	EM (Weichgewebe)	mCT (progressiv)	Rezidiv
12	EM (Mamma, Thorax)	mCT, Bestrahlung (refraktär)	EM (Lunge)	mCT (refraktär)	KM	Keine intensive Therapie			Rezidiv
13	KM	iCT, imT ohne DLI (refraktär) → Plan: 2. alloHSZT	EM (ML)	mCT, iTT (progressiv) → iCT (progressiv)					Rezidiv, Infektion
14	EM (Lunge) + KM	mCT → haploHSZT (CRi)							Infektion (d70 nach haploHSZT)
15	KM	Keine Therapie	EM (Weichgewebe)	mCT (refraktär) → iCT (refraktär) → alloHSZT (CRi)	KM	mCT (refraktär) → keine intensive Therapie			Rezidiv

<sup>a</sup>milde Chemotherapie: niedrigdosiertes Cytarabin, Vindesin, Idarubicin, Sorafenib, Topotecan, Purinethol

<sup>b</sup>Stammzellboost

<sup>c</sup>Immuntherapie: Gemtuzumab, GM-CSF, Interferone, DLI

<sup>d</sup>intensive Chemotherapie: hochdosiertes Cytarabin, Cytarabin und Anthracyclin, Anthracyclin +/- weitere

<sup>e</sup>intrathekale Triple-Therapie

## 5 Diskussion

### 5.1 Ergebnisse der Rezidivraten und kumulativen Rezidivinzidenzen

In der hier durchgeführten Studie zeigt sich eine Gesamtrezidivrate von 22,9 %. Diese fällt, verglichen mit Rezidivraten zwischen 29,4-50,0 % aus Studien mit konventionellen RIC-Konditionierungsregimes geringer aus [65, 108-110]. Bereits Schmid et al. berichtete in einer ähnlichen Studie zu Hochrisiko-AML-Patienten über eine sehr geringe Rezidivrate von nur 15/75 Patienten (20,0 %) bei Anwendung des FLAMSA-RIC-Protokolls [74]. Betrachtet man in einem weiteren Schritt die Rezidivraten nach Rezidivart, fällt auf, dass nur die KM-Rezidivrate niedriger ist. Die EM-Rezidivrate (10,4 %) ist in der hier durchgeführten Studie ähnlich hoch bzw. leicht höher als in anderen Studien mit konventionellen RIC-Konditionierungsregimes, in welchen eine EM-Rezidivrate von 3,6-7,3 % angegeben wird. [109, 110, 128]

Die Gabe von hochdosierter Chemotherapie vor RIC-Konditionierung im Rahmen eines sequentiellen Konzepts kann demnach wahrscheinlich dazu beitragen, die Rate an KM-Rezidiven bei Risiko-AML-Erkrankungen zu senken, das EM-Rezidivrisiko bleibt demnach jedoch bestehen, oder könnte sogar erhöht sein. Wie bereits unter Punkt 1.3.4 beschrieben, könnte eine Erklärung hierfür sein, dass Tumorzellen die Fähigkeit besitzen, in bestimmten Geweben, in welchen sie vor Chemotherapie und dem Immunsystem geschützt sind, zu persistieren. Im weiteren Krankheitsverlauf proliferieren sie dann wieder und führen zu einem auch EM-Rezidiv [41].

Die Ergebnisse der CIR bestätigen diese Beobachtungen. Der Anteil der EM ± KM-Rezidive ist mit einer 5-Jahres-CIR von 10,4 % ähnlich hoch wie in anderen Studien, in welchen über eine 5-Jahres-CIR zwischen 9,0 % und 11,0 % berichtet wird. Bezüglich der 5-Jahres-CIR der isoKM-Rezidive, welche hier bei lediglich 12,5 % liegt, zeigen andere Studien eine 5-Jahres-CIR von 38,0-46,8 %. [54, 130, 144, 145]

Insgesamt ist festzuhalten, dass das Ziel des sequentiellen Konditionierungsregimes mit FLAMSA-RIC, das Rezidivrisiko bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer AML, sowie Hochrisikoerkrankung zu senken, erreicht wird. Bezüglich der EM-Rezidive erfährt die antileukämische Wirksamkeit des FLAMSA-RIC-Protokolls jedoch eine Einschränkung.

## 5.2 Lokalisation der EM-AML vor und nach alloHSZT

Leukämische Zellen können sich prinzipiell in allen Organsystemen ansiedeln. Am häufigsten tritt eine EM-AML – auch als Rezidiv nach alloHSZT – in Haut- und Weichgewebe auf. [41, 54, 146] Weitere häufige Lokalisationen sind Knochen und Lymphknoten [1, 41]. Dies bestätigte sich auch in der hier vorliegenden Arbeit.

Es zeigte sich, dass multiple EM-Manifestationen mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf häufiger vorkommen. Eine korrelierende wissenschaftliche Untersuchung konnte hierzu nicht gefunden werden, allerdings wird diese Tatsache durch die klinische Erfahrung bestätigt, dass die AML mit jedem weiteren Rezidiv eine zunehmende Aggressivität entwickelt.

## 5.3 Risikofaktorenanalyse für Gesamtrezidive

### 5.3.1 Zyto- und Molekulargenetik

Die Zyto- und Molekulargenetik spielt in der Pathogenese der AML eine wesentliche Rolle. Ihr liegt eine bedeutende prognostische Aussagekraft inne. Wie bereits aus Ergebnissen von vorangegangenen Studien bekannt [54, 112-114], zeigte sich auch in der hier vorliegenden Kohorte ein deutlich signifikant erhöhtes Rezidivrisiko bei Patienten mit abnormalem Karyotyp sowie ungünstiger Zytogenetik nach MRC-Klassifikation.

### 5.3.2 Ansprechen auf die Therapie

Je schlechter Patienten mit AML auf die Erstlinientherapie ansprechen, desto aggressiver die AML, desto ungünstiger die Prognose und desto wahrscheinlicher ein späteres Rezidiv. So zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen einer ausbleibenden adäquaten Blastenclearance im KM nach einem ersten Induktionszyklus und der Rezidivhäufigkeit nach alloHSZT. Dieser Zusammenhang ist bereits vorbeschrieben [147, 148].

Dementsprechend konnte in der hier durchgeführten Analyse auch ein Trend für ein erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten beobachtet werden, bei welchen vor alloHSZT > 2 Induktionschemotherapiezyklen durchgeführt wurden. Walter et al. kommt in seiner Arbeit zu einem ähnlichen Ergebnis. Er untersucht einen möglichen Einfluss der Anzahl der

Induktionschemotherapiezyklen auf das Outcome nach alloHSZT in einer Kohorte von 220 Patienten. Als Induktionschemotherapie erhielten die Patienten hochdosierte Cytarabin-basierte Regimes. In der statistischen Auswertung mittels Cox Regression zeigte sich ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko bei 2 und bei > 2 Induktionschemotherapiezyklen gegenüber 1 Zyklus. [149]

### 5.3.3 Remissionsstatus

Des Weiteren bestätigte sich in der hier vorliegenden Kohorte ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten, welche nicht in CR1/CRi oder CR2 transplantiert wurden. Bereits in vorangegangenen Studien wurde die Korrelation zwischen Remissionsstatus vor alloHSZT und Rezidivität mehrfach beschrieben. Aoki et al. [112], Finke et al. [113] sowie Lee et al. [124] zeigen ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko für AML-Patienten auf, welche nicht in CR bzw. CR1 transplantiert wurden. Harris et al. fasst für die statistische Analyse Patienten in CR1 sowie CR2 zusammen und beobachtet auch hier ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten, die in CR3+ oder in refraktärer AML allogene transplantiert wurden [54]. In der hier durchgeführten Studie wird also wiederum bestätigt, dass der Remissionsstatus die Aggressivität der AML widerspiegelt.

## 5.4 Risikofaktorenanalyse für EM-Rezidive

### 5.4.1 Ursprung der AML

Bei den Rezidivpatienten haben diejenigen mit sAML, verglichen zu den Patienten mit *de novo* AMLs, signifikant häufiger ein isoKM-Rezidiv entwickelt als ein EM ± KM-Rezidiv. Dies könnte auf eine erhöhte Vulnerabilität im KM bei sAML hindeuten, welche in diesem Maße nicht für Patienten mit *de novo* AML gilt. Dies würde auch zur Pathogenese der sAML passen, welche sich aus einer bereits im Vorfeld bestehenden Erkrankung im KM entwickelt. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass mit 9 Rezidivpatienten mit sAML bei ED eine insgesamt geringe Fallzahl zugrunde liegt.

Dass Patienten mit sAML ein insgesamt schlechteres Outcome haben, ist bereits vorbeschrieben [150] und wird unter Punkt 5.6.1 noch diskutiert. Trotz ausführlicherer Literaturrecherche konnte

jedoch keine weitere Arbeit ausfindig gemacht werden, welche die oben beschriebene Korrelation zwischen sAML und isoKM-Rezidiven nach alloHSZT untersucht bzw. beschrieben hat.

#### 5.4.2 Oberflächenantigene

Wie bereits in Punkt 1.1.5 erwähnt, wird in Studien die Hypothese diskutiert, dass Oberflächenantigene wie CD56 und T-Zell-Antigene, wenn sie von leukämischen Blasten exprimiert werden, ein Risikofaktor für die Entwicklung von EM-Rezidiven sein könnten, indem sie die Ansiedlung und Proliferation im Gewebe begünstigen [41, 53, 55]. Diese Hypothese hat sich in der hier durchgeführten Arbeit nicht bestätigt. Auch Harris et al., welcher in einer Studie EM-Rezidive nach alloHSZT untersuchte, konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Oberflächenantigenen und EM-Rezidiven aufzeigen [54]. Dies könnte bedeuten, dass die wesentlichen Faktoren der Pathogenese noch nicht verstanden sind und die Bedeutung von CD56 und von T-Zell-Antigenen möglicherweise überschätzt wird.

Einschränkend ist hier jedoch zu ergänzen, dass die Angaben zu CD56 sowie den T-Zellantigenen aufgrund von Unvollständigkeit in der Diagnostik nicht für die Gesamtkohorte erhoben werden konnten. Für die T-Zellmarker war zum Zeitpunkt der ED der AML eine so geringe Fallzahl vorhanden, dass keine sinnvolle statistische Analyse durchgeführt werden konnte. Eine Auswertung konnte hier nur bezüglich der T-Zellmarker vorgenommen werden, welche im Verlauf vor alloHSZT diagnostiziert wurden.

#### 5.4.3 FAB M4 und M5

In der Literatur wird von einer Korrelation von EM-Rezidiven nach alloHSZT sowie AML FAB M4 und M5 berichtet [35, 54, 151]. In einer Studie von Harris et al., der ebenfalls Risikofaktoren für EM- und KM-Rezidive nach alloHSZT untersucht hat und eine positive Korrelation von EM-Rezidiven und FAB M4/M5 ausfindig machen konnte, haben 13/26 (50 %) EM-Rezidivpatienten eine FAB M4 oder M5 [54]. In der hier durchgeführten Analyse konnte diese Korrelation nicht bestätigt werden. Möglicherweise war die Anzahl der Rezidivpatienten mit FAB M4 oder M5 mit einer Fallzahl von insgesamt 9 zu gering, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Auch Yoshihara et al. untersuchte in einer Patientenkohorte mit AML und MDS Patienten die

Risikofaktoren für EM-Rezidive nach haploHSZT. Für FAB M4 oder M5 Patienten ergab sich bei einer ähnlich kleinen Anzahl an FAB M4 und M5 Rezidivpatienten wie in der hier durchgeführten Studie kein Unterschied zwischen den Rezidivarten. [123]

#### 5.4.4 EM-Manifestation vor alloHSZT

Eine EM-Manifestation der AML wird in der Literatur wiederholt als Risikofaktor für die Entwicklung eines Rezidivs und im Besonderen auch eines EM-Rezidivs nach alloHSZT genannt [54, 152]. Hier ist jedoch zu betonen, dass das Rezidivrisiko vor allem dann erhöht ist, wenn Patienten mit aktiver EM-AML transplantiert werden. Befinden sich Patienten vor Transplantation in CR, ist dieser Zusammenhang nicht erkennbar. [153]

In der hier durchgeführten Studie waren 12/26 Patienten, bei welchen eine EM-AML-Erkrankung im Zeitraum vor alloHSZT diagnostiziert worden war, zum Zeitpunkt der Transplantation in CR. 14/26 Patienten mit früherer EM-Manifestation waren refraktär oder im Rezidiv transplantiert worden. Nur ein Patient hiervon hatte nach alloHSZT erneut ein EM-Rezidiv. Eine Korrelation einer EM-AML vor alloHSZT mit EM-Rezidiven nach alloHSZT hat sich nicht bestätigt.

Es ist zu erwähnen, dass für die hier durchgeführte Analyse eine eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der EM-AML im Verlauf vor alloHSZT besteht, da kein routinemäßiges Screening auf eine EM-Manifestation vor alloHSZT oder bei ED durchgeführt worden war.

Für eine präzise Detektion von EM-AML-Manifestationen könnte es sinnvoll sein, ein routinemäßiges Ganzkörperscreening bei ED sowie vor alloHSZT durchzuführen. Es wurde nach ausführlicher Recherche keine Studie gefunden, in welcher ein solches Ganzkörperscreening routinemäßig zur Anwendung kam. Dennoch wurde das PET-CT beispielsweise bereits erfolgreich zur Detektion der EM-AML eingesetzt [35, 154-156].

## 5.5 Analyse des Risikofaktors GvHD

### 5.5.1 GvHD und Gesamtrezidive

Die GvL-Reaktion gilt als gewünschte Therapiereaktion und ist bei der alloHSZT ein wichtiges adoptives Immuntherapieprinzip, um Rezidive zu verhindern. Wie unter Punkt 1.3.3 beschrieben,

ist die GvHD mit dem GvL-Effekt assoziiert. T-Zellen des Spenders, welche gegen Antigene des Empfängers gerichtet sind und eine GvHD auslösen können, erkennen hierbei auch leukämische Zellen als Zielstrukturen und bekämpfen diese. [157, 158]

Daraus folgend zeigen Patienten mit aGvHD [106, 159, 160] und auch cGvHD [54, 122, 161-163] ein geringeres Rezidivrisiko. In einigen Studien wird auch bei Kombination von aGvHD und cGvHD über einen ausgeprägten antileukämischen Effekt berichtet [122, 157, 158, 160, 164]. In der hier durchgeführten Studie weisen Patienten mit cGvHD ein geringeres Rezidivrisiko auf. Bezüglich der aGvHD kann man einen GvL-Effekt erst erkennen, wenn die Schweregrade II-IV gegenüber 0-I getestet werden. Auch Ishiyama et al. sowie Kato et al. kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. In beiden Studien wird ein reduziertes Rezidivrisiko bei höhergradiger aGvHD beobachtet. [159, 163]

Patienten mit limitierter cGvHD zeigten in einem weiteren Vergleich kein höheres Rezidivrisiko als Patienten mit extensiver cGvHD. Der GvL-Effekt war in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Bekannt ist aus anderen Studien, dass im Vergleich zu Patienten ohne cGvHD bei extensiver cGvHD eine noch ausgeprägtere Reduktion des Rezidivrisikos beobachtet werden kann als bei limitierter cGvHD [163, 165]. Möglicherweise war hier die Anzahl der Rezidivpatienten mit limitierter cGvHD (n = 3) sowie extensiver cGvHD (n = 1) zu gering, um ein signifikantes Ergebnis aufzuzeigen.

Eine schwerergradig ausgeprägte GvHD ist durch Organschädigungen mit einer höheren NRM verbunden [166, 167]. Dies konnte in der hier durchgeführten Analyse bestätigt werden, in welcher sich eine signifikant höhere NRM bei Patienten mit aGvHD Grad II-IV zeigte.

### 5.5.2 GvHD und die Rezidivarten

Durch den GvL-Effekt besteht bei Vorliegen einer aGvHD Grad II-IV ein geringeres Risiko für Rezidive. Dieses Ergebnis wurde in Punkt 5.5.1 diskutiert. Wurde nun das Rezidivrisiko der EM ± KM-Rezidive bzw. der isoKM-Rezidive im Einzelnen berechnet, fiel auf, dass der protektive Charakter einer aGvHD Grad II-IV nur bei isoKM-Rezidiven aufrechterhalten werden konnte: Patienten mit aGvHD Grad II-IV hatten signifikant weniger isoKM-Rezidive, bezüglich der EM ± KM-Rezidive zeigte sich jedoch kein Unterschied. Es gibt mehrere Studien, in welchen dies bereits zuvor beschrieben wurde [106, 109, 110, 145]. Bei Lee JH et al. beispielsweise, welcher den

antileukämischen Effekt der GvHD bei akuter Leukämie untersuchte, zeigten Patienten mit aGvHD signifikant weniger KM-Rezidive, aber signifikant häufiger EM-Rezidive [106]. Auch Solh et al., der in einer AML-Patientenkohorte Risikofaktoren für EM- und KM-Rezidive nach alloHSZT untersuchte, konnte aufzeigen, dass diejenigen Patienten, welche eine aGvHD entwickelt hatten, mit größerer Wahrscheinlichkeit ein EM-Rezidiv als ein KM-Rezidiv entwickelten [110].

Patienten mit cGvHD zeigten für beide Rezidivarten ein geringeres Risiko. Während sich das Risiko für EM ± KM-Rezidive als signifikant geringer darstellte ( $p = 0,037$ ), stellte sich das Risiko für isoKM-Rezidive sogar fast hochsignifikant geringer dar ( $p = 0,015$ ). Der GvL-Effekt scheint also auch bei der cGvHD bezüglich der EM-Rezidive schwächer ausgeprägt zu sein. Die Datenlage der Literatur bestätigt das Ergebnis: in mehreren Studien konnte bereits beobachtet werden, dass auch bei cGvHD der GvL-Effekt gegenüber EM-Rezidiven weniger wirksam ist [54, 105-107, 110, 130, 145, 168].

Als Begründung für diesen weniger wirksamen GvL-Effekt für EM-Rezidive wird die Hypothese aufgestellt, EM-Manifestationsorte seien „geschützte Rückzugsorte“ für leukämische Zellen und somit für Chemotherapie als auch für den immuntherapeutischen Effekt vermittelt durch T-Zellen der alloHSZT nur schwer erreichbar [41, 169-172].

## 5.6 Ergebnisse der Überlebensanalyse

### 5.6.1 Ergebnisse des rezidivfreien Überlebens

Viele Autoren beschreiben in der Literatur ein späteres Auftreten von EM-Rezidiven im Vergleich zu KM-Rezidiven [54, 105-107, 109, 110, 124, 125, 173]. In der hier durchgeführten Studie konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Jedoch ist anzumerken, dass der Vergleich des RFS der Rezidivgruppen aufgrund der Einteilung nur eingeschränkt interpretierbar ist. Wie bereits erwähnt sind der Gruppe der isoEM-Rezidive nämlich auch EM + KM-Rezidive zugeordnet. Bezüglich des RFS wurde nun nicht weiter unterschieden, ob als erstes Rezidiv nach alloHSZT ein EM- oder ein KM-Rezidiv auftrat. 5/15 EM ± KM-Rezidivpatienten wären hiervon betroffen, bei welchen sich nach alloHSZT erst ein KM und im weiteren Verlauf dann ein EM-Rezidiv entwickelt hatte. Aufgrund des späteren EM-Rezidivs wurden sie jedoch der Gruppe der EM ± KM-Rezidive zugeordnet.

Allerdings ist bemerkenswert, dass die drei Patienten mit den spätesten Rezidiven der Kohorte, welche alle drei mit großem zeitlichen Abstand zur alloHSZT auftraten, den EM-Rezidiven zuzuordnen waren.

### 5.6.2 Ergebnisse des Gesamtüberlebens

Die EM ± KM-Rezidive zeigten in der hier durchgeführten Studie kein längeres Überleben als isoKM-Rezidive. In der Literatur wird dieser Punkt kontrovers diskutiert. Während einige Arbeiten zum selben Ergebnis kommen [105, 109, 123, 124], kann in weiteren Studienkohorten ein längeres Überleben bei EM-Rezidivpatienten beobachtet werden [54, 107, 110]. Auffallend ist, dass in den letztgenannten 3 Studien, in welchen ein Unterschied ausgemacht werden konnte, nur isoEM-Rezidive eingeschlossen waren, während in den zuvor genannten 4 Studien, in welchen kein Unterschied dokumentiert werden konnte, auch EM-Rezidive eingeschlossen waren, welche gleichzeitig einen KM-Befall aufwiesen. Möglicherweise ist auch in der hiesigen Patientenkohorte durch den Einschluss von EM + KM-Rezidive in der Gruppe der EM-Rezidivpatienten kein Unterschied im OS auszumachen.

## 5.7 Ergebnisse der Risikofaktorenanalyse für das OS der Gesamtkohorte

### 5.7.1 Ursprung der AML

Eine Nicht-*de novo* AML wird den Hochrisiko-AMLs zugeordnet. Bereits wiederholt wurde in Studien das schlechtere Therapieansprechen und schlechtere OS bei s- bzw. tAML beschrieben. [174-176]

In der hier vorliegenden Arbeit bestätigte sich ein signifikant besseres Outcome für Patienten mit *de novo* AML im Vergleich zu Patienten mit s- oder tAML. Auch zeigte sich ein signifikant schlechteres Outcome für Patienten mit sAML im Vergleich zu Patienten mit *de novo* AML. Die Gruppe der tAMLs war mit 15 Patienten am ehesten zu klein, als dass sich kein signifikant schlechteres OS für diese AML-Form aufzeigen ließ. Insgesamt jedoch lässt sich die Aggressivität der AML, welche nicht *de novo* entstanden ist, in der hier durchgeführten Studie bestätigen.

### 5.7.2 Zytogenetik

Für Patienten mit ungünstiger Zytogenetik nach MRC-Klassifikation konnte in der hier durchgeführten Analyse ein signifikant schlechteres OS beobachtet werden. Shimoni et al. hatte dies bereits 2006 beobachtet [177]. Allerdings liegen auch Studien vor, bei welchen sich trotz ungünstiger Zytogenetik kein schlechteres Outcome gezeigt hatte [108, 113, 178, 179]. Zumindest in den Studien von Frazer et al. [178], Michelis et al. [179] sowie Devine et al. [108] könnte eine Erklärung darin liegen, dass ausschließlich Patienten in CR untersucht wurden und dass die Zytogenetik der Gesamtpopulationen vermutlich doch günstiger war als die Zytogenetik der hier untersuchten Patienten mit hauptsächlich Hochrisiko-AML.

### 5.7.3 CD56-Marker

Während die CD56-Expression in der hier durchgeführten Studie kein Risiko für eine Rezidiventwicklung darstellte (Tabelle 9 und 10), konnte beobachtet werden, dass Patienten mit positiver CD56-Expression vor alloHSZT ein signifikant schlechteres OS hatten. In mehreren Studien bereits wurde bei Vorliegen einer positiven CD56-Expression ein schlechteres OS beobachtet [180-183]. Allerdings ist zu bemerken, dass die Patienten in diesen Studien nicht ausschließlich einer alloHSZT zugeführt worden waren. Auch wenn noch weitere Studien zur CD56-Expression bei AML notwendig sind, um das Risiko klarer darstellen zu können, ist bei positiver CD56-Expression insgesamt von einer schlechteren Prognose auszugehen.

### 5.7.4 ECOG-Status und HCT-CI-Score

Der ECOG-Score wurde 1960 eingeführt, um den Allgemeinzustand von Patienten auf einer Skala von 0-5 darstellbar zu machen. Wesentliche Faktoren, welche für die Einordnung auf der Skala ausschlaggebend sind, sind die Aktivität sowie der Selbstversorgungsgrad bzw. die Pflegebedürftigkeit des Patienten. [141] Mit Hilfe des HCT-CI-Scores, mit welchem das Transplantationsrisiko der Patienten speziell vor alloHSZT eingeschätzt werden kann, werden die Komorbiditäten erfasst. Die Patienten werden in 3 Risikogruppen eingeteilt: 0 Punkte (niedriges Risiko), 1 - 2 Punkte (intermediäres Risiko) und  $\geq 3$  Punkte (hohes Risiko). [142]

Während Patienten mit ECOG-Status 2 versus 0 oder 1 in der hier durchgeführten Analyse ein signifikant schlechteres OS aufzeigten, war das Sterberisiko für Patienten mit einem HCT-CI-Score von  $\geq 3$  nicht erhöht. Die Aussagekraft des ECOG-Status für das OS nach alloHSZT wurde auch in anderen Studienkohorten bestätigt [184, 185] und auch die Limitation des HCT-CI-Scores in spezifischen Patientengruppen wie Hochrisiko-AML, welche in der hier durchgeführten Studie hauptsächlich eingeschlossen waren, ist vorbeschrieben [186, 187].

### 5.7.5 Remissionsstatus

In dieser Arbeit konnte ein signifikant schlechteres OS bei Patienten bestätigt werden, welche im Rezidiv, bei refraktärer AML oder upfront bei Hochrisikoprofil transplantiert wurden. Ein Zusammenhang zwischen Remissionsstatus und OS konnte auch in weiteren Studien beobachtet werden. Beispiele sind hierfür Aoki et al. [112] sowie Shimoni et al. [177]. Beide berichten über ein schlechteres OS für AML-Patienten, welche nicht in CR transplantiert wurden. Andere Beispiele sind Michelis et al. [179] und Ganapule et al. [188], welche jeweils ein schlechteres OS für AML-Patienten beschreiben, welche nicht in CR1 transplantiert wurden.

Wie in der hier durchgeführten Studie untersuchte auch Schmid et al. das Outcome von Hochrisiko-AML-Patienten, welche ein sequentielles FLAMSA-RIC-Regime vor alloHSZT erhalten hatten. Auch er beschreibt einen Trend für ein besseres OS bei Patienten, welche in Remission transplantiert wurden. [74]

### 5.7.6 Konditionierungsregime

Busulfan war für diejenigen Patienten vorgesehen, welche entweder aufgrund eines insgesamt schlechteren Allgemeinzustands oder höheren Alters oder aufgrund einer stattgehabten Bestrahlungstherapie in der Anamnese eine Kontraindikation für eine Ganzkörperbestrahlung aufwiesen. Diese Patienten hatten also von vornherein ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres OS. In der Cox-Regression bestätigte sich dies. Es ergab sich ein signifikant schlechteres OS für die Patienten, welche eine Busulfan-basierte versus TBI-basierte Konditionierung verabreicht bekamen. Zum gleichen Resultat kommt auch Heinicke et al., welcher in einer Studie die

Konditionierungsgruppen FLAMSA-Busulfan und FLAMSA-TBI unter anderem miteinander vergleicht [189].

### 5.7.7 GvHD

Sowohl die aGvHD als auch die cGvHD kann durch den vergesellschafteten GvL-Effekt mit einem besseren OS einhergehen [74, 161, 190, 191]. In der hier durchgeführten Studie konnte dies jedoch weder für die aGvHD noch für die cGvHD signifikant dargestellt werden. Möglicherweise zeigt sich hier eine Limitation des GvL-Effekts durch Organschädigungen bei schwereren Verläufen sowohl der aGvHD als auch der cGvHD. Denn testet man das Sterberisiko der GvHD-Patienten bezüglich ihres Schweregrades untereinander, zeigt sich in den meisten Studien ein signifikant schlechteres OS für höhere Schweregrade, was mit stärkeren Organschädigungen und ihren Folgen inklusive Multiorganversagen bei schwereren Verläufen der GvHD erklärt werden kann [74, 192-195]. Dennoch konnte in der hier durchgeführten Studie auch bei schweren Verläufen der a- sowie der cGvHD kein unterschiedliches bzw. schlechteres OS beobachtet werden. Eine Ursache hierfür könnte eine effiziente und ausgewogene Immunsuppressionstherapie sein. Auch Kato et al. kann in einer groß angelegten pädiatrischen Studie mit 1526 Kindern mit akuter Leukämie bei alleiniger Betrachtung der AML-Patienten kein unterschiedliches OS bezüglich des aGvHD Schweregrads beobachten. Eine Begründung wird nicht erwähnt. [163]

Betrachtet man die Manifestation der aGvHD, zeigten Patienten mit ausschließlichem Hautbefall in der hier durchgeführten Studie ein signifikant längeres OS. Weitere Studien kamen zum selben Ergebnis [73, 74, 191]. Sind weitere Organe, wie beispielsweise der Darm von der aGvHD betroffen, kann aufgrund der Organschädigungen bei GvHD von einer höheren Sterblichkeit ausgegangen werden.

## 5.8 Kritische Würdigung der Patientendaten und Methoden

Die Qualität der hier durchgeführten retrospektiven analytischen Studie ist vor allem durch folgende Punkte gegeben:

- Es wurde eine homogene Patientenkohorte untersucht. Dies konnte durch die Auswahl von Patienten nach alloHSZT mit erhöhtem und hohem AML-Rezidivrisiko, durchgeführt innerhalb eines bestimmten Zeitraums an einer Institution (LMU Klinikum Großhadern), welche alle einheitlich eine FLAMSA-RIC-Konditionierung erhalten hatten, sowie durch Ausschluss von Patienten mit haploHSZT gut erreicht werden.
- Es liegt eine lange Beobachtungszeit vor. Hierdurch konnten auch sehr späte Rezidive erfasst werden. Insgesamt wurde ein Follow-up von 67,2 Monaten, also 5,6 Jahren, erreicht. Das ist ein deutlich längeres Follow-up als in Studienkohorten, die eine ähnliche Fragestellung hatten [73, 75, 106, 109, 124-126, 168].
- Die Auswahl der Variablen erfolgte strukturiert nach bereits vorbeschriebenen Risikofaktoren für Rezidive bzw. EM-Rezidive. So wurde auch in ähnlichen Studien der Einfluss des Patientenalters bei ED der AML und bei alloHSZT, der Einfluss des Karyotyps, der Pathogenese der AML, der Zytogenetik, der FAB Subgruppe, einer CD56-Expression sowie T-Zellmarker-Expression, der Einfluss einer früheren EM-Manifestation, der Einfluss des Spendergeschlechts, des Remissionsstatus bei alloHSZT, des Konditionierungsregimes, der Einfluss einer GvHD u.a. auf EM- und KM-Rezidive getestet [54, 105, 109].

Einschränkung erfährt die Studie vor allem dadurch, dass die isoEM-Rezidive und die EM ± KM-Rezidive aufgrund der geringen Fallzahl von nur drei isoEM-Patienten für die statistische Auswertung in einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst werden mussten. Es besteht hier die Möglichkeit, dass Risikofaktoren für EM- und KM-Rezidive überlagert werden. Vor allem bei der Berechnung des RFS kommt es hierdurch zu Einschränkungen.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die MRD-Negativität bzw. -Positivität vor und nach alloHSZT in der hier durchgeführten Studie nicht analysiert wurde. Um das Rezidivrisiko bei AML insgesamt zu beurteilen, erweist sich gerade auch die Erhebung der MRD als äußerst sensibler Parameter. [98-104]

## 6 Zusammenfassung

Rezidive nach alloHSZT beeinflussen das Überleben von Patienten mit der Diagnose einer AML wesentlich. Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren für ein Rezidiv für AML-Patienten mit intermediärem und hohem Rezidivrisiko nach einer sequentiellen Konditionierung, hier der „FLAMSA-RIC-Konditionierung“, zu demaskieren und mögliche Unterschiede zwischen KM- und EM-Rezidiven aufzuzeigen. Auch das Überleben von Patienten mit EM- und KM-Rezidiven und der Einfluss der Risikofaktoren auf das Outcome der Gesamtkohorte wurde analysiert. Die Datensammlung erfolgte retrospektiv anhand von Patientenakten und Arztbriefen.

Im ersten Teil konnte gezeigt werden, dass die Gesamtrezidivrate nach alloHSZT mit FLAMSA-RIC-Konditionierung geringer war als in Studien mit anderen RIC-Konditionierungsregimes. Hier bestätigte sich der gute antileukämische Effekt von FLAMSA-RIC. Allerdings konnte der antileukämische Effekt bezüglich der EM-Rezidive nicht aufrecht erhalten werden. Die EM-Rezidivrate war im Vergleich zu anderen RIC-Konditionierungsregimen erhöht. Dies ist in erster Linie auf das insgesamt erhöhte EM-Rezidivrisiko der untersuchten Kohorte bei Vorliegen von ausschließlich AML-Patienten mit hohem Risiko zu erklären.

Die Manifestation von EM-Rezidiven in Haut und Weichgewebe war -wie bereits beschrieben- besonders häufig. Es konnte gezeigt werden, dass die Rate der multiplen EM-Manifestationen mit dem Krankheitsverlauf rapide ansteigt.

Im zweiten Teil konnten folgende Risikofaktoren für Rezidive bestätigt werden: ein abnormaler Karyotyp, eine ungünstige Zytogenetik nach MRC-Klassifikation, eine ausbleibende adäquate Blastenclearance nach Induktionschemotherapie,  $\geq$  zwei Induktionschemotherapiezyklen vor FLAMSA-RIC und die Durchführung einer alloHSZT in rezidivierter oder refraktärer AML bzw. in der upfront Situation. Diese Risikofaktoren wurden auch in anderen Patientenkohorten beschrieben.

Beim Vergleich der EM- und KM-Rezidive konnten keine wesentlich unterschiedlichen Risikofaktoren ausfindig gemacht werden. Bezüglich der aGvHD fiel auf, dass Patienten mit aGvHD II-IV zwar signifikant weniger isoKM-Rezidive, jedoch nicht weniger EM  $\pm$  KM-Rezidive entwickelten. Dies könnte darauf hinweisen, dass leukämische Blasten in bestimmten Geweben vor einer Immunantwort geschützt sind. Patienten mit cGvHD entwickelten signifikant weniger isoKM- und weniger EM  $\pm$  KM-Rezidive, wobei im Vergleich der Signifikanzen zu erkennen war, dass auch die cGvHD mehr vor isoKM- als vor EM  $\pm$  KM-Rezidiven schützt.

KM- und EM-Rezidive waren bezüglich des OS und des RFS nicht unterschiedlich. Es fiel dennoch auf, dass die drei Patienten, die mit Abstand die spätesten Rezidive entwickelt hatten, EM-Rezidive hatten.

Eine *de novo* AML, eine günstige oder intermediäre Zytogenetik nach MRC-Klassifikation, eine fehlende Expression von CD56 vor alloHSZT, ein ECOG-Status von 0 oder 1, ein Remissionsstatus in CR1/CRi oder CR2, eine TBI-basierte Konditionierung sowie eine aGvHD, welche sich ausschließlich auf die Haut beschränkt, zeigten sich als Faktoren, die das Überleben der Gesamtkohorte positiv beeinflusst haben.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit die Effektivität des sequentiellen FLAMSA-RIC-Protokolls bezüglich einer Reduktion der Gesamtrezidivrate bei Patienten mit s- oder tAML, bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil nach MRC-Klassifikation, bei Patienten mit inadäquater Blastenclearance nach Induktionstherapie sowie bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML vor alloHSZT bestätigt werden. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass das Risiko für EM-Rezidive bei Anwendung des FLAMSA-RIC-Protokolls nicht gesenkt wird. Die statistische Analyse bestätigte bereits vorbeschriebenen Risikofaktoren für Rezidive nach alloHSZT. Ein wesentlicher Unterschied zwischen EM- und KM-Rezidive konnte nicht beobachtet werden.

## IV LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Spiekermann, K., ed. *Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien*. 4th ed. 2015, W. Zuckschwerdt Verlag München.
2. Kolb, H.J. and C. Schmid, *Neue Ansätze in der Stammzelltransplantation*, G.f. Strahlenforschung, Editor. 2005, Helmholtz Zentrum München: München.
3. Swerdlow, S.H., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Vol. 2. 2017, Lyon: International Agency for Research on Cancer.
4. Hofmann, W.K., H. Serve, and C. Baldus, *Aktuelle Therapiekonzepte bei akuter myeloischer Leukämie (AML)*. 1st ed. 2012, Bremen: UNI-MED-Verlag.
5. Ehninger, G., H. Link, and W.E. Berdel, eds. *Akute myeloische Leukämie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose*. 2008, Deutscher Ärzte-Verlag Köln.
6. Röllig, C., et al. *Akute Myeloische Leukämie (AML)*. 2018 [cited 2018 April 24]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>.
7. Barnes, B. and K. Kraywinkel, *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. *Epid Bull*, 2017(5): p. 43-48.
8. Howlander, N., et al. *Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML)*. 2019 [cited 2020 July 29]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
9. Gilliland, D.G. and J.D. Griffin, *The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia*. *Blood*, 2002. **100**(5): p. 1532-42.
10. Metzeler, K., *Genetik der akuten myeloischen Leukämie: Bedeutung für Pathogenese, Prognose und Therapie*, in *Medizinische Fakultät*. 2017, LMU: München. p. 60.
11. Grove, C.S. and G.S. Vassiliou, *Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer?* *Dis Model Mech*, 2014. **7**(8): p. 941-51.
12. Richter, G., *Zytogenetische Veränderungen im Rezidiv akuter Leukämien nach allogener Stammzelltransplantation*, in *Medizinische Fakultät*. 2013, Charité: Berlin. p. 74.
13. Lagunas-Rangel, F.A., et al., *Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis*. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2017. **11**(4): p. 328-339.
14. Stolzel, F., et al., *Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia*. *Blood Cancer J*, 2016. **6**: p. e386.
15. Grimwade, D., et al., *The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial*. *Blood*, 2001. **98**(5): p. 1312-20.
16. Dohner, H., *Implication of the molecular characterization of acute myeloid leukemia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: p. 412-9.
17. Grimwade, D., A. Ivey, and B.J. Huntly, *Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance*. *Blood*, 2016. **127**(1): p. 29-41.
18. Grimwade, D., et al., *Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials*. *Blood*, 2010. **116**(3): p. 354-65.
19. Naoe, T. and H. Kiyoi, *Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era*. *Int J Hematol*, 2013. **97**(2): p. 165-74.
20. Marcucci, G., T. Haferlach, and H. Dohner, *Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(5): p. 475-86.
21. Röllig, C., *Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Leukämie* *Der Internist - Springer Verlag*, 2019. **2019**(3): p. 257-270.
22. Moarii, M. and E. Papaemmanuil, *Classification and risk assessment in AML: integrating cytogenetics and molecular profiling*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017. **2017**(1): p. 37-44.

23. Papaemmanuil, E., et al., *Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med, 2016. **374**(23): p. 2209-2221.
24. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood, 2017. **129**(4): p. 424-447.
25. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group*. Br J Haematol, 1976. **33**(4): p. 451-8.
26. Bennett, J.M., et al., *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group*. Ann Intern Med, 1985. **103**(4): p. 620-5.
27. Bennett, J.M., et al., *Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group*. Ann Intern Med, 1985. **103**(3): p. 460-2.
28. Bennett, J.M., et al., *Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO)*. Br J Haematol, 1991. **78**(3): p. 325-9.
29. Yiallourous, M. *Unterformen (Subtypen) der AML*. 2017 [cited 2020 July 30]; Available from: [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik\\_und\\_therapieplanung/therapieplanung/subtyp\\_der\\_aml/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik_und_therapieplanung/therapieplanung/subtyp_der_aml/index_ger.html).
30. F., M., *Classification of Acute Leukemias – Past, Present, and Future*. IJSS Case Reports & Reviews, 2015. **1**(12): p. 61-66.
31. Harris, N.L., et al., *The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997*. Ann Oncol, 1999. **10**(12): p. 1419-32.
32. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-405.
33. J.S., G., *Übersicht über Neuerungen in der WHO-Klassifikation 2016*. Pipette - Swiss Laboratory Medicine, 2017. **2017**(1): p. 6-8.
34. Kang, Y.S., et al., *Clinical characteristics of 75 patients with leukemia cutis*. J Korean Med Sci, 2013. **28**(4): p. 614-9.
35. Ohanian, M., et al., *Is acute myeloid leukemia a liquid tumor?* Int J Cancer, 2013. **133**(3): p. 534-43.
36. Rao, A.G. and I. Danturty, *Leukemia cutis*. Indian J Dermatol, 2012. **57**(6): p. 504.
37. Burns, A., *Observations on the surgical anatomy of the head and neck*. 1811, Edinburgh, London, Glasgow: printed for Thomas Bryce & Co., printed for Longman, Hurst, Rees, Orme & Brown; J. Murray; T. Underwood; J. Callow; S. Highley., printed for Walter Duncan.
38. King, A., *A case of Chloroma*. Monthly Journal of the Medical Society, 1853(17): p. 97.
39. Cho-Vega, J.H., et al., *Leukemia cutis*. Am J Clin Pathol, 2008. **129**(1): p. 130-42.
40. Almond, L.M., et al., *Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017. **17**(5): p. 263-267.
41. Bakst, R.L., et al., *How I treat extramedullary acute myeloid leukemia*. Blood, 2011. **118**(14): p. 3785-93.
42. Comprehensive Cancer Center Ulm. *Akute myeloische Leukämie*. 2019 [cited 2020 April 8]; Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/comprehensive-cancer-center-ulm-cccu/fuer-patienten-und-angehoerige/krebserkrankungen/akute-myeloische-leukaemie-aml.html>.
43. Demirer, S., et al., *Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia: a case report*. Eur J Dent, 2007. **1**(2): p. 111-4.
44. Riede, U.-N. and M. Werner, *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2nd ed. 2017, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
45. Creutzig, U. *Therapiebesonderheiten bei Kindern und Jugendlichen*. 2008 [cited 2020 July 30]; Available from: <https://www.onkodin.de/e2/e51675/e53188/e54520/>.
46. Tallman, M.S., et al., *Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol, 1993. **11**(4): p. 690-7.
47. Vasilatou, D., et al., *CNS Involvement in AML Patient Treated with 5-Azacytidine*. Case Rep Hematol, 2014. **2014**: p. 937203.

48. Liu, P., et al., [*Detection and clinical features of MLL gene rearrangement in adult patients with acute leukemia*]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2012. **20**(5): p. 1110-6.
49. Park, K.U., et al., *Granulocytic sarcoma in MLL-positive infant acute myelogenous leukemia: fluorescence in situ hybridization study of childhood acute myelogenous leukemia for detecting MLL rearrangement*. Am J Pathol, 2001. **159**(6): p. 2011-6.
50. Poirel, H., et al., *Incidence and characterization of MLL gene (11q23) rearrangements in acute myeloid leukemia M1 and M5*. Blood, 1996. **87**(6): p. 2496-505.
51. Felix, A., et al., *Acute Myeloid Leukemia With Central Nervous System Involvement in Children: Experience From the French Protocol Analysis ELAM02*. J Pediatr Hematol Oncol, 2018. **40**(1): p. 43-47.
52. Pui, C.H., et al., *Central nervous system leukemia in children with acute nonlymphoblastic leukemia*. Blood, 1985. **66**(5): p. 1062-7.
53. Cross, A.H., et al., *Acute myeloid leukemia with T-lymphoid features: a distinct biologic and clinical entity*. Blood, 1988. **72**(2): p. 579-87.
54. Harris, A.C., et al., *Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes*. Haematologica, 2013. **98**(2): p. 179-84.
55. Schwonzen, M., et al., *Phenotyping of acute myelomonocytic (AMMOL) and monocytic leukemia (AMOL): association of T-cell-related antigens and skin-infiltration in AMOL*. Leuk Res, 1989. **13**(10): p. 893-8.
56. Paydas, S., S. Zorludemir, and M. Ergin, *Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature*. Leuk Lymphoma, 2006. **47**(12): p. 2527-41.
57. Juric, M.K., et al., *Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation - From First Human Studies to Current Developments*. Front Immunol, 2016. **7**: p. 470.
58. Fraccaroli, A. and J. Tischer, *HLA-haploidentische Stammzelltransplantation: Posttransplantations-Cyclophosphamid*. Transfusionsmedizin, 2017(7): p. 239-250.
59. Dreger, P., et al. *Allogene Stammzelltransplantation - Indikationen*. 2016 [cited 2020 July 30]; Available from:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@@view/html/index.html>.
60. Passweg, J.R., et al., *Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(4): p. 476-82.
61. Passweg, J.R., et al., *The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies*. Bone Marrow Transplant, 2019.
62. Othus, M., et al., *Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(3): p. 559-64.
63. Kröger, N., et al. *Allogene Stammzelltransplantation - Konditionierung*. 2018 [cited 2018 April 25]; Available from:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/konditionierung/@@view/html/index.html>.
64. Bacigalupo, A., et al., *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(12): p. 1628-33.
65. Goyal, G., et al., *Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic-cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia*. Ther Adv Hematol, 2016. **7**(3): p. 131-41.
66. Owattanapanich, W., et al., *FLAMSA-RIC for Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Med, 2019. **8**(9).
67. Slavin, S., et al., *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases*. Blood, 1998. **91**(3): p. 756-63.
68. Deeg, H.J. and B.M. Sandmaier, *Who is fit for allogeneic transplantation?* Blood, 2010. **116**(23): p. 4762-70.

69. Alyea, E.P., et al., *Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age*. *Blood*, 2005. **105**(4): p. 1810-4.
70. Baron, F., et al., *RIC versus MAC UCBT in adults with AML: A report from Eurocord, the ALWP and the CTIWP of the EBMT*. *Oncotarget*, 2016. **7**(28): p. 43027-43038.
71. Scott, B.L., et al., *Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(11): p. 1154-1161.
72. Weisdorf, D.J., *Reduced-intensity versus myeloablative allogeneic transplantation*. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017. **10**(4): p. 321-326.
73. Schmid, C., et al., *High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. **41**(8): p. 721-7.
74. Schmid, C., et al., *Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(24): p. 5675-87.
75. Schmid, C., et al., *Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation*. *Blood*, 2006. **108**(3): p. 1092-9.
76. Pfeiffer, T., *Allogene periphere Blutstammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie abhängig von zytogenetischen und molekulargenetischen Aberrationen*, in *Medizinische Fakultät*. 2014, LMU: München. p. 65.
77. Mattsson, J., O. Ringden, and R. Storb, *Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008. **14**(1 Suppl 1): p. 165-70.
78. Olsson, R.F., et al., *Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies*. *Leukemia*, 2015. **29**(8): p. 1754-62.
79. Kröger, N. and A.R. Zander, eds. *Allogene Stammzelltherapie : Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. Vol. 3. 2011, UNI-MED Verlag AG: Bremen. 191.
80. Thomas, S., et al., *Adoptive Zelltherapien in der Hämatologie und Onkologie*. *Der Onkologe - Springer Verlag*, 2012(18): p. 788-794.
81. Martin, P.J., et al., *Genome-wide minor histocompatibility matching as related to the risk of graft-versus-host disease*. *Blood*, 2017. **129**(6): p. 791-798.
82. Roy, D.C. and C. Perreault, *Major vs minor histocompatibility antigens*. *Blood*, 2017. **129**(6): p. 664-666.
83. Goulmy, E., et al., *Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(5): p. 281-5.
84. Lee, S.J., *Have we made progress in the management of chronic graft-vs-host disease?* *Best Pract Res Clin Haematol*, 2010. **23**(4): p. 529-35.
85. Lee, S.J., *Classification systems for chronic graft-versus-host disease*. *Blood*, 2017. **129**(1): p. 30-37.
86. Garnett, C., J.F. Apperley, and J. Pavlu, *Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival*. *Ther Adv Hematol*, 2013. **4**(6): p. 366-78.
87. Glucksberg, H., et al., *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. *Transplantation*, 1974. **18**(4): p. 295-304.
88. Przepiorka, D., et al., *1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading*. *Bone Marrow Transplant*, 1995. **15**(6): p. 825-8.
89. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005. **11**(12): p. 945-56.
90. Greinix, H.T., et al., *Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. **17**(2): p. 167-75.

91. Shulman, H.M., et al., *Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients*. Am J Med, 1980. **69**(2): p. 204-17.
92. Schuster, M.G., et al., *Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study*. Open Forum Infect Dis, 2017. **4**(2): p. ofx050.
93. Hiddemann, W. and C. Bartram, eds. *Die Onkologie, Teil 1: Epidemiologie, Pathogenese, Grundprinzipien der Therapie*. 2nd ed. 2010, Springer Verlag: Heidelberg. 792.
94. Dominiotto, A., et al., *Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation*. Blood, 2002. **100**(12): p. 3930-4.
95. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2010. **115**(3): p. 453-74.
96. Gulden, J., *Allogene Stammzelltransplantation: Mortalität in zehn Jahren deutlich reduziert*. Deutsches Ärzteblatt, 2011. **108**(9): p. 455.
97. Hart, J.S., et al., *The mechanism of induction of complete remission in acute myeloblastic leukemia in man*. Cancer Res, 1969. **29**(12): p. 2300-7.
98. Ivey, A., et al., *Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML*. N Engl J Med, 2016. **374**(5): p. 422-33.
99. Willekens, C., et al., *Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial*. Haematologica, 2016. **101**(3): p. 328-35.
100. Qin, Y.Z., et al., *The dynamics of RUNX1-RUNX1T1 transcript levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predict relapse in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia*. J Hematol Oncol, 2017. **10**(1): p. 44.
101. Yin, J.A., et al., *Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial*. Blood, 2012. **120**(14): p. 2826-35.
102. Wang, Y., et al., *In adults with t(8;21)AML, posttransplant RUNX1/RUNX1T1-based MRD monitoring, rather than c-KIT mutations, allows further risk stratification*. Blood, 2014. **124**(12): p. 1880-6.
103. Mosna, F., D. Capelli, and M. Gottardi, *Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia: Still a Work in Progress?* J Clin Med, 2017. **6**(6).
104. Hourigan, C.S. and J.E. Karp, *Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia*. Nat Rev Clin Oncol, 2013. **10**(8): p. 460-71.
105. Curley, C., S. Durrant, and G.A. Kennedy, *Is extramedullary relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation associated with improved survival?* Asia Pac J Clin Oncol, 2013. **9**(3): p. 285-9.
106. Lee, J.H., et al., *Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease on bone marrow and extramedullary relapses in acute leukemia*. Haematologica, 2005. **90**(10): p. 1380-8.
107. Shi, J.M., et al., *Clinical characteristics and outcome of isolated extramedullary relapse in acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: a single-center analysis*. Leuk Res, 2013. **37**(4): p. 372-7.
108. Devine, S.M., et al., *Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502*. J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4167-75.
109. Kogut, N., et al., *Extramedullary relapse following reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplant for adult acute myelogenous leukemia*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(3): p. 665-8.
110. Solh, M., et al., *Extramedullary relapse of acute myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: better prognosis than systemic relapse*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(1): p. 106-12.

111. Tsirigotis, P., et al., *Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT.* Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(11): p. 1431-1438.
112. Aoki, J., et al., *Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia.* Am J Hematol, 2016. **91**(3): p. 302-7.
113. Finke, J., et al., *Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation.* Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(6): p. 771-7.
114. Damiani, D., et al., *ABCG2, Cytogenetics, and Age Predict Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission.* Biol Blood Marrow Transplant, 2016. **22**(9): p. 1621-1626.
115. Armistead, P.M., et al., *Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia.* Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(11): p. 1431-8.
116. Craddock, C., et al., *Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia.* Leukemia, 2011. **25**(5): p. 808-13.
117. Duval, M., et al., *Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure.* J Clin Oncol, 2010. **28**(23): p. 3730-8.
118. Chang, Y.J., X.Y. Zhao, and X.J. Huang, *Strategies for Enhancing and Preserving Anti-leukemia Effects Without Aggravating Graft-Versus-Host Disease.* Front Immunol, 2018. **9**: p. 3041.
119. Ferrara, J.L., et al., *Graft-versus-host disease.* Lancet, 2009. **373**(9674): p. 1550-61.
120. Rowe, J.M., *Graft-versus-disease effect following allogeneic transplantation for acute leukaemia.* Best Pract Res Clin Haematol, 2008. **21**(3): p. 485-502.
121. Storb, R., et al., *Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation.* J Clin Oncol, 2013. **31**(12): p. 1530-8.
122. Weisdorf, D., et al., *Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning.* Biol Blood Marrow Transplant, 2012. **18**(11): p. 1727-33.
123. Yoshihara, S., et al., *Incidence of extramedullary relapse after haploidentical SCT for advanced AML/myelodysplastic syndrome.* Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(5): p. 669-76.
124. Lee, K.H., et al., *Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course.* Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(8): p. 835-42.
125. Simpson, D.R., et al., *High incidence of extramedullary relapse of AML after busulfan/cyclophosphamide conditioning and allogeneic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplant, 1998. **22**(3): p. 259-64.
126. Mortimer, J., et al., *Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: natural history and results of subsequent therapy.* J Clin Oncol, 1989. **7**(1): p. 50-7.
127. Ruiz-Arguelles, G.J., et al., *Extramedullary leukemic relapses following hematopoietic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning.* Int J Hematol, 2005. **82**(3): p. 262-5.
128. Schmid, C., et al., *Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation.* Blood, 2012. **119**(6): p. 1599-606.
129. Christopher, M.J., et al., *Immune Escape of Relapsed AML Cells after Allogeneic Transplantation.* N Engl J Med, 2018. **379**(24): p. 2330-2341.
130. Clark, W.B., et al., *Extramedullary relapses after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.* Haematologica, 2010. **95**(6): p. 860-3.
131. Cornelissen, J.J., et al., *The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach.* Nat Rev Clin Oncol, 2012. **9**(10): p. 579-90.
132. Craddock, C., et al., *Distinct factors determine the kinetics of disease relapse in adults transplanted for acute myeloid leukaemia.* J Intern Med, 2018. **283**(4): p. 371-379.

133. de Lima, M., et al., *Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(1): p. 4-13.
134. Arellano, M.L., et al., *Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience.* Biol Blood Marrow Transplant, 2007. **13**(1): p. 116-23.
135. Rautenberg, C., et al., *Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Prevention, Detection, and Treatment.* Int J Mol Sci, 2019. **20**(1).
136. Shaw, B.E. and N.H. Russell, *Treatment options for the management of acute leukaemia relapsing following an allogeneic transplant.* Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(5): p. 495-503.
137. Zeiser, R., et al. *Rezidiv: Prävention und Behandlung.* 2018 [cited 2019 March 19]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rezidiv-praevention-und-behandlung/@@view/html/index.html#litID0E3IBG>.
138. Savani, B.N., et al., *Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation.* Bone Marrow Transplant, 2009. **44**(12): p. 769-77.
139. University Hospital, M., et al., *Biology and Treatment Strategy of AML in Its Subgroups: Multicenter Randomized Trial by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AMLCG).* 2007.
140. Prof. Dr. Wolfgang, H., L. Kompetenznetz, and M. Ludwig-Maximilians - University of, *Evaluation of "Dose-dense Therapy" by S-HAM in Comparison to Conventionally Timed Double Induction in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML).* 2012.
141. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
142. Sorrow, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT.* Blood, 2005. **106**(8): p. 2912-9.
143. Fine, J.P. and R.J. Gray, *A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk.* Journal of the American Statistical Association, 1999. **94**(446): p. 496-509.
144. Yuda, S., et al., *Extramedullary Relapse of Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant, 2019. **25**(6): p. 1152-1157.
145. Shem-Tov, N., et al., *Isolated Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Different Kinetics and Better Prognosis than Systemic Relapse.* Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(7): p. 1087-1094.
146. Cunningham, I., *Extramedullary sites of leukemia relapse after transplant.* Leuk Lymphoma, 2006. **47**(9): p. 1754-67.
147. Bertoli, S., et al., *Prognostic impact of day 15 blast clearance in risk-adapted remission induction chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: long-term results of the multicenter prospective LAM-2001 trial by the GOELAMS study group.* Haematologica, 2014. **99**(1): p. 46-53.
148. Kern, W., et al., *Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial.* Blood, 2003. **101**(1): p. 64-70.
149. Walter, R.B., et al., *Number of courses of induction therapy independently predicts outcome after allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia in first morphological remission.* Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(2): p. 373-8.
150. Sengsayadeth, S., et al., *Transplant Outcomes for Secondary Acute Myeloid Leukemia: Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Study.* Biol Blood Marrow Transplant, 2018. **24**(7): p. 1406-1414.
151. Porter, D.L., et al., *NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(11): p. 1467-503.

152. Bohl, S., et al., *Strong impact of extramedullary involvement in high-risk AML patients with active disease receiving the FLAMSA conditioning regimen for HSCT*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(7): p. 994-6.
153. Bourlon, C., et al., *Extramedullary disease at diagnosis of AML does not influence outcome of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant in CR1*. Eur J Haematol, 2017. **99**(3): p. 234-239.
154. Chandra, P., et al., *Role of FDG PET/CT in Diagnostic Evaluation of Granulocytic Sarcomas: A Series of 12 Patients*. Indian J Nucl Med, 2017. **32**(3): p. 198-202.
155. Cunningham, I. and B. Kohno, *18 FDG-PET/CT: 21st century approach to leukemic tumors in 124 cases*. Am J Hematol, 2016. **91**(4): p. 379-84.
156. Buck, A.K., et al., *First demonstration of leukemia imaging with the proliferation marker 18F-fluorodeoxythymidine*. J Nucl Med, 2008. **49**(11): p. 1756-62.
157. Sullivan, K.M., et al., *Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia*. Blood, 1989. **73**(6): p. 1720-8.
158. Horowitz, M.M., et al., *Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation*. Blood, 1990. **75**(3): p. 555-62.
159. Ishiyama, K., et al., *Graft-versus-leukemia effect of allogeneic stem cell transplantation; a Japanese single center study*. Haematologica, 2004. **89**(7): p. 887-9.
160. Ringden, O., et al., *The highest leukaemia-free survival after allogeneic bone marrow transplantation is seen in patients with grade I acute graft-versus-host disease*. Acute and Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Leuk Lymphoma, 1996. **24**(1-2): p. 71-9.
161. Shokouhi, S., et al., *Effects of aGVHD and cGVHD on Survival Rate in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation*. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2015. **9**(3): p. 112-21.
162. Gustafsson Jernberg, A., et al., *Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(3): p. 175-81.
163. Kato, M., et al., *Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia*. Bone Marrow Transplant, 2019. **54**(1): p. 68-75.
164. Uzunel, M., et al., *The significance of graft-versus-host disease and pretransplantation minimal residual disease status to outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 2001. **98**(6): p. 1982-4.
165. Stern, M., et al., *Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis*. Leukemia, 2014. **28**(11): p. 2235-40.
166. Baron, F., et al., *Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation*. Leukemia, 2012. **26**(12): p. 2462-8.
167. Jalali, A., et al., *The Effect of GVHD on Long-term Outcomes after Peripheral Blood Allogeneic Stem Cell Transplantation from an HLA-identical Sibling in Adult Acute Lymphocytic Leukemia: A Landmark Analysis Approach in Competing Risks*. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2014. **8**(2): p. 1-8.
168. Chong, G., et al., *Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy*. Bone Marrow Transplant, 2000. **26**(9): p. 1011-5.
169. Au, W.Y., et al., *Isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplantation, 1999. **24**: p. 1137.
170. Schafer, H., et al., *Extramedullary relapses at uncommon sites after allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2000. **26**(10): p. 1133-5.
171. Goldberg, S.L., et al., *Lack of a graft-versus-leukemia effect in an immunologically privileged sanctuary site*. Bone marrow transplantation, 1994. **14**(1): p. 180-181.
172. Seo, S., et al., *Extramedullary relapse in the so-called 'sanctuary' sites for chemotherapy after donor lymphocyte infusion*. Bone Marrow Transplantation, 2000. **25**: p. 226.

173. Watts, J.M., et al., *Very late relapse of AML after allogeneic hematopoietic cell transplantation is often extramedullary*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(7): p. 1013-5.
174. Anderson, J.E., et al., *Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study*. Blood, 2002. **100**(12): p. 3869-76.
175. Godwin, J.E., et al., *A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031)*. Blood, 1998. **91**(10): p. 3607-15.
176. Leith, C.P., et al., *Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study*. Blood, 1997. **89**(9): p. 3323-9.
177. Shimoni, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity*. Leukemia, 2006. **20**(2): p. 322-8.
178. Frazer, J., et al., *Characteristics predicting outcomes of allogeneic stem-cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia*. Curr Oncol, 2017. **24**(2): p. e123-e130.
179. Michelis, F.V., et al., *Patient age, remission status and HCT-CI in a combined score are prognostic for patients with AML undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation in CR1 and CR2*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(11): p. 1405-10.
180. Zheng, Z., et al., *Prognostic nomogram for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia*. Oncotarget, 2016. **7**(44): p. 71526-71535.
181. Baer, M.R., et al., *Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22)*. Blood, 1997. **90**(4): p. 1643-8.
182. Murray, C.K., et al., *CD56 expression in acute promyelocytic leukemia: a possible indicator of poor treatment outcome?* J Clin Oncol, 1999. **17**(1): p. 293-7.
183. Jahic, A., et al., *Prognostic Parameters of Acute Myeloid Leukaemia at Presentation*. Med Arch, 2017. **71**(1): p. 20-24.
184. Aljaseem, H.A., et al., *Outcome following second allogeneic hematopoietic cell transplantation: A single-center experience*. Eur J Haematol, 2018. **100**(3): p. 308-314.
185. Middeke, J.M., et al., *Long-Term Follow-Up and Impact of Comorbidity before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia-Lessons Learned from the Prospective BRIDGE Trial*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(9): p. 1491-1497.
186. Birninger, N., et al., *The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation--investigation of potential limitations of the index*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. **17**(12): p. 1822-32.
187. Kataoka, K., et al., *Differential prognostic impact of pretransplant comorbidity on transplant outcomes by disease status and time from transplant: a single Japanese transplant centre study*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(3): p. 513-20.
188. Ganapule, A., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplant for Acute Myeloid Leukemia: Evolution of an Effective Strategy in India*. J Glob Oncol, 2017. **3**(6): p. 773-781.
189. Heinicke, T., et al., *Comparison of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation in AML Patients in First or Second Complete Remission Following Either Fludarabine/Busulfan, Flamsa-TBI or Flamsa-Bu Conditioning*. Blood, 2017. **130**(Suppl 1): p. 3242-3242.
190. Weiden, P.L., et al., *Antileukemic effect of graft-versus-host disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation*. Transplant Proc, 1981. **13**(1 Pt 1): p. 248-51.
191. Lai, Y.R., et al., *Multicenter phase II study of a combination of cyclosporine a, methotrexate and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis: results of the Chinese Bone Marrow Transplant Cooperative Group (CBMTCG)*. J Hematol Oncol, 2014. **7**: p. 59.
192. Grigg, A.P., et al., *Factors affecting the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukaemia*. Br J Haematol, 1999. **107**(2): p. 409-18.

193. Kataoka, I., et al., *Clinical impact of graft-versus-host disease against leukemias not in remission at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from related donors. The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Working Party*. Bone Marrow Transplant, 2004. **34**(8): p. 711-9.
194. Zhu, C.Y., et al., *Outcome and Prognostic Factors of High-Risk Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Ann Transplant, 2019. **24**: p. 328-340.
195. Ringden, O., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation for leukemia: factors of importance for long-term survival and relapse*. Bone Marrow Transplant, 1988. **3**(4): p. 281-90.

## V DANKSAGUNG

---

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis eines langen und mitunter auch nicht immer einfachen Weges. Umso mehr gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Karsten Spiekermann von der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums Großhadern, der das Vertrauen in dieses Projekt nicht verloren hat und stets wohlwollend mit Rat und Tat zur Seite stand.

Frau PD Dr. med. Johanna Tischer, Frau PD Dr. med. Friederike Pastore sowie auch Frau Dr. med. Alessia Fraccaroli danke ich für die fachliche und analytische Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Danken möchte ich auch allen Patientinnen und Patienten des Klinikums Großhadern, welche die Einwilligung zur Auswertung ihrer Daten erteilt haben, wodurch die Erkenntnisse erst ermöglicht wurden. Hinter jeder Zahl verbirgt sich ein individuelles menschliches Schicksal.

Nicht vergessen möchte ich alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der KMT Station des Klinikums Großhadern, die dazu beigetragen haben, dass ich die Arbeit fertigen konnte.

Meinem lieben Mann danke ich vor allem für die beständige Ermutigung zur Promotion. Danke für deine unermüdliche Geduld.

## VI EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



### Eidesstattliche Versicherung

Vogt, Daniela

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Rezidive von AML-Patienten nach HLA-gematchter allogener Stammzelltransplantation mit FLAMSA-RIC-Konditionierung: Raten, kumulative Inzidenzen, Risikofaktoren und Langzeitüberleben unter besonderer Berücksichtigung der extramedullären Erkrankung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Aichen, 25.10.2024

Ort, Datum

Daniela Vogt

Unterschrift Daniela Vogt

## VII PUBLIKATIONSLISTE

---

1. Fraccaroli A, Vogt D, Rothmayer M, Spiekermann K, Pastore F, Tischer J. *Impact of extramedullary disease in AML patients undergoing sequential RIC for HLA-matched transplantation: occurrence, risk factors, relapse patterns, and outcome.* Ann Hematol. 2023 Aug;102(8):2213-2223. doi: 10.1007/s00277-023-05281-8. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37300568; PMCID: PMC10344990.
2. Pastore F, Kling D, Hoster E, Dufour A, Konstandin NP, Schneider S, Sauerland MC, Berdel WE, Buechner T, Woermann B, Braess J, Hiddemann W, Spiekermann K. *Long-term follow-up of cytogenetically normal CEBPA-mutated AML.* J Hematol Oncol. 2014 Sep 10;7:55. doi: 10.1186/s13045-014-0055-7. PMID: 25214041; PMCID: PMC4172831.