

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele

**Analyse der relevanten Parameter bei der Nachsorge
der akuten myeloischen Leukämie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Verena Ketz
aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

Würzburg, Mai 2008

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Florian Weißinger

Koreferent: Prof. Dr. med. M. Böck

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2008

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	2
2.1	Hämatologische Grundlagen	2
2.1.1	Blut, Blutbildung, Knochenmark	2
2.2	Hämatologische Diagnostik	3
2.2.1	Blutbild und Differentialblutbild	3
2.2.2	Knochenmarkuntersuchung	4
2.2.2.1	Zytologie und Zytochemie	4
2.2.2.2	Immunphänotypisierung	6
2.2.2.3	Genetische Untersuchung	7
2.2.2.4	Histologische Untersuchung	8
2.3	Normalbefunde von Blutbild, Blutausstrich und Knochenmark	8
2.4	Akute myeloische Leukämie (AML)	10
2.4.1	Ätiologie	10
2.4.2	Inzidenz	10
2.4.3	Pathogenese	11
2.4.4	Klassifizierung	12
2.4.5	Klinisches Bild	14
2.4.6	Diagnostische Maßnahmen	15
2.4.7	Pathologische Befunde	15
2.4.7.1	Blutbild	15
2.4.7.2	Differentialblutbild	16
2.4.7.3	Weitere Laborwerte	16
2.4.7.4	Knochenmarkuntersuchung	16
2.4.7.4.1	Zytologie und Zytochemie	16
2.4.7.4.2	Immunphänotypisierung	16
2.4.7.4.3	Genetische Untersuchung	18
2.4.8	Definition von kompletter Remission und Rezidiv	18
2.4.9	Prognosefaktoren	18
2.4.10	Therapie	20
2.4.10.1	Induktionstherapie	20
2.4.10.2	Postremissionstherapie	20
2.4.10.2.1	Stammzelltransplantation	21
2.4.11	Untersuchung nach Abschluss der Therapie	22
2.4.12	MRD - <i>minimal residual disease</i>	23
2.4.13	Rezidivhäufigkeit und Überlebenswahrscheinlichkeit	24
2.4.14	Patienten über 60 Jahre	25
3	Material und Methoden	26
3.1	Voraussetzungen	26
3.2	Therapieprotokolle	26
3.2.1	AML-Studie 6/91	26
3.2.2	AML-Studie von 19 96	28
3.2.3	Weitere Therapieprotokolle	30
3.3	Ausgewertete Patienten	31
3.4	Nicht ausgewertete Patienten	31
3.5	Ausgewertete Parameter	32
3.6	Durchgeführte Untersuchungen	34
3.7	Statistische Auswertung	35
3.7.1	Vergleichbarkeit der Daten, matched-pair-Analyse	35
3.7.2	Testmethode	35

4	Ergebnisse	36
4.1	Patientencharakteristik	36
4.1.1	Alter und Geschlecht	36
4.1.1.1	Gesamtgruppe	36
4.1.1.2	Vergleich Rezidiv- und Kontrollgruppe	36
4.1.2	FAB-Klassifikation	37
4.1.2.1	Anteil der FAB-Subtypen in Gesamt-, Rezidiv- und Kontrollgruppe	37
4.1.2.2	Anteil von Rezidiv- und Kontrollgruppenpatienten in den FAB-Subtypen	38
4.1.3	Sekundäre AML	38
4.1.4	Therapieablauf	39
4.1.4.1	Erreichen einer kompletten Remission	39
4.1.4.2	Therapie entsprechend der Therapiestudien	39
4.1.4.3	Stammzelltransplantation	40
4.1.4.4	Dosisreduktion, Therapieabbruch	40
4.1.4.4.1	Gesamtgruppe	40
4.1.4.4.2	Vergleich Rezidiv- und Kontrollgruppe	40
4.1.4.4.3	Alter unter oder über 60 Jahre	41
4.2	Betrachtung FAB-Subgruppe M3	41
4.3	Zeitlicher Ablauf des Nachsorgeprogramms	42
4.3.1	Zeitspanne der analysierten Nachsorgetermine	42
4.3.2	Zeitpunkte der analysierten Nachsorgetermine	43
4.3.2.1	Gesamtgruppe	43
4.4	Rezidivauftreten	44
4.4.1	Zeitpunkt	44
4.4.2	Rezidivfreies Gesamtüberleben	45
4.4.3	Alter und Rezidivzeitpunkt	45
4.4.4	Alter und rezidivfreies Überleben	46
4.4.5	Unterschiede analysierter Parameter zwischen Rezidiv- und Kontroll-gruppe	47
4.4.5.1	Rezidivtermin	47
4.4.5.2	Der Nachsorgetermin vor Rezidivdiagnose	50
5	Diskussion	51
5.1	Fragestellung	51
5.2	Patienten	51
5.2.1	Patientenkollektiv	52
5.2.1.1	Alter	52
5.2.1.2	FAB-Typ	52
5.2.1.3	Therapieprotokolle	53
5.3	Rezidivhäufigkeit	54
5.4	Blutbildkontrollen und Knochenmarkpunktion	54
5.5	Zeitlicher Ablauf der Nachsorge	55
6	Zusammenfassung	57
7	Literatur	58
8	Danksagung	63
9	Lebenslauf	64

1 Einleitung

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine Erkrankung des älteren Menschen. Für über 70-jährige liegt die Wahrscheinlichkeit an einer AML zu erkranken bei 15 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Mit einer Chemotherapie kann bei Patienten mit einem günstigen Risikoprofil in 90% der Fälle eine komplette Remission erzielt werden. Jedoch kommt es bei ca. 66% dieser Patienten zum Rezidiv der Erkrankung (1, 2, 3, 4).

In der Regel werden die Patienten nach Erreichen der kompletter Remission in einem Tumornachsorgeprogramm betreut.

In dieser Arbeit wird untersucht, ob es Parameter gibt, deren Veränderung ein Rezidiv frühzeitig ankündigen bzw. ob die Struktur des Tumornachsorgeprogramms geeignet ist, ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen.

Dazu wurden retrospektiv die Daten von 52 Patienten in erster kompletter Remission ausgewertet, die zwischen 1992 und 2003 mit akuter myeloischer Leukämie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg betreut wurden.

2 Grundlagen

In den folgenden Abschnitten werden die, für die Leukämie relevanten, hämatologischen Grundlagen beschrieben sowie verwendete diagnostische Methoden und deren Bedeutung erläutert. Anschließend wird ein Überblick über die akute myeloische Leukämie einschließlich Therapie, Prognose, Rezidivhäufigkeit und Ablauf des Tumornachsorgeprogramms gegeben.

2.1 Hämatologische Grundlagen

2.1.1 Blut, Blutbildung, Knochenmark

Der Mensch besitzt ca. 5-6 Liter Blut, welches zu 55% aus Blutplasma und zu 45% aus zellulären Bestandteilen besteht. Zu den zellulären Bestandteilen zählen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die den roten Blutfarbstoff Hämoglobin enthalten, deren Vorläuferzellen die Retikulozyten sowie Blutplättchen (Thrombozyten) und weiße Blutkörperchen (Leukozyten). Die Leukozyten können weiter in neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten unterteilt werden.

Die Blutbildung (Hämatopoese) des Erwachsenen findet im Knochenmark der kurzen und platten Knochen, wie Brustbein, Beckenknochen und Wirbelkörpern statt (5, 6). Bei einigen Erkrankungen der Hämatopoese kann die Blutbildung auch in Leber oder Milz erfolgen. Es sind die Vorläuferzellen der roten und weißen Blutkörperchen, auch myeloische und lymphatische Vorläuferzellen genannt, die die Hauptmasse der Knochenmarkzellen darstellen (7).

Alle hämatopoetischen Zellen gehen von den Stammzellen aus. Diese besitzen die Fähigkeit zu jeder Blutzelllinie auszureifen, weswegen sie auch als nicht differenziert und undeterminiert bezeichnet werden. Diese omnipotenten Stammzellen sind zur asymmetrischen Teilung fähig, das heißt, durch Teilung entstehen wieder eine omnipotente Stammzelle sowie eine Tochterzelle, die dann eine Differenzierung bis zur reifen Zelle durchläuft. In der myeloischen Reihe entwickeln sich unreife Proerythroblasten über Makroblasten, Normoblasten und Retikulozyten zu reifen Erythrozyten. Neutrophile Granulozyten und Monozyten haben eine, als Myelomonoblast bezeichnete, gemeinsame Vorläuferzelle. Hieraus entwickeln sich einerseits über neutrophile Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten und stabkernige Granulozyten die reifen segmentkernigen neutrophilen Granulozyten und

andererseits die Promonozyten, als Vorstufe der reifen Monozyten. Die eosinophilen und basophilen Granulozyten haben eigene Entwicklungsreihen. Aus unreifen Megakaryoblasten entstehen reife Thrombozyten (7). Aus den lymphatischen Vorläuferzellen entwickeln sich B- und T-Lymphozyten. Beide Zellreihen gehen von einer wahrscheinlich im Knochenmark beheimateten lymphopoetischen Stammzelle aus. Die primäre Differenzierung der T-Zell-Linie erfolgt im Thymus, diejenige der B-Zellen im Knochenmark. Die weitere Entwicklung und Vermehrung beider Zelllinien findet in den Lymphknoten statt (7).

Prozentual verteilen sich die Zellen im Knochenmark wie folgt:

- 10-15% Zellen der erythropoetischen Linie
- 30-45% Zellen der myeloischen Linie
- weniger als 20% Lymphozyten und
- 40-60% Fettzellen (8)

Unter normalen Bedingungen verbleiben unreife Vorstufen im Knochenmark und erscheinen nicht im Blut.

2.2 Hämatologische Diagnostik

2.2.1 Blutbild und Differentialblutbild

Mit Hilfe des Blutbildes lassen sich Hinweise auf eine Vielzahl von Erkrankungen finden. Das kleine Blutbild ermöglicht dabei eine Aussage über die im Blut vorhandenen Konzentrationen von:

- Erythrozyten
- Leukozyten
- Thrombozyten
- Retikulozyten
- Hämoglobin
- Hämatokrit

Sowie über die daraus zu errechnenden Erythrozytenindices

- MCV (mittleres Zellvolumen des Einzelerythrozyten)
- MCH (mittlerer Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten)
- MCHC (Hämoglobingehalt aller zellulären Bestandteile im Blut) (6)

Das große Blutbild umfasst zusätzlich die Beurteilung eines Blutausstriches (Differentialblutbild). Er dient der qualitativen und quantitativen Differenzierung von

Leukozyten und ermöglicht eine morphologische Beurteilung von Erythrozyten und Thrombozyten (6). Auch Zellen, die normalerweise im Blut nicht auftreten, können registriert und beurteilt werden (9).

Die manuelle, mikroskopische Blutzellzählung zur Erstellung eines kleinen Blutbildes wurde abgelöst von automatischen Techniken. Genutzt werden heute hauptsächlich das Impedanzänderungsverfahren zur Zellzahl- und Zellgrößenbestimmung und die photometrische Messung des Hämoglobingehalts, eine Methode die auf optischer Auswertung basiert (10).

Bei dem Differentialblutbild stehen sich für die Erstellung und Auswertung weiterhin manuelle und automatisierte Methode gegenüber. Die manuelle Auswertung erfolgt durch Auszählung von 100 kernhaltigen Zellen eines nach Pappenheim gefärbten Blutausstrichs.

Die Normwerte der Parameter von kleinem Blutbild und Differentialblutbild sind unter Abschnitt 2.3 aufgelistet.

Zur Bestimmung der Oberflächenmerkmale von Blutzellen dient die Immunphänotypisierung. Ihre Aussagekraft und Durchführung werden im Abschnitt 2.2.2.2 beschrieben.

2.2.2 Knochenmarkuntersuchung

Bei der akuten myeloischen Leukämie dient die Knochenmarkuntersuchung zur Diagnosesicherung und zur Kontrolle des Therapieerfolges.

Das dafür benötigte Material kann durch Aspiration oder durch Stanzbiopsie aus dem Beckenkamm oder Brustbein gewonnen werden. Methode der Wahl ist die Markaspiration oder Biopsie aus der Spina iliaca posterior superior (7,11).

Das Aspirationsmaterial wird für die zytologische, zytochemische, immunphänotypische und genetische Untersuchung verwendet, das Material der Biopsie für die histologische Untersuchung (12).

2.2.2.1 Zytologie und Zytochemie

Die zytologische Untersuchung der Knochenmarkzellen gibt Informationen über Morphologie und quantitative Verteilung der Zellen im Knochenmark. Zur Durchführung dieser Untersuchung wird von dem Knochenmarkaspirat ein Ausstrich hergestellt, der nach Pappenheim gefärbt und manuell am Mikroskop ausgewertet wird.

Die zytochemische Untersuchung trägt zur Linienidentifikation der Knochenmarkszellen bei. Durch spezielle Färbemethoden mit verschiedenen Farbstoffen werden dabei intrazellulär liegende Substrate oder die Aktivität von intrazellulären Enzymen dargestellt. Myeloperoxidase (POX) färbt Zellen der granulozytären Reihe deutlich an. Je reifer eine Myeloblastenpopulation ist, umso stärker ist ihr zytochemisches Anfärbeverhalten, während unreife Myeloblasten oft nur eine minimale Reaktivität zeigen (13). Reifere Zellen dieser Reihe zeigen ebenfalls eine Positivität für Chlorazetatesterase, auch Auerstäbchen (ausschließlich bei der AML vorkommende, Lysozym ähnliche Zellorganellen (6)) werden hierdurch sichtbar. Monoblastäre Zellen sind dagegen negativ für Myeloperoxidase, reagieren aber deutlich positiv im Esterasenachweis mit Naphthylacetat. Mit der alkalischen Leukozytenphosphatase lassen sich hauptsächlich neutrophile Granulozyten, überwiegend die Segmentkernigen, anfärben. Der PAS-Reaktion (Periodsäure-Schiff-Reagens) kommt im Rahmen der Leukämiediagnostik nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Eine positive PAS-Reaktion kann jedoch richtungsweisend für eine erythroblastäre Beteiligung am leukämischen Prozess sein (9, 11). Sie findet zusammen mit der sauren Phosphatase Anwendung bei der Diagnostik einer akuten lymphatischen Leukämie. Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über das Färbeverhalten von Knochenmarkszellen der normalen Hämatopoese.

Tabelle 2.1 Zytochemie von Blut- und Knochenmarkszellen (7)						
Zelle	POX	Phosphatasen		-Esterasen		PAS
		alkalische	saure	Naphthol-AS-D-Chloracetat-	α -Naphthylacetat-, Naphthol-AS-Acetat-	
Myeloblast	0	0	0	0	0 - (+)	0 - (+)
Promyelozyt	++	0	+	+++	0 - (+)	(+)
Myelozyt	++	0	+	+++	0 - (+)	+
Metamyelozyt	++	0 - (+)	(+)	+++	0 - (+)	++
Stabkernige	++	0 - (+)	(+)	+++	0 - (+)	+++
Segmentkernige	+++	0 - +++	(+)	+++	0 - (+)	+++
Monozyten	0 - (+)	0	0	(+)	+++	(+) - +
Lymphozyten	0	0	0	0	+	0 - (+)
Erythroblasten	0	0	0	0	+	0
Erythrozyten	0	0	0	0	(+)	0
Megakaryozyten, Thrombozyten	0	0	++	0	+++	+

0 = negativ; (+) = schwach positiv; + = positiv; ++ = deutlich positiv; +++ = stark positiv

Die zytologische und zytochemische Beurteilung der Knochenmarkszellen bildet die Grundlage der Einteilung der akuten myeloischen Leukämie nach der FAB- (*French-*

American-British-) Klassifikation, die unter Abschnitt 2.4.4 beschrieben wird. Die mögliche Zuordnung zu einem FAB-Subtyp, je nach Färbeverhalten, ist in Tabelle 2.7 im Abschnitt 2.4.7.4.1 dargestellt.

2.2.2.2 Immunphäotypisierung

Die Immunphäotypisierung, auch FACS (*fluorescence activated cell separation*)-Analyse oder fluoreszenzaktivierte Durchflusszytometrie genannt, kann sowohl mit Zellen des peripheren Blutes als auch mit Knochenmarkzellen durchgeführt werden. Ihr Stellenwert in der AML-Diagnostik liegt vor allem in der Erkennung undifferenzierter myeloischer Leukämien, die morphologisch und zytochemisch nicht eindeutig von lymphatischen Leukämien abgegrenzt werden können (11). Außerdem ist sie eine sensitive Methode bei der Suche von residuellen Zellpopulationen im Knochenmark im Rahmen der unter 2.4.12 beschriebenen MRD (*minimal residual disease*)-Diagnostik.

Mit der Immunphäotypisierung können Oberflächenstrukturen von Zellen analysiert werden. Alle hämatopoetischen Zellen weisen auf ihrer Oberfläche eine große Zahl von Antigenen auf, die sich abhängig von ihrer Reifestufe unterscheiden. Diese Strukturen erlauben es, jede Zelle nach ihrer Zugehörigkeit zu einer Zelllinie (myeloisch oder lymphatisch), zu einem Reifestadium (vom Blasten bis zur reifen Zelle) und zu ihrem Aktivierungszustand zu klassifizieren. Das Muster der Oberflächenantigene einer leukämischen Zelle ist dem einer normalen Zelle in demselben Differenzierungsstadium ähnlich. Leukämiezellen können aber auch ein so genanntes asynchrones Expressionsmuster myeloischer Merkmale aufweisen, das heißt, sie exprimieren frühe und späte Merkmale der Granulozytopoese. Sie können auch aberrante Marker exprimieren. In diesem Fall kommt es zu einer Koexpression von lymphatischen Merkmalen auf myeloischen Zellen. Die Expression asynchroner oder aberranter Marker stellt ein leukämie-spezifisches Muster dar (11). Die für die AML bedeutenden Antigene sind unter Abschnitt 2.4.7.4.2 aufgeführt.

Eine exakte Einteilung in die FAB Subtypen ist mit der Immunphäotypisierung nicht möglich. Vielmehr können durch den Nachweis asynchroner und aberranter Antigenexpressionen Phäotypen charakterisiert werden, die zusammen mit dem Nachweis chromosomaler Aberrationen und dem klinischen Verlauf eine Zuordnung zu bestimmten prognostischen Risikogruppen ermöglichen (11). Unter Abschnitt

2.4.7.4.2 in Tabelle 2.8 ist die mögliche Zuordnung der immunologischen Marker zu den FAB-Subtypen dargestellt.

Zur Durchführung der Immunphänotypisierung stehen monoklonale, fluoreszenzmarkierte Antikörper zur Verfügung, die gegen die exprimierten Antigene gerichtet sind. Aufgrund verschiedener Emissionsspektren der Fluorochrome lassen sich bis zu vier verschiedene Antigenmerkmale auf einer Zelle gleichzeitig darstellen. Zusätzlich können durch die Streulichteigenschaften, Zellgröße und Granularität erfasst werden. Nach Inkubation der Probe mit den Antikörpern werden die Fluorochrome durch einen 488 nm Laser zur Emission angeregt (11).

2.2.2.3 Genetische Untersuchung

Die Anzahl und Form von Chromosomen in einer Zelle bezeichnet man als Karyotyp. Mit Hilfe genetischer Untersuchungen können chromosomale Aberrationen, also Veränderungen des Karyotyps, in leukämischen Zellen festgestellt werden, von denen angenommen wird, dass sie eine ursächliche Rolle bei der Leukämieentstehung spielen (14). Zu den möglichen chromosomalen Aberrationen zählen Translokationen, Inversionen, Deletionen, Duplikationen, Amplifikationen und Punktmutationen (11).

Mit zytogenetischen Methoden werden numerische und strukturelle chromosomale Veränderungen dargestellt. Zu diesen Methoden zählen u.a. die konventionelle Chromosomenanalyse, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Polymerasekettenreaktion (PCR, *polymerase-chain-reaction*).

Die **Chromosomenanalyse** gibt einen Überblick über mikroskopisch erkennbaren Chromosomenaberrationen an Metaphasenchromosomen. Hierfür wird eine sogenannte Bändertechnik durchgeführt. Durch die Bänderung, die für jedes Chromosom spezifisch ist, kann jedes Chromosom eindeutig identifiziert und hinsichtlich chromosomaler Veränderungen untersucht werden.

Die **FISH-Analyse** kann am Meta- oder Interphasenchromosom durchgeführt werden. Hierbei wird mit spezifischen Gensonden gezielt nach bestimmten chromosomalen Veränderungen gesucht. Dazu lagern sich an den zu untersuchenden Abschnitt der Ziel-DNA spezielle DNA-Sonden an. Diese werden mittels eines gekoppelten Fluoreszenzfarbstoffs oder mit Hilfe von fluoreszenzmarkierten Antikörpern mikroskopisch sichtbar gemacht. Der Vorteil besteht in der Durchführbarkeit auch an Interphase-Kernen, der Nachteil darin, dass

nur Informationen über die Gene gewonnen werden, für die die jeweiligen Sonden eingesetzt werden (11).

Die sensitivste Methode zum Nachweis von strukturellen Aberrationen und auch Punktmutationen ist die **PCR**. Hierbei ist es mit Hilfe spezifischer Gensonden möglich, den gesuchten Genabschnitt zu vervielfältigen (zu amplifizieren) und anschließend zu analysieren (11).

Der Karyotyp leukämischer Blasten stellt den derzeit wichtigsten unabhängigen prognostischen Parameter der AML dar (11). Anhand dieser Befunde kann auf das zu erwartende Therapieansprechen geschlossen und ein entsprechendes Therapieregime gewählt werden. Auch bei der Diagnose einer minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*) spielen die zytogenetischen Methoden eine wichtige Rolle (15).

2.2.2.4 Histologische Untersuchung

Eine histologische Knochenmarkuntersuchung ist bei der Diagnostik der AML dann indiziert, wenn durch die Knochenmarkaspiration nicht genügend Material gewonnen werden konnte. Eine Knochenmarkbiopsie lässt eine histologische Beurteilung hinsichtlich Markarchitektur, Zellverband und Vorliegen pathologischer Infiltrate zu. Für eine histologische Begutachtung wird der gewonnene Stanzzyylinder mit Formalin fixiert, entkalkt, geschnitten und histologisch unter dem Mikroskop untersucht (5).

2.3 Normalbefunde von Blutbild, Blutausstrich und Knochenmark

Für ein Blutbild gelten folgende Normwerte:

Tabelle 2.2			
Normalbefunde Blutbild (16)			
Parameter	Normwerte Männer	Normwerte Frauen	Einheit
Erythrozyten	4,4-5,9	3,8-5,2	$\times 10^6/\text{ml}$
Thrombozyten	140-440	140-440	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Leukozyten	4,3-10	4,3-10	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Hämoglobin	14-18	12-16	g/dl
Hämatokrit	40-52	35-47	%

Ein normales Differentialblutbild zeigt folgende Referenzwerte:

Tabelle 2.3 Normalbefunde Differentialblutbild (6)			
Parameter		Normwerte	Einheit
Retikulozyten		0,8-1	%
Neutrophile Granulozyten			
	Stabkernige	<3	%
	Segmentkernige	60-70	%
Eosinophile Granulozyten		1-5	%
Basophile Granulozyten		<1	%
Lymphozyten		20-30	%
Monozyten		2-6	%
Unreife Vorstufen		0	%

Tabelle 2.4 zeigt die Normalverteilung der Zellen im Knochenmark.

Tabelle 2.4 Hämatomyelogramm-Normalverteilung (8, 13)		
Zellen	Mittelwerte	Streubereich
Makroblasten	3,5%	0,5% - 7,5%
Normoblasten	19%	7% - 40%
Myeloblasten	1%	0,5% - 5%
Promyelozyten	3%	0% - 7,5%
Myelozyten	15%	5% - 25%
Metamyelozyten	15%	5% - 20%
Stabkernige	15%	5% - 25%
Segmentkernige	7%	0,5% - 15%
Eosinophile Granulozyten	3%	1% - 7%
Basophile Granulozyten	0,5%	0% - 1%
Monozyten	2%	0,5% - 3%
Lymphozyten	7,5%	2,5% - 15%
Plasmazellen	1%	0,5% - 3%
Megakaryozyten		0% - 0,4%
Retikulumzellen		0% - 0,9%

2.4 Akute myeloische Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie ist eine klonale Erkrankung einer frühen myeloischen Vorläuferzelle mit gestörter Ausreifung und unkontrollierter Expansion dieser Zellen in Knochenmark und peripherem Blut (14). Diese Zellen haben die Funktion reifer Zellen verloren. Durch die Proliferation des malignen Zellklons im Knochenmark kommt es zu einer Verdrängung der intakten hämatopoetischen Zellen und eine Knochenmarkinsuffizienz mit Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie ist die Folge.

2.4.1 Ätiologie

Folgende Faktoren werden mit der Schädigung hämatopoetischer Vorläuferzellen und der Entstehung einer AML in Zusammenhang gebracht:

- Genetische Prädisposition, wie das Down-Syndrom u.a.
- Chemikalien, hauptsächlich Benzol und Benzolderivate u.a.
- Radioaktive Strahlung im Rahmen einer Strahlentherapie oder eines Strahlenunfalls
- Rauchen
- Chemotherapeutika, wie Topoisomerase-II-Inhibitoren oder Alkylanzien u.a. (11, 17).

Als sekundär wird die AML bezeichnet, wenn sie im Verlauf anderer Erkrankungen wie einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS), einer myeloproliferativen Erkrankung, einer aplastische Anämie, einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie oder nach einer Radio- bzw. Chemotherapie auftritt (11, 14). Der Anteil der sekundären Leukämieformen beträgt ca. 8% bei unter 60-jährigen und 24% bis 56% bei über 60-jährigen Patienten (18).

2.4.2 Inzidenz

Die jährliche Anzahl an Neuerkrankungen beträgt in Europa 5-8/100 000 Einwohner, nimmt mit dem Alter aber erheblich zu (11, 15, 19). So ist die jährliche Inzidenz bei unter 45-jährigen 3,5/100 000, bei 70-jährigen 15/100 000 und bei 90-jährigen 35/100 000 Einwohner (11). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren (11). Die Mortalität beträgt 4-6/100 000 Einwohner (19).

2.4.3 Pathogenese

Bei ca. 50% der AML-Patienten können zytogenetische Aberrationen in den leukämischen Blasten nachgewiesen werden (11), die möglicherweise eine ursächliche Rolle bei der Leukämieentstehung spielen (14).

Es gibt unterschiedliche Mechanismen, die zu einem transformierenden Ereignis führen: So können Genen vorgeschaltete regulatorische DNA-Sequenzen in das Leseraster anderer Gene geraten, wodurch diese fehlreguliert, das heißt, mit meist erhöhter Intensität abgelesen werden (14). Oder es können Genfusionen entstehen. Das davon abgelesene unphysiologische Fusionsprotein hat strukturelle und funktionelle Eigenschaften, die durch einen über das normale Allel dominant wirkenden Mechanismus zur Leukämieentstehung führen. Dieser Mechanismus spielt nach heutiger Meinung eine vorrangige Rolle bei der AML (11). Die meisten der betroffenen Gene codieren für DNA-bindende Transkriptionsfaktoren oder gehören zur regulatorischen Einheit des Transkriptionskomplexes (15).

Aus der Translokation t(8;21) resultiert das Fusionsprotein AML1-ETO (*eight twenty one*), das zum Funktionsverlust eines Transkriptionsfaktors, des sogenannten CBF (*core binding transcription factor*)-Komplexes, führt. Der CBF-Komplex besteht aus der CBF α - (oder AML1) und CBF β -Untereinheit und reguliert die Transskription verschiedener Gene, wie Interleukin-1 und -3, GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating-factor*), Myeloperoxidase, BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) oder auch des *multidrug resistance* Gens (*mdr1*) (11). In 20-40% der Fälle tritt diese Translokation bei dem AML-Subtyp M2 auf (11, 15). Ebenso wie die Translokation t(8;21) betrifft auch die Inversion inv16 den CBF-Komplex. Das hierbei entstehende funktionsuntüchtige Fusionsprotein ist das CBF β -MYH11 (*myosin, heavy chain 11, smooth muscle*). Dieses Fusionsprodukt erscheint häufig bei dem Subtyp M4Eo (11). Bei der Promyelozytenleukämie mit der Translokation t(15;17) entsteht das Fusionsprotein PML/RAR α (Promyelozytenleukämie Gen/Retinolsäurerezeptor alpha). PML ist wahrscheinlich ein Tumorsuppressorprotein, RAR α fördert die Differenzierung und hemmt das Wachstum hämatopoetischer Zellen. Das Fusionsprotein bildet Komplexe mit normal funktionierendem PML und RAR α , so dass deren Funktion zusätzlich gehemmt wird. Ein Therapieansatz mit all-trans-Retinolsäure zielt auf eine Lösung dieser Komplexe (11). Ein weiteres Gen, das MLL (*mixed lineage leukemia*) Gen auf Chromosom 11, kann mit über 30 verschiedenen chromosomalen Loci fusionieren.

Dabei entstehen Proteine, die die Genexpression durch Modifizierung der Chromatinstruktur verändern (11). Diese chromosomalen Translokationen sind häufig im Rahmen kindlicher AML und bei sekundärer AML nach Gabe von Topoisomerase-II-Inhibitoren zu beobachten (11). Zu erwähnen sind noch weitere Translokationen wie t(8;16), t(11;16), t(11;22) die mit der AML zusammenhängen (11).

Diese oben beschriebenen Translokationen treten häufiger bei Patienten unter 60 Jahren auf (11). Bei älteren Patienten kommt es dagegen häufiger zu nicht balancierten Translokationen, das heißt zu Deletionen oder Zugewinnen von genetischem Material.

Auch können Mutationen in Wachstumsfaktoren oder in deren Rezeptoren die Proliferation und Ausreifung hämatopoetischer Zellen beeinflussen (20). Einer dieser Rezeptoren ist die FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3). Sie ist bei nahezu allen AML-Patienten nachweisbar. Bei 20% der erwachsenen AML-Patienten ist eine interne Tandemduplikation (ITD) des FLT3-Gens nachweisbar, was in einer erhöhten Leukozytenzahl resultiert. Bei diesen Patienten sind häufig keine weiteren Aberrationen nachweisbar. FLT3-Aberrationen korrelieren wahrscheinlich mit dem AML-Subtyp M5 (20). Es gibt weitere Mechanismen, wie Ausfälle von Tumorsuppressorgenen oder DNA-Reparaturgenen, die aber in bisherigen Untersuchungen bei der AML selten gefunden werden konnten (11).

Eine mögliche Zuordnung der genetischen Befunde zu den FAB-Subtypen zeigt Tabelle 2.9 in Abschnitt 2.4.7.4.3.

2.4.4 Klassifizierung

Die differenziertere Einteilung der akuten myeloischen Leukämie basiert auf Unterschieden in Morphologie, Zytochemie, Immunphänotyp sowie auf zytogenetischen und molekulargenetischen Aberrationen der malignen Zellen (17).

Eine seit 1976 gebräuchliche Einteilung ist die FAB-Klassifikation, welche in dieser Arbeit berücksichtigt wurde. Sie teilt die AML anhand morphologischer und zytochemischer Aspekte in verschiedene Subtypen ein (21). Siehe Tabelle 2.5.

Tabelle 2.5

FAB-Klassifikation der AML (17, 22)

FAB-Subtyp	Morphologie	Häufigkeit
M0	minimal differenzierte Leukämie	2-3%
M1	myeloblastische Leukämie ohne Reifung	15-20%
M2	myeloblastische Leukämie mit Reifung	25-30%
M3	hypergranulierte Promyelozytenleukämie	5-10%
M3v	Variante, mikrogranuläre Form der Promyelozytenleukämie	1%
M4	myelomonozytäre Leukämie	20-30%
M4Eo	Variante: Vermehrung abnormer Eosinophiler im Knochenmark	3%
M5	monozytäre Leukämie	2-9%
M5a	> 80% undifferenzierte Monoblasten	
M5b	< 80% undifferenzierte Monoblasten	
M6	Erythroleukämie	3-5%
M7	megakaryoblastische Leukämie	3-12%

Seit 2002 bietet die World Health Organisation (WHO) ein weiteres Schema zur Klassifikation. Dieses bezieht neben Morphologie und Zytochemie auch Immunphänotypisierung, Zytogenetik, Molekulargenetik und Klinik in die Einteilung der AML mit ein. Siehe Tabelle 2.6.

Tabelle 2.6

WHO-Klassifikation der AML aus (12, 17)

I. AML mit spezifischen zytogenetischen Translokationen <ul style="list-style-type: none"> - AML mit Translokation t(8;21)(q22;q22), AML1(CBFα)/ETO - Akute Promyelozytenleukämie (AML mit t(15;17)(q22;q12), PML/RAR-α und Varianten) - AML mit abnormen Knochenmark-Eosinophilen (inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22), CBF-β/MYH 11) - AML mit 11q23(MLL)-Veränderungen
II. AML mit multilineärer Dysplasie <ul style="list-style-type: none"> - mit vorangegangenem myelodysplastischen Syndrom - ohne vorangegangenes myelodysplastischen Syndrom
III. AML und myelodysplastische Syndrome, therapieinduziert <ul style="list-style-type: none"> - Alkylanzien-induziert - Epipodophyllotoxin-induziert - andere Formen
IV. AML, nicht anderweitig klassifiziert <ul style="list-style-type: none"> - M0 AML mit minimaler Differenzierung: lichtmikroskopisch Peroxidase-negativ, aber elektronenmikroskopisch und immunologisch mit myeloischen Markern - M1 AML ohne Ausreifung - M2 AML mit Ausreifung - M4 Akute myelomonozytäre Leukämie - M5 Akute monozytäre Leukämie - M6 Akute Erythroleukämie

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- M7 Akute megakaryozytäre Leukämie- Akute Basophilenleukämie- Akute Panmyelose mit Myelofibrose |
|--|

Es zeigen sich zwei wesentliche Unterschiede zwischen FAB- und WHO-Klassifikation. Zum einen fordert die WHO einen Blastenanteil von nur 20% in Blut oder Knochenmark zur Diagnosestellung gegenüber 30% bei der FAB-Klassifikation. Ferner gibt die WHO zytogenetische Veränderungen vor, die ergänzend zu Blutbild- und Knochenmarksbefunden eine Diagnosestellung ermöglichen. Zu diesen zytogenetischen Veränderungen zählen $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13q22)$ oder $t(16;16)(p13;q22)$ und $t(15;17)(q22;q12)$ (21).

2.4.5 Klinisches Bild

Die Insuffizienz des Knochenmarkes bestimmt das klinische Bild der AML. Durch die klonale Expansion der leukämischen Zellen wird die normale Hämatopoese im Knochenmark zurückgedrängt. Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie sind die Folge.

Als Leitsymptom tritt bei 50% der Patienten eine Minderung der Leistungsfähigkeit auf (17). Aufgrund einer Anämie klagen die Patienten außerdem häufig über Müdigkeit, Schwäche, Belastungsdyspnoe, Schwindel und Kopfschmerzen (11). Bei der körperlichen Untersuchung zeigt sich die Anämie durch Blässe von Haut und Schleimhäuten. Sie kann auch zu Tachypnoe, Tachykardie oder einem systolischen Herzgeräusch führen (11, 17). Bei 10% der Patienten tritt Fieber als Folge der Granulozytopenie und der Funktionsuntüchtigkeit unreifer Granulozyten auf. Es kann infektsbedingt oder seltener als paraneoplastisches Phänomen auftreten (17). Allgemein ist die Infektneigung erhöht. Bei der körperlichen Untersuchung können pulmonale Infektzeichen, Herpes labialis, Ulzerationen der Mundschleimhaut, Pyodermien und periproktitische Abszesse auftreten. Eine hohe Zahl an Blasten im peripheren Blut (mehr als 100 G/L) kann zu dem sogenannten Hyperleukozytose-Syndrom führen. Dabei stehen Dyspnoe und Bewusstseinsstrübung im Vordergrund. Die hohe Anzahl leukämischer Blasten führt zu einer vermehrten Blutviskosität und damit zu Mikrozirkulationsstörungen, die in zerebralen Ischämien oder Blutungen enden können. Bei 5% der Patienten sind bei Diagnose Zeichen einer Thrombozytopenie vorhanden (petechialen Einblutungen, Nasen- oder Zahnfleischbluten oder Hämatombildung). In weiteren 5% kommt es zu einer disseminierten intravasalen

Gerinnung, die gehäuft bei der Promyelozytenleukämie auftritt (11). Durch die proliferierenden Blasten kann es auch zu einer Reizung des Periosts und damit zu Knochenschmerzen kommen. Seltener sind Chlorome zu beobachten. Es handelt sich hierbei um extramedulläre Ansammlungen von leukämischen Zellen in Weichteilen, Mamma, Uterus, Ovarien, Dura, Gastrointestinaltrakt, Lunge, Mediastinum, Prostata oder Knochen. Häufig zeigen sich diese Befunde im Zusammenhang mit der AML M5 (17). Bei der klinischen Untersuchung kann eine Schwellung der Gingiva auffallen, welche auf eine blastäre Infiltration zurückzuführen ist. Auch diese ist, ebenso wie mögliche Hautinfiltrationen, häufiger bei der AML M4 und M5 (5, 11). Selten kommt es zu Hepatomegalie, Splenomegalie und Lymphadenopathie. Eine Beteiligung der Meningen ist post mortem bei 70% zu beobachten, klinisch tritt dies jedoch selten in Erscheinung (11).

2.4.6 Diagnostische Maßnahmen

Bei Verdacht auf eine AML sollten folgende Untersuchungen zur Diagnosestellung und Erkennung von Begleitkomplikationen durchgeführt werden:

- Blutbild mit Differentialblutbild
- Serum-Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Harnsäure, LDH
- BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit)
- Gerinnungsparameter
- Knochenmarkpunktion (KMP) mit zytologischer, zytochemischer, immunphänotypischer und genetischer Untersuchung.

Eine HLA (*human leucocyte antigen*)-Typisierung wird bei Patienten unter 60 Jahren für eine mögliche allogene Fremd-Stammzelltransplantation durchgeführt (14).

2.4.7 Pathologische Befunde

2.4.7.1 Blutbild

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose liegt meist eine normochrome, normozytäre Anämie vor. Bei 25-40% der Patienten liegt eine Leukozytopenie von $<5000/\mu\text{l}$, bei 20% eine Leukozytose von $>100\ 000/\mu\text{l}$ vor. Bei weniger als 5% der Patienten finden sich keine leukämischen Zellen im Blut. Bei etwa 75% der Patienten liegt die Anzahl der Thrombozyten unter $100\ 000/\mu\text{l}$, bei mehr als 25% liegt die Anzahl der Thrombozyten sogar unter $25\ 000/\mu\text{l}$ (23).

2.4.7.2 Differentialblutbild

Im Differentialblutbild zeigen sich je nach FAB-Subtyp charakteristische blastäre Zellen oder Promyelozyten.

Oft lassen sich im Ausstrich rötliche, stäbchenförmige Einschlüsse im Zytoplasma der leukämischen Zellen nachweisen. Diese so genannten Auerstäbchen sind pathognomonisch für die AML und kommen gehäuft bei dem Subtyp AML M3 vor (5, 11).

2.4.7.3 Weitere Laborwerte

Möglicherweise sind Harnsäure und Laktatdehydrogenase (LDH) aufgrund des vermehrten Zellumsatzes im Blut erhöht (5).

2.4.7.4 Knochenmarkuntersuchung

2.4.7.4.1 Zytologie und Zytochemie

Bei einer AML zeigen sich zu Erkrankungsbeginn nach Definition der FAB-Klassifikation im Knochenmarksausstrich mindestens 30% myeloische Blasten. Das Knochenmark ist meist hyperzellulär. Die mögliche Zuordnung zu einem FAB-Subtyp je nach Färbeverhalten ist in Tabelle 2.7 dargestellt.

Tabelle 2.7 Zuordnung leukämischer Zellen je nach Färbeverhalten zu den FAB-Subtypen (11).			
AML-Subtyp	Myeloperoxidase	Esterase	PAS
AML 1	+		
AML 2	+		
AML 3	+		
AML 4	+	+	
AML 5		+	
AML 6			+

2.4.7.4.2 Immunphänotypisierung

Mit Hilfe der Immunphänotypisierung ist in nahezu allen Fälle eine Zuordnung zur myeloischen oder lymphatischen Reihe möglich. Darüber hinaus können die Subtypen FAB M6 und M7 festgestellt werden (22).

Eine eindeutige Zugehörigkeit zur myeloischen Reihe gelingt mit dem Nachweis der linienspezifischen Antigene CD13, CD19, CD 33 und MPO. Auch eine weitere Zuordnung zu den einzelnen Zellreihen ist möglich. So können Zellen der granulozytären Reihe durch den Nachweis von CD15, CD65 und Lactoferrin, Zellen der monozytären Reihe durch den Nachweis von CD14 und CD64, Zellen der

megakaryopoetischen Reihe durch den Nachweis von CD41 und CD61 sowie des von-Willebrand-Faktor und Zellen der erythropoetischen Reihe durch den Nachweis von Glykophorin A identifiziert werden. Als aberrante Antigenexpression wird die Koexpression der lymphatischen Marker CD2, CD7, CD19 und CD56 auf myeloischen Zellen bezeichnet (11). Für eine Stammzelle, die mit der AML-Entstehung in Zusammenhang gebracht wird, konnten folgende Antigene nachgewiesen werden: CD34+, CD38-, CD71-, HLA-DR-, CD90-, CD117 und CD123+ (24). Tabelle 2.8 zeigt den Zusammenhang der immunologischen Befunde mit den FAB-Subtypen.

Tabelle 2.8									
Immunologische Marker der AML-Subtypen (22)									
Antigen	M0	M1	M2	M3	M4	M5a	M5b	M6	M7
CD7	+/-	+/-	-	-	-	+/-	-	-	-
CD11c	-	-	-	-	+/-	+/-	+	-	-
CD13	+/-	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-
CD14	-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-
CD15	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+	-	-
CD19	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
CD33	+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-	+/-
CD34	+	+	+/-	-	+/-	-	-	-	-
CD41a	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD42b	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD45	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-
CD61	-	-	-	-	-	-	-	-	+
CD68	-	-	-	+	+/-	+	+	-	-
CD71	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Gly A	-	-	-	-	-	-	-	+	-
HLA-DR	+	+	+	-	+	+	+	+/-	+/-
MPO	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-	-	-
TdT	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-

2.4.7.4.3 Genetische Untersuchung

Die Chromosomenaberrationen korrelieren nur eingeschränkt mit den FAB-Subtypen. Siehe hierzu Tabelle 2.9.

Tabelle 2.9 Chromosomenaberrationen bei de novo AML, Häufigkeit und Zuordnung zu den FAB-Subtypen (11)			
Chromosomenaberration	Genrearrangement	FAB-Subtyp	Inzidenz
t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	M2/M1	8-12%
inv(16)(p13q22)	CBFβ-MYH11	M4eo	8-12%
t(15;17)(q22;q12)	PML-RAR α	M3/M3v	4-6%
t(9;11)(q22;q23)	AF9-MLL	M5a	1-3%
t(6;9)(p23;q34)	DEK-CAN	M1/M2	Selten
inv(3)(q21q26)			1-2%
+8 allein			5-10%
+11 allein		M1/M2	1%
Komplexer aberranter Karyotyp (≥ 3 numerische und/oder strukturelle Chromosomenaberrationen)			10-20%

2.4.8 Definition von kompletter Remission und Rezidiv

Nach Definition von Cheson et al (25) gelten folgende Voraussetzungen für das Erreichen einer kompletten Remission (CR):

- <5% Blasten im Aspirat der KMP mit 200 kernhaltigen Zellen
- keine Auerstäbchen
- keine extramedulläre Manifestation
- neutrophile Granulozyten >1000/ μ l
- Thrombozyten >100000/ μ l

Von einem Rezidiv kann nur gesprochen werden, wenn der Patient zuvor eine CR erreicht hat. Ein Rezidiv wird definiert durch:

- Auftreten von Blasten im peripheren Blut
- >5% Blasten im Knochenmark ohne andere erklärbare Ursache
- bioptisch nachgewiesenes extramedulläres Rezidiv (25).

2.4.9 Prognosefaktoren

Das Therapieansprechen und die Remissionsdauer sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Als prognostisch günstig gelten die folgenden Merkmale:

- Alter unter 45 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) <1
- de novo Leukämie

- initiale Leukozytenzahl <25 000/ μ l
- initialer LDH-Wert im Normbereich
- keine extramedullären Manifestationen
- vorhandene Auerstäbchen
- auf zytogenetischer Ebene die Translokationen t(15;17), t(8;21) und t(16;16), die Inversion inv16 oder ein normaler Karyotyp (11)
- FAB-Subtypen M3 und M4Eo
- kein Nachweis von leukämischen Blasten im Knochenmark am Tag 15 nach Therapiebeginn des 1. Induktionszyklus

Vor allem eine schnelle Zytoreduktion und das Erreichen der kompletten Remission nach nur einem Induktionszyklus werden als prognostisch günstig angesehen. So liegt die Remissionswahrscheinlichkeit bei den genannten zytogenetischen Veränderungen bei 80% (11).

Als ungünstig für die Prognose werden folgende Merkmale angesehen:

- Alter über 60 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG >2
- sekundäre Leukämie
- begleitende schwere Infektionen
- initiale Leukozytenwerte von >100 000/ μ l
- erhöhte LDH
- vorhandene extramedulläre Manifestationen
- fehlende Auerstäbchen
- FAB-Subtypen M0, M5a, M5b, M6 und M7
- zytogenetische Veränderungen an den langen Armen der Chromosomen 3, 5, 7 sowie komplexe Karyotypen mit mehr als zwei chromosomalen Aberrationen
- die molekulargenetischen Veränderungen einer internen Tandemduplikation im FLT3-Gen und die partielle Tandemduplikation des MLL-Gens sowie die Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom)
- eine langsam eintretende Zytoreduktion
- die Notwendigkeit mehrerer Zyklen der Induktionstherapie bis zum Erreichen einer CR

Bei komplexen Karyotypen, die insbesondere bei älteren Patienten auftreten, kann nur bei 50% der Patienten eine komplette Remission erreicht werden (11).

Eine intermediäre Prognose haben Patienten, die entweder einen normalen Karyotyp oder andere als oben beschriebene Chromosomenveränderungen aufweisen (11). Die früher hohe Mortalität konnte durch verbesserte und an das Risikoprofil angepasste Therapiestrategien gesenkt werden. So kann die Überlebenschance nach 5 Jahren bis zu 60% betragen (1, 2, 3).

2.4.10 Therapie

Die Therapie der AML erfolgt vor allem bei jüngeren Patienten in kurativer Intention (11). Die Heilungsraten liegen je nach Risikoprofil zwischen unter 10% (bei Älteren mit hohem Risikoprofil) und über 75% (bei Patienten mit AML M3 unter Hinzunahme von All-Trans-Retinol) (25). Das Therapiekonzept besteht aus einer Induktions- und einer sich daran anschließenden Postremissionstherapie. Die Behandlung von AML Patienten sollte im Rahmen von Studien erfolgen, da ein standardisiertes Therapiekonzept derzeit nicht existiert.

2.4.10.1 Induktionstherapie

Ziel der Induktionstherapie, die gewöhnlich 2 Zyklen umfasst, ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) (11). Dies ist bei 65-75% der Patienten mit Erst-erkrankung möglich. Ein Drittel der Patienten erreicht die CR bereits nach dem ersten Induktionszyklus (17).

Als Standardtherapie gilt heute eine Therapie mit Cytosinarabinsid (Ara-C) und einem Antrazyklin (14).

2.4.10.2 Postremissionstherapie

Fortgesetzt wird die Therapie nach erreichter CR als Postremissionstherapie mit dem Ziel, die noch im Knochenmark befindlichen residuellen Leukämiezellen zu eliminieren. Es wird angenommen, dass von diesen verbliebenen Zellen die Entwicklung eines Rezidivs ausgehen kann (11). Somit ist es primäres Ziel der Postremissionstherapie ein Rezidiv zu verhindern bzw. die Remissionsdauer zu verlängern (17).

Es existieren drei Optionen der Postremissionstherapie: die alleinige Chemotherapie auf der Basis einer Therapie mit hochdosiertem Cytosinarabinsid (Ara-C), die autologe Stammzelltransplantation (SZT) und die allogene Stammzelltransplantation jeweils nach vorangegangener Hochdosis- bzw. Konditionierungstherapie.

Patienten mit niedrigem Risiko erhalten als Postremissionstherapie eine Chemotherapie mit Hochdosis Ara-C (19), wodurch Heilungsraten von 60-70% erreicht werden können. Im Falle eines Rezidivs bleibt diesen Patienten die risikoreichere allogene SZT als Therapieoption erhalten (18).

Für Patienten, die nicht dieser Risikogruppe angehören, gilt: Ist ein HLA-identischer Familienspender vorhanden, sollen diese Patienten in der ersten Remission allogentammzelltransplantiert werden. Patienten mit hohem Risiko sollen bei fehlendem Familienspender aber vorhandenem Fremdspender ebenfalls allogentransplantiert werden (19).

Die autologe Transplantation kann sowohl bei Patienten mit niedrigem als auch bei Patienten mit hohem Risiko angewendet werden, wenn kein passender Fremdspender vorhanden ist. Der Vorteil gegenüber einer konventionellen Chemotherapie ist jedoch nicht gesichert.

2.4.10.2.1 Stammzelltransplantation

Bei der Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten (autologe SZT) oder dem Fremdspender (allogene SZT) entnommen und nach einer aggressiven Therapie (re)infundiert. Diese aggressive Therapie, auch Hochdosistherapie oder Konditionierung genannt, besteht aus einer intensivierten Chemotherapie eventuell in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung (26). Das Ziel dieser Konditionierung ist, durch eine deutliche Dosissteigerung die Resistenz von Tumorzellen zu überwinden. Allerdings ist die Knochenmarktoxizität der Chemotherapie dosislimitierend. So werden mit zunehmender Dosis der applizierten Zytostatika immer frühere Vorläuferzellen des Knochenmarks zerstört, was zu einer verlängerten Aplasiaphase führt. Dadurch steigt das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen wie beispielsweise einer Sepsis (26). Durch die Konditionierung werden also frühe Stammzellen abgetötet und die Hämatopoese wäre für lange Zeit oder auf Dauer ausgelöscht. In dieser Situation kann das Überleben des Patienten allein durch eine vollständige Rekonstitution der Hämatopoese mit der Stammzelltransplantation gesichert werden (26).

Die Zellen für die Stammzelltransplantation können aus dem Knochenmark oder nach Zytokinstimulierung, als ausgeschwemmte Stammzellen aus dem peripheren Blut gewonnen werden. Vorteil der PBSC (*peripheral blood stem cells*)–Transplantation ist einerseits die Vermeidung einer Operation mit Vollnarkose für den

Stammzellspender, andererseits kann durch die Entnahme aus dem peripheren Blut die 4- bis 5-fach höhere Anzahl an Stammzellen gewonnen werden und so die Hämatopoese des Empfängers schneller wiederhergestellt werden (18).

Bei der autologen SZT werden die Stammzellen in 95% der Fälle suffizient aus dem peripheren Blut gewonnen (11). Die therapieassoziierte Mortalität der autologen SZT beträgt 3-6% (18), allerdings kommt es gegenüber der allogenen SZT zu einer erhöhten Rezidivrate. Ursachen dafür können nicht eradizierte maligne Zellen oder kontaminierende Tumorzellen im Transplantat sein.

Für die allogene SZT kommen entweder HLA-identische Familienspender oder HLA-kompartible Fremdspender in Frage. Die therapieassoziierte Mortalität (TRM) der allogenen SZT in erster CR liegt zwischen 8% und 29% (11) und steigt mit zunehmendem Alter der Patienten weiter an (18). Gegenüber der autologen SZT kann jedoch eine längere Remissionsdauer mit niedriger Rezidivwahrscheinlichkeit erreicht werden. Ein weiterer Vorteil der allogenen gegenüber der autologen SZT ist der graft-versus-leukemia (GvL) Effekt, bei dem es durch die Immunreaktion von T-Lymphozyten des Spenders zu einer Elimination von Restleukämiezellen des Empfängers kommt (18). Das therapeutische Prinzip der GvL Reaktion korreliert aber auch mit dem Ausmaß der Graft-versus-Host-Disease (GvHD), einer Immunreaktion der Spender T-Lymphozyten gegen Antigene gesunden Empfängergewebes. Die GvHD kommt mit einer Wahrscheinlichkeit von 25-40% bei HLA-identischen Familienspendern und von bis zu 80% bei inkompletter HLA-Identität vor. Diese Therapieoption wird aus oben genannten Gründen heute für Patienten mit niedrigem Risiko nur im Falle eines Rezidivs erwogen (18).

Durch eine intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC, reduced-intensity conditioning) besteht die Möglichkeit, eine allogene SZT auch bei älteren Patienten durchzuführen, da es seltener zur akuten GvHD kommt, und die transplantat-assoziierte Mortalität geringer ist (27). Allerdings kommt es nach RIC Transplantationen häufiger zu einem Rezidiv als nach üblicher Konditionierung (27).

2.4.11 Untersuchung nach Abschluss der Therapie

Nach abgeschlossener Therapie erfolgt die Betreuung der Patienten in einem Tumornachsorgeprogramm. Für Patienten, die in Studien betreut werden, wird der Ablauf dieses Nachsorgeprogramms durch das jeweilige Studienprotokoll vorgegeben. Die für diese Arbeit untersuchten Patienten wurden nach den, unter

Abschnitt 3.2 aufgeführten Therapieprotokollen behandelt. Die Tabellen 3.2 und 3.6 zeigen den Ablauf des Nachsorgeprogramms.

2.4.12 MRD - *minimal residual disease*

Nach erfolgreicher Chemotherapie können trotz Vorliegen einer klinischen CR maligne Zellen im Knochenmark unterhalb der mikroskopischen Nachweisgrenze persistieren. Dieser Zustand heißt minimale Resterkrankung oder *minimal residual disease*. Ziel der MRD-Diagnostik ist es, die Effektivität der Therapie einzuschätzen und ein Rezidiv frühzeitig vorherzusehen (28).

Bei Leukämiezellen mit charakteristischer chromosomaler Veränderung kann der Nachweis einer solchen minimalen residuellen Erkrankung durch molekular-genetische Verfahren wie qualitative oder quantitative RT-PCR (*reverse transkriptase polymerase chain reaction*) oder FISH erfolgen. Auch anhand charakteristischer Oberflächenmarkerkombinationen ist mittels immunphänotypischer Verfahren, wie der multiparametrische Durchflußzytometrie, der Nachweis residueller Leukämiezellen möglich (29).

Die derzeit sensitivste Methode, eine minimale Resterkrankung nachzuweisen, ist die quantitative RT-PCR. Allerdings können mit dieser Methode nur bei weniger als 50% der AML Patienten die spezifischen chromosomalen Veränderungen nachgewiesen werden (4, 11, 29). Nehmen die, mit der quantitativen PCR-Methode nachweisbaren Fusionstranskripte nach der Induktionstherapie um vier Zehnerpotenzen ab, steht dies mit einer andauernden Remission in Zusammenhang. Sind es nur zwei Zehnerpotenzen, muss mit einem Rezidiv gerechnet werden (4, 11). Auch ein kontinuierlicher Anstieg der Fusionstranskripte oder die Konversion eines negativen zu einem positiven Transkriptnachweis können als Hinweise auf ein Rezidiv gedeutet werden. Patienten, die nach Induktionstherapie einen positiven, nach Postremissionstherapie aber einen negativen Nachweis der Fusionstranskripte aufweisen, haben eine günstige Prognose. Patienten die nach Therapie einen konstant positiven Nachweis haben, sind schwer einzuschätzen. Sie können lange Zeit rezidivfrei bleiben oder auch bald ein Rezidiv erleiden (30).

Eine prognostische Relevanz der MRD-Diagnostik wurde bisher für die AML M3 (t(15;17)) und die AML M2 (t(8;21)) nachgewiesen (28, 31). Bei AML mit anderen Translokationen, wie beispielsweise der Inversion inv16, ist die Bedeutung einer positiven molekularen MRD-Diagnostik unklar (11). Bei diesen Patienten sind die

Fusionstranskripte noch nachweisbar, obwohl sich die Patienten seit Monaten oder Jahren in CR befinden.

In dieser Arbeit wurde eine Differenzierung der AML anhand zytogenetischer und molekulargenetischer Parameter nicht berücksichtigt.

2.4.13 Rezidivhäufigkeit und Überlebenswahrscheinlichkeit

Aufgrund unterschiedlicher Therapieregime und unterschiedlicher prognostischer Voraussetzung der Patienten variieren die Angaben hinsichtlich Remissionsdauer und Überlebenswahrscheinlichkeit erheblich. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten und Rezidivhäufigkeiten der verschiedenen Risikogruppen (siehe Abschnitt 2.4.9) sind in den Tabellen 2.10, 2.11 und 2.12 aufgeführt.

Tabelle 2.10
CR-Rate, Rezidivrate nach 5 Jahren, 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf das zytogenetische Risiko bei Patienten unter 55 Jahre (2)

Zytogenetisches Risiko	CR-Rate	Rezidivrate nach 5 Jahren	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
Niedrig	91%	36%	64,3%
Intermediär	79,5%	50,4%	43,1%
Hoch	56,6%	81,6%	11,6%
Gesamt	85%	49%	44%

Tabelle 2.11
CR-Rate, Rezidivrate nach 5 Jahren, 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf das zytogenetische Risiko bei Patienten mit einem mittleren Alter von 66 Jahren (3)

Zytogenetisches Risiko	CR-Rate	Rezidivrate nach 5 Jahren	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
Niedrig	72%	56%	34%
Intermediär	58%	81,5%	12,5%
Hoch	26%	91%	2%
Gesamt	55%	79%	13%

Weitere Zahlen werden von Byrd et al genannt.

Tabelle 2.12
CR-Rate, Rezidivrate nach 5 Jahren, 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bezogen auf das zytogenetische Risiko (1)

Zytogenetisches Risiko	CR-Rate	Rezidivrate nach 5 Jahren	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit
Niedrig	88%	54%	55%
Intermediär	67%	67%	24%
hoch	32%	92%	5%

2.4.14 Patienten über 60 Jahre

Das mittlere Alter bei Diagnose einer AML liegt bei 63 Jahren, so dass die AML als eine Erkrankung des älteren Menschen angesehen werden muss (11). Die Prognose wird mit zunehmendem Alter schlechter. Gründe dafür sind eine erhöhte therapiebedingte Mortalität und die steigende Anzahl therapierefraktärer Leukämien im Alter (11). Dies liegt daran, dass bei älteren Patienten häufiger zytogenetische Aberrationen mit schlechter Prognose und MRD1 (*multi-drug-resistance*) Expression vorkommen (18), und dass bei älteren Patienten eine aggressive Therapie meist nicht durchgeführt werden kann. So erhöht sich die Toxizität der Chemotherapie durch eine vermehrte Bioverfügbarkeit der Chemotherapeutika, die auf einer verminderten renalen Ausscheidung, einer reduzierten Metabolisierung in der Leber und einer Umverteilung in den Kompartimenten basiert (11). Außerdem kommt es bei älteren Patienten nach der Chemotherapie zu einer verlängerten Neutropenie, da die Regenerationsfähigkeit der hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks eingeschränkt ist (18). Eine CR kann nur noch bei 45–50% der Patienten über 60 Jahre durch eine aggressiven Therapie erreicht werden. Neben geringeren Remissionsraten ist auch die Dauer der Remission bei älteren Patienten kürzer (11). Die Rezidivrate in 5 Jahre liegt bei ca. 90% (15, 32).

Eine Verbesserung der Prognose kann nur durch eine intensive Therapie erreicht werden, was aufgrund oben geschilderter Problematik aber meist nicht möglich ist.

Siehe auch Tabelle 2.13.

Charakteristika	Patienten über 60 Jahre	Patienten unter 60 Jahre
Günstige Zytogenetik	1-4%	6-12%
Ungünstige Zytogenetik	6-18%	3-7%
MDR1 Expression	71%	35%
Therapie assoziierte Mortalität	25-30%	5-10%
CR-Rate	38-62%	65-73%
Langzeitüberleben	5-15%	30%

3 Material und Methoden

3.1 Voraussetzungen

In diese Analyse wurden Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eingeschlossen, die in den Jahren 1992–2003 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg therapiert wurden, eine komplette Remission (CR) erreichten und anschließend mindestens eine rezidivfreie Kontrolluntersuchung hatten.

Die Datenerhebung begann mit dem Datum der Primärdiagnose und endete entweder mit dem ersten Rezidiv, mit dem letzten dokumentierten Nachsorgetermin oder schloss trotz fortlaufendem Nachsorgeprogramm mit dem letzten Termin im Jahre 2003 ab.

3.2 Therapieprotokolle

Ein Großteil der analysierten Patienten wurde im Rahmen der folgenden Therapiestudien behandelt:

- „Kooperative AML-Studie, Therapieprotokoll der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen (6/91), Stand: 19.11.1991“ (33)
- „AML 96, risikoadaptierte und randomisierte Induktions- und Postremissionstherapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen, Kooperative AML-Studie der SHG, Amendment März 2000“ (34).

3.2.1 AML-Studie 6/91

Durch das Therapiekonzept der Vorläuferstudie der AML-Studie 6/91 (multizentrische Therapiestudie AML-4/88) konnte nach Induktionstherapie eine CR-Rate von 68,1% erreicht werden. Durch eine allogene Knochenmarktransplantation als Postremissionstherapie zeigte sich eine ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2,5 Jahren von 63%, verglichen mit nur 15% nach einer autologen Knochenmarktransplantation. Die Postremissionstherapie mit hochdosiertem Cytosinarabinosid (Ara-C) und Daunorubicin erbrachte eine ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 38% (33).

Ziel der AML-Studie 6/91 war eine Verbesserung der Remissionsraten und der Ergebnisse der Postremissionstherapie.

Zur Induktionstherapie von Patienten jünger als 60 Jahre waren zwei Zyklen DAE (Daunorubicin, Ara-C, Etoposid) im Abstand von 14 Tagen vorgesehen. Ältere Patienten erhielten zwei Zyklen DA (Daunorubicin, Ara-C).

Für die Postremissionstherapie wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten jünger als 50 Jahre
- Patienten von 51 bis 60 Jahre
- Patienten älter als 60 Jahre

Patienten unter 50 Jahren sollten zum frühest möglichen Zeitpunkt nach Induktionstherapie bei vorhandenem Familienspender allogene transplantiert werden. Die Konditionierung wurde entweder mit Busulfan und Cyclophosphamid durchgeführt oder bestand aus einer fraktionierten Ganzkörperbestrahlung von 12 Gy und hochdosiertem Cyclophosphamid. Die allogene SZT von einem nichtverwandten Fremdspender war erst in zweiter CR vorgesehen. Bei fehlendem Familienspender oder zeitlicher Verzögerung sollten die Patienten je einen Zyklus MAMAC (m-AMSA (4,9-acridinyl-methanosulfon-m-aniside), Ara-C) und MIHAC (Mitoxantron, hochdosiertes Ara-C) erhalten.

Patienten zwischen 50 und 60 Jahren erhielten als ersten Postremissionszyklus ebenfalls MAMAC und als zweiten Zyklus MIDAC (Mitoxantron, mittelhochdosiertes Ara-C). Für sie war die Möglichkeit einer allogenen SZT nicht vorgesehen.

Für über 60-jährige Patienten wurde die weitere Postremissionstherapie nicht vorgegeben. Eine autologe SZT war in diesem Protokoll nicht vorgesehen. Siehe auch Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1 Therapieplan der Kooperativen AML-Studie von 06/91			
	Unter 50 Jahre	Zwischen 51 und 60 Jahren	Über 60 Jahre
Induktionstherapie	2x DAE		2x DA
Postremissionstherapie	Allo-Fam-SZT, oder MAMAC, MIHAC	MAMAC, MIDAC	Nicht festgelegt

Abkürzungen: Allo- allogene, Fam- Familienspender, SZT- Stammzelltransplantation

Patienten mit Promyelozytenleukämie erhielten als Induktionstherapie All-Trans-Retinolsäure oder DA.

Für das Nachsorgeprogramm sah die AML-Studie 6/91 in die ersten zwei Jahre Kontrolluntersuchungen alle sechs bis acht Wochen, nach zwei Jahren alle drei Monate und nach vier Jahren alle sechs Monate vor. Siehe Tabelle 3.2.

Tabelle 3.2
Nachsorgeuntersuchungen, AML-Studie 6/91

Kontrolluntersuchung	Untersuchungen
2 Jahre alle 6-8 Wochen	Blutbild, Differentialblutbild, Eiweiß-Elektrophorese, Gesamteiweiß, Creatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, AP, Bilirubin, LDH, Harnsäure, Urinstatus, Knochenmarkzytologie
Ab Jahr 2 alle 3 Monate	Kontrolle der obigen Parameter
Ab Jahr 4 alle 6 Monate	Kontrolle der obigen Parameter

Die erreichten CR-Raten der AML-Studie 6/91 sind in Tabelle 3.3 dargestellt, zeigten aber im Vergleich zur Vorläuferstudie keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 3.3
CR-Raten nach Induktionstherapie der AML-Studie von 6/91 (34)

Therapieprotokoll	Alter	CR-Rate
DAE	<50 Jahre	68,2%
DAE	50-60 Jahre	58,4%
DA	>60 Jahre	45,8%

Für Patienten unter 50 Jahren ergaben sich je nach durchgeführter Postremissionstherapie unterschiedliche Raten für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach 5 Jahren. Siehe Tabelle 3.4.

Tabelle 3.4
Krankheitsfreie Überlebenschancen und 5-Jahres-Gesamtüberlebenschancen bei Patienten unter 50 Jahren, AML-Studie 6/91 (34)

Postremissions-therapie	Krankheitsfreie Überlebenschancen nach 5 Jahren	5-Jahres Gesamtüberlebenschancen
ARA-C, hochdosiert	35%	44%
Allogene SZT	72%	72%

3.2.2 AML-Studie von 1996

Die AML-Studie von 1996 sah folgenden Therapieplan für Patienten unter 60 Jahre vor:

Induktionstherapie mit je einem Zyklus MAV (Mitoxantron, Ara-C, Etoposid) und MAMAC (m-AMSA, Ara-C).

Im Rahmen der Postremissionstherapie wurden die Patienten nach zytogenetischen Gesichtspunkten in Risikogruppen eingeteilt:

- Niedrigrisiko, mit der Translokation t(8;21) mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen

- Standardrisiko, mit normalem Karyotyp, Inversion inv16 mit bzw. ohne zusätzliche Aberrationen, oder Aberrationen, die nicht im Hoch- bzw. Niedrigrisiko eingeschlossen sind
- Hochrisiko, mit -5/del (5q), -7/del (7q), hypodiploider Karyotyp (außer 45,X,-X bzw. -Y), inv(3q), abnl 12q, abnl 11q, +11,+13, +21, +22, t(6;9), t(9;22), t(3;3), multiple Aberrationen und therapiebedingte sekundäre Leukämien.

Die Postremissionstherapie der Niedrigrisikogruppe sollte mit I-MAC (niedrig-dosiertes Ara-C, Mitoxantron)/ H-MAC (hochdosiertes Ara-C, Mitoxantron) und anschließend mit einem Zyklus MAMAC erfolgen.

Im Standardrisikoarm erfolgte je nach Möglichkeit entweder eine allogene SZT eines Familienspenders, ein Zyklus I-MAC bzw. H-MAC mit anschließender autologer SZT, oder nach einem Zyklus I-MAC/H-MAC ein Zyklus MAMAC.

Die Postremissionstherapie der Hochrisikogruppe entsprach jener der Standardrisikogruppe, bis auf die zusätzliche Möglichkeit einer allogenen SZT von einem Fremdspender. Siehe auch Tabelle 3.5.

Als Konditionierungsprotokolle stand einerseits Busulfan, Etoposid und Cyclophosphamid, andererseits eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung von 12 Gy und Cyclophosphamid zur Auswahl.

Tabelle 3.5 Therapieplan für Patienten jünger als 60 Jahre je nach Risikoprofil, AML-Studie von 1996								
	Niedrigrisiko	Standardrisiko				Hochrisiko		
IT 1	MAV							
IT 2	MAMAC							
	P1	P1	P2	P3	P1	P2	P3	P4
PRT1	I-MAC vs. H-MAC	Allo-Fam-SZT (Alter<55 Jahre)	I-MAC vs. H-MAC	I-MAC vs. H-MAC	Allo-Fam-SZT (Alter <55 Jahre)	Allo-Fremd-SZT (Alter <45 Jahre)	I-MAC vs. H-MAC	I-MAC vs. H-MAC
PRT2	MAMAC		Auto-SZT (Alter<60 Jahre)	MAMAC			Auto-SZT (Alter<60 Jahre)	MAMAC

Abkürzungen: IT- Induktionstherapie; PRT- Postremissionstherapie; P- Priorität; SZT- Stammzelltransplantation; Allo- allogene; Auto- autolog; Fam- Familienspender; Fremd-Fremdspender

Für Patienten älter als 60 Jahre sah das Therapieprotokoll als Induktionstherapie zwei Zyklen DA (Daunorubicin, Ara-C) vor, die Postremissionstherapie sollte individuell nach klinischem Zustand erfolgen. Patienten mit AML M3 sollten gemeinsam in ein separates Protokoll eingebracht werden.

Bezüglich des Nachsorgeprogramms sah das Studienprotokoll von 1996 die Kontrolluntersuchungen zu gleichen Zeitpunkten vor, wie noch 1991, mit der Änderung, dass eine Knochenmarkzytologie nur bei auffälligen Blutbildparametern durchgeführt werden sollte. Siehe Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6 Nachsorgeuntersuchungen, AML-Studie von 1996	
Kontrolluntersuchung	Untersuchungen
2 Jahre alle 6-8 Wochen	Blutbild, Differentialblutbild, Eiweiß-Elektrophorese, Gesamteiweiß, Creatinin, Natrium, Kalium, GOT, GPT, AP, Bilirubin, LDH, Harnsäure, Urinstatus, Knochenmarkzytologie bei auffälligen Blutbildparametern
Ab Jahr 2 alle 3 Monate	Kontrolle der obigen Parameter
Ab Jahr 4 alle 6 Monate	Kontrolle der obigen Parameter

Tabelle 3.7 fasst Ergebnisse der AML 96 Studie bezüglich CR-Raten und Überlebenswahrscheinlichkeiten zusammen.

Tabelle 3.7 Ergebnisse der AML-Studie von 96 für Patienten <60 Jahre (35)			
Risikogruppe	CR-Rate	Ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren	5 Jahres Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit
Niedrig	90%	60%	68%
Standard	71%	30%	38%
Hoch	49%	12%	17%

Patienten mit sekundärer AML hatten ein signifikant schlechteres Gesamt- und ereignisfreies Überleben. Bezüglich der verschiedenen Konzepte der Postemissionstherapie ergab sich hinsichtlich Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben kein signifikanter Unterschied. Allerdings war die Rezidivwahrscheinlichkeit nach autologer SZT mit 50% und nach konventioneller Postemissionstherapie mit 44% deutlich höher als nach allogener SZT mit 20%. Dieser Vorteil der wurde aber durch eine signifikant höhere therapiebedingte Mortalität nivelliert. Diese lag für die allogene SZT bei 30%, während sie für die autologe SZT und die konventionelle Therapie bei jeweils unter 10% lag (35).

3.2.3 Weitere Therapieprotokolle

Nicht alle analysierten Patienten wurden gemäß den oben beschriebenen Therapieprotokollen behandelt. Als Induktionstherapie kamen folgende, nicht in dem Studienprotokoll vorgesehene Therapieschemata zur Anwendung:

- NOVE (Mitoxantron, Etoposid)
- ETI (Etoposid, Thioguanin und Idarubicin), ein Behandlungsschema für ältere Patienten
- ICE (Idarubicin, Ara-C, Etoposid)

Und als nicht in dem Studienprotokoll vorgesehene Postremissionstherapie:

- ETI
- NOVE
- HAM (hochdosiertes Ara-C, Mitoxantron)
- Idarubicin, Ara-C
- Aclacinomycin, Ara-C

3.3 Ausgewertete Patienten

Innerhalb der zwölf Jahre zwischen 1992 und 2003 erfüllten 52 Patienten die unter Abschnitt 3.1 genannten Kriterien. Die beiden Vergleichsgruppen, die in dieser Arbeit analysiert wurden, waren:

1. Patienten mit CR, die in der Nachbeobachtungszeit rezidivfrei blieben
2. Patienten, die nach CR ein Rezidiv der AML entwickelten.

3.4 Nicht ausgewertete Patienten

Insgesamt wurden 138 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zwischen 1992 und 2003 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg behandelt. 85 davon erreichten eine komplette Remission. 33 Patienten konnten aus folgenden Gründen nicht in diese Analyse einbezogen werden.

Zwei Patienten mit rein extramedullärer AML wurden aufgrund der außergewöhnlichen Biologie der Erkrankung nicht in die Auswertung einbezogen.

Fünf Patienten verstarben noch vor Abschluss der Postremissionstherapie, weitere fünf Patienten erlitten entweder noch während der Therapie oder kurz danach ein Frührezidiv, so dass sie nicht am Nachsorgeprogramm teilnehmen konnten.

Bei acht Patienten wurde die Therapie an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II durchgeführt, die weitere Betreuung erfolgte jedoch an einer anderen Klinik oder bei einem niedergelassenen Hämato-/Onkologen, so dass keine Daten über die Nachsorge erhoben werden konnten. Bei neun Patienten war eine Datenerhebung aufgrund unvollständiger Patientenakten nicht möglich. Bei vier Patienten war keine Kontinuität der Nachsorgetermine gegeben. Siehe Tabelle 3.8.

Tabelle 3.8 Ausschlussgründe der nicht-ausgewerteten Patienten	
Ausschlussgründe	Anzahl
Patient unter Therapie verstorben	5
Frührezidiv im Anschluss an die Therapie	5
Nachsorge nicht in der Medizinischen Klinik und Poliklinik IIdurchgeführt	8
Unvollständige Akte	9
Keine kontinuierliche Nachsorge	4
Diagnose ohne Knochenmark Beteiligung	2
Summe	33

3.5 Ausgewertete Parameter

Bevor die Auswertung der Daten hinsichtlich der prädikativen Aussage „Erkennung des Rezidivs“ ausgewertet werden konnten, wurden die Daten aus den vorhandenen Akten mit Hilfe eines für diese Auswertung mit dem Programm Filemaker entworfenen Formulars dokumentiert. Siehe auch Abbildung 3.1.

1.1 3.1 AML

Patient Diagnose FAB
 Initialen sek. Leukämie
 Geb. Datum Nebendiagnose
 Geschlecht Datum PD

Chemotherapie

Induktionstherapie Name
 Postremissionstherapie Name
 Therapiebeginn
 Therapieende Datum CR
 Therapiereduzierung Grund
 Therapieverzögerung Grund
 Therapieabbruch Grund
 Rezidivtherapie Outcome
 Autologe Transplantation Datum
 Allogene Transplantation Datum

Kommentar

Nachsorgetermin Datum Rezidiv

Anamnese:

Blutungszeichen
 Anämische Zeichen
 Infektion
 Leistungsabfall
 Fieber
 Auffällige Blutbildparameter beim Hausarzt

Körperl. Untersuchung:

Gewichtsverlust
 Milz tastbar
 Leber tastbar

Blutuntersuchung:

Blutbild:

CR entsprechend
 Nicht erhoben
 Leukozyten
 Thrombozyten
 Hämoglobin

FACS Blut:

CR entsprechend
 nicht erhoben
 Blastenanteil

Weitere Werte:

LDH
 Harnsäure

Differentialblutbild:

CR entsprechen
 nicht erhoben
 Blastenanteil

KM-Untersuchung:

KM-Punktion

Zytologie CR entsprechend Blastenanteil
 FACS CR entsprechend Blastenanteil
 Histologie CR entsprechend Blastenanteil
 Zytogenetik
 Molekulargenetik

Abbildung 3.1: Formular zur retrospektiven Datenerhebung

Vor dem Hintergrund der Rezidiverkennung bei akuter myeloischer Leukämie wurden vor Beginn der Dokumentation folgende Blutbildveränderungen als pathologisch bezeichnet und im entsprechenden Fall dokumentiert:

- Leukozyten <4000/ μ l oder >10 000/ μ l
- Hämoglobin <10 g/dl
- Thrombozyten <100 000/ μ l

Die beiden folgenden Parameter wurden ebenfalls bei angegebener Veränderung erfasst:

- LDH >240 U/l
- Harnsäure >6 mg/dl

Zeigten sich im Differentialblutbild Blasten, so galt dies als pathologisch und wurde erfasst. Auch bei der FACS-Analyse des peripheren Blutes wurden nachweisbare Blasten als pathologisch angesehen. Außerdem wurden pathologische Ergebnisse einer Knochenmarkpunktion dokumentiert. Hierzu zählte ein Blastenanteil von über 5% in der histologischen, zytologischen oder FACS-analytischen Untersuchung. Falls vorhanden, wurde der molekulargenetische und zytogenetische Befund erfasst. Tabelle 3.9 zeigt die, in die statistische Auswertung eingegangenen Parameter.

Tabelle 3.9 Statistisch ausgewertete Parameter	
Anamnestiche Parameter	Leistungsabfall
	Dyspnoe
	auffälliges Blutbild beim Hausarzt
Blutparameter	Leukozytopenie <4000/ μ l
	Leukozytose >10 000/ μ l
	Anämie Hb <10 g/l
	Thrombozytopenie <100 000/ μ l
	Blasten im Differentialblutbild
	LDH >240U/l
Knochenmarkuntersuchung	>5% Blasten

3.6 Durchgeführte Untersuchungen

Die Blutbilder wurden maschinell im Zentrallabor der Universität Würzburg erstellt. Differentialblutbilder wurden durch mikroskopische Auszählung von 100 kernhaltigen Zellen vom hämatologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg analysiert.

Für die Knochenmarkuntersuchung wurde das Material aus dem Beckenkamm gewonnen und die zytologische und durchflußzytometrische Untersuchung in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg, die histologische Untersuchung vom Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt.

3.7 Statistische Auswertung

3.7.1 Vergleichbarkeit der Daten, matched-pair-Analyse

Um Vergleichbarkeit der Daten zwischen Rezidiv- und Kontrollgruppenpatienten zu erreichen, wurde jeweils der Nachsorgetermin der Rezidivdiagnose mit einem Nachsorgetermin der Kontrollgruppenpatienten verglichen. Bei dieser matched-pair-Analyse wurde jedem Rezidivpatienten ein Patient zugeordnet, der im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv erlitt. Es wurde bei den Patientenpaaren auf Übereinstimmung in Zeitabstand des analysierten Nachsorgetermins zum Therapieende sowie in Alter und Geschlecht geachtet (36).

3.7.2 Testmethode

Mit Hilfe des Fisher-Yates-Tests wurde untersucht, ob einer der 10 festgelegten Parameter im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs stand. Durch das Programm SPSS wurde so die Wahrscheinlichkeit des zufälligen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen, der p-Wert berechnet. Da 10 paarweise Vergleiche durchgeführt wurden, musste die entstehende Multiplizität entsprechend korrigiert werden. Dazu wurden die p-Werte aufsteigend sortiert und entsprechend ihrer Rangfolge x nummeriert. Die Berechnung erfolgte mit der Bonferroni-Holm-Prozedur nach der Formel $\alpha^* = \alpha / n - (x - 1)$ mit $\alpha = 0,05$, $n = \text{Anzahl der Tests (} n = 10 \text{)}$, $x = \text{Rangfolge}$ (36). Lag der p-Wert unter dem berechneten Signifikanzniveau α^* , galt das Merkmal als signifikant.

4 Ergebnisse

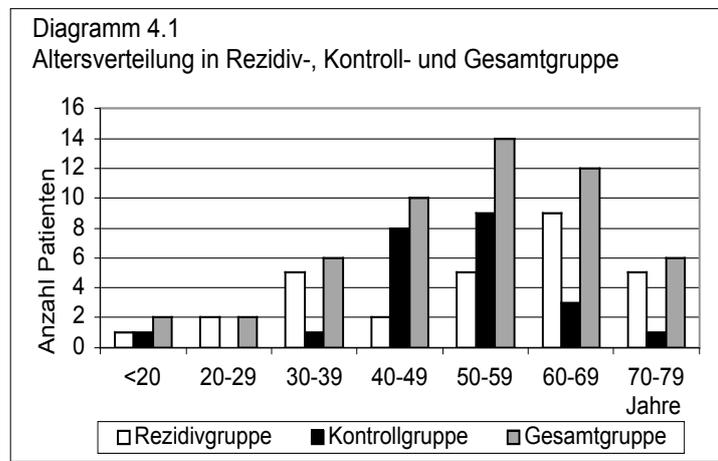
4.1 Patientencharakteristik

In die Auswertung konnten 52 Patienten eingeschlossen werden, die in zwei Gruppen eingeteilt wurden. 29 Patienten (55,8%) bildeten die Rezidivgruppe und 23 Patienten (44,2%) die rezidivfreie Kontrollgruppe.

4.1.1 Alter und Geschlecht

4.1.1.1 Gesamtgruppe

Das mittlere Alter der Gesamtgruppe lag zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bei 53 Jahren. Die größte Patientengruppe wurde von den 50- bis 59-jährigen gestellt. Jünger als 60 Jahre waren 65,4% (34 Patienten), 34,6% (18 Patienten) älter.



Siehe Diagramm 4.1 sowie Tabelle 4.1. Die Geschlechterverteilung zeigt Tabelle 4.2.

4.1.1.2 Vergleich Rezidiv- und Kontrollgruppe

Das mittlere Alter in der Rezidivgruppe lag bei 54 Jahren gegenüber 51 Jahren in der Kontrollgruppe. Jünger als 60 Jahre waren in der Rezidivgruppe 51,7% (15 Patienten), in der Kontrollgruppe hingegen 82,6% (19 Patienten). Siehe Tabelle 4.1.

Die Geschlechterverteilung zeigt Tabelle 4.2.

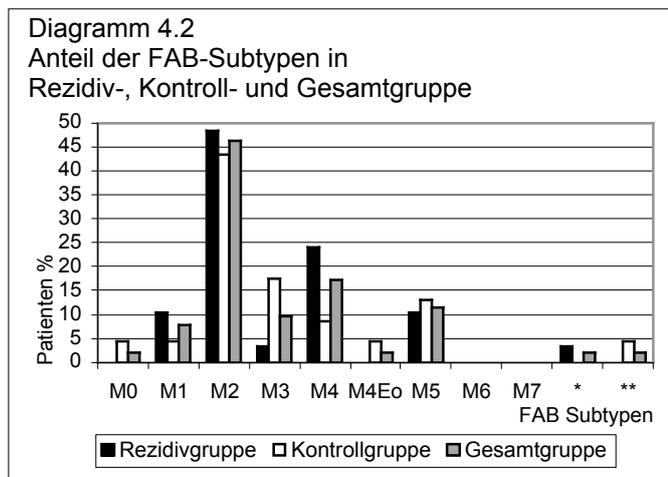
Tabelle 4.1 Altersverteilung in Rezidiv-, Kontroll- und Gesamtgruppe			
Alter	Rezidivgruppe (Patienten)	Kontrollgruppe (Patienten)	Gesamtgruppe (Patienten)
Unter 60 Jahre	51,7% (15)	82,6% (19)	65,4% (34)
Über 60 Jahre	48,3% (14)	17,4% (4)	34,6% (18)
Gesamt	100,0% (29)	100,0% (23)	100,0% (52)
Altersmittelwert	54,5	51,5	52,9
Range	18 – 77	17 – 73	17 – 77

Tabelle 4.2 Geschlechterverteilung in Rezidiv-, Kontroll- und Gesamtgruppe			
Geschlecht	Rezidivgruppe (Patienten)	Kontrollgruppe (Patienten)	Gesamtgruppe (Patienten)
Weiblich	58,6% (17)	52,2% (12)	55,8% (29)
Männlich	41,4% (12)	47,8% (11)	44,2% (23)
Gesamt	100,0% (29)	100,0% (23)	100,0% (52)

4.1.2 FAB-Klassifikation

4.1.2.1 Anteil der FAB-Subtypen in Gesamt-, Rezidiv- und Kontrollgruppe

Die Betrachtung der FAB-Subtypenverteilung zeigte, dass in der Gesamtgruppe zu 46,1% (24 Patienten) eine AML Typ M2 vorlag. Die Verteilung der übrigen FAB Subtypen ist in Tabelle 4.3 und Diagramm 4.4 dargestellt.

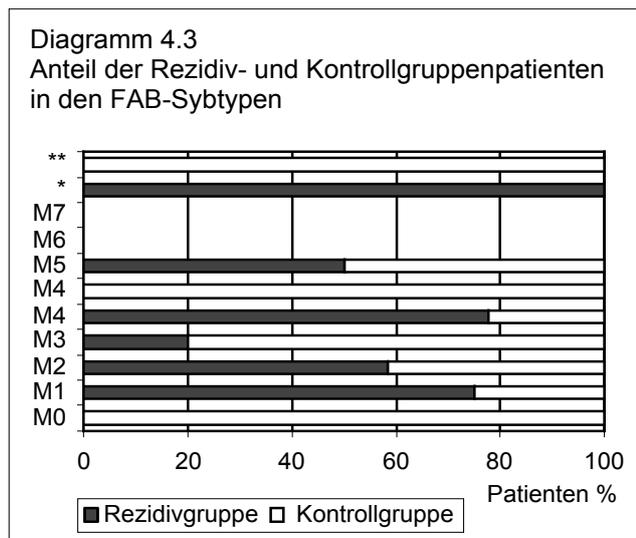


*= biphänotypisch, **= keine Klassifikation möglich

Tabelle 4.3 Anteil der FAB-Subtypen in Rezidiv-, Kontroll- und Gesamtgruppe			
FAB Klassifikation	Rezidivgruppe (Patienten)	Kontrollgruppe (Patienten)	Gesamtgruppe (Patienten)
M0	0,0% (0)	4,3% (1)	1,9% (1)
M1	10,3% (3)	4,3% (1)	7,7% (4)
M2	48,3% (14)	43,5% (10)	46,2% (24)
M3	3,4% (1)	17,4% (4)	9,6% (5)
M4	24,1% (7)	8,7% (2)	17,3% (9)
M4Eo	0,0% (0)	4,3% (1)	1,9% (1)
M5	10,3% (3)	13,0% (3)	11,5% (6)
M6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
M7	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
Biphänotypisch mit Expression eines B-Zellmarkers	3,4% (1)	0,0% (0)	1,9% (1)
Keine Klassifikation möglich	0,0% (0)	4,3% (1)	1,9% (1)
Gesamt	29 Patienten	23 Patienten	52 Patienten

4.1.2.2 Anteil von Rezidiv- und Kontrollgruppenpatienten in den FAB-Subtypen

Diagramm 4.3 und Tabelle 4.4 zeigen die Verteilung der beiden Patientengruppen in den FAB Subtypen. In den prognostisch günstig eingeschätzten Subtypen AML M3 und M4Eo waren überwiegend Kontrollgruppenpatienten vertreten.



FAB Klassifikation	Gesamtgruppe	davon in Rezidivgruppe	davon in Kontrollgruppe
M0	1,9% (1)	0,0% (0)	100,0% (1)
M1	7,7% (4)	75,0% (3)	25,0% (1)
M2	46,2% (24)	58,3% (14)	41,7% (10)
M3	9,6% (5)	20,0% (1)	80,0% (4)
M4	17,3% (9)	77,8% (7)	22,2% (2)
M4Eo	2,0% (1)	0,0% (0)	100,0% (1)
M5	11,5% (6)	50,0% (3)	50,0% (3)
M6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
M7	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
Biphänotypisch mit Expression eines B-Zellmarkers	1,9% (1)	100,0% (1)	0,0% (0)
Keine Klassifikation möglich	1,9% (1)	0,0% (0)	100,0% (1)

4.1.3 Sekundäre AML

Eine sekundäre AML lag bei 15,4% (8 Patienten) der untersuchten Patienten vor. Der Anteil von Patienten mit sekundärer AML in der Rezidivgruppe lag bei 20,7% (6 Patienten), in der Kontrollgruppe bei 8,7% (2 Patienten).

4.1.4 Therapieablauf

4.1.4.1 Erreichen einer kompletten Remission

In der Rezidivgruppe erreichten 37,9% (11 Patienten) eine CR innerhalb der ersten 4 Wochen, in der Kontrollgruppe 56,5% (13 Patienten) und in der Gesamtgruppe folglich 46,2% (24 Patienten).

4.1.4.2 Therapie entsprechend der Therapiestudien

Von 52 Patienten wurden 71,2% (37 Patienten) im Rahmen der unter Abschnitt 3.2 genannten AML-Studien behandelt. Die restlichen 28,8% (15 Patienten) wurden nach anderen Therapieprotokollen behandelt (siehe Abschnitt 3.2.3).

In der Rezidivgruppe wurden 75,9% (22 Patienten) und in der Kontrollgruppe 65,2% (15 Patienten) im Rahmen der AML-Studien von 6/91 oder 1996 therapiert.

Von den unter 60-Jährigen wurden 85,3% (29 Patienten), von den über 60-jährigen 44,4% (8 Patienten) gemäß der AML-Studien von 6/91 oder 1996 behandelt. Siehe Tabelle 4.5.

Tabelle 4.5			
Therapie entsprechend der Therapiestudien			
	Therapie gemäß AML-Studie von 6/91 oder 1996 (Patienten)	Anderes Therapieprotokoll (Patienten)	Gesamt
Gesamtgruppe	71,2% (37)	28,8% (15)	52
Rezidivgruppe	75,9% (22)	24,1% (7)	29
Kontrollgruppe	65,2% (15)	34,8% (8)	23
Unter 60 Jahre	85,3% (29)	14,7% (5)	34
Über 60 Jahre	44,4% (8)	55,5% (10)	18

4.1.4.3 Stammzelltransplantation

In erster CR wurden von 52 Patienten 3,8% (2 Patienten) autolog und 5,8% (3 Patienten) allogene Stammzelltransplantiert. Von diesen transplantierten Patienten waren alle jünger als 60 Jahre, und keiner entwickelte im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Siehe Tabelle 4.6.

Tabelle 4.6			
Autologe und allogene Stammzelltransplantation			
	Autologe SZT (Patienten)	Allogene SZT (Patienten)	Gesamtanzahl
Rezidivgruppe	0,0% (0)	0,0% (0)	29
Kontrollgruppe	8,7% (2)	13,0% (3)	23
Über 60 Jahre	0,0% (0)	0,0% (0)	18
Unter 60 Jahre	5,9% (2)	8,8% (3)	34
Gesamtgruppe	3,8% (2)	5,8% (3)	52

4.1.4.4 Dosisreduktion, Therapieabbruch

4.1.4.4.1 Gesamtgruppe

In der gesamten Gruppe kam es in 30,8% der Fälle (16 Patienten) zu einer Dosisreduktion, bei 21,2% (11 Patienten) wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen. Siehe Tabelle 4.8. Gründe dafür waren Alter, schlechter Allgemeinzustand, Infektionen, anhaltende Thrombo- oder Leukozytopenie oder der Wunsch des Patienten. Siehe Tabelle 4.7.

Tabelle 4.7		
Gründe einer Dosisreduktion oder eines vorzeitigen Therapieabbruchs		
Gründe	Dosisreduktion (Patienten)	Vorzeitiger Therapieabbruch
Alter	5,8% (3)	1,9% (1)
Schlechter Allgemeinzustand	3,8% (2)	3,8% (2)
Infektion	1,9% (1)	5,8% (3)
Thrombo- oder Leukozytopenie	9,6% (5)	5,8% (3)
Patientenwunsch	0,0% (0)	1,9% (1)
unbekannt	9,6% (5)	1,9% (1)
Gesamt	30,8% (16)	21,2% (11)

4.1.4.4.2 Vergleich Rezidiv- und Kontrollgruppe

Zu einer Dosisreduktion kam es in der Rezidivgruppe bei 34,5% (10 Patienten), in der Kontrollgruppe bei 26,1% (6 Patienten). Die Therapie wurde bei 20,7% (6

Patienten) der Rezidivgruppen- und bei 21,7% (5 Patienten) der Kontrollgruppenpatienten vorzeitig abgebrochen. Siehe Tabelle 4.8.

4.1.4.4.3 Alter unter oder über 60 Jahre

Eine Dosisreduktion erfolgte bei 26,5% (9 Patienten) der unter 60-jährigen und bei 38,9% (7 Patienten) der über 60-jährigen. Zu einem vorzeitigen Therapieabbruch kam es bei 26,5% (9 Patienten) der unter 60-jährigen und bei 11,1% (2 Patienten) der über 60-jährigen. Siehe Tabelle 4.8.

Tabelle 4.8		
Dosisreduktion und Therapieabbruch		
	Dosisreduktion (Patienten)	Therapieabbruch (Patienten)
Gesamtgruppe	30,8% (16)	21,2% (11)
Rezidivgruppe	34,5% (10)	20,7% (6)
Kontrollgruppe	26,1% (6)	21,7% (5)
Unter 60 Jahre	26,5% (9)	26,5% (9)
Über 60 Jahre	38,9% (7)	11,1% (2)

4.2 Betrachtung FAB-Subgruppe M3

Fünf Patienten (9,6%) hatten eine AML M3. Keiner dieser Patienten war bei Diagnosestellung älter als 60 Jahre. Vier Patienten waren Frauen. Bei einem Patienten trat die AML sekundär in der Folge eines MDS auf.

Eine Therapie inklusive All-Trans-Retinolsäure (ATRA) erhielten drei Patienten, zwei Patienten wurden nach dem DAE-Schema therapiert. Hierunter kam es bei vier Patienten innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn zu einer kompletten Remission. Die Dosis musste bei einem Patienten reduziert werden, abgebrochen wurde die Therapie bei keinem der Patienten. Eine allogene oder autologe SZT wurde bei keinem dieser Patienten in erster CR durchgeführt.

Eine Patientin erlitt während des Analysezeitraumes ein Rezidiv. Sie war zum Diagnosezeitpunkt 18 Jahre alt. Sie erhielt eine Therapie mit DAE als Induktionstherapie und MAMAC und MIHAC als Postremissionstherapie, die vollständig durchgeführt wurde. Eine komplette Remission erreichte die Patientin innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn. Das Rezidiv trat 16 Monate nach Therapieabschluss auf. Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Patientin eine Infektion mit Fieber, die Leukozyten lagen unter 4000/ μ l, die FACS Analyse des peripheren Blutes ergab einen Blastenanteil von 40% und in der KMP zeigten sich in der Zytologie 30%

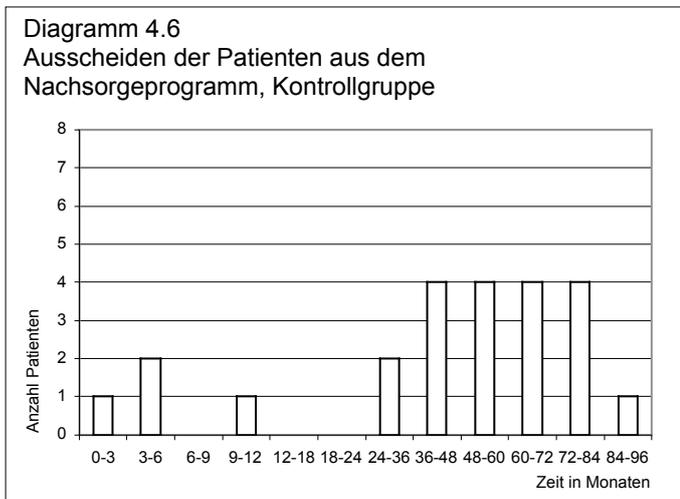
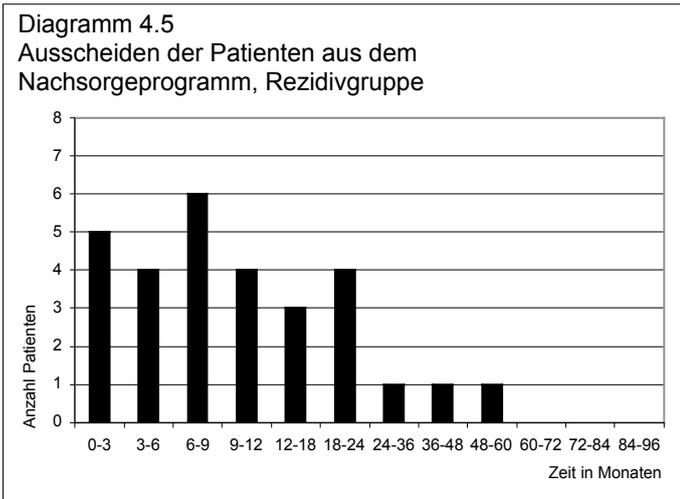
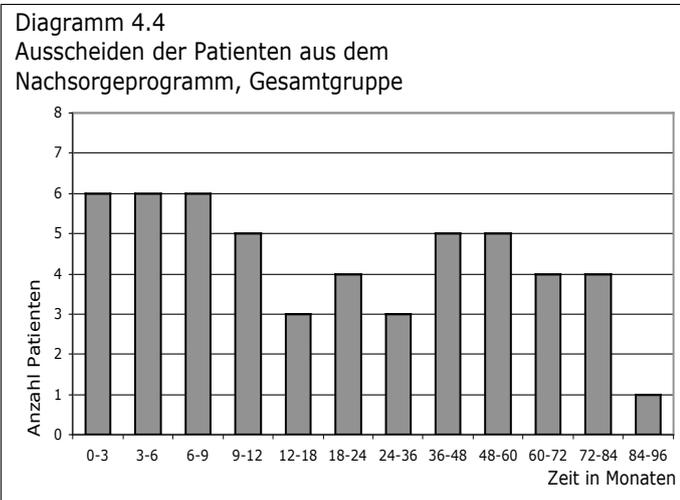
Blasten. Als Rezidivtherapie erhielt die Patientin 2 Zyklen DAE, sie erreichte eine zweite CR und wurde anschließend allogene Stammzelltransplantiert.

4.3 Zeitlicher Ablauf des Nachsorgeprogramms

4.3.1 Zeitspanne der analysierten Nachsorgetermine

Die Datenerhebung dieser Analyse endete mit dem Rezidivereignis oder mit dem letzten Nachsorgetermin im Jahr 2003.

Folglich ist der ausgewertete Nachsorgezeitraum bei Rezidivpatienten kürzer als bei Patienten der Kontrollgruppe. Für alle 52 analysierten Patienten ergab sich eine mittlere Beobachtungszeit von 29 Monaten. In der Rezidivgruppe lag die mittlere Beobachtungszeit bei 12,5 Monaten, in der Kontrollgruppe bei 49,8 Monaten. Wie lange die untersuchten Patienten am Nachsorgeprogramm teilgenommen haben, zeigen die Diagramme 4.4, 4.5 und 4.6.



4.3.2 Zeitpunkte der analysierten Nachsorgetermine

4.3.2.1 Gesamtgruppe

Wie festgelegt, nahmen alle 52 Patienten mindestens 2 Nachsorgeuntersuchungen wahr. Nach durchschnittlich 20,2 Monaten waren bereits 50% der Patienten aus dem Nachsorgeprogramm ausgeschieden. Ursache dafür war, dass nach dieser Zeit bereits 48% (25 Patienten) ein Rezidiv erlitten hatten. Die längste Zeit, die ein Patient im Nachsorgeprogramm beobachtet wurde, waren 67,8 Monate. Tabelle 4.9 zeigt Anzahl und Zeitpunkte der Nachsorgetermine aller 52 Patienten.

Tabelle 4.9 Anzahl und Zeitpunkt der Nachsorgetermine der Gesamtgruppe		
Nachsorgetermin	Gesamtgruppe (Patienten)	Monate nach Therapieende (Mittelwert)
1	100,0% (52)	2,4
2	100,0% (52)	5,1
3	78,8% (41)	7,9
4	65,4% (34)	11,5
5	57,7% (30)	14,8
6	51,9% (27)	17,0
7	50,0% (26)	20,2
8	46,1% (24)	24,6
9	42,3% (22)	28,7
10	36,5% (19)	33,6
11	26,9% (14)	38,0
12	25,0% (13)	42,6
13	25,0% (13)	47,5
14	19,2% (10)	47,0
15	11,5% (6)	36,0
16	11,5% (6)	41,0
17	9,6% (5)	42,0
18	9,6% (5)	46,3
19	7,7% (4)	47,8
20	7,7% (4)	55,0
21	7,7% (4)	61,5
22	7,7% (4)	66,9
23	1,9% (1)	67,8

4.4 Rezidivaufreten

4.4.1 Zeitpunkt

65,5% (19 Patienten) aus der Rezidivgruppe erlitten das Rezidiv im ersten Jahr nach Therapieende.

Davon traten

- 17,2% der Rezidive (bei 5 Patienten) in den ersten 3 Monaten,
- 13,8% (bei 4 Patienten) nach 3-6 Monaten,
- 20,7% (bei 6 Patienten) nach 6-9 Monaten und
- 13,8% (bei 4 Patienten) nach 9-12 Monaten auf.

Siehe Diagramm 4.7.

Bei 24,1% (7 Patienten) der Rezidivgruppe rezidierte die Erkrankung während des zweiten Jahres nach Therapieabschluss.

In den Jahren 3, 4 und 5 erlitten jeweils 3,4% (1 Patient) ein Rezidiv. Siehe auch Diagramm 4.8.

Diagramm 4.7
Rezidivaufreten im ersten Jahr nach Therapieende

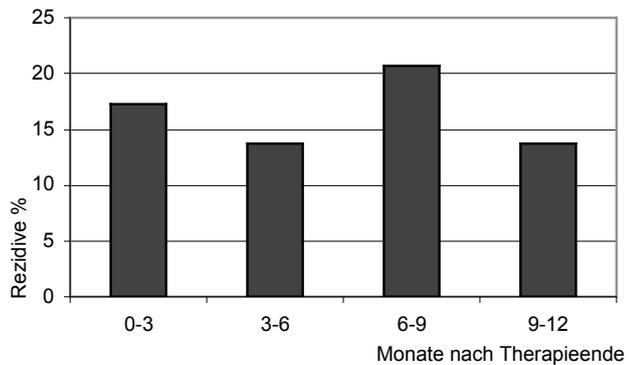
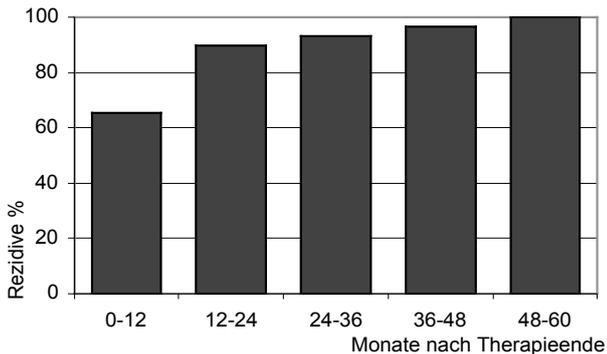


Diagramm 4.8
Rezidivhäufigkeit in den ersten 5 Jahren nach Therapieende

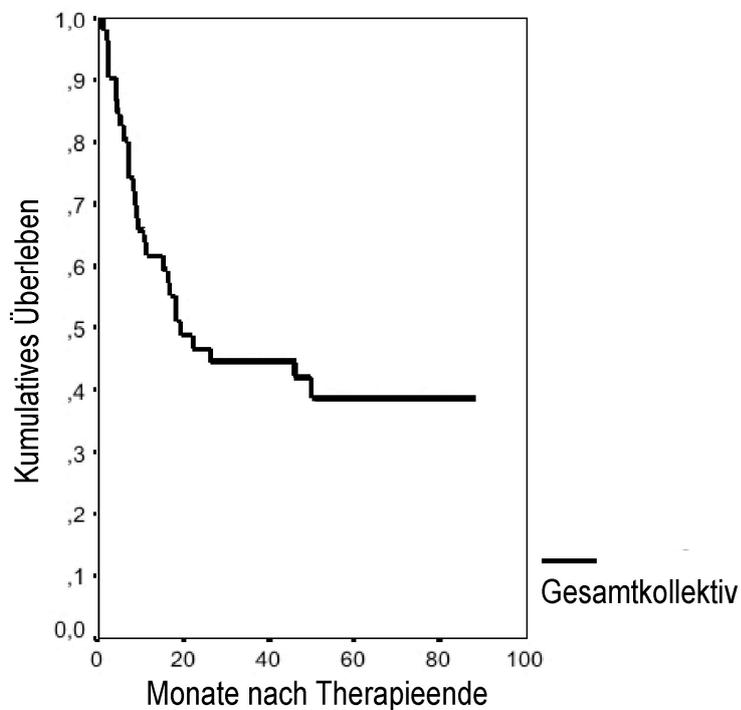


4.4.2 Rezidivfreies Gesamtüberleben

Wie Tabelle 4.11 und Abbildung 4.1 zeigen, lag die mediane rezidivfreie Zeit für die untersuchte Patientengruppe bei 1,6 Jahren.

Tabelle 4.11 Rezidivfreies Überleben der Gesamtgruppe			
	Rezidivfreies Intervall (Monate nach Therapieende)	Standard Abweichung	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	42,7	5,5	31,9; -53,3
Median	19,4	6,7	6,4; -32,5

Abbildung 4.1
**Kumulatives Überleben
des Gesamtkollektivs**



4.4.3 Alter und Rezidivzeitpunkt

Die Rezidive traten mit 77,8% (14 Patienten) häufiger bei den über 60-Jährigen auf, gegenüber 44,1% (15 Patienten) bei unter 60-jährigen.

In beiden Gruppen ereignete sich das Rezidiv hauptsächlich im ersten Jahr. Bei den unter 60-jährigen zu 66,7% (10 Patienten) und in der Gruppe der über 60-jährigen zu 64,8% (9 Patienten).

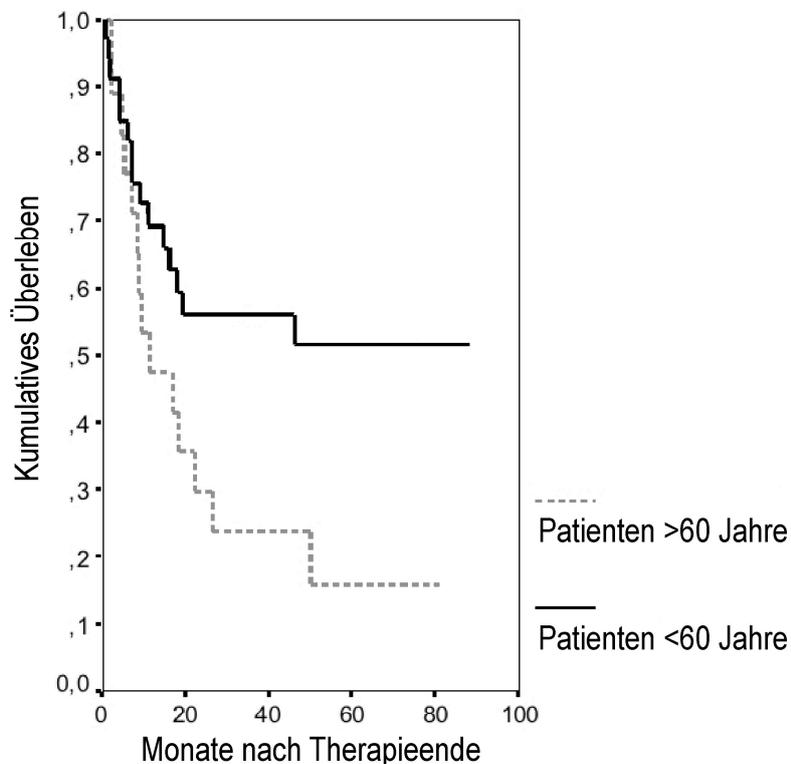
4.4.4 Alter und rezidivfreies Überleben

Die Dauer des rezidivfreien Überlebens betrug bei Patienten älter als 60 Jahre ein knappes Jahr. Bei Patienten jünger als 60 Jahre war nach 60 Monaten des mediane rezidivfreie Intervall noch nicht erreicht. Siehe Tabelle 4.12, 4.13 und Abbildung 4.2.

Tabelle 4.12 Rezidivfreies Überleben für Patienten jünger als 60 Jahre			
	Rezidivfreies Intervall (Monate nach Therapieende)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	51,7	7,0	38,0; -65,4
Median	nach 60 Monaten noch nicht erreicht		

Tabelle 4.13 Rezidivfreies Überleben für Patienten älter als 60 Jahre			
	Rezidivfreies Intervall (Monate nach Therapieende)	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall
Mittelwert	25,3	6,7	12,2; -38,4
Median	11,4	5,5	0,5; -22,3

Abbildung 4.2
Kumulatives Überleben in Abhängigkeit
vom Patientenalter



4.4.5 Unterschiede analysierter Parameter zwischen Rezidiv- und Kontrollgruppe

4.4.5.1 Rezidivtermin

Folgende Parameter wurden hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes zwischen Rezidiv- und Kontrollgruppe am jeweils analysierten Nachsorgetermin ausgewertet:

- Anamnestische Parameter:
 - Leistungsabfall
 - Dyspnoe
 - Auffälliges Blutbild beim Hausarzt
- Blutbildparameter:
 - Leukozyten >10 000/ μ l
 - Leukozyten <4000/ μ l
 - Thrombozyten <100 000/ μ l
 - Hämoglobin <10 g/l
 - Blasten im Differentialblutbild
- Parameter der klinischen Chemie:
 - LDH >240U/l
- Knochenmarkpunktion:
 - >5% Blasten in der KM-Zytologie

Die Auswertung der anamnestischen Parameter ergab folgende Ergebnisse:

- Über Leistungsabfall klagten 41,4% (8 Patienten) der Rezidivgruppe, hingegen kein Patient der Kontrollgruppe (P=0,006).
- Dyspnoe verspürten bei Rezidivdiagnose 13,8% (4 Patienten) aber kein Kontrollgruppenpatient am Vergleichstermin (P=0,088).
- Ein pathologisches Blutbild, welches bei der hausärztlichen Kontrolluntersuchung auffiel, führte 24,1% (7 Patienten) der Rezidivpatienten zu dem Nachsorgetermin, der ein Rezidiv bestätigte. Dies war bei keinem Patienten der Kontrollgruppe der Fall (P=0,012).

Von den signifikanten unterschiedlichen anamnestischen Parametern Leistungsabfall (P=0,006) und pathologisches Blutbild beim Hausarzt (P=0,012) zeigten 44,8% (13 Patienten) der Rezidivpatienten zum Rezidivzeitpunkt mindestens einen Parameter, gegenüber 0% in der Kontrollgruppe am Vergleichstermin. Den Parameter Dyspnoe

(P=0,088) eingeschlossen, sind es 48,3% (14 Patienten), die mindestens einen dieser drei anamnestischen Parameter bei Rezidivdiagnose aufwiesen.

Nachfolgend die Ergebnisse der ausgewerteten laborchemischen Parameter:

- Eine Leukozytose von $>10\ 000/\mu\text{l}$ zeigten 34,5% (10 Patienten) aus der Rezidivgruppe aber kein Kontrollgruppenpatienten (P=0,001).
- Eine Leukozytopenie von $<4000/\mu\text{l}$ wurde bei 48,3% (14 Patienten) der Rezidivpatienten und bei 26,1% (6 Patienten) der Kontrollgruppenpatienten gefunden (P=0,088).
- Einen Hämoglobinwert $<10\text{g/dl}$ hatten 31,0% (9 Patienten) aus der Rezidiv- und 8,7% (2 Patienten) aus der Kontrollgruppe (P=0,05).
- Eine Thrombozytopenie von $<100\ 000/\mu\text{l}$ lag bei 62,0% (18 Patienten) der Rezidiv- und bei 17,4% (4 Patienten) der Kontrollgruppenpatienten vor (P=0,001).
- Im Differentialblutbild ließen sich Blasten bei 48,3% (14 Patienten) der Rezidivpatienten aber bei keinem Patienten der Kontrollgruppe (P<0,001) nachweisen.
- Bei 44,8% (13 Patienten) der Rezidivgruppe war die LDH $>240\ \text{U/l}$ erhöht, dies ließ sich bei keinem Patienten aus der Kontrollgruppe zum Vergleichstermin nachweisen (P<0,001).

Mindestens einen der signifikant unterschiedlichen laborchemischen Parameter

- Leukozyten $>10\ 000/\mu\text{l}$ (P=0,001),
- Hämoglobin $<10\text{g/dl}$ (P=0,05),
- Thrombozyten $<100\ 000/\mu\text{l}$ (P=0,001) und
- Nachweis von Blasten im Differentialblutbild (P<0,001)
- LDH $>240\ \text{U/l}$ (P<0,001)

zeigten zum Rezidivtermin 86,2% (25) der Patienten, während am Vergleichstermin der Kontrollgruppenpatienten nur 21,7% (5) der Patienten mindestens einen dieser pathologischen Werte aufwiesen. Die restlichen 13,8% (4 Patienten) der Rezidivgruppe, die keinen dieser pathologischen Blutbildparameter zeigten, hatten zum Rezidivzeitpunkt eine Leukozytopenie von $<4000/\mu\text{l}$ (P=0,088).

Einen Anteil von mehr als 5% Blasten in der zytologischen Untersuchung eines KM-Aspirats hatten 72,4% (21 Patienten) der Rezidivgruppe, aber kein Kontrollgruppenpatient zum Vergleichszeitpunkt. (P<0,001). Eine

Knochenmarkzytologie wurde allerdings nur bei 75,9% (22 Patienten) der Rezidiv- und bei 39,1% (9 Patienten) der Kontrollgruppenpatienten am Vergleichstermin durchgeführt. Siehe Tabelle 4.14 und Diagramm 4.9 und 4.10.

Tabelle 4.14				
Untersuchte Parameter in Rezidiv- und Kontrollgruppe mit Signifikanzniveau				
		Rezidivgruppe	Kontrollgruppe	P-Wert
Anamnestische Parameter	Leistungsabfall	8/29 (27,6%)	0/23 (0,0%)	0,006
	Dyspnoe	4/29 (13,8%)	0/23 (0,0%)	0,088
	pathologisches Blutbild beim Hausarzt	7/29 (24,1%)	0/23 (0,0%)	0,012
	mind. ein auffälliger anamn. Parameter	14/29 (48,3%)	0/23 (0,0%)	
Laborparameter	Leukozyten >10 000/ μ l	10/29 (34,5%)	0/23 (0,0%)	0,001
	Leukozyten <4000/ μ l	14/29 (48,3%)	6/23 (26,1%)	0,088
	Hämoglobin <10g/l	9/29 (31,0%)	2/23 (8,7%)	0,05
	Thrombozyten <100000/ μ l	18/29 (62,1%)	4/23 (17,4%)	0,001
	Blasten im Differentialblutbild	14/29 (48,3%)	0/23 (0,0%)	<0,001
	LDH >240 U/l	13/29 (44,8%)	0/23 (0,0%)	<0,001
	mind. ein pathologischer Blutbildparameter	29/29 (100,0%)	9/23 (39,1%)	
	Knochenmarkspunktion	<5% Blasten in der Zytologie	21/29 (72,4%)	0/23 (0,0%)

Diagramm 4.9

Parameter mit Unterschieden zwischen Rezidiv- und Kontrollgruppe, Rezidivgruppe

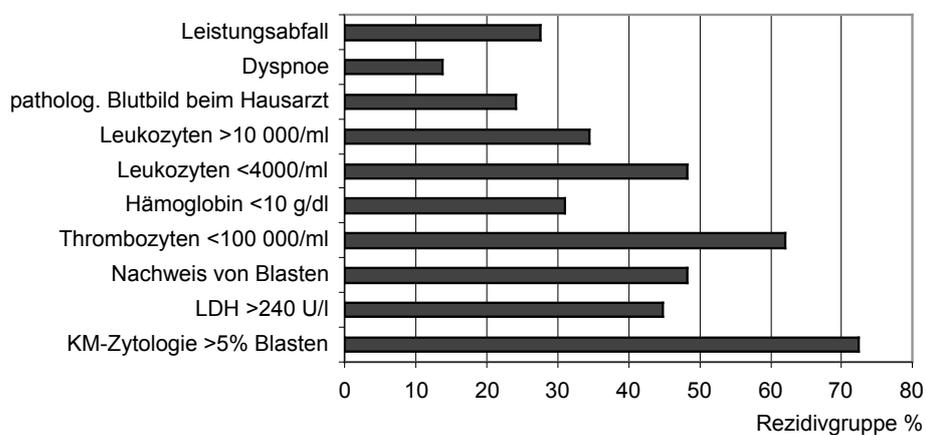
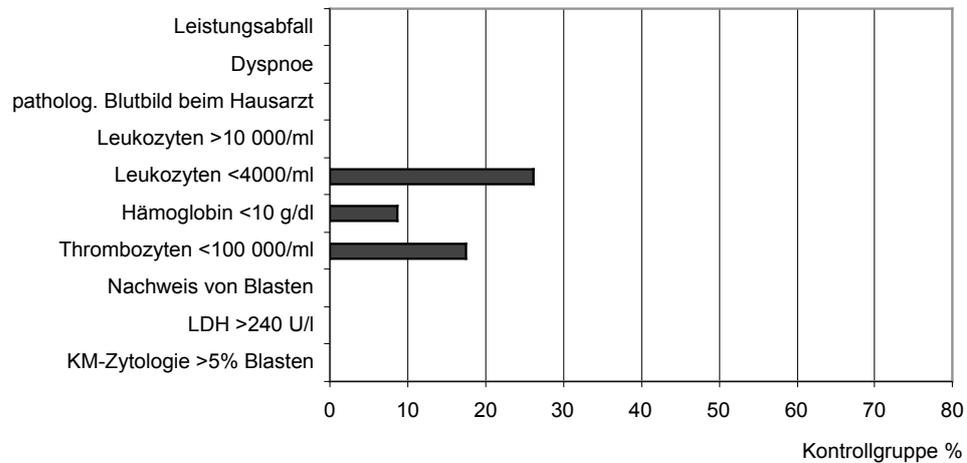


Diagramm 4.10

Parameter mit Unterschieden zwischen Rezidiv- und Kontrollgruppe, Kontrollgruppe



4.4.5.2 Der Nachsorgetermin vor Rezidivdiagnose

Für den Nachsorgetermin, der dem Termin der Rezidivdiagnose beziehungsweise dem Vergleichstermin der Kontrollgruppe vorausging, konnte für keinen der analysierten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen Rezidivgruppe und Kontrollgruppe gefunden werden.

5 Diskussion

Die akute myeloische Leukämie, eine maligne Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen der myeloischen Reihe, ist meist eine Krankheit des älteren Menschen. Die Inzidenz steigt von 3,5/100000 Einwohner bei unter 45-jährigen auf 15/10000 bei 70-jährigen. Das Ziel einer Kuration kann durch verschiedene Therapiekonzepte, wie Chemotherapie, autologe oder allogene Stammzelltransplantation erreicht werden. Die in der Literatur genannten Raten an kompletter Remission differieren je nach Risikoprofil und Alter zwischen ca. 25% in der Hochrisikogruppe der Älteren und ca. 90% in der Niedrigrisikogruppe der jüngeren Patienten. Patienten, welche eine komplette Remission erreichen, wird die Möglichkeit geboten, an einem ambulanten Nachsorgeprogramm teilzunehmen. Ziel dieses Nachsorgeprogramms ist die Überwachung des Therapieerfolges. Im Falle eines Rezidivs kann so frühzeitig therapeutisch interveniert werden und dadurch eine höhere Effektivität der erneuten Therapie erzielt werden (37).

5.1 Fragestellung

Am Beginn dieser Arbeit stand zum einen die Frage nach Parametern, die nach kompletter Remission auf ein Rezidiv hindeuten bevor dieses durch einen der definierten pathologischen Blutbild- bzw. Knochenmarkparameter diagnostiziert werden kann. Zum anderen sollte überprüft werden, ob der bisher vorgesehene zeitliche Ablauf des Nachsorgeprogramms dem zeitlichen Auftreten der Rezidive Rechnung trägt. Leitlinien für ein Nachsorgeprogramm der AML existieren aktuell nicht.

Ergebnisse aus molekulargenetischer Diagnostik für die MRD-Überwachung wurden nicht ausgewertet, da in dem beobachteten Zeitraum 1992 bis 2003 nicht von jedem Patienten entsprechende Daten zur Verfügung standen.

Es wurden verschiedene Parameter aus Anamnese, Blut- und Knochenmarkuntersuchung in die Auswertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 3.5 Tabelle 3.9).

5.2 Patienten

In dieser Studie wurden nur AML Patienten ausgewertet, welche von Anfang 1992 bis Ende 2003 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg therapiert wurden, eine komplette Remission erreichten und mindestens eine rezidivfreie Nachsorgeuntersuchung hatten. Insgesamt wurden in diesen 12

Jahren 138 Patienten mit AML behandelt, davon erreichten 61,6% (85 Patienten) eine komplette Remission. In die ermittelte CR-Rate von 61,6% sind sowohl junge Patienten mit niedrigem als auch ältere Patienten mit hohem Risiko eingegangen. Dieser Wert stimmt mit der in Literatur angegebenen CR-Rate von 55%-85% überein (2, 3, 17). Von diesen 85 Patienten mit CR konnten 61,2% (52 Patienten) in die Auswertung einbezogen werden. Die übrigen 33 Patienten schieden aus, da sie entweder noch während laufender Therapie ein Rezidiv erlitten, während der Therapie verstarben, die Nachsorge nicht an der Universität Würzburg durchgeführt wurde, die Dokumentation der Nachsorgetermine lückenhaft war oder die Patienten keine Knochenmarkbeteiligung zeigten.

5.2.1 Patientenkollektiv

5.2.1.1 Alter

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten repräsentieren nicht das Gesamtkollektiv der AML-Patienten. Ausgeschlossen blieben Patienten, die keine CR erreichten. Da jüngere Patienten und Patienten mit niedrigem Risiko häufiger als ältere Patienten mit hohem Risiko eine komplette Remission erreichen, ist die Gruppe der älteren Hochrisikopatienten in dieser Arbeit unterrepräsentiert. Dies zeigt sich in einem Altersmittelwert aller Patienten von 52,9 Jahren bei Primärdiagnose, verglichen mit einem in der Literatur angegebenen Altersmittelwert von 63 Jahren (11), und einem Überwiegen der unter 60-jährigen mit 65,4%.

5.2.1.2 FAB-Typ

Anhand der Häufigkeitsverteilung der FAB-Untergruppen wird deutlich, dass Patienten mit günstiger Prognose überrepräsentiert sind. So liegt der Anteil an Patienten mit der günstig eingeschätzten AML M2 bei 46,2% und damit ca. 1,5– 1,8-fach über der in der in der Literatur angegebenen Häufigkeit von 25-30% (17, 22). Patienten mit den prognostisch ungünstigen FAB-Typen M5, M6, M7 die zusammengenommen mit einer Häufigkeit von ca. 8-26% vorkommen (17, 22), sind wie erwartet unterrepräsentiert. Kein Patient mit AML M6 oder M7 wurde in die Analyse eingeschlossen.

5.2.1.3 Therapieprotokolle

Die untersuchten Patienten wurden im Rahmen standardisierter Therapieprotokolle behandelt. Von 1993 bis 1996 nach der „Kooperativen AML-Studie“ von 06/91 und von 1996 bis 2003 nach der Therapiestudie „AML96“.

Unterschiede beider Studien bestanden nur in der Therapie der unter 60-jährigen. Für über 60-jährige waren als Induktionstherapie 2 Zyklen DA vorgesehen, die Postremissionstherapie sollte individuell nach klinischem Zustand erfolgen.

Als Induktionstherapie der unter 60-jährigen sah die „Kooperativen AML-Studie“ von 06/91 2 Zyklen DAE und die Studie „AML96“ einem Zyklus MAV und einem Zyklus MAMAC vor. Hinsichtlich der Postremissionstherapie bestand in der „Kooperativen AML-Studie“ von 06/91 nur für Patienten unter 50 Jahren die Möglichkeit einer allogenen SZT von einem Familienspender, Patienten über 50 Jahre sollten nicht allogenen transplantiert werden. Eine autologe SZT war in diesem Protokoll nicht vorgesehen. Die Therapiestudie „AML96“ sah für die verschiedenen zytogenetischen Risikogruppen unterschiedliche Optionen der Postremissionstherapie vor. So sollten Patienten mit niedrigem Risiko in erster CR nicht allogenen stammzelltransplantiert werden, sondern entweder einen Zyklus I-MAC oder H-MAC und einen weiteren Zyklus MAMAC erhalten. Patienten mit Standardrisiko sollten je nach Verfügbarkeit eines Familienspenders allogenen stammzelltransplantiert werden, war dies nicht möglich, sollte ein Zyklus I-MAC oder H-MAC verabreicht und anschließend eine autologe SZT durchgeführt werden. Falls auch dies nicht möglich war erhielten die Patienten als weitere Postremissionstherapie einen Zyklus MAMAC. Für Patienten mit hohem Risiko bestand neben den Möglichkeiten der Standardrisikopatienten zusätzlich die Option einer allogenen SZT von einem passenden Fremdspender. Die aktuelle „prospektive, randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie“ von 2003 untersucht den Nutzen einer intensivierten Postremissionstherapie unter Einschluss der früh-allogenen Stammzelltransplantation in der Aplasie nach Induktion und den Nutzen zusätzlicher Substanzen wie m-AMSA oder Mitoxantron. In dieser Arbeit wurden 71,2% der Patienten nach den beiden erstgenannten Therapiestudien behandelt. Der Einfluss dieser unterschiedlichen Therapieregime und sich daraus ergebende Unterschiede in Rezidivhäufigkeit und Zeitpunkt des Rezidivauftritts wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

5.3 Rezidivhäufigkeit

Da Patienten mit niedrigem Risiko und damit besserer Prognose in dieser Arbeit überrepräsentiert sind, deckt sich die ermittelte Rezidivhäufigkeit von 55,8% nahezu mit der von Byrd et al genannten Rezidivhäufigkeit von 54% (innerhalb von 5 Jahren) für die Patientengruppe mit niedrigem Risiko (37). Nahezu zwei Drittel der Rezidivpatienten (65,5%) erlitten das Rezidiv innerhalb des ersten Jahres.

5.4 Blutbildkontrollen und Knochenmarkpunktion

In vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass einem Rezidiv immer pathologisch veränderte Blutbildparameter vorausgingen (siehe Tabelle 4.14). Erst bei pathologischen Veränderungen der Blutbildparameter oder zirkulierenden Blasten im peripheren Blut ist daher eine Knochenmarkpunktion zur Sicherung der Verdachtsdiagnose erforderlich. Weiterhin sind die anamnestischen Parameter Leistungsabfall und Dyspnoe von richtungsweisender Bedeutung. Am Rezidivtermin zeigten alle Patienten mindestens einen pathologisch veränderten Blutbildparameter (39,1% in der Kontrollgruppe). 24,1% der Patienten zeigten sogar kurz vor Rezidivdiagnose beim Hausarzt mindestens einen pathologisch veränderten Blutbildparameter (0% in der Kontrollgruppe). Zusätzlich klagten 27,6% der Patienten über Leistungsabfall (0% in der Kontrollgruppe) und 13,8% über Dyspnoe (0% in der Kontrollgruppe).

Auch Müller und Sauter zeigten in einer Arbeit von 1992 an 40 AML Patienten, dass routinemäßige Knochenmarkpunktionen zur Rezidivdiagnostik nicht erforderlich sind, da zum Rezidivzeitpunkt bei 97% der Patienten pathologische Veränderungen simultan in peripherem Blut und Knochenmark auftreten, bzw. dass schon innerhalb der drei Monate vor Rezidiv mindestens ein Blutbildparameter pathologisch verändert war. Dazu zählten, wie in dieser Arbeit auch Thrombozyten, Hämoglobin, Blasten und zusätzlich neutrophile Granulozyten (38).

Auch wenn in einer Untersuchung von Estey und Pierce an 375 Patienten einige Patienten ein Rezidiv der AML ohne zeitgleiche Blutbildveränderungen erlitten, kamen sie zu dem Schluß, dass routinemäßige Knochenmarkpunktionen bei AML Patienten in erster CR nicht notwendig sind. Sie fanden heraus, dass bei 84% der AML Patienten in erster CR ein pathologisches Blutbild dem Rezidivbefund im Knochenmark vorausging oder zeitgleich mit diesem auftrat. Als pathologisch wurden

folgende Werte angesehen: Thrombozyten $<100\ 000/\mu\text{l}$, neutrophile Granulozyten $<1000/\mu\text{l}$ oder Blasten im peripheren Blut (39).

Diese beiden Arbeiten machen deutlich, dass die Mehrzahl der AML Patienten (97% und 84%) von einer routinemäßig durchgeführten KMP nicht profitieren, sondern dass eine KMP erst bei pathologisch veränderten Blutbildparametern durchgeführt werden sollte. Diese Aussage wird durch die in dieser Arbeit erhobenen Daten bestätigt. Bei konsequenter Umsetzung bedeutet dies für die Patienten weniger invasive Diagnostik und eine dadurch höhere Lebensqualität.

Neben pathologisch veränderten Blutbildparametern wird in dieser Arbeit gezeigt, dass zusätzlich auch eine erhöhte LDH und die anamnestischen Parameter Leistungsabfall und Dyspnoe auf ein Rezidiv hindeuten können. Diese Parameter können einfach durch den Hausarzt erhoben werden und erfordern keinen Kontrolltermin in einer spezialisierten hämatologisch-onkologischen Ambulanz. Eine invasive Diagnostik im Sinne einer KMP und eine Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum sind nur bei Auffälligkeiten der genannten Parameter erforderlich.

Auch wenn alle, in dieser Arbeit untersuchten Patienten am Rezidivtermin ein auffälliges Blutbild hatten, so sollte die Entscheidung zwischen routinemäßiger oder erst bei Blutbildveränderungen durchzuführender KMP individuell für jeden Patienten getroffen werden. Sie ist davon abhängig, welche therapeutischen Optionen den Patienten im Falle eines Rezidivs zur Verfügung stehen. So wäre für Patienten, denen die Möglichkeit zur allogenen KMT bei Rezidiv gegeben ist, die MRD-Diagnostik und die Analyse des Knochenmarks hilfreich, da ihre Prognose durch eine frühe Intervention verbessert wird (40). Ältere Patienten, denen der chemotherapeutische oder lediglich palliative Weg zur Verfügung steht, würden von einer frühen Diagnose eines Rezidivs nicht profitieren (39).

5.5 Zeitlicher Ablauf der Nachsorge

Bei den in dieser Arbeit analysierten Patienten trat das Rezidiv zu 65,5% innerhalb des ersten und zu weiteren 24,1% innerhalb des zweiten Jahres auf. Da zusammengenommen knapp 90% aller Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapieende auftraten, erscheint es sinnvoll im Rahmen der Nachsorge engmaschige Kontrollen innerhalb dieser ersten beiden Jahre vorzusehen.

Das Studienprotokoll der Kooperativen AML Studie von 2003 sieht eine Nachsorgeuntersuchung in den ersten beiden Jahren nach Therapieabschluss in

vierwöchigen Abständen in einem spezialisierten Zentrum vor. Eine Knochenmarkuntersuchung soll in den ersten fünf Jahren regelmäßig alle sechs Monate durchgeführt werden, bzw. bei auffälligen Blutbildparametern früher. Begleitend ist eine Blutbildkontrolle durch den Hausarzt alle ein bis zwei Wochen vorgesehen. Dieser Nachsorgeplan wird prinzipiell durch die erhobenen Daten unterstützt, wobei die halbjährliche KMP bei unauffälligen Befunden nicht für alle Patienten erforderlich ist.

Bei Auffälligkeiten des Blutbildes, erhöhter LDH oder Symptomen wie Leistungsabfall oder neu aufgetretene Dyspnoe ohne andere Ursache ist die sofortige Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum zur weiteren Diagnostik inklusive KMP erforderlich.

Nach den ersten beiden Jahren tritt nur bei gut 10% der Patienten dieser Arbeit ein Rezidiv auf, daher ist eine strukturierte Nachsorge möglicherweise entbehrlich.

6 Zusammenfassung

Im Kollektiv der AML (akute myeloische Leukämie) Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg wurde durch die angewendeten Chemoprotokolle eine CR (komplette Remission) in 61,6% der Fälle (85 Patienten) erreicht. In diese Analyse eingeschlossen wurden AML Patienten mit CR und mindestens einem rezidivfreien Kontrolltermin (52 Patienten). Untersucht wurde zum einen, ob es Parameter gibt, deren Veränderung ein Rezidiv frühzeitig ankündigen, und zum anderen ob die Struktur des Nachsorgeprogramms geeignet ist, ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen.

Bei den 52 analysierten Patienten mit einer kompletten Remission der AML kam es bei 29 Patienten zu einem Rezidiv. Bei 48,3% dieser Patienten war der Rezidivverdacht bereits vor der Kontrolluntersuchung aufgrund klinischer Beschwerden wie Leistungsabfall und Dyspnoe oder durch ein pathologisches Blutbild bei der hausärztlichen Kontrolle zu stellen. Zusätzlich zeigten die übrigen Rezidivpatienten bei der ambulanten Kontrolluntersuchung in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II eine pathologische Veränderung der einfach zu bestimmenden Parameter Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten oder LDH, so dass der Rezidivverdacht nicht erst durch die Befunde einer Knochenmarkpunktion gestellt wurde.

Basierend auf diesen Daten gilt für Patienten, die nicht die Option einer allogenen Stammzelltransplantation im Falle eines Rezidivs haben, dass regelmäßige Kontrolluntersuchungen beim Hausarzt als Nachsorgeuntersuchung ausreichend sind.

7 Literatur

1. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK et al., *Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461)*, Blood. 2002 Dec 15;100(13):4325-36.
2. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al., *The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties*, Blood. 1998 Oct 1;92(7):2322-33.
3. Grimwade D, Walker H, Harrison G et al., *Medical Research Council Adult Leukemia Working Party.: 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 Sep 1;98(5):1312-20.
4. Raanani P, Ben-Bassat I., *Detection of minimal residual disease in acute myelogenous leukemia*. Acta Haematol. 2004;112(1-2):40-54.
5. Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D, *Grundkurs Hämatologie*, Blackwell Wissenschaftsverlag Berlin, Wien; 1997
6. Pschyrembel W, *Klinisches Wörterbuch*, 258. Auflage, Verlag de Gruyter, Berlin; 1998
7. Löffler H, Rastetter J, Haferlach T, *Atlas der klinischen Hämatologie*, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin; 2004
8. Bühling KJ, Lepenies J, Witt K, *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie*, 2. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München, Jena; 2000
9. Dörner K, *Klinische Chemie und Hämatologie*, 5. Auflage, Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 2003
10. Begemann M, *Praktische Hämatologie - Klinik, Therapie, Methodik*, 11. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 1999
11. Fuchs R et al., *Akute myeloische Leukämie, Therapie-Forschung-Perspektiven*, 1. Auflage, UNI-MED, Bremen; 2002
12. Gökbüget N., Ganser A., Schlenk R.F., *Akute Leukämien, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie*, August 2005

13. Thiel H, *Taschenatlas der Hämatologie-Morphologische und klinische Diagnostik für die Praxis*, 4. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1998
14. Hoelzer D, Seipelt G, *Leukämitherapie*, 1. Auflage, UNI-MED, Bremen; 1998
15. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A, *Acute Myeloid Leukemia*, N Engl J Med, 1999, 341:1051-1062
16. Classen M, Diehl V, Kochsiek K et al., *Innere Medizin*, 5. Auflage, Urban und Fischer-Verlag, München, Jena,; 2004
17. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DS, et al., *Harrisons Innere Medizin*, 15. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin; 2003
18. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA, *Acute myeloid leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*, 2004;:98-117.
19. Fey MF, Greil R, Jost LM: *ESMO Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukemia (AML) in adult patients*, Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i48-9
20. Thiede C, Steudel C, Mohr B et al., *Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis*, Blood. 2002 Jun 15;99(12):4326-35.
21. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD, *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*, Blood. 2002 Oct 1;100(7):2292-302.
22. Flaßhove M, Scheulen ME, Seeber S, et al, *Akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen*, Leitlinien des Westdeutschen Tumorzentrums Essen Stand 1999/2000.
23. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al., *Age and acute myeloid leukemia*, Blood. 2006 May 1;107(9):3481-5.
24. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA, *The molecular basis of leukemia*, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;:80-97.
25. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ et al., *International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia*, J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4642-9.

26. Weißinger F., *Therapeutische Anwendung von humanen hämatopoetischen Stammzellen und Möglichkeiten des Gentransfers, 2003, an der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg*
27. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC et al., Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)., *Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2304-12.
28. Tobal K, Newton J, Macheta M, et al., *Molecular quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with t(8;21) can identify patients in durable remission and predict clinical relapse*, *Blood* 2000 Feb 1;95(3):815-9.
29. Kern W, Voskova D, Schoch C et al., *Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia*, *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3078-85.
30. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, *Cancer - Principles and Practice of Oncology*, p. 2289, Vol. 2, 5th Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia;1997
31. Korninger L, Knobl P, Laczika K et al., *PML-RAR alpha PCR positivity in the bone marrow of patients with APL precedes haematological relapse by 2-3 months*, *Br J Haematol*. 1994 Oct;88(2):427-31.
32. Lowenberg B, Suci S, Archimbaud E et al, *Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group*, *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):872-81.
33. Link H, Ehninger G, Wandt H, *Kooperative AML-Studie, Therapieprotokoll der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen (6/91), Stand 19.11.1991*.
34. Ehninger G, Gramatzki M, Huhn D et al, *AML 96, Risikoadaptierte und randomisierte Induktions- und Postremissionstherapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen, Kooperative AML-Studie der SHG, Amendment*

März 2000

35. Ehninger G, Schaich M, Illmer T et al, *Randomisierter Vergleich zwischen Standard- und intensivierter Therapiestrategie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen im Alter von ≤ 60 Jahren. Prospektive, randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie, Version vom 01.08.2003, Aktiviert seit 01.12.2003*
36. Walter E, *Biomathematik für Mediziner*, 3. überarb. Aufl./bearb. von Bammert JW, Teubner, Stuttgart, 1988
37. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A et al., *Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered*, J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12):3767-75.
38. Muller E, Sauter C, *Routine bone marrow punctures during remission of acute myelogenous leukemia*, Leukemia. 1992 May;6(5):419.
39. Estey E, Pierce S, *Routine bone marrow exam during first remission of acute myeloid leukemia*, Blood. 1996 May 1;87(9):3899-902.
40. Appelbaum FR, Clift RA, Buckner CD et al, *Allogenic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse*, Blood. 1983 May;61(5):949-53
41. Castaigne S, Chevret S, Archimbaud E et al., *Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a "3 + 7" induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study*, Blood. 2004 Oct 15;104(8):2467-74
42. Brincker H, Christensen BE., *Long-term survival and late relapses in acute leukaemia in adults*, Br J Haematol. 1990 Feb;74(2):156-60
43. Thomas C, *Histopathologie - Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie*, 13. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2001
44. Mitus AJ, Miller KB, Schenkein DP et al., *Improved survival for patients with acute myelogenous leukemia*, J Clin Oncol. 1995 Mar;13(3):560-9.
45. Kimby E, Nygren P, Glimelius B et al., *Swedish Council of Technology Assessment in Health Care.: A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia*. Acta Oncol. 2001;40(2-3):231-52
46. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC et al., *Frequency of prolonged remission*

- duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype*, Cancer Res. 1998 Sep 15;58(18):4173-9.
47. O'Donnell MR, Appelbaum FR, Baer MR et al., *Acute myeloid leukemia clinical practice guidelines in oncology*, J Natl Compr Canc Netw. 2006 Jan;4(1):16-36.]
48. Doubek M, Palasek I, Brychtova Y et al., *Acute myeloid leukemia treatment in patients over 60 years of age. Comparison of symptomatic, palliative, and aggressive therapy*, Neoplasma. 2005;52(5):411-4.
49. Sperr WR, Hauswirth AW, Wimazal F et al., *Treatment concepts for elderly patients with acute myeloid leukemia*, Wien Klin Wochenschr. 2003 Aug 14;115(13-14):505-14.
50. Bertz H, Potthoff K, Finke J, *Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia*. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1480-4.
51. Hiddemann W, Kern W, Schoch C et al., *Management of acute myeloid leukemia in elderly patients*, J Clin Oncol. 1999 Nov;17(11):3569-76.
52. Ganten D, Ruckpaul K, *Molekularmedizinische Grundlagen von Hämatologischen Neoplasien*, Springer Verlag, Berlin; 2003

8 Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Weißinger zuerst für die Auswahl und Überlassung des Themas. Ich danke ihm für seine kontinuierliche, immer prompte und freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. P. Reimer für seine Korrektur eines ersten Entwurfes. Stellvertretend für alle Mitarbeiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, die mir auf dem Weg behilflich waren, möchte ich herzlich Frau Bönig danken.

Ein Dank gilt Herrn Dr. Leising vom Institut für klinische Studien der Medizinischen Klinik für die Auswahl des geeigneten statistischen Verfahrens.

Ich danke Patricia Bentlage für Ihr Verständnis bei auftretenden Problemen und für Ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Ganz besonders danke ich Fabian für seine moralisch Unterstützung und für seine Hilfe und Geduld bei er Bewältigung nicht nur technischer Schwierigkeiten.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für Ihre uneingeschränkte Unterstützung.