

Akute myeloische Leukämie

Diagnostik, molekulare Pathogenese und Therapiekonzepte der AML

In den letzten 15 Jahren haben die molekulare Identifikation von Subtypen der AML und Fortschritte in den therapeutischen Konzepten die Prognose von Patienten mit AML verbessert. Trotzdem bleibt die Überlebensrate der Patienten unter 60 Jahren bei nur 40%. Diagnostische Kriterien, molekulare Pathogenese und therapeutische Konzepte der AML werden hier diskutiert hinsichtlich ihres Potenzials, Heilungsraten zu verbessern.

THOMAS PABST

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist charakterisiert durch eine deregulierte Proliferation myeloischer Zellen im Knochenmark sowie durch einen Differenzierungsblock myeloischer Zellen auf einer Vorläuferstufe. Daraus ergibt sich eine ineffektive Hämatopoese (Granulopenie, Thrombopenie und/oder Anämie) mit oder ohne Leukozytose im peripheren Blut.

Die jährliche Inzidenz der AML beträgt etwa 2,5 Fälle pro 100 000 Einwohner, nimmt mit zunehmendem Alter zu und erreicht ein Maximum nach dem 65. Lebensjahr mit 12,5 Fällen pro 100 000 Einwohner. Bis vor 20 Jahren beruhte die Diagnose der AML auf immunhistochemischen und zytologischen Untersuchungen von Knochenmark und Blut. Fünf-Jahres-Überlebensraten lagen unter 15%. In den letzten 15 Jahren haben Verbesserungen in der Diagnostik von Subtypen der AML wie auch Fortschritte in den therapeutischen Konzepten die Prognose von AML-Patienten verbessert. Trotzdem beträgt die Überlebensrate der Patienten unter 60 Jahren noch immer nur 40%. Neue Strategien in der AML-Behandlung sind erforderlich, um diese Heilungsraten weiter zu verbessern.

Klinische Präsentation

Die klinischen Zeichen der AML sind unspezifisch, lassen sich in der Regel aber direkt auf die leukämische Infiltration des Knochenmarks zurückführen. Typischerweise zeigen Patienten Symptome wie Müdigkeit, Blutungszeichen oder Infektionen aufgrund der ineffektiven Produktion von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Die leukämische Infiltration einer Reihe von Geweben wie Leber (Hepatomegalie), Milz (Splénomegalie), Haut (Leucaemia cutis), Lymphknoten (Lymphadenopathie), Knochen (Knochenschmerzen), Gingiva oder des Zentralnervensystems ist verantwortlich für die Vielfalt anderer Symptome. Die isolierte extramedulläre Manifestation von leukämischen Blasten wird als granulozytäres Sarkom oder als Chlorom bezeichnet. Die Hyperleukozytose (in der Regel über 100 000/ μ l) kann zu Symptomen der Leukostase führen, im Sinne von okulären oder zerebrovaskulären Dysfunktionen oder Blutungen.

Diagnostik

Die primäre Diagnose der AML beruht auf der morphologischen Identifikation leukämischer Blasten im Blut oder im Knochenmark. Der Nachweis von mehr als 20% Blasten im Knochenmark wird für die Diagnose einer akuten Leukämie verlangt. Wichtig ist die initiale Unterscheidung der AML von der akuten lymphatischen Leukämie (ALL), von einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder von einer AML, welche sich aus einem MDS entwickelt hat.

Die AML ist eine heterogene Krankheit, verursacht durch eine Reihe sehr verschiedener pathogenetischer Mechanismen. Morphologisch zeigt sich diese Heterogenität durch eine Variabilität in der hämatologischen Linienzugehörigkeit und im Stadium des Differenzierungsblocks. Diese Variabilität wird benutzt, um morphologische Subgruppen zu definieren. Die nach wie vor am häufigsten gebrauchte Klassifizierung wurde entwickelt durch die French-American-British-(FAB-)Gruppe, welche die AML in neun unterschiedliche Subtypen einteilt (1) (vgl. *Tabelle 1*). Die Typen sind definiert durch die jeweilige myeloische Linie und den Grad des Differenzierungsblocks. Die Unterscheidung basiert auf der morphologischen Untersuchung der leukämischen Blasten und ihres immunhistochemischen Färbungsverhaltens. Zusätzlich wurden immunologische Methoden in die diagnostischen Kriterien eingebaut für einige FAB-Subgruppen (etwa CD13- und CD33- Positivität für AML-M0).

Tabelle 1: **Die French-American-British-(FAB-)Klassifikation der AML**

Morphologische Subgruppen	FAB-Subtyp (% aller De-novo-AML)	Zytochemie		Assoziierte Translokationen	Involvierte Gene
		MPO	Esterase		
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung (3%)	-	-	inv(3q26); t(3;3) (1%)	EVI1
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Reifungszeichen (15-20%)	+	-		
M2	Akute myeloische Leukämie mit Reifungszeichen (25-30%)	+	-	t(8;21) (40%)	AML1-ETO
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (5-10%)	+	-	t(15;17) (98%)	PML-RARA, PLZF-RARA, NPM-RARA
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie (20%)	+	+	11q23 (20%); t(6;9) (1%) inv(3q26), t(3;3) (3%)	EVI1
M4Eo	Akute myelomonozytäre Leukämie mit abnormen Eosinophilen (5-10%)	+	+	inv(16), t(16;16) (80%)	CBFb-MYH11
M5	Akute monozytäre Leukämie (2-9%)	-	+	11q23 (20%), t(8;16)	MLL, MOZ-CBP
M6	Erythroleukämie (3-5%)	+	-		
M7	Akute Megakaryozytenleukämie	-	(+)	t(1;22) (5%)	

Die Einführung der zytogenetischen Analyse leukämischer Blasten bei initialer Präsentation hat zur Identifizierung von klonalen chromosomalen Aberrationen in etwa der Hälfte der AML-Patienten geführt. Einige dieser Aberrationen korrelieren mit spezifischen FAB-Subtypen. Darüber hinaus können zytogenetische Läsionen benutzt werden, um Subgruppen von Patienten zu identifizieren, welche sich klinisch unterschiedlich präsentieren können. Die zytogenetische und die direkte molekulargenetische Analyse sind deshalb ein essenzieller Teil des diagnostischen Work-up von AML-Patienten geworden. Die FAB-Klassifikation wird daher zunehmend durch die WHO-Klassifikation abgelöst, welche die Relevanz zytogenetischer Abnormitäten mitberücksichtigt. Allerdings berücksichtigt auch die WHO-Klassifikation neuere molekularbiologisch definierte Entitäten (AML mit FLT3-ITD, C/EBPα oder NPM-Mutationen) nicht, und sie wird deswegen wohl bald eine Revision erfahren.

Molekulare Pathogenese

Charakteristisch für die AML sind chromosomale Aberrationen im Sinne von Translokationen. Aus Translokationen resultieren in der Regel Fusionsproteine, welche auf meist dominante Art mit der Funktion des normalen («wild-type») Proteins interferieren. Typischerweise handelt es sich bei den Genen, welche in chromosomalen Translokationen involviert sind, um Transkrip-

tionsfaktoren, seltener um Tyrosinkinasen oder deren Rezeptoren. Die molekulare Analyse solcher chromosomaler Translokationen hat eine Vielfalt neuer Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese der AML gebracht, und sie erlaubt die Identifikation von Subtypen auch für therapeutische Zwecke.

Weiter sind spezifische zytogenetische oder molekulare Aberrationen mit unterschiedlicher Sensitivität auf Chemotherapie assoziiert. Exemplarisch dient der Hinweis auf den Einsatz von All-trans-Retinoidsäure im Sinne einer Differenzierung induzierenden Therapie bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (AML-M3) (2).

Alterationen von AML1-CBFb

Die Klonierung der AML-assoziierten Translokation t(8;21) führte zur Identifikation des AML1-Gens (3). Dieses Gen kodiert für die DNA-bindende Untereinheit des AML1-CBFβ-Transkriptionsfaktors. Dieser Faktor reguliert eine ganze Reihe von Hämatopoese-spezifischen Genen und ist essenziell für die normale Entwicklung des gesamten hämatopoetischen Systems. Die CBFb-Untereinheit ist beteiligt im chromosomalen Rearrangement der inv(16) oder dessen Variante t(16;16) (4). Die AML1-Untereinheit ist weiter beteiligt bei der t(12;21)-Translokation bei pädiatrischen ALL sowie einer Reihe anderer seltener Translokationen der AML. Die t(8;21)-Translokation wird bei etwa 40% aller AML-M2-Patienten gefunden, während

die $inv(16)(p13;q22)$ -Alteration vorwiegend bei Patienten mit dem Subtyp AML-M4Eo vorkommt.

AML mit Alterationen des Mixed-Lineage-Leukemia-Gens (MLL)

Strukturelle Alterationen von Chromosom 11 (Bande q23) sind häufig bei Patienten mit AML (5). Sie werden bei etwa 8% aller primären AML und in bis zu 85% der sekundären AML gesehen, welche sich nach Exposition auf Topoisomerase-II-Inhibitoren entwickeln. Chromosomale Aberrationen von 11q23 kommen bei allen FAB-Subtypen vor, aber vorwiegend bei Patienten mit AML-M4 oder -M5. Über 30 verschiedene chromosomale Loci wurden bisher nachgewiesen, welche bei 11q23-Translokationen partizipieren.

Die Mechanismen, wie $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ oder MLL-Rearrangements, die leukämische Transformation induzieren, lassen vermuten, dass eine AML in der Regel als Folge von Störungen im Rahmen einer fein abgestimmten Kaskade von transkriptionellen Regulierungen entsteht. Solche transkriptionellen Kaskaden regulieren den komplexen Differenzierungsweg der verschiedenen hämatopoetischen Linien. Die maligne Transformation stellt aber auch im Bereich der AML in der Regel einen Multistep-Prozess dar. Die Abnormitäten, wie oben exemplarisch aufgeführt, genügen in der Regel nicht, um im Mausmodell eine Leukämie zu induzieren. Zusätzliche molekulare genetische Abnormitäten sind zu postulieren. Diese zusätzlichen Läsionen sind in der AML zurzeit erst teilweise definiert. Auch gilt es festzuhalten, dass in der Hälfte aller AML keine chromosomalen Rearrangements nachgewiesen werden können.

Prognostische Faktoren

Eine Reihe von klinischen und biologischen Eigenschaften, welche die Heterogenität der AML reflektieren, sind als prognostische Faktoren identifiziert worden. Als ungünstige prognostische Faktoren gelten in der Regel: Alter über 60 Jahre, schlechter Performancescore vor Behandlung, eine sekundäre AML als Resultat einer früheren Chemotherapie oder eine AML auf dem Boden einer vorhergegangenen hämatologischen Erkrankung (MDS) sowie in der Regel ein erhöhter Leukozytenwert ($> 20\,000$) bei Diagnose. Wichtig ist auch die Erkenntnis, dass bestimmte Translokationen mit unterschiedlicher Prognose einhergehen. Die Kombination von klinischen und Labor-Daten erlaubt die Einteilung der AML in drei prognostische Gruppen, solche mit:

- günstigem
- intermediärem («Standardrisiko»)
- ungünstigem Risikoprofil.

Obwohl verschiedene Klassifizierungen kleine Unterschiede in den Kriterien aufweisen (einzelne zytogenetische Abnormitäten werden dort unterschiedlich bewertet), ist der Nachweis von zytogenetischen Abnormitäten der wichtigste prognostische Marker geworden (6–9).

Die prognostisch günstige Gruppe umfasst etwa 20% aller AML-Patienten, und sie definiert sich durch den Nachweis von

leukämischen Blasten mit dem $t(15;17)$ -, dem $t(8;21)$ - oder dem $inv(16)$ -Rearrangement. Diese Alterationen werden etwas gehäuft bei jungen Patienten gesehen. AML mit solchen Veränderungen zeigen in der Regel eine höhere Remissionsrate ($> 85\%$) und ein relativ niedriges Rezidivrisiko (30–40%).

Am anderen Ende des Spektrums liegt die prognostisch ungünstige Subgruppe, welche etwa 15% aller Patienten umfasst. Typische zytogenetische Abnormitäten in dieser Gruppe sind der Nachweis von Deletionen oder Monosomien der Chromosomen 5 und 7 oder auch Abnormitäten des langen Arms von Chromosom 3. Diese Abnormitäten werden häufiger beobachtet bei Patienten über 60 Jahre oder bei sekundärer AML. Die Überlebensrate solcher Patienten nach fünf Jahren liegt unter 20%. Mit den derzeitigen Therapiekonzepten ist und bleibt die Behandlung dieser Patienten unbefriedigend.

Zwischen diesen beiden Gruppen liegen Patienten, welche ein Standard- (oder intermediäres) Rezidivrisiko aufweisen. Leukämische Blasten dieser Patienten haben typischerweise einen normalen Karyotyp. Das Rezidivrisiko dieser Patienten liegt in der Regel bei 60%.

Sekundäre AML

Die Mehrheit aller AML-Patienten hat keine Risikofaktoren, welche für die Entwicklung einer AML verantwortlich zeichnen könnten. Diese werden deshalb als primäre AML bezeichnet. Eine sekundäre AML kann sich entwickeln bei Patienten mit einer hämatologischen Grundkrankheit (schwere kongenitale Neutropenie), einer vererbten Erkrankung (Fanconi-Anämie), bei Patienten mit einem MDS oder nach Exposition auf leukämogene Therapien. So muss eine AML erwartet werden in 3 (bis 10)% der Patienten, welche alkylierende Medikamente als Teil einer Chemotherapie erhalten haben – etwa wegen eines Hodgkin- oder eines Non-Hodgkin-Lymphoms, eines Ovarialkarzinoms, Brustkarzinoms oder eines Myeloms.

Ein zweiter, unterschiedlicher Subtyp einer therapieinduzierten AML wurde als Komplikation einer Vorbehandlung mit Topoisomerase-II-Inhibitoren identifiziert. Im Gegensatz zur alkylanzieninduzierten sekundären AML, mit einer Latenz von fünf bis zehn Jahren, ist dieser Subtyp durch eine kurze Latenz (2 bis 3 Jahre) charakterisiert. Auch wird hier in der Regel kein MDS beobachtet.

Molekulare Diagnostik

Die zytogenetische Analyse erlaubt einen mikroskopischen Überblick über mögliche Aberrationen aller Chromosomen (unbiased). Demgegenüber erfolgt die molekulargenetische Analyse stets gezielt auf bestimmte Aberrationen. Die Zytogenetik ist in der Regel zeitintensiv und verlangt Erfahrung, während sich eine Reihe von zytogenetischen Abnormitäten mit PCR-Methoden vergleichsweise schnell nachweisen lassen. Dazu gehören in der Regel die häufigen Translokationen wie $t(15;17)$, $t(8;21)$ oder $inv(16)$. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren bei AML-Patienten eine Reihe von Mutationen in Genen beschrieben, welche typischerweise nicht mit chromosomalen Translokationen assoziiert sind. Dazu gehören

Duplikationen von Sequenzen des FLT3-Gens (FLT3-ITD) oder Mutationen in Genen wie C/EBP α , Nucleophosmin, c-kit, N-RAS, WT1 und andere (10–13). Diese Mutationen werden in unterschiedlicher Häufigkeit bei einzelnen Subtypen gesehen. C/EBP α -Mutationen etwa finden sich im Allgemeinen bei 10 bis 14% aller AML (10). Da C/EBP α -Mutationen aber präferenziell bei AML-M2-Patienten auftreten, charakterisieren sie hier bis zu 40% aller Patienten.

Die FLT3-ITD gelten als prognostisch ungünstig (11). c-kit-Mutationen treten präferenziell bei den AML mit an sich günstigem Risiko auf, scheinen hier aber eine Subgruppe von eher ungünstigen AML zu definieren (13). C/EBP α -Mutationen definieren eine Subgruppe mit sehr günstiger Prognose, vergleichbar mit jener von Patienten mit AML-M3. Nucleophosmin-Mutationen sind mit einem eher günstigen Verlauf assoziiert (12). Die prognostische Relevanz dieser molekular definierten Subtypen ist mittlerweile gut dokumentiert.

Behandlung

Die Behandlung wird in der Regel eingeteilt in zwei Phasen: Induktion und Konsolidation. Das primäre Ziel der AML-Therapie ist die Induktion einer Remission und das Verhindern eines Rezidivs. Eine Remission wird morphologisch durch den Nachweis von weniger als 5% Blasten im Knochenmark definiert, begleitet von der Erholung der peripheren Blutwerte. Sensitivere molekulare Methoden werden zunehmend verfügbar, welche den Remissionsstatus genauer zu charakterisieren erlauben.

Induktion der Remission

Seit mehr als 30 Jahren stellen Anthrazykline und Cytarabin die wesentlichen Pfeiler der Induktionsbehandlung dar. Üblicherweise werden unter den Anthrazyklinen Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron verwendet. Mehrere randomisierte Studien deuten darauf hin, dass Idarubicin oder Mitoxantron bei jüngeren Patienten effektiver zu sein scheinen als Daunorubicin, allerdings in längeren Zytopenien resultieren (14–17). In den meisten Induktionsregime wird Cytarabin verwendet, in der Regel als kontinuierliche Infusion über sieben Tage. Ob die Eskalation der Cytarabin-Dosis effizienter ist, ist Gegenstand laufender Studien. Die Kombination von Anthrazyklinen und Cytarabin lässt komplette Remissionen erwarten bei etwa 80% der Patienten unter 60 Jahren und bei etwa 50% aller Patienten über 60 Jahre. Es gibt Hinweise, dass die Zugabe von Etoposid die Remissionsrate verbessern kann.

Konsolidationstherapie

Ist einmal eine komplette Remission erreicht, sind weitere intensive Behandlungen nötig, um einen Rückfall zu verhindern. Für jüngere Patienten sind drei Optionen verfügbar:

- allogene Transplantation von einem HLA-identischen Verwandten oder einem nicht verwandten HLA-kompatiblen Spender
- Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- konventionelle Chemotherapie.

Allogene Transplantation

Die allogene Stammzelltransplantation eines HLA-identischen Spenders kann etwa die Hälfte aller Patienten heilen. Es ist die gegenwärtig aktivste antileukämische Behandlung. Das reduzierte Rückfallrisiko ist einerseits das Resultat einer hoch dosierten zytotoxischen Therapie vor der Transplantation. Zum anderen ist aber vor allem der allogene Effekt («graft vs. leukemia effect») wesentlich. Allerdings wird dieser günstige Effekt teilweise wieder aufgehoben durch die Toxizität der Behandlung und die Mortalität durch Komplikationen der Immunsuppression. Aus diesen Gründen ist die allogene Transplantation in erster Remission in der Regel auf Patienten unter 55 Jahren beschränkt.

Ein direkter randomisierter Vergleich zwischen allogener Transplantation und konventioneller Chemotherapie liegt nicht vor. Eine solche Studie scheint aus nahe liegenden Gründen auch nicht machbar. «Matched pair-Analysen» von Patienten mit Spendern, verglichen mit Patienten ohne Spender, scheinen aber einen günstigen Effekt der allogenen Transplantation (in dieser Art von Analyse) nachzuweisen. Allerdings sind in den letzten Jahren durch intensiviertere Chemotherapie-Regime die Resultate bei jüngeren Patienten derart verbessert worden, dass der Benefit der allogenen Transplantation weitgehend verschwunden ist (18, 19).

Die Indikation zur allogenen Transplantation wird derzeit durch die Risikogruppen definiert. Bei Niedrigrisikopatienten in erster Remission ist keine Transplantation nötig. Inwiefern Patienten mit Standardrisiko von einer allogenen Transplantation profitieren, muss Gegenstand von grossen Phase-III-Studien sein, an welchen sich auch die Schweizer Leukämiezentren beteiligen. Hochrisikopatienten zeigen auch nach Transplantation einen ungünstigen Verlauf, werden aber im Allgemeinen einer Transplantation in erster Remission zugewiesen.

Die Indikationsstellung zur allogenen Transplantation bei den molekularbiologisch charakterisierten AML-Entitäten (wie etwa AML mit C/EBP α -, Nucleophosmin- oder FLT3-Mutationen) wird zunehmend klarer. Formal gehören solche Patienten meist zur (zytogenetisch definierten) Standardrisikogruppe, doch stehen die C/EBP α - und die Nucleophosmin-(NPM-)Mutationen in der Regel für ausgesprochen günstige Verläufe, im Gegensatz zu den FLT3-Mutationen. AML-Patienten mit normalem Karyotyp und einer C/EBP α -Mutation oder einem FLT3-/NPM + -Mutationsstatus sollten aufgrund des günstigen Risikoprofils keine allogene Transplantation in erster Remission erhalten.

Autologe Stammzelltransplantation

Myeloablative Behandlungen, unterstützt durch eine autologe Stammzelltransplantation, sind in den letzten Jahren zunehmend im Rahmen der Konsolidation verwendet worden. Überlebensraten liegen in mehreren Studien zwischen 45 und 55% (20–22). Trotz Variationen im Design berichten alle diese Studien über ein reduziertes Rückfallrisiko bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation. In mindestens zwei Studien wurde über ein verbessertes krankheitsfreies Überleben berichtet. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht, wohl hauptsächlich, weil eine allogene Transplantation in der Regel bei

Tabelle 2: **Neue Substanzen in klinischen Studien bei AML-Patienten**

Klasse	Substanz	Zielgen
Farnesyltransferase-Inhibitoren	Tipifarnib (Zarnestra)	Lamin A, Rho B, CENP-E und -F
Fms-like Tyrosinkinase-(FLT3-)Inhibitoren	PKC-412, CEP-701, MLN518, SU11248	FLT3-ITD
Deoxyadenosin-Analoga	Clofarabine	DNA
Apoptoseinhibitoren	Genasense	Bcl-2
Antiangiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab	VEGF
Histon-Deacetylase-Inhibitoren	Valproatsäure, SAHA, Depsipeptide	HDAC
Multidrug-resistance-Inhibitoren	PSC833, Zosuquidar	P-Glykoprotein
Antikörper/Immunkonjugate	Gemtuzumab, Ozogamicin	CD33

Tabelle 3: **Laufende Multizenterstudien bei AML**

Gruppe	Population	Strategie
HOVON/SAKK	< 60 J.	Idarubicin/Cytarabin ± G-CSF Priming
HOVON/SAKK	> 60 J.	Daunorubicin/Cytarabin ± Bevacizumab; Cytarabin ± Bevacizumab
CALGB	< 60 J.	Chemotherapie ± PSC-833; High-Dose Cytarabin ± Genasense
ECOG	< 60 J.	Daunorubicin 45 vs. 90 mg/m ² + High-Dose Cytarabin; ± GO vor ASZT
ECOG	> 60 J.	Daunorubicin/Cytarabin ± Zosuquidar
SWOG	< 60 J.	Daunorubicin/Cytarabin; High-Dose Cytarabin; ± GO Maintenance
SWOG	> 60 J.	Daunorubicin/Cytarabin + Cyclosporin A
US Intergroup	> 60 J.	Zarnestra
US Intergroup	alle	Zarnestra vs. Observation in CR2
GAMLCG	< 60 J.	TAD/HAM vs HAM/HAM; TAD consol.; Maintenance vs. ASZT
GAMLCG	> 60 J.	TAD/HAM vs HAM/HAM
EORTC	< 60 J.	Daunorubicin/Cytarabin (Std. vs 3 g/m ²); Daunorubicin/Cytarabin (intermed. dose) consol.; ASZT; IL-2 vs Observation

GO: Gemtuzumab, Ozogamicin; ASZT: autologe Stammzelltransplantation; consol. Konsolidation; CR2: zweite komplette Remission; IL-2: Interleukin 2

Patienten mit einem Rezidiv in der Chemotherapiegruppe stattfand.

Das Rezidiv bleibt ein Problem im autologen Setting. Dieses mag einerseits begründet sein durch den fehlenden «Graft vs. Leukemia-Effect» und andererseits durch die mögliche Kontamination des Autografts mit leukämischen Zellen zum Zeitpunkt der Stammzellgewinnung. Die vorliegenden Daten lassen bis jetzt aber nicht den Schluss zu, dass eine Selektion des Autografts (Purging) effektiv ist.

Chemotherapie

Gegenstand laufender Studien ist die Frage, ob hoch dosiertes Cytarabin in der Konsolidation den eher konventionellen Dosen überlegen ist. Dies gründet auf Studien, welche keinen Benefit der allogenen Knochenmarktransplantation zeigen konnten

gegenüber einer Gruppe, welche mindestens einen Durchgang hoch dosiertes Cytarabin erhielt (23). Allerdings scheinen vor allem Patienten mit günstiger Zytogenetik von hoch dosiertem Cytarabin zu profitieren, also Patienten, welchen in erster Remission keine allogene Transplantation empfohlen wird. Die Behandlung mit hoch dosiertem Cytarabin wird in der Regel von älteren Patienten schlecht toleriert.

Eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens scheint durch die Behandlung leukämischer Zellen mit Wachstumsfaktoren (G-CSF priming) während der Chemotherapie möglich, zumindest bei Patienten mit Standardrisiko-Konstellation (24).

Rezidiv

In der Rezidivsituation sind die verfügbaren Optionen diktiert durch das Alter, die Dauer der ersten Remission und die zyto-

genetischen und molekularen Charakteristika der AML. Patienten mit günstigen zytogenetischen Abnormitäten – t(15;17), t(8;21) oder inv(16) – welche während mehr als einem Jahr in Remission waren, haben schätzungsweise eine Heilungsrate von 20% nach einer erneuten Chemotherapie.

Patienten mit einem ersten Rezidiv sollten eine myeloablative zytotoxische Behandlung erhalten, unterstützt durch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Dies kann Autograft oder Allograft beinhalten. Ob solche Patienten überhaupt eine Reinduktionstherapie benötigen oder unmittelbar in die Transplantationsbehandlung einsteigen sollten, ist eher unklar. Das Überleben nach autologer Transplantation oder nach allogener Transplantation mit einem HLA-identischen Spender für AML-Patienten in zweiter Remission liegt bei etwa 25 bis 30%.

Ältere Patienten mit AML

Mehr als drei Viertel aller Patienten mit AML sind älter als 60 Jahre. Diese Patienten zeigen gehäuft prognostisch ungünstige Faktoren (zytogenetische Abnormitäten, vermehrte Chemo-resistenz oder eine MDS-Anamnese). Zusätzlich tolerieren ältere Patienten intensive Therapien weniger gut, und sie haben gehäuft relevante internistische Begleiterkrankungen. Der Verzicht auf eine Induktions-Chemotherapie resultiert in der Regel in schlechten Überlebensraten und schlechter Lebensqualität. Deshalb sollte Patienten über 60 Jahren mit sonst gutem Performancestatus und adäquater Organfunktion gewöhnlich eine Induktions-Chemotherapie offeriert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission liegt etwa bei 50% (25, 26). Von Patienten über 60 Jahren mit einer kompletten Remission bleiben etwa 20% leukämiefrei für mindestens zwei Jahre. Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Abnormitäten und einer Leukozytose bei Präsentation, Patienten über 80 Jahre oder Patienten in schlechtem Allgemeinzustand haben eine geringe Wahrscheinlichkeit, eine komplette Remission zu erreichen (unter 30%).

Prognostische Faktoren bei Patienten über 60 Jahren, welche assoziiert sind mit Überlebensraten über 20% nach drei Jahren, sind ein guter Allgemeinzustand, Alter unter 80 Jahren, primäre AML (vs. sekundäre AML), die Abwesenheit prognostisch ungünstiger zytogenetischer Abnormitäten und die Abwesenheit einer Leukozytose bei Diagnose. Es gibt Hinweise, dass der Einsatz von niedrig dosierter Erhaltungstherapie (z.B. niedrig dosiertes Cytarabin) während einiger Monaten nach der Induktion das Rückfallrisiko reduziert. Eine hoch dosierte Chemotherapie verbessert wahrscheinlich das klinische Outcome dieser Patienten nicht.

Gewiss sind neue Therapiekonzepte dringend nötig, um die Heilungsraten in diesen grossen Gruppen von AML-Patienten zu verbessern. In der Zwischenzeit ist es wahrscheinlich sinnvoll, AML-Patienten über 60 Jahren eine Induktionsbehandlung nur anzubieten bei gutem Allgemeinzustand, und nur weiterzufahren, wenn ein gutes Ansprechen auf den ersten Zyklus einer Behandlung ohne schwere Nebenwirkungen stattgefunden hat.

Zusammenfassung

Der Trend in der Behandlung von AML-Patienten muss in Richtung einer risikoadaptierten Therapie gehen, um spezifische Subtypen der AML zu behandeln. Die Entwicklung von neuen Substanzen zielt dabei auf spezifische Genmutationen von Tyrosinkinasen oder Transkriptionsfaktoren, auf zentrale Signaltransduktions-Pathways oder auf einzelne Oberflächenantigene. Solche Substanzen umfassen Immunkonjugate wie etwa den CD33-Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin, Multidrug-resistance-Inhibitoren, Farnesyltransferase-Inhibitoren, Histone-Deacetylase-Inhibitoren, Proteasom-Inhibitoren, Angiogenesehemmer, FLT3-Inhibitoren, Apoptosehemmer oder Nukleosid-Analoga (siehe *Tabelle 2*). Es gilt, den optimalen Einsatz dieser Substanzen unter Berücksichtigung der heterogenen genetischen Abnormitäten der verschiedenen AML-Subtypen zu finden, um die Heilungsrate von AML-Patienten zu verbessern (siehe *Tabelle 3*). Unabdingbar ist dabei das Engagement für die Teilnahme an wissenschaftlichen Protokollen, wie es seit vielen Jahren von den Schweizer Leukämiezentren sehr erfolgreich praktiziert wird. ■

PD Dr. med. Thomas Pabst
Leitender Arzt

Klinik und Poliklinik für
Medizinische Onkologie

Inselspital, 3010 Bern

Tel. 031-632 84 30

E-Mail: thomas.pabst@insel.ch

Quellen:

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-625.
2. Warrell RP Jr, de Thé H, Wang Z-Y, Degos L.: Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 177-189.
3. Miyoshi H, Shimizu K, Kozu T, Maseki N, Kaneko Y, Ohki M.: t(8;21) Breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 10 431-10 434.
4. Liu P, Tarle SA, Hajra A, et al.: Fusion between transcription factor CBF β /PEBP2b and a myosin heavy chain in acute myeloid leukemia. *Science* 1993; 261: 1041-1044.
5. Rubnitz JE, Behm FG, Downing JR. 11q23 Rearrangements in acute leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 74-82.
6. Yunis JJ, Brunning RD, Howe RB, Lobell M.: High-resolution chromosomes as an independent prognostic indicator in adult acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1984; 311: 812-818.
7. Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, et al.: Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988; 2: 403-412.
8. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD.: Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24: 17-31.
9. 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. *Blood* 1998; 92: 2322-2333.
10. Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al.: Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2001; 27: 263-270.
11. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al.: The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood.* 2001; 98: 1752-1759.

12. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al.: Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005; 352: 254-66.
13. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al.: Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3904-3911.
14. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al.: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77: 1666-1674.
15. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al.: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1103-1111.
16. Wiernik PH, Banks PLC, Case DC Jr, et al.: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-319.
17. Arlin Z, Case DC Jr, Moore J, et al.: Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990; 4: 177-183.
18. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al.: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649-1656.
19. Keating S, de Witte T, Suci S, et al.: The influence of HLA-matched sibling donor availability on treatment outcome for patients with AML: an analysis of the AML 8A study of the EORTC Leukaemia Cooperative Group and GIMEMA. *Br J Haematol* 1998; 102: 1344-1353.
20. Löwenberg B, Abels J, van Bakkum DW, et al.: Transplantation of non-purified autologous bone marrow in patients with AML in first remission. *Cancer* 1984; 54: 2840-2843.
21. Burnett AK, Tansey P, Watkins R, et al.: Transplantation of unpurged autologous bone-marrow in acute myeloid leukaemia in first remission. *Lancet* 1984; 2: 1068-1070.
22. Löwenberg B, Verdonck LJ, Dekker AW, et al.: Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission: results of a Dutch prospective study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 287-294.
23. Mayer RJ, Davies RB, Schiffer CA, et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
24. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, et al.: Effect of Priming with Granulocyte Colony-Stimulating Factor on the Outcome of Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349: 743-752.
25. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al.: Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997; 89: 3323-3329.
26. Löwenberg B.: Treatment of the elderly patient with acute leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 147-159.

Erstpublikation in «Onkologie» 1/2007.