

# Akute Leukämien beim Erwachsenen

Reinhard Zenhäusern, Caroline Zwicky, Max Solenthaler, Martin F. Fey, Andreas Tobler



## Einleitung

Akute Leukämien sind hochmaligne Stammzellenerkrankungen der Hämatopoese. Durch klonale Expansion unreifer hämatopoetischer Zellen, der leukämischen Blasten, kommt es zur Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark mit konsekutiver Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Beim Erwachsenen sind ca. 80% der akuten Leukämien myeloischen und 20% lymphatischen Ursprungs. Die jährliche Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie (AML) beträgt 2,5/100 000 und steigt altersabhängig bis 12–13/100 000 bei über 65jährigen Patienten. Das mediane Alter bei Diagnose einer AML liegt bei 62 Jahren [1]. Die akute lymphatische Leukämie ist die häufigste Leukämie im Kindesalter, die Inzidenz beim Erwachsenen ist ca. 1/100 000/Jahr.

Akute Leukämien sind sehr heterogene Erkrankungen. Zahlreiche Forschungsergebnisse der letzten Jahre bestätigen diese Tatsache. Neue Erkenntnisse erlauben zudem eine verbesserte zytogenetische, molekularbiologische und immunologische Diagnostik sowie die Etablierung neuer prognostischer Faktoren. Sie bilden die Grundlage für spezifischere und risikoadaptierte Therapien. Fortschritte bei supportiven Massnahmen (z.B. Infektiologie, Transfusionen) reduzieren die Morbidität und Mortalität

der intensiven Chemotherapien sowie der allogenen und autologen Stammzelltransplantationen. Die Prognose der Patienten mit akuter Leukämie hat sich damit über die letzten 20 Jahre deutlich gebessert. Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) mit neu diagnostizierter AML und ALL kann heute in 70–80% der Fälle mit einer intensiven Induktionschemotherapie eine komplette Remission erreicht werden. Die Rezidivrate bleibt jedoch hoch, und Langzeitremissionen werden lediglich in 30–40% aller Patienten erreicht, betragen jedoch 60–70% bei Subtypen mit niedrigem Risiko. Eine beharrliche Forschung im Rahmen von klinischen Studien sowie die Grundlagenforschung werden dazu beitragen, diese Resultate weiter zu verbessern [2].

Diese Arbeit gibt einen aktuellen Überblick über die Diagnostik und Therapie der akuten Leukämien.

## Anamnese und klinische Befunde

Die Beschwerden sind unspezifisch und die Anamnese in der Regel kurz (wenige Wochen). Hauptsymptome sind grippeähnliche Beschwerden, Infekte der oberen Luftwege, Fieber, Müdigkeit, ein Leistungsknick, seltener mukokutane Blutungen (Zahnfleisch, Epistaxis, Petechien, Suffusionen). Die klinischen Befunde sind bedingt durch die Akkumulation der leukämischen Blasten im Knochenmark mit konsekutiver Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie, weniger häufig durch eine leukämische Infiltration von Geweben (Tab. 1). Spezifische klinische Befunde sind die Ausnahme. Eine Gingivahyperplasie oder Hautinfiltration tritt gehäuft bei der akuten Monozytenleukämie auf (AML M5 nach der French-American-British-Klassifikation [FAB], siehe auch Tabelle 2). Eine Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie weist auf eine ALL hin. Die Anamnese einer früheren Chemo- oder Strahlentherapie, einer vorbestehenden hämatologischen Erkrankung (z.B. myeloproliferative Erkrankung) oder bereits bekannter pathologischer Blutwerte spricht für eine sekundäre Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) [1]. Sehr selten (ca. 1–3% der Fälle), sind primär extramedulläre Leukämien

Korrespondenz:  
Dr. med. Reinhard Zenhäusern  
Institut für medizinische  
Onkologie  
Inselspital  
CH-3010 Bern

[reinhard.zenhäusern@insel.ch](mailto:reinhard.zenhäusern@insel.ch)

**Tabelle 1. Klinische Präsentation akuter Leukämien.**

<i>Leukämische Infiltration des Knochenmarks</i>	
Anämie:	Müdigkeit, Blässe, Anstrengungsdyspnoe
Neutropenie:	Fieber, Infekte, Stomatitis
Thrombozytopenie:	Petechien, Hämatome, Zahnfleischblutungen
<i>Leukämische Infiltration von Geweben (selten)</i>	
Leber, Milz:	Hepatosplenomegalie: ALL, akute Monozytenleukämie (AML M5 nach FAB)
Lymphknoten:	ALL, AML M5
Haut, Gingiva:	AML M5
ZNS:	ALL, AML M5, akute myelomonozytäre Leukämie (AML M4) akute Promyelozytenleukämie (AML M3)
<i>Hyperleukose</i>	>100 G/l, Sehstörungen, zerebrale Symptome, Dyspnoe

**Tabelle 2. FAB-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien und Zytogenetik.**

FAB-Typ	Häufigkeit	MPO <sup>1</sup>	Esterase	Zytogenetik
M0: minimal differenzierte AML	3%	–	–	inv(3q), t(3;3) (1%)
M1: Myeloblastenleukämie	15–20%	+/-	–	
M2: Myeloblastenleukämie mit Ausreifung	25–30%	++	–	t(8;21) (40%)
M3: Promyelozytenleukämie	5–10%	+++	–	t(15;17) (98%)
M3v: mikrogranuläre Variante				
M4: myelomonozytäre Leukämie	20%	+++	++	11q23 (20%)
M4Eo: mit Eosinophilie	5–10%			inv(16), t(16;16) (80%)
M5: Monozytenleukämie	2–9%	+/-	+++	11q23 (20%)
M6: Erythroleukämie	3–5%	+	–	
M7: Megakaryozytenleukämie	3–12%	–	–	t(1;25) (5%)

<sup>1</sup> Myeloperoxidase**Abbildung 1.**

Computertomographie des Abdomens einer 62jährigen Patientin mit tumorösen Raumforderungen im Bereich der Rippen (Pfeile). Die Biopsie ergibt ein granulomatöses Sarkom (Chlorom), die Knochenmarkuntersuchung ist normal.



mit tumoröser Manifestation in diversen Geweben oder Organen (granulozytäres Sarkom, Chlorom) (Abb. 1).

Wegweisend ist in erster Linie das pathologische Blutbild. Eine Anämie und/oder Thrombozytopenie findet sich bei der Mehrheit der Patienten, die Leukozyten können vermindert, normal oder erhöht sein. Die Differenzierung der Leukozyten und Beurteilung des Blutaustreiches führen zur Diagnose.

### Diagnostik der akuten Leukämie

Erforderlich ist der morphologische Nachweis leukämischer Blasten im peripheren Blut und/oder im Knochenmark (Abb. 2). Eine akute Leukämie liegt vor bei  $\geq 30\%$  Blasten im Knochenmark (nach der neuen WHO-Klassifikation

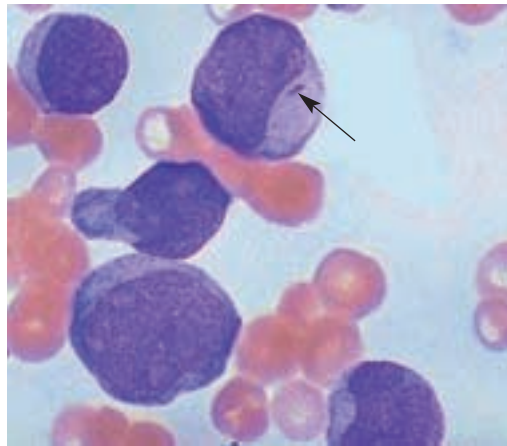
wird die Grenze bei  $\geq 20\%$  gesetzt, siehe unten). Die spezifische Diagnose der akuten Leukämien und auch die Risikoeinteilung basiert auf der Kombination der morphologischen und zytochemischen Befunde, der Zytogenetik, Molekulardiagnostik und Immunphänotypisierung.

### Morphologie und Zytochemie

Der morphologische Charakter der Blasten und die zytochemischen Kriterien (Nachweis von Myeloperoxidase, Sudanschwarz, unspezifische Esterase) bilden die Grundlage für die FAB-Klassifikation der AML (Tab. 2). Wichtig ist auch die Erkennung eines zugrunde liegenden myelodysplastischen oder myeloproliferativen Syndroms oder das für einzelne Leukämien typische Vorhandensein einer Eosinophilie (M4 Eo) oder Basophilie (M2 Baso). Morphologisch wird die AML M3 (akute Promyelozytenleuk-

**Abbildung 2.**

Blutausstrich mit leukämischen Blasten. Die Blasten haben grosse Kerne mit feinem Chromatin und deutlichen Nukleolen, das Zytoplasma ist schmal, leicht granuliert. Bei der AML M2 findet man gelegentlich Auer-Stäbchen (Pfeil).



**Tabelle 3.**  
Immunologische Klassifikation der akuten lymphatischen Leukämie.

		Häufigkeit	Immunphänotyp
B-Linien-ALL 80%	Pro-B-ALL	13%	CD19+, CD79a+, CD22+
	Common ALL	52%	zusätzlich CD10+
	Pre-B-ALL	10%	zusätzlich clgM+
	Reife B-ALL	4%	clg, mlg (kappa oder lambda)
T-Linien-ALL 20%	Pro-T-ALL		CD7+
	Pre-T-ALL		CD2+ u/o CD5+, CD8+
	Kortikale T-ALL		CD1a+
	Reife T-ALL		mCD3+

clg: zytoplasmatisches Immunglobulin, mlg: membranständiges Immunglobulin.

**Tabelle 4. WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie.**

AML mit rekurrierenden zytogenetischen Anomalien
AML mit t(8;21) (q22;q22), (AML1/ETO)
AML mit Knochenmark-Eosinophilie und inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13q22), (CBFβ/MYH11)
Akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RARα) und Varianten
AML mit 11q23 (MLL) Anomalien
AML mit multilineärer Dysplasie
mit vorbestehendem MDS oder MDS/MPS
ohne vorbestehendes MDS oder MDS/MPS mit Dysplasien
AML und MDS Therapie-assoziiert
nach alkylierenden Substanzen
nach Topoisomerase-II-Inhibitoren
AML nicht anderweitig klassiert
AML: akute myeloische Leukämie, MDS: myelodysplastisches Syndrom, MPS: myeloproliferatives Syndrom.

ämie) in eine hypergranuläre oder mikrogranuläre Form unterteilt [1, 3].

**Immunphänotypisierung**

Eine Immunphänotypisierung der Blasten (Nachweis von Oberflächen- und intrazytoplasmatischen Antigenen mittels fluoreszenzmarkierter monoklonaler Antikörper) wird routinemässig durchgeführt. Sie hilft bei der Abgrenzung von AML und ALL, bei der Diagnostik bestimmter Subtypen (M0, M7) in Fällen, die morphologisch und zytochemisch nicht eindeutig zuzuordnen sind sowie bei der Feststellung biphenotypischer oder biklonaler Leukämien. Die ALL-Subtypen werden heute mehrheitlich aufgrund immunologischer Merkmale eingeteilt. Tabelle 3 zeigt die ALL-Klassifikation gemäss EGIL 1995 (European Group for the Immunological Classification of Leukemias) [4].

**Zytogenetik und Molekularbiologie**

Mittels zytogenetischer Untersuchung der Blasten finden sich in ca. 70% der Patienten mit AML und 80% mit ALL numerische oder strukturelle Chromosomenanomalien. Der Nachweis eines abnormalen Karyotyps hat einerseits diagnostische Bedeutung bei der Promyelozytenleukämie (Translokation 15;17, spezifisch für AML M3), andererseits stellen zytogenetische Veränderungen den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Häufige und klinisch bedeutsame abnormale Karyotypen der AML sind t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv(16), 11q23-Anomalien, bei der ALL t(9;22), t(4;11), t(1;19), t(8;14). Deren prognostische Bedeutung wird im nächsten Abschnitt erläutert. Die molekularbiologische Untersuchung mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) erlaubt den raschen Nachweis der Fusionsgene der oben aufgeführten Translokationen. Diese Methode ist hochspezifisch und sehr sensitiv. Vorteil der konventionellen Zytogenetik ist allerdings, dass auch multiple und komplexe Chromosomenanomalien erfasst werden [5, 6]. Zytogenetik und molekulare Methoden sind somit sich ergänzende Untersuchungen.

Die 1976 eingeführte und später erweiterte FAB-Klassifikation der AML beruht auf rein morphologischen und zytochemischen Kriterien. Im Juli 2002 wurde die neue WHO-Klassifikation hämatopoetischer und lymphatischer Neoplasien publiziert. Bei der WHO-Klassifikation der AML werden neu auch zytogenetische und molekulargenetische sowie immunologische Kriterien integriert [7]. Eine akute Leukämie liegt vor bei  $\geq 20\%$  Blasten im Knochenmark oder Blut. Die AML werden in vier Hauptgruppen eingeteilt: AML mit rekurrierenden zytogenetischen Anomalien, AML mit multilineärer Dysplasie, AML/Myelodysplastisches Syndrom (MDS) therapieinduziert und AML nicht anderweitig klassiert (Tab. 4).

## Prognostische Faktoren und Risikogruppen

Zahlreiche klinische und biologische Charakteristika akuter Leukämien widerspiegeln die Heterogenität der Krankheit und können prognostische Bedeutung haben bezüglich Therapieansprechen und Rückfallrisiko. Die prognostischen Faktoren werden in die initiale Beurteilung einbezogen und sind z.T. bestimmend für Therapieentscheid und -strategie [8]. Die wichtigsten ungünstigen prognostischen Faktoren bei der AML sind in der Tabelle 5 aufgelistet. Höheres Alter (>60 Jahre), schlechter Allgemeinzustand, hohe Leukozytenzahl (Leukozyten >20 G/l), erhöhte LDH (Laktatdehydrogenase) bei Diagnose sowie eine sekundäre

Leukämie sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Das späte Therapieansprechen, d.h. Erreichen einer kompletten Remission erst nach dem zweiten Induktionszyklus, korreliert mit einer höheren Rezidivrate. Einzelne FAB-Subtypen wie M0, M6, M7 zeigen einen schlechteren Verlauf. Die bedeutendste prognostische Aussagekraft haben die chromosomalen Anomalien. Auf der Basis der initialen zytogenetischen Untersuchung der Leukämiezellen, dem Therapieansprechen, Rezidivrisiko und Überleben der Patienten konnten drei prognostisch unterschiedliche Gruppen definiert werden. Eine AML mit t(8;21), t(15;17), t(16;16) oder inv(16) hat eine gute Prognose. 90% der Patienten erreichen eine komplette Remission, das Rezidivrisiko und Gesamtüberleben nach 5 Jahren beträgt 35% respektive 65%. Komplexe Chromosomenanomalien, Monosomien oder Deletionen von Chromosom 5 und 7 (-5, del(5q), -7), Abnormalitäten von Chromosom 3 sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Eine komplette Remission wird in ca. 60% der Patienten erreicht, das Rezidivrisiko und Gesamtüberleben nach 5 Jahren beträgt 80% respektive <10%. Eine intermediäre Prognose haben Patienten mit Abnormalitäten von Chromosom 11q23, Trisomien der Chromosomen 8, 21, 22 (+8,+21,+22), die Rate an kompletten Remissionen liegt bei 85%, das Rezidivrisiko und Gesamtüberleben nach 5 Jahren beträgt 50% respektive 41%. Bei der Definition der Risikogruppen werden zusätzliche klinische Faktoren einbezogen (Tab. 6).

Für Patienten mit einer ALL wurden ebenfalls Risikogruppen definiert (Tab. 7). Patienten mit einer T-ALL haben insgesamt eine günstigere Prognose. Patienten mit B-ALL können aufgrund prognostischer Faktoren in eine Subgruppe mit niedrigem oder hohem Risiko unterteilt werden. Ungünstige Prognosefaktoren sind wiederum Chromosomenanomalien, insbesondere die Translokationen t(9;22) und t(4;11), höheres Alter (>50 Jahre), Befall des Zentralnervensystems und hohe Leukozytenzahl (Leukozyten >30 G/l) bei Diagnose sowie eine späte Remission nach Induktionstherapie (CR nach >4 Wochen). Die Risikoeinteilung gemäss der Studiengruppe LALA/SAKK (Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung) ist in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 5. Ungünstige prognostische Faktoren der AML.**

Für das Therapieansprechen	Für das Rezidivrisiko
Ungünstiger Karyotyp	Ungünstiger Karyotyp
Alter >60 Jahre	Alter >60 Jahre
Sekundäre AML	Spätes Therapieansprechen (nach Zyklus 2)
MDR-Phänotyp	MDR-Phänotyp
Leukozyten >20 G/l	Leukozyten >20 G/l
CD34-Positivität der Blasten	Erhöhte LDH

MDR: multi-drug resistance der Blasten.

**Tabelle 6. Risikogruppen der akuten myeloischen Leukämie (gemäss Protokoll HOVON/SAKK 30/00).**

Prognose	
Niedriges Risiko	Translokation t(8;21) und Leukozyten <20 G/l bei Diagnose und keine ungünstige Chromosomenanomalie oder Inversion/Deletion vom Chromosom 16 und keine ungünstige Chromosomenanomalie
Intermediäres Risiko	Patienten, die nicht in der Gruppe niedriges oder hohes Risiko zugeteilt sind
Hohes Risiko	RAEB/RAEB-T oder AML mit ungünstiger Zytogenetik oder AML mit später kompletter Remission, nach dem 2. Zyklus und ohne günstige Zytogenetik

RAEB-T: Refraktäre Anämie mit exzessiv Blasten in Transformation.

Günstige Zytogenetik: t(8;21), inv/del(16).

Ungünstige Zytogenetik: Komplexe Chromosomenanomalien, Monosomien der Chromosomen 5 und 7, Deletionen 5q und 7q, Anomalien Chromosom 3q, t(6;9).

## Behandlung der akuten Leukämien

Akute Leukämien sollten grundsätzlich nur an hämatologisch-onkologischen Zentren behandelt werden. Dies gewährleistet eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung, spezialisierte Abteilungen mit Isolationszimmern und eine optimale Betreuung durch routinierte

**Tabelle 7. Prognosefaktoren der akuten lymphatischen Leukämie.**

	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Alter	junges Alter (Adoleszenz)	höheres Alter (>50 Jahre)
Zytogenetik/ Molekulargenetik		t(9;22) / BCR-ABL t(4;11) / ALL1-AF4
Leukozyten	<30 G/l	>30 G/l (B-ALL) >100 G/l (T-ALL)
Immunphänotyp		Pro-B-ALL Pro-T-ALL
Zeit bis zur kompletten Remission	<4 Wochen	>4 Wochen

**Tabelle 8. Basisuntersuchungen bei akuter Leukämie.**

Anamnese und klinische Untersuchung
Blutbild: Hämoglobin, Erythrozytenindizes, Retikulozyten, Thrombozyten, Leukozyten mit Differenzierung
Periphere Blutaussstriche und Knochenmarkaspiration, -biopsie
Morphologie/Zytochemie
Immunphänotyp
Zytogenetik, molekulare Diagnostik
Elektrolyte, LDH, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Protein, Leberwerte, Bilirubin
Gerinnungsstatus
Schwangerschaftstest
HLA-Typisierung (Patient und Familie)
Serologien: Hepatitis, CMV, EBV, HIV
Urinstatus
Röntgen: Thorax pa/seitlich, Oberbauchsonographie, Computertomographie bei ALL, Zahnstatus.
EKG, Echokardiographie

Teams. Die intensive, komplikationsträchtige Behandlung erfordert eine komplexe supportive Behandlung, so dass – neben dem Hämatologen und Onkologen – die enge Zusammenarbeit mit Internisten, Infektiologen, Psychologen und anderen Spezialisten äusserst wichtig ist. Die Patienten sollten, wenn immer möglich, in prospektiven Studienprotokollen behandelt werden. Nur so kann die Behandlung sukzessive optimiert werden. Die meisten Schweizer Zentren behandeln ihre Patienten im Rahmen von Protokollen, die durch die SAKK koordiniert werden, und es bestehen Kollaborationen mit internationalen Studiengruppen wie z.B. mit der niederländischen HOVON für die Behandlung der AML und mit der französischen LALA für die ALL. In diesem Abschnitt werden die Behandlungsstrategien der AML, der akuten Promyelozytenleukämie (AML M3) und der ALL dargestellt und die aktuellen Studienprotokolle kurz vorgestellt.

Ohne Behandlung führt eine akute Leukämie rasch zum Tode. Die Therapie erfolgt mit kurativem Ansatz, also mit dem Ziel einer Langzeitremission. Voraussetzung hierfür sind aplasierende Chemotherapien.

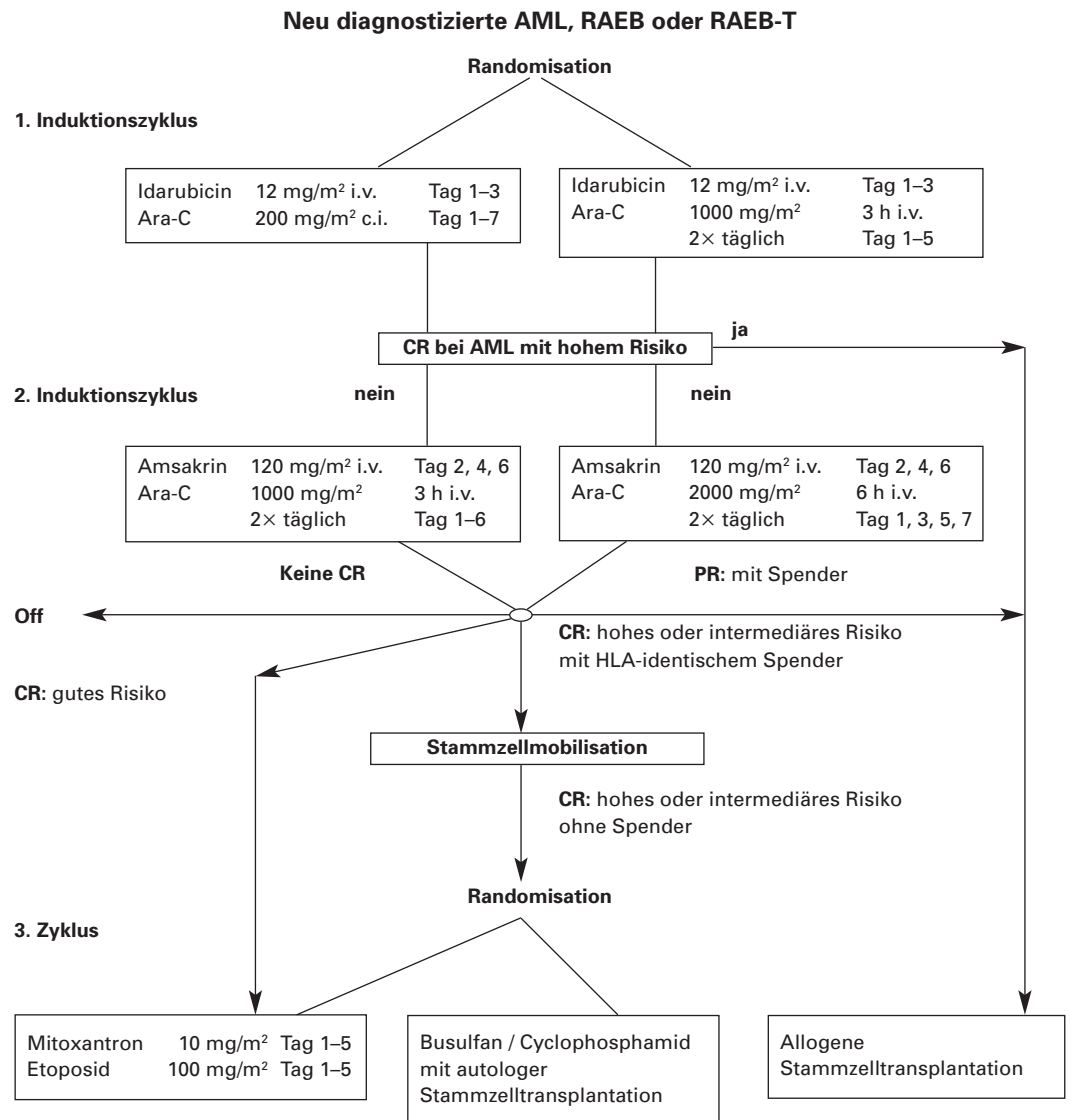
Vor Therapiebeginn ist ein intensives Untersuchungsprogramm erforderlich. Dazu gehören die diagnostischen Abklärungen und Staginguntersuchungen. Allfällige Kontraindikationen (insbesondere Herz-, Nieren- und Leberfunktion) für eine intensive Chemotherapie, kompromittierende Begleiterkrankungen, bestehende Infekte oder potentielle Infektherde müssen erkannt werden. Zu den Basisuntersuchungen gehören zudem Schwangerschaftstest, Gerinnungsstatus, Serologien und HLA-Typisierung. Tabelle 8 zeigt die Liste der erforderlichen Basisuntersuchungen.

### Therapie der AML (ohne M3)

Diese besteht aus zwei Therapiephasen, die Induktionstherapie und Postremissions- oder Konsolidationstherapie [1]. Ziel der *Induktionstherapie* ist das Erreichen einer hämatologisch kompletten Remission nach einem oder zwei Chemotherapiezyklen. Die komplette Remission ist definiert als normozelluläres Knochenmark mit <5% Blasten und Normalisierung der Blutwerte (Granulozyten >1,5 G/l, Thrombozyten >100 G/l). Als eine Standardinduktion gilt seit 30 Jahren die Kombination Daunorubicin 45–60 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–3 und Cytosin-Arabinosid 100–200 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–7. Eine komplette Remission kann bei 70–80% der Patienten erreicht werden.

Dieses sogenannte «3+7»-Schema wurde über die Jahre mehrfach modifiziert. Anstelle von Daunorubicin werden andere Anthrazykline, Amsacrin und Mitoxantron eingesetzt. In den aktuellen Regimes wird häufig Idarubicin gebraucht, gegenüber Daunorubicin ist die Remissionsrate etwas besser, die Langzeitprognose wird nicht beeinflusst. Die zusätzliche Kombination mit Etoposid zeigte keine Vorteile. Hochdosiertes Cytosin-Arabinosid (HD Ara-C) in einer Dosierung von 1–3 g/m<sup>2</sup> zweimal täglich über bis zu sechs Tagen ist ein wirksames Schema bei refraktären und rezidierten AML und verbessert die Langzeitremissionen in der Konsolidationstherapie. Einzelne Studien sprechen für bessere Therapieresultate durch den Einsatz von HD Ara-C bereits in der Induktion, insbesondere bei jüngeren Patienten und AML mit günstiger Zytogenetik. Diese Resultate müssen jedoch durch weitere prospektive Studien bestätigt werden. Ziel der *Konsolidationstherapie* ist die Verhinderung des Rezidivs. Für jüngere Patienten kommen drei Optionen in Frage: Chemotherapie, autologe oder allogene Stammzelltransplantation. Bei Patienten mit niedrigem Risiko wird aufgrund der guten Langzeitprognose als Konsolidation ein zusätz-

**Abbildung 3.**  
Das HOVON/SAKK 30/00  
Protokoll.



licher aplasierender Chemotherapiezyklus durchgeführt. Die autologe Stammzelltransplantation kann als hochintensive Konsolidation betrachtet werden; ihre Überlegenheit gegenüber Chemotherapie in erster kompletter Remission ist unsicher. Das reduzierte Rezidivrisiko und bessere krankheitsfreie Überleben in einzelnen Studien übertrug sich nicht auf ein besseres Gesamtüberleben. Die allogene Stammzelltransplantation fügt als wesentliches Wirkungselement den «Graft-versus-leukemia»-Effekt (GVL) hinzu. Das Rezidivrisiko ist mit dieser Modalität am kleinsten und liegt bei Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwistern unter 20%. Obwohl angesichts der höheren therapieassoziierten Mortalität der Vorteil bezüglich Gesamtüberleben kontrovers beurteilt wird, gilt die allogene Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten mit ungünstiger Prognose als etablierte Therapiemodalität [1, 9].

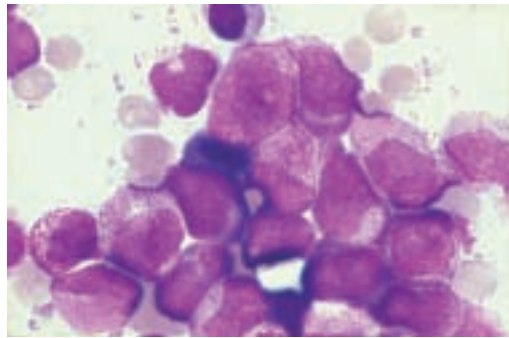
In der Schweiz werden die Patienten mit neu diagnostizierter AML (ohne M3) in das HOVON/SAKK-30/00-Protokoll eingeschlossen (Abb. 3). Die Studie untersucht randomisiert den Stellenwert von HD Ara-C in der Induktion. Die Konsolidation erfolgt risikoadaptiert; Patienten mit niedrigem Risiko erhalten eine Konsolidationschemotherapie, bei intermediärem und hohem Risiko und HLA-kompatiblen Spender erfolgt eine allogene Stammzelltransplantation, andernfalls wird randomisiert die autologe Stammzelltransplantation versus Chemotherapie untersucht [10, 11].

#### **Akute Promyelozytenleukämie (APL, AML M3 nach FAB)**

Die APL ist ein besonderer Subtyp und macht ca. 5–10% aller AML aus. Morphologisch zeigen sich charakteristische hypergranuläre Blasten (Abb. 4) mit z.T. Bündeln von Auerstäbchen; in ca. 10% findet sich eine mikrogra-

**Abbildung 4.**

Akute Promyelozytenleukämie mit typischen promyelozytären Blasten mit stark granuliertem Zytoplasma und einem Blasten mit zahlreichen Auer-Stäbchen.



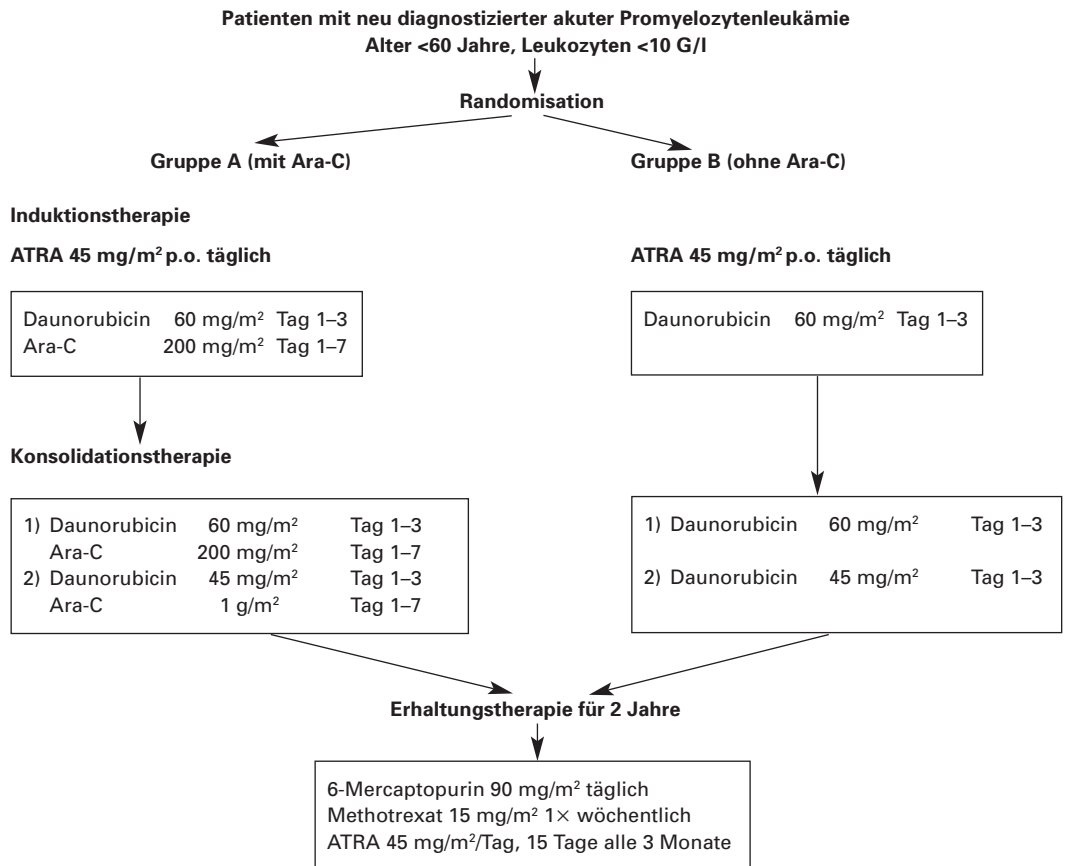
eine Erhaltungstherapie mit Purinethol, Methotrexat und ATRA reduziert werden kann. Die Prognose ist sehr gut mit Langzeitremissionen >70% bei Patienten mit niedrigem Risiko. Ungünstige Prognosefaktoren bei Diagnose sind Leukozyten >10 G/l und Thrombozyten <40 G/l [3, 12]. In der Schweiz werden die Patienten mit neu diagnostizierter APL in das Protokoll-APL-2000 (Abb. 5) eingeschlossen. Die Studie untersucht randomisiert ATRA mit Daunorubicin mit oder ohne Ara-C. Möglicherweise kann bei niedrigem Risiko auf Ara-C verzichtet werden [11].

nuläre Variante (M3v). Bei Diagnose besteht bei der Mehrheit der Patienten eine Leukopenie und Koagulopathie. Die spezifische Translokation t(15;17) bildet ein Fusionsgen zwischen dem Retinolsäurerezeptor (RAR $\alpha$ ) auf Chromosom 17 und dem PML-Gen auf Chromosom 15. Die Fusions-RNA kann mittels PCR nachgewiesen werden [1, 3]. Ca. 90% der Patienten sprechen auf eine Behandlung mit all-trans-Retinolensäure (ATRA) an. Unter ATRA differenzieren die APL-Blasten in Neutrophile, gleichzeitig kommt es zu einer raschen Besserung der Koagulopathie. Mit der Kombination von ATRA und Chemotherapie (3 Zyklen Daunorubicin und Ara-C) kann bei 90% der Patienten eine komplette Remission erreicht werden. Mehrere Studien zeigten, dass das Rezidivrisiko durch

**Akute lymphatische Leukämie**

Zusätzlich zur Induktions- und Konsolidationstherapie wird eine ZNS-Prophylaxe und Erhaltungstherapie durchgeführt. Standardmedikamente der Induktion sind Prednison, Vincristin und ein Anthrazyklin (Daunorubicin oder Idarubicin), viele Schemata enthalten zusätzlich Asparaginase und Cyclophosphamid [13]. Eine komplette Remission wird in ca. 60–80% der Patienten erreicht. Die Konsolidation besteht aus mehreren kurzen, intensiven Chemotherapieblöcken, wobei initial wirksame Therapieregimes in gleicher oder modifizierter Form eingesetzt werden. 5–10% der Patienten zeigen bei Diagnose einen Befall des Zentralnervensystems. Ohne Prophylaxe kommt es bei 20–50% im Verlauf zu einem Rezidiv im Zen-

**Abbildung 5.**  
Das Protokoll APL 2000.



tralnervensystem. Durch eine konsequente Prophylaxe, die in der Regel wiederholte intrathekale Chemotherapien, hochdosiert Ara-C und Methotrexat und eine Ganzhirnbestrahlung beinhaltet, können Rezidive im Zentralnervensystem mehrheitlich verhindert werden. Eine Erhaltungskemotherapie mit Purinethol und Methotrexat reduziert das Rezidivrisiko der ALL. Die Therapiestrategie erfolgt risikoadaptiert und basiert auf den definierten Risikogruppen. Patienten mit initial schlechtem Ansprechen, hohen Leukozytenzahlen und ungünstigem Karyotyp, insbesondere t(9;22) und t(4;11) werden intensiver behandelt und bei HLA-identischem Spender nach Möglichkeit allogenen transplantiert. Langzeitremissionen werden in 20–50% der Patienten erreicht [14]. In der Schweiz werden die Patienten in das Protokoll SAKK/LALA 2002 eingeschlossen, das eine intensive, risikoadaptierte Therapiestrategie verfolgt.

### Nebenwirkungen

Eine Harnsäurenephropathie oder ein Tumorsyndrom durch den raschen Tumorzellzerfall nach Therapieeinleitung kann durch eine

gute Hydratierung und die Gabe von Allopurinol verhindert werden. An gastrointestinalen Nebenwirkungen kann es zu schweren Mukositiden bis hin zur gefährlichen neutropenischen Kolitis kommen. Die Induktionstherapie führt zu einer Knochenmarkaplasie von 2 bis 3 Wochen Dauer. Hauptkomplikationen sind schwere Infektionen oder Blutungen [1]. Die Patienten müssen engmaschig klinisch und labormäßig kontrolliert werden. Bei Fieber oder anderen Infektzeichen wird nach Abnahme von Blutkulturen unverzüglich eine empirische antibiotische Therapie eingeleitet. Bei persistierendem Fieber im Verlauf besteht der Verdacht auf eine Pilzinfektion. Erythrozytenkonzentrate werden in der Regel bei Hämoglobinwerten unter 80 g/l transfundiert, Plättchenkonzentrate bei Thrombozytenwerten unter 5 G/l. Bei Fieber oder unter Antikoagulation werden die Thrombozytenwerte nach Möglichkeit über 10 respektive 20–30 G/l gehalten. Haupttodesursachen in der Induktion sind Infektionen, Blutungen und die refraktäre Leukämie. Die therapieassoziierte Mortalität steigt mit dem Alter, bei schlechtem Allgemeinzustand und eingeschränkten Organfunktionen. Sie beträgt bei Patienten unter 50 Jahren 5–10% und liegt im Alter um 60 Jahre bei 10–20% [9]. Prophylaktische Antibiotika oder hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie G-CSF (Filgrastim, Lenograstim) können das Infekt- oder Mortalitätsrisiko nicht reduzieren und werden in der Regel nicht eingesetzt.

### Quintessenz

- Neue Erkenntnisse in der Biologie und Pathogenese akuter Leukämien bilden die Grundlage für eine spezifischere Diagnostik und führten zur Etablierung zahlreicher prognostischer Faktoren.
- Bezüglich der Behandlung werden zunehmend spezifischere und risikoadaptierte Therapien eingesetzt. Die bessere Prognose der Leukämiepatienten beruht jedoch in erster Linie auf den besseren supportiven Möglichkeiten.
- Neue erfolgversprechende Zytostatika sind aktuell nicht zu erwarten. Mit dem Einsatz neuer Therapiemodalitäten, wie z.B. monoklonale Antikörper und Fortschritte in der allogenen Stammzelltransplantation kann in absehbarer Zeit eine Verbesserung der Therapieresultate erwartet werden.

### Nachkontrollen

Diese dienen der Erfassung von Frührezidiven. Empfohlen werden monatliche Blutbildkontrollen während der ersten beiden Jahre nach Therapieabschluss. Der Nutzen von regelmässigen Knochenmarkpunktionen ist kontrovers. Warnzeichen eines Rezidivs sind neben blastenverdächtigen Zellen im peripheren Blut die Thrombozytopenie und/oder Anämie. Die meisten Leukämie rezidive treten in den ersten beiden Jahren auf. Das Rezidivrisiko 3 Jahre nach Therapieabschluss liegt unter 10%.



## Literatur

- 1 Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:1051-62.
- 2 Burnett AK. Introduction: Modern management of acute myeloid leukaemia. *Semin Hematol.* 2001; 38:1-2.
- 3 Fenaux P, Chomienne C, Degos L. All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol.* 2001;38:13-25.
- 4 Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, et al. Proposals for the immunologic classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-6.
- 5 Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998;92: 2322-33.
- 6 Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-15.
- 7 Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100: 2292-302.
- 8 Löwenberg B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14: 65-75.
- 9 Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001;92:1059-73.
- 10 HOVON «Stichting Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland» (Dutch hemato-oncology association). <http://www.hovon.nl>.
- 11 SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung). <http://www.siak.ch>.
- 12 Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-8.
- 13 Laport GF, Larson RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1997;24: 70-82.
- 14 Hoelzer D, Gökbuget N. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;36:49-58.