Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin III

Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Döhner

Auswirkungen verschiedener Salvagetherapien auf das Ansprechen und das Gesamtüberleben in der primär refraktären akuten myeloischen Leukämie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Mohammad Amen Wattad
aus Jatt/Israel

2016

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas. Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Richard. Schlenk
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas. Barth
Tag der Promotion:	04.Mai.2017

„Wer das Bergsteigen nicht mag, bleibt Lebenslang im Tal“

"من لا يحب صعود الجبال يعيش أبد الدهر بين الحفر"

arabisches Sprichwort

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Einführung in die Thematik 1

1.2 Ätiologie, Klinik und Diagnostik der AML 2

1.3 Prognoseparameter und Risikofaktoren der AML 7

1.4 Therapiekonzept der AML 9

1.5 Primär refraktäre AML 10

1.5.1 Salvagetherapie der primär refraktären AML 11

1.5.2 Zielgerichtete und Experimentelle Therapien 13

1.5.3 Stammzelltransplantation 14

1.6 Fragestellung der Arbeit 15

2 Material und Methoden 16

2.1 Patientenkollektiv 16

2.1.1 Patientenregistrierung, Einschluss und Ausschlusskriterien 16

2.1.2 Zytogenetik und molekulare Genetik 17

2.2 Studienprotokolle 18

2.2.1 Induktionstherapie 19

2.2.2 Salvagetherapien 20

2.2.3 Stammzelltransplantation bei primär refraktärer AML 22

2.3 Refraktäritäts- und Remissionskriterien 23

2.4 Definition klinischer Endpunkte in der Studie 23

2.5 Statistische Analysen 24

3 Ergebnisse 25

3.1 Charakteristika der primär refraktären Patienten 25

3.2 Charakteristika der intensiv behandelten primär refraktären Patienten 28

3.3 Analyse der Zielgröße Ansprechen auf die intensive Salvagetherapie 33
3.3.1 Logistische Regression 34
3.4 Allogene Stammzelltransplantation und Überlebensanalysen 37
3.5 Analyse der Zielgröße Gesamtüberleben der intensiv behandelten Patienten 40
4 Diskussion 41
4.1 Definition der primär refraktären AML, Einigkeit oder kontroverse Diskussion 42
4.2 Auswirkung der Salvagetherapien auf das Ansprechen und Gesamtüberleben 43
4.3 Allogene Stammzelltransplantation 44
4.4 Prognosefaktoren 45
4.5 Schlussfolgerung 45
4.6 Ausblick 46
5 Zusammenfassung 47
6 Literaturverzeichnis 49
7 Anhang 75
8 Danksagung 97
9 Lebenslauf 98

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	**Erklärung**
A-HAM	All-Trans-Retinolsäure, Hochdosierte Cytarabin und Mitoxantrone
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AMLCG	German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
AMLSG	Deutsch-Österreichische AML-Studiengruppe
APL	Promylozytenleukämie
ara-CTP	5´-Triphosphat
ASXL	Additional Sex Combs Like 1
ATRA	All-Trans-Retinolsäure
bcl2.	B-cell lymphoma 2
BCR-ABL	Breakpoint cluster region- abelson murine leukemia virus
CBF-AML	Core-binding factor acute myeloid leukemia
CBFB-MyH11	Core-binding factor beta/ myosin heavy chain 11
CEBPα	CCAAT/enhancer-binding protein α
CI	Konfidenzintervall
CMML	Chronisch myelomonozytäreLeukämie
CR	Komplette Remission
CRi	Komplette Remission mit inkompletter Erholung des Knochenmarks
DAF	Daunorubicin/Cytarabin/Fludarabin
DEK-NUP214	DEK-Gen/ Nucleoporin 214
de novo AML	denovo akute myeloische Leukämie
DLI	Donor Lymphocyte Infusion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNMT3A	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A
DFS	Disease free Survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erly dath (Frühe Mortaliutä)
ELN	European Leukemia Net

EVL1	Ecotropic virus integration site 1 protein homolog
FAB-Klassifikation	French-American-British
FCE	Fludarabin/Cytarabin/Etoposid
FLAD	Fludarabine/cytarabin/liposomal daunorubicin
FLAG	Fludarabin/Hochdosis/Cytarabin und G-CSF
FLAG-IDA	Fludarabin/Hochosiscytarabin/Idarubicin
FLAMSA	Fludarabin/Amsacrine/Hochosiscytarabin
FLT3	Farnesyl-like-tyrosinkinase 3
FLT3-ITD	Farnesyl-like-tyrosinkinase 3/ Internal tandem duplication
FLT3-TKD	Farnesyl-like-tyrosinkinase 3/ Tyrosinkinase-Domäne
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GO	Gemtuzumab-ozogamicin
GVHD	Graft versus Host Disease
GVL	Graft versus Leukemia Effekt
HAM	Hochdosierte Cytarabin und Mitoxantrone
HCT	Hamatopoetische Stammzelltransplantation
HDAC	Histon-Deacetylase-inhibitor
HiDAC	Hochdosiertes Cytarabin
HIDAC MITO	HochdosiertesCytarabin und Mitoxantrone
HR	Hazard ratio
IDH 1und 2	Isocitrate dehydrogenase 1 und 2
KIT	Tyrosinkinase KIT
KRAS/NRAS	*Ra*t *s*arcoma/ neuroblastoma RAS
LDH	Lactatdehydrogenase
Log	Logarithmus
MEC	Mitoxantrone, etoposide and intermediate-dose Ara-C
MLL	Mixed lineage leukemia
MLL-PTD	MLL gene mit Partial tandem duplications
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MKL1	MKL/megakaryoblastic leukemia 1
MPO	Myloperoxidase
MPS	Myeloprolifirative Neoplasie
MRC	Medical Research Council

non-APL AML	Nicht Promylozytenleukämie
NPM1	Nucelophosmin-1
OR	*Odds Ratio*
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PML/RAR-α	Promyelocytic leukemia/Retinoic acid receptor alpha
PAS-Reaktion	Perjodacid-Schiff-Reaction
PR	Partielle Remission
RD	Refraktäre Erkrankung
RFS	Relapse free Survival
RIC	Reduced intensity Conditioning Regimens
RPN1	Dolichyl-diphosphooligosaccharide—protein glycosyltransferase subunit 1
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
sAML	Sekunäre akute myloische Leukämie
s-HAM	Sequentielle hochdosierte Cytarabin und Mitoxantrone
SWOG	Southwest Oncology Group
tAML	Therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
TET 2	*Tet* methylcytosine dioxygenase *2*
TKD	tyrosine kinase domaine
TRM	Therapieassoziierte Mortalität
TP53	Humaner Tumorsuppressor *p53*
WBC	white cell count
WHO-Klassifikation	*World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*,
WT1	Wilms-Tumor 1

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung in die Thematik

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Erkrankung der Hämatopoese mit einer nach wie vor ungünstigen Langzeitprognose. Durch die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Methoden konnte die Prognose insbesondere jüngerer Patienten (Alter 18-60 Jahre) über die letzten 20 Jahre deutlich verbessert werden. [27] In dieser Zeit wurden viele neue zytogenetische und molekulare Marker ermittelt. Dadurch wurde es möglich, risikoadaptierte bzw. genotyp-spezifische Therapiestudien zu entwickeln. [124] Die weitere Entwicklung von neuen zielgerichteten Substanzen wird in der Zukunft zunehmend eine individuelle Behandlung der AML-Patienten im Sinne einer personalisierten Medizin erlauben. Trotz wesentlicher Fortschritte in der Behandlung der AML im Allgemeinen und vor allem bei Patienten mit Ansprechen auf intensive Chemotherapie, ist die Prognose von Patienten mit primär refraktärer Erkrankung, d.h. Patienten, die auf die primäre Chemotherapie keine Remission erreichen, nahezu unverändert schlecht. [126] Die Behandlungsoptionen in dieser Situation schwanken zwischen palliativer Therapie und intensiver Chemotherapie (Salvagetherapie) mit anschließender allogener Stammzelltransplantation. Bei Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder partiellen Remission (PR) auf die Salvagetherapie ist die Prognose der Patienten deutlich günstiger als bei Patienten, die auf eine Salvagetherapie nicht ansprechen. Daher spielt die Wirksamkeit der Salvagetherapie eine entscheidende Rolle für die Verbesserung der Prognose dieser Patienten.

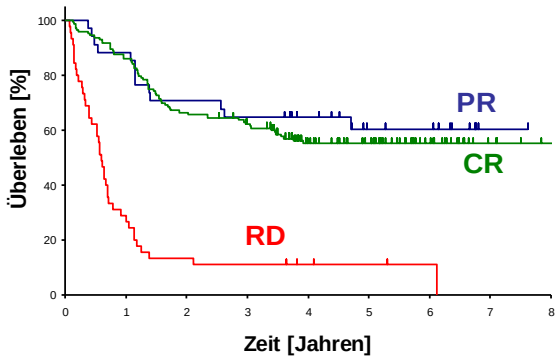


Abbildung 1: Gesamtüberleben der Patienten in Jahren, abhängig vom Ansprechen auf die erste Induktionstherapie (CR=komplette Remission, PR=partielle Remission, RD=refraktäre Erkrankung). [126]

1.2 Ätiologie, Klinik und Diagnostik der AML

Die akute myeloische Leukämie ist eine sehr heterogene klonale Erkrankung der myeloischen Zellreihe. Sie ist charakterisiert durch eine Akkumulation von erworbenen somatischen Genveränderungen in hämatopoetischen Vorläuferzellen. Dies führt zu einer Expansion von unreifen myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark im Sinne einer unkontrollierten, überschießenden Proliferation mit nahezu fehlender Differenzierung. Die klonale Expansion des malignen Klons führt über eine Suppression der normalen Hämatopoese hingegen auch zu Anämie, Thrombopenie und Granulopenie.

Die AML ist mit 80% die häufigste akute Leukämie im Erwachsenenalter und macht 1% aller Krebsarten aus. Die Inzidenz liegt bei 3-4/100.000 Einwohner. [98,110] Im Alter über 65 Jahren liegt die Inzidenz mit 27/100.000 deutlich höher als im Alter unter 65 Jahren. [110] Männer sind häufiger betroffen als Frauen, insbesondere mit zunehmenden Alter. [137]

Zum Verständnis der Ätiologie der AML ist die Einteilung in de novo akute myeloische Leukämie (*de novo* AML), sekundäre akute myeloische Leukämie (sAML) und therapieassoziierte akute myeloische Leukämie [136] (tAML) hilfreich. Als Ursache der tAML kommen verschiedene knochenmarkstoxische Noxen wie Chemikalien (u.a. Benzol), Chemotherapeutika (u.a Alkylanzien, Tropoisomerase-II-Inhibitoren [114,121]) und ionisierende Strahlen als Ursachen in Frage. Die AML als Zweitneoplasie nach Chemo-/Strahlentherapie ist insbesondere durch das verbesserte Langzeitüberleben nach vielen Tumorerkrankungen von

zunehmender Relevanz. Die Daten von Koontz et al zeigen eine eindeutige Abhängigkeit zwischen der Dosis der alkalierenden Substanzen und der Inzidenz der AML in den Behandlungskonzepten des Morbus Hodgkin. [87] In der retrospektiven Analyse (1993-2009) der deutschen Morbus Hodgkinstudie ist die Inzidenz der tAML 0,9%. Die mediane Zeitspanne bis zum Auftreten einer sAML liegt bei 31 Monaten. [53]

Die sAML macht ca 10-15% aller AML-Fälle aus. Die sAML entwickelt sich aus einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasie. Hier kommt es häufig zu monosomalen Karyotypen, die unter anderem mit folgenden zytogenetischen Veränderungen -5/5q-, -7, 7q-, abnorl (12p), abnorl(17p), -18/18q-, -20/20q-, inv(3)/t(3;3) assoziiert sind. [83]

Ein Modell zur Pathogenese der AML wurde von Gilliland beschrieben. [66] Hier wird die sogenannte „2-Hit Hypothese“ zur Entstehung der AML favorisiert. [62,116] Der erste genetische Defekt (Klasse 1) führt zu einer konstitutiven Aktivierung von membranständigen Rezeptoren, Tyrosinkisasen wie FLT3, KIT und RAS. Über nachgeschaltete Regulationsmechanismen und der Signaltransduktionskaskade entsteht eine autonome Proliferation und klonale Expansion der hämatopoetischen Progenitorzellen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die alleinige genetische Alteration dieser Signaltransduktionswege zwar eine Myeloproliferation induziert, jedoch nicht ausreicht, um eine leukämische Transformation zu initiieren. Auch ein genetischer Defekt der Klasse 2 kann isoliert nicht eine AML induzieren, führt aber über die Alteration von relevanten Transkriptionsfaktoren (u. a. HOX, CEBPα) [93] zu einem Differenzierungsverlust der Zellen. Bei gleichzeitigem Auftreten beider Gendefekte kommt es zu einer raschen leukämischen Transformation. Diese 2-Hit Hypothese wird unterstützt durch entsprechende Erkenntnisse aus Mausmodellen sowie der Beobachtung, dass Defekte der Klasse 1 und 2 häufig gemeinsam in AML-Blasten eines Patienten nachzuweisen sind, während mehrere Alterationen des gleichen Pathways selten gemeinsam in einem Patienten gefunden werden. Für die Pathogenese der AML ist jedoch anzunehmen, dass zusätzliche genetische Veränderungen von Bedeutung, sowie weitere Mechanismen wie das

„Selfrenewal“ [153], die Apoptose [80] und das „Microenviroment“ [17] betroffen sind. [138]
Auch genetische Faktoren, u.a Down-Syndrom, Fanconi-Anämie [41] und Virusinfektionen können Ursachen für die akute Leukämien sein.

Die klinische Symptomatik entsteht in Folge der hämatopoetischen Insuffizienz in Form von Anämie, Thrombozytopenie sowie Granulozytopenie. Nachfolgend stehen als klinische Symptomatik Atemnot mit verminderter Belastbarkeit, Blutungen und schwere Infektionen im Vordergrund. Neben den typischen petechialen Blutungen bei Thrombozytopenie kann es bei gleichzeitigem Vorliegen einer disseminierten intravasalen Gerinnung auch zu flächenhafter Einblutung kommen. Diese sind häufig bei einer Sonderform der AML, der akuten Promyelozytenleukämie (APL), zu beobachten. Einige Unterformen der AML, so die monozytären/blastär differnzierten Subtypen sind häufig mit extramedullärer Manifestation, Lymphadenopathie, ZNS-Beteiligung und Hepatosplenomegalie vergesellschaftet.

Die Einteilung der akuten Leukämie in AML und akuter lymphatischer Leukämie (ALL) basiert primär auf zytologischen, zytochemischen und phänotypischen Eigenschaften der Blasten im Knochenmark bzw. im peripheren Blut. Die Zuordnung zur myeloischen Zellreihe erfolgt zytologisch durch die morphologische Eigenschaft der AML-Blasten und den Nachweis von Auerstäbchen und azurophiler Granulation. Auf dem Boden dieser Untersuchungen teilt die FAB-Klassifikation (French-American-British) [13] die AML in 11 morphologisch unterscheidbare Gruppen ein. Diese werden u.a. entsprechend dem Ausreifungsgrad der Granulopoese oder dem Anteil der Erythropoese unterschieden. Der Nachweis von Myloperoxidase (MPO) in der Zytochemie sichert die Diagnose AML, da MPO linienspezifisch ist. Mindestens 3% der Blasten müssen positiv mit MPO reagieren, um rein morphologisch den myeloischen Charakter der AML zu beweisen. Weitere zytochemische Untersuchungen (Esterase- und PAS-Reaktion) erlauben die Zuordnung zu den jeweiligen Subtypen der FAB-Klassifikation. Entscheidend für die Abgrenzung der AML vom MDS ist das Vorliegen eines Blastenanteiles im Knochenmark von ≥ 20% und/oder der Nachweis charakteristischer zytogenetischer Veränderungen.

[147] Die Immunphänotypisierung in der Leukämiediagnostik ist für die AML, ALL und der undifferenzierten Leukämie als primäres Diagnostiktool sehr wichtig. Bei der AML spielt sie dabei hinaus bei der Messung einer minimalen Resterkrankung eine wichtige Rolle.

Im Jahr 2001 wurde die *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, (WHO-Klassifikation) für die hämopoetischen und lymphatischen Neoplasien eingeführt. Diese hat genetische und molekulargenetische Marker stark gewichtet und in der Klassifikation berücksichtigt. [146] Diese Klassifikation wurde 2008 basierend mit Integration neuer genetischer Marker aktualisiert (Tabelle 1). [139] Die Klassifikation berücksichtigt morphologische, klinische und vor allem genetische Eigenschaften der Erkrankung. [7,147] Des Weiteren stellt sie einen wesentlichen Fortschritt in der Kategorisierung der AML dar, da nun mehr als 70% aller AML- Erkrankungen auf dem genetischen Hintergrund eingeteilt werden können. Neben der spezifischen Diagnostik zur Charakterisierung der AML ist der klinische Zustand des Patienten von entscheidender Bedeutung, weil die Komorbidität bei älteren Patienten einen entscheidenden Einfluss sowohl auf die Therapiewahl („fit- / unfit-patient“) als auch auf die Frühmortalität und das Langzeitüberleben ausübt. [57,154]

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie (AML) und der myeloischen Vorläuferzell-Neoplasien [7,147].

AML-Gruppen	AML-Subgruppe
AML mit „rekurenten“ genetischen Veränderungen	- AML mit t(8;21)(q22;q22); RINX1-/RUNX1T1 - AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(P13.1;q22); CBFB-MyH11 - Akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17) (q22;q11-12); PML/RAR-α) - AML mit t(9;11)(P22;q23); MLLT3-MLL - AML mit (6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 - AML mit inv(3)(q21;Q26) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVL1 - AML megakaryoblastisch mit t(1;22)(p13;q13); RBM 15-MKL1 - AML mit mutiertem NPM1 - AML mit mutiertem CEBPA
AML mit multilineare Dysplasie	- Mit myelodysplastischem (MDS)/myeloproliferativem Syndrom-Vorlauf - Ohne myelodysplastischem/myeloproliferativem Syndrom-Vorlauf aber mit 50%- Dysplasiezeichen in zwei myeloischen Zelllinien. Definiert durch folgene genetische Veränderungen: - Komplexer Karyotyp: ≥3 Abberationen mit fehlendern anderen rekurenten genetischen Veränderungen - Unbalancierte Abberationen: -7 oder del(7q), -5 oder del(5q), i(17q) oder t(17p), -13 or del(13q), del(11q), del(12p) oder t(12p), del(9q), idic(X)(q13) - Balancierte Abberationen: t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34)
Therapieassoziierte AML und MDS	- Nach Exposition mit Alkylanzien/Radiotherapie - Assoziiert mit Tropoisomerase II-Inhibitoren - Andere
AML nicht anderweitig Kategorisierbar	- Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung (M0) - Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung (M1) - Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung (M2) - Akute myelomonozytäre Leukämie (M4) - Akute monozytäre Lekämie (M5a/b) - Akute Erythroleukämie (M6) - Akute Megakaryozytenleukämie (M7) - Akute basophilie Leukämie - Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myelosarkom	
Myeloische Proliferation bei Downsysndrom	- Transiente abnorme Myelopoese - Myeloische Leukämie mit Downsyndom
Blastische plasmazytoid dentrische Neuplasie	

1.3 Prognoseparameter und Risikofaktoren der AML

Die Prognose der AML-Patienten ist abhängig vom Ansprechen auf die Induktionstherapie (CR) [85,99,126] ,das rezidivfreie Überleben und die therapieassoziierte Mortalität (TRM). Es werden patientenabhängige und krankheitsabhängige Parameter unterschieden. [50]

Der wichtigste patientenabhängige Parameter ist das Alter der AML-Patienten. Ein höheres Alter ist prognostisch ungünstig. [77,95,101] Auch unter Adjustierung von Risikofaktoren, wie Zytogenetik, Performance Status und MDS-Vorlauf haben ältere Patienten ein schlechteres Gesamtüberleben. Die Ursachen sind im Detail nicht bekannt und beruhen offensichtlich auf noch unbekannten, altersbedingten Faktoren. Der Performance Status und die Komorbiditäten beeinflussen die behandlungsbedingte Mortalität bzw. treatment related mortality und letztendlich auch das Gesamtüberleben sehr stark.

Die wichtigsten krankheitsabhängigen Faktoren sind die zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen. Dazu kommen die Leukozytose und der MDS-Vorlauf. Andere Faktoren, wie Splenomegalie, LDH-Erhöhung, extramedulläre Manifestation werden in den Studien bezüglich ihrer Prognoserelevanz unterschiedlich beurteilt, die wichtigsten Prognosefaktoren sind Zytogenetik und Molekulargenetik.

Die prognostische Bedeutung der Zytogenetik wurde Anfang 2000 in vielen Publikationen belegt. [30,109] Drei Risikogruppen für Patienten unter 60 Jahren können im Hinblick auf die CR-Rate, die Remissionsdauer und das Gesamtüberleben definiert werden, Niedrigrisiko AML {t(8;21), inv.(16)/t(16;16) und t(15;17)}, intermediäres Risiko AML {normaler Karyotyp, -Y, del (7q), u.a.} und Hochrisiko AML {Komplexer Karyotyp, abn(3q), -5/del(5q), u.a.}.

Die molekulare Diagnostik ist ein besonders wichtiger Baustein in der genetisch intermediären AML- Risikogruppe (Tabelle 2). Sie liefert neue prognoserelevante Marker, anhand derer sowohl neue Therapiestrategien entwickelt werden, als auch unser Verständnis über die subtypspezifische Pathogenese erweitert werden können. Diese Marker erlauben eine Erweiterung der Risikogruppen, in dem Teile dieser Gruppe in der günstigen oder höheren Risikogruppe klassifiziert werden können.

Derzeit gibt es viele neue molekulare Marker, wie Genmutationen in NPM1, CEBPα, FLT3, TP53, RUNX1, WT1, DNMT3A, TET 2, IDH1 und IDH2, KRAS/NRAS, MLL, MLL-PTD und ASXL, u.a. [51,131] Die Einteilung nach den molekularen Markern ist prognostisch relevant sowohl für das Alter über als auch unter 60 Jahren und beeinflusst das Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Überleben [109].

Tabelle 2: Darstellung des Zusammenhangs von genetischen Risikogruppen und Karyotyp bei der akuten myeloischen Leukämie gemäß der European LeukemiaNet ELN-Einteilung [50]

Genetische -Gruppen	
Günstig	- t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1_ inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 - Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) - Mutiertes CEBPA (normaler Karyotyp)
Intermediär I	- Mutiertes NPM1 und FLT3-ITD (normaler Karyotyp) - Wildtyp NPM1 und FLT3-ITD (normaler Karyotyp) - Wildtyp NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp)
Intermediär II	- t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL - Nicht als günstig oder ungünstig klassifizierte zytogenetische Abnormalitätet ,
ungünstig	- inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 - t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 - t(v;11)(v;q23); MLL rearrangiert - -5 oder del(5q); _7; abnl(17p); Komplexer Karyotype[1]
t(8;21) und inv(16)/t(16;16) werden als Core Binding Factor akute myeloische Leukämie (CBF-AML) genannt.	

[1] Drei oder mehr Chromosomenabnormalitäten bei fehlenden rekuranten Translokationen oder Inversionen (nach WHO): t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3), or t(3;3).

1.4 Therapiekonzept der AML

Die AML wird konzeptionell mit der Induktionstherapie und einer Postremissionstherapie behandelt. Die Induktionstherapie basiert auf dem in den 70er Jahre etablierten „7+3“Schema. Die Substanz Cytosin-Arabinosid (Cytarabin) wird für 7 Tage und Antrazykline (Daunorubicin oder Idarubicin) über 3 Tage verabreicht. Durch die Entwicklung genetischer Marker wird die Induktionstherapie seit einigen Jahren mit neuen Substanzen im Sinne einer risikoadaptierten oder genotyp-spezifischen Behandlung ergänzt. Die CR-Rate beträgt 65%-75% bei jüngeren Patienten (≤ 60 Jahren) und 40%-60% bei älteren Patienten (> 60 Jahren). [24, 98,131]

Die Postremissionstherapie dient der Reduktion des Rezidivrisikos bei Patienten mit einer CR. Basis dieser Therapie ist die hochdosierte Chemotherapie mit Cytarabin. Für jüngere und fitte, ältere Patienten steht als Alternative zu der Postremissionschemotherapie auch die allogene Familien- oder Fremdspender-Blutstammzelltransplantation zur Verfügung. Grundlage der allogenen Stammzelltransplantation ist die Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen, die eine Repopulation des Knochenmarks und schnelle Regeneration der Hämatopoese bewirkt. Der immunologische Effekt des „Transplantat-gegen-Leukämie-Effektes“ bzw. Graft-versus-Leukemia (GVL)-Effektes ist der wichtigste Bestandteil der allogenen Stammzelltransplantation. Dieser Effekt tritt unterschiedlich stark auf und ist auch von der Art der Konditionierung abhängig. Es werden zwei Konditionierungskonzepte unterschieden, die myeloablative oder dosisreduzierte Konditionierung (RIC-Transplantation). [5,81,96] Das Risiko der allogenen Stammzelltransplantation liegt in der Abstoßungsreaktion bzw. der Spender gegen Wirt- Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GVHD) und opportunistischen Infektionen, bedingt durch anhaltende Immunsuppression. Das führt zur Erhöhung der therapieassoziierten Mortalität. [148]

Die autologe Stammzelltransplantation spielt aufgrund der hohen Rezidivrate [90] in der Behandlung der Hochrisiko-AML keine Rolle. Sie kann aber eine Rolle bei Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko-AML spielen. [120]

1.5 Primär refraktäre AML

Die primäre Refraktärität der AML auf die Induktionstherapie ist ein ungünstiger prognostischer Faktor für die Prognose der AML-Patienten. [50,85,126,143,149] Sie ist gekennzeichnet durch hohe Rezidivraten selbst nach Erreichen einer CR nach Salvagetherapie, und sehr schlechten Überlebensraten. Der Anteil der primär refraktären AML variiert zwischen 10% und 40%. [40,97,105,115,143,150]

Die Standardtherapie in der Behandlung der AML ist nach wie vor die sog. „7+3“-Chemotherapie. Durch die Hinzugabe weiterer Zytostatika wie Etoposid, das Ersetzen des Antacyclins Daunorubicin durch Idarubicin oder die Dosiseskalation einer der beiden Substanzen, wurde in vielen Therapiekonzepten über die letzten 2 Dekaden der Versuch unternommen, die Rate der primär refraktären AML zu reduzieren. Daunorubicin wurde in der Dosis 45mg/m^2 bis 90mg/m^2 eingesetzt und erreichte in der höheren Dosierung eine bessere CR-Rate und ein Überleben bei jüngeren, sowie älteren Patienten über 65 Jahen. [60,100] Burnett et al zeigte jedoch, dass Daunorubicin in der Dosis von 90mg/m^2 im Vergleich zu der Dosis von 60mg/m^2 keine Erhöhung der CR-Rate oder des Überlebens bewirkt, sondern mit einer signifikanten Erhöhung der frühen Mortalität assoziiert ist. [91] Idarubicin in der Dosis vom 10mg/m^2 bis 12mg/m^2 für 3 Tage wurde in mehreren Studien als wirksam und äquivalent zu der intensivierten Daunorubicindosis bewertet. [29,113] Eine Wirksamkeit im Sinne einer Erhöhung der CR-Rate wurde für Hochdosis Cytarabin als ein Teil der Induktionstherapie nur für Patienten mit ungünstigem genetischem Risikoprofil beschrieben. [63] Die Dosiseskalation des Cytarabins in der Induktionstherapie (HAM) und die supportive Therapie mit G-CSF zeigen in der German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AMLCG) einen limitierten Vorteil für die Prognose der AML. Es wurde kein Vorteil bezüglich des 5-Jahres ereignisfreien Überlebens, des rezidivfreien Überlebens oder anderer Ergebnisse gesehen. [88]

Die Hinzugabe von All-Trans-Retinolsäure (ATRA) zur der intensiven Induktionstherapie zeigte eine deutlich verbesserte CR-Rate bei älteren AML-Patienten (52%, ATRA vs 39%, Standard; p = 0,05). [151] Diese Daten wurden allerdings durch andere Studiengruppen nicht bestätigt. [127] Die Ergänzung der

Induktionstherapie durch Gemtuzumab-ozogamicin (GO) zeigt keinen Einfluss auf die CR-Rate, verbesserte aber das Gesamtüberleben deutlich in einzelnen Subgruppen. [26,142]

Trotz moderner Induktionschemotherapien bleibt der Anteil der primär refraktären Patienten bei mindestens 20-25%. [24,69] Es gibt eine eindeutige Assoziation zwischen den verschiedenen genetischen Veränderungen und einer hohen Resistenzwahrscheinlichkeit der AML auf die Induktionstherapie, z.B. AML mit monosomalem Karyotyp, inv (3) / t (3; 3) oder p53-Alterationen. [77]

1.5.1 Salvagetherapie der primär refraktären AML

Die Patienten mit primär refraktärer AML sind durch die Erkrankung sowie die Induktionstherapie und deren Toxizität häufig gezeichnet. Die TRM ist aufgrund einer verlängerten Neutropeniedauer in diesem Patientenkollektiv sehr hoch und liegt bei über 20%. [33,111,115] 10-15% der Patienten sind aufgrund klinischer Risikofaktoren für eine intensive Salvagechemotherapie nicht geeignet. Diese Patienten erhalten in der Regel eine palliative oder eine experimentelle Therapie u.a. mit neuen Substanzen.

Die alleinige Behandlung der primär refraktären AML mit konventioneller Chemotherapie führt in der Regel nicht zu einer Heilung [50,149]. Die Behandlungsoption mit der höchsten Wahrscheinlichkeit das Überleben zu verlängern, stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. [52] Die Prognose nach der allogenen Stammzelltransplantation bleibt allerdings abhängig vom Ansprechen auf die Salvagechemotherapie. Das Überleben der Patienten nach allogener Stammzelltransplantation bleibt weiterhin ungünstig, wenn keine komplette oder partielle Remission vor der Stammzelltransplantation erreicht wurde. [52,118,132] Daher spielen Salvagechemotherapien vor der allogenen Stammzelltransplantation eine wichtige Rolle für die Behandlungskonzepte dieser Patienten.

Die wichtigste Säule der Salvagechemotherapien bei primär refraktärer AML ist die hochdosierte Cytarabin (HiDAC) – Gabe. [10,12] Zur Verbesserung des Ansprechens wurde diese Therapie mit verschiedenen Substanzen wie ATRA,

GO [72] , Fludarabin und Nukleosidanaloga wie Clofarabin oder Elacytarabine u.a. kombiniert.

Die zytotoxische Wirkung von HiDAC beruht auf einer Phosphorylierung zu einem 5´-Triphosphat (ara-CTP). Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Pharmakokinetk von ara-CTP in den zirkulierenden myeloischen Blasten und dem klinischen Ansprechen. [54,55,78] Der Effekt der HiDAC ist durch die Unfähigkeit der Blasten, mehr Cytarabin in ara-CTP umzuwandeln, begrenzt. HiDAC wird häufig mit Antracyklinen [45], Tropoisomirase II-Hemmer (wie Mitoxantrone oder Etoposid), Topotecan [14,44,46,65] oder Carboplatin [11] kombiniert. Hochdosis- Cytarabin wurden meist im Rahmen von einarmigen oder retrospektiven Studien überprüft. [143] Die komplette Remissionsrate auf HiDAC-basierten Kombinationschemotherapien lag bei 10-15%. [67,70,75,79,92,112]

Die Kombination HiDAC mit Fludarabin wurde in einer Vielzahl unterschiedlicher Therapiekombinationen erprobt. Die Hinzugabe des Purinanalogons Fludarbin zum HiDAC kann die CR-Rate bis zu 30-50% erhöhen. [32,56,76,107] Fludarabin wurde mit HiDAC bei primär refraktären Patienten häufig in unterschiedlichen Schemata kombiniert u.a. DAF [71], FLAG-Ida [104], FLAD [32], FCE [2] und HIDAC-MITO [86,89]. Die Rationale hierfür ist, dass durch die Zugabe von Fludarabin vor Cytarabin die intrazelluläre ara-CTP-Konzentration um das 2 fache gesteigert, und damit eine deutliche Steigerung der Effektivität und Reduktion der systemischen Nebenwirkung von HiDAC bewirkt wird.

Als eine weitere Ergänzung zum HiDAC wird ATRA eingesetzt. ARTA wurde Ende der 90-iger Jahre in der Behandlung der Promylozytenleukämie (APL) mit großem Erfolg eingeführt. [59,94,122] Insbesondere bei älteren Patienten wirkt ATRA auch bei einer non-APL AML. [127] In den letzten Jahren zeigen einige Studien durch Zellkulturuntersuchungen einen variablen Effekt von ATRA auf das Wachstum und die Differenzierung der non-APL-Leukämieblasten durch Deregulierung von bcl2. Bcl2 ist ein Onkoprotein, durch dessen Aktivierung die Apoptose vermindert wird, insbesondere die apoptotische Wirkung nach Exposition mit Chemotherapeutika. [20,103,156] Die Herunterregulierung von bcl2 durch Antisens-Oligonukleotide oder ATRA erhöht die Chemosensitivität der Leukämieblasten für Cytarabin. Es wurde bei primär refraktärer AML eine Erhöhung des bcl2-Niveaus um 200% beobachtet. [82] Bis zu 70%-Ansprechen

wurde durch die Kombination von ATRA und G-CSF mit den Salvagechemotherapien, (FLAIRG- Regime) erreicht. [108]

Gemtuzomab ozogmycin (GO) dient ebenfalls als ein Kombinationspartner mit HiDAC. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen den panmyeloischen Marker CD33, der bei 90% der AML exprimiert wird. Dieser Antikörper ist mit Calichemycin konjugiert und führt zur Apoptose der myeloischen Blasten. Der primäre Einsatz des Antikörpers erfolgte bei älteren Patienten. Der Antikörper wurde in Kombination mit Chemotherapie oder hypomethylierenden Substanzen (Decitabine) bei Hochrisiko- AML und Patienten mit refraktärer/ rezidivierter AML eingesetzt. [3,6,22,25,39,74] Die Ansprechrate lag bei ca. 50%. HiDAC in Kombination mit Clofarabin kann das Ansprechen und das ereignisfreie Überleben der Patienten erhöhen. [61] Elacytarabine ist ein Lipid-konjugiertes Derivat des Nukleosid-Analogons Cytarabin und wurde für die Behandlung von refraktärer / rezidivierter AML evaluiert. [58,117] Eine internationale randomisierte Phase-III Studie, die das Ansprechen auf Elacytarabine und das Überleben der Patienten mit primär refraktärer AML überprüfte, zeigte keinen Unterschied zwischen dem experimentellen Arm (Elacytarabine) und dem Standardarm (Klinik-Standardtherapie). [58] Keiner der sogenannten Standardtherapien (FLAG/FLAG-Ida, MEC, HiDAC Hypomethylierende Substanzen) zeigte eine Überlegenheit. Obwohl dieser Vergleich nicht auf einer Randomisierung basiert, wird eindrucksvoll deutlich, wie gering die therapeutischen Fortschritte in diesem Bereich sind. [117] Azaciditin als hypomethylierende Substanz ist zur Behandlung von MDS, chronisch myelomonozytärer Leukämie (CMML) und AML mit 20-30% Blasten zugelassen. Azaciditin zeigte in der Behandlung von rezidivierten/refraktären AML- Patienten keine überzeugenden Ergebnisse, das Ansprechen liegt bei ca 10%. [1,15,19,73]

1.5.2 Zielgerichtete und Experimentelle Therapien

Die zielgerichteten Therapieansätze im Sinne einer personalisierten Medizin sind in den letzten Jahren bedeutsamer geworden. Die „targeted“ Therapie mit FLT3-Inhibitoren (u.a Quizartinib, Surafinib) +/- Chemotherapie zeigt bei primär refraktären AML Patienten ein Ansprechen zwischen 30-50%. [47,49,140,155] Die Histon-Deacetylase-Inhibitoren (Vorinostat, Tosedostat) und

der Proteosomeninhibitor Bortezomib weisen zwar zytotoxische Effektivität auf, sind jedoch für diese Patientengruppe nicht beurteilbar. [35,43,48] Der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib in Kombination mit Cytarabin, Etoposid und Mitoxantrone zeigt bei refraktärer und CD117-positiver AML eine CR-Rate von 62%. [21,38] Die Wirkung der immunmodulatorischen Therapien u.a Lenalidomid werden aktuell in zahlreichen Studien überprüft. [18,36] Bei primär refraktären AML Patienten wurden andere immunmodulatorische Therapien wie Interferon alpha 2 und Thalidomid angewandt. Sie zeigten ebenfalls kein befriedigendes Ansprechen. [16,144] Des Weiteren werden Antisense-Therapien bei diesem Patientenkollektiv eingesetzt und sind Gegenstand von Phase I/II-Studien. [34]

1.5.3 Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation ist die Therapieoption mit dem höchsten kurativen Potential bei primär refraktären Patienten. Patienten mit refraktärer AML können direkt oder nach Erhalten einer zwischengeschalteten Salvagetherapie transplantiert werden. Die Datenlage bezüglich beider Ansätze ist aktuell nicht ausreichend bewertbar. Die Langzeitprognose ist vom Remissionsstatus (CR / PR) vor Transplantation abhängig. Die Konditionierungsstrategie (myeloablative-Konditionierung oder RIC) spielt ebenfalls eine wichtige Rolle für das Ansprechen und die Vermeidung einer frühen Transplantations-assoziierten Mortalität. [8,23,31,52,64,68,75,81,132,133,135,145,148] Als weitere Komponenten zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse werden immunologische Therapien wie Spenderlymphozyten [9] und immunsuppressive Therapien mit antileukämischer Wirkung (Sirolimus) [42] eingesetzt. Die autologe Stammzelltransplantation hat in diesem Patientenkollektiv keinen Stellenwert.

1.6 Fragestellung der Arbeit

Seit 1993 hat sich unsere Studiengruppe, die Deutsch-Österreichische AML-Studiengruppe (AMLSG), mit dosisintensivierten Salvagettherapien in aufeinanderfolgenden Phase-II-Studiendesigns bei AML-Patienten, die auf dem ersten Induktionszyklus „7+3“-Protokoll refraktär waren, intensiv beschäftigt. Hierbei handelt es sich um die Studien AMLHD93 [126], AMLHD98A [130], AMLHD98B [127,128], AMLSG 06-04 [141], und AMLSG 07-04 [125]. Der überweigende Anteil der Patienten erhielt als erste Induktionstherapie eine Kombination aus den Chemotherapeutika Idarubicin, Cytarabin Standard-Dosis und Etoposid (ICE-Protokoll). [126,127,128,141]

Die Ziele dieser Analyse waren die Ermittlung:

1. der Auswirkungen verschiedener Salvagtherapien mit den einzelnen Komponenten auf das Ansprechen und das Gesamtüberleben bei Patienten mit primär refraktärer AML

2. der Wertigkeit der allogenen Stammzelltransplantation als direkte Therapieoption bei Patienten mit primär refraktärer AML im Sinne einer Salvage- und Konsolidierungstherapie im Hinblick auf das Ansprechen und das Gesamtüberlebens.

3. des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation nach Salvagetherapie bei Ansprechen und Nicht-Ansprechen auf vorherige Salvagetherapien bei Patienten mit primär refraktärer AML

4. der Identifikation prognostischer Faktoren für das Ansprechen und Gesamtüberleben bei Patienten mit primär refraktärer AML

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Zwischen 1993 und 2009 wurden 3324 erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie in fünf prospektiven, randomisierten Behandlungsstudien der Deutsch-Österreichischen AML-Studiengruppe; AMLHD93 [126], AMLHD98A [130], AMLHD98B [127,128], AMLSG 06-04 [141], und AMLSG 07-04 [125] (Tabelle 4) eingeschlossen.

Alle Studien wurden von den Ethikkommissionen der beteiligten Zentren genehmigt. (AMLHD93: Antragsnummer=208/93, AMLHD98A: Antragsnummer= 181/99, AMLHD98B: Antragsnummer= 161/99, AMLSG 06-04: Antragsnummer= 103/2004 , und AMLSG 07-04: Antragsnummer= 108/2004) Alle Patienten gaben ihre Zustimmung zu zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen sowie zur Behandlung innerhalb der prospektiven Therapiestudien entsprechend der Deklaration von Helsinki. Die AML-Diagnosekriterien in den Studien AMLHD93, AMLHD98A und AMLHD98B basierten auf den Kriterien der FAB-Klassifikation [13] und den Studien AMLSG 07-04 und AMLSG 06-04 auf den WHO-2001 Kriterien. [146]

2.1.1 Patientenregistrierung, Einschluss und Ausschlusskriterien

Alle Studienpatienten wurden mit einem standarisierten Anmeldebogen entweder in Papierform oder elektronischer Form bei dem Studiensekreteriat der AMLSG- Studienzentrale in Ulm gemeldet. Für die Anmeldung der Patienten waren mehrere Angaben zur Identifizierung der Patienten und des Zentrums notwendig. Des Weiteren wurden die Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft.

Die Einschlusskriterien für die Patienten sind in den o.g. Studien vergleichbar. Das wichtigste Kriterium ist die Diagnose einer *de novo* AML, sekundäre oder therapieassoziierte AML. Die Diagnose AML wurde morphologisch, zytochemisch und durch die Immunphänotypisierung gesichert. Das Alter in den Zielgruppen innerhalb der Studien variierte: während in die AMLHD98B und die AML-SG 06-04 Studie ältere Patienten (über 60 Jahre) eingeschlossen werden konnten, waren

die Studien AMLHD93, AMLHD98A und AMLSG 07-04 für jüngere (18-60 Jahre) Patienten konzipiert. Alle Patienten wurden über die Studien aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligungserklärung lag für alle Patienten vor.
Die Ausschlusskriterien waren in den fünf Studien konsistent und umfassten Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung, Herzinsuffizienz, Zweitmalignom, andere schwere Erkrankungen (z.B. unkontrollierte Infektionen), Schwangerschaft und die gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien.

2.1.2 Zytogenetik und molekulare Genetik

Die Diagnostik für die Zytogenetik und molekulare Genetik wurde zentral in den AMLSG-Labors für zytogenetische und molekulare Diagnostik durchgeführt. Die zytogenetische Analyse erfolgte nach der „International System for Human Cytogenetic Nomenclature“. [106] Man unterscheidet Niedrig- Intermediär- und Hoch-Risikogruppen.

Molekulargenetisch wurden die Knochenmarksproben und/oder die Proben aus dem peripheren Blut der eingeschlossenen Patienten auf Mutationen im *FLT3*-Gen (*FLT3* mit interner Tandemduplikation [ITD] und *FLT3* Tyrosinkinase-Domäne [TKD] -Mutationen in den Codons D835 / I836) und *NPM1* [129] analysiert.

2.2 Studienprotokolle

Für diese Arbeit wurden Patientendaten aus 5 prospektiven multizentrischen Studien der AMLSG Studiengruppe analysiert. Die AMLHD93 war eine offene, randomisierte multizentrische Phase III-Studie, die Rekrutierung erfolgte zwischen 1993 und 1998. Ziel der Studie war die Evaluation der risiko-adaptierten Postremissionstherapien bei Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren (Abbildung 7)

Die AMLHD98A war eine prospektive offene, randomisierte multizentrische Phase III-Studie, die Rekrutierung erfolgte zwischen 1998 und 2004 bei Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren. Die Studie verfolgte mehrere Ziele, u.a die Ermittlung des Einflusses der allogenen Geschwister- oder Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Hochrisikopatienten (Abbildung 8).

Die AMLHD98-B war eine prospektive offene, randomisierte multizentrische Phase III-Studie, die Rekrutierung erfolgte zwischen 1998 und 2004 für Patienten im Alter über 60 Jahren. Im Fokus der Studie stand die Wirkung und Toxizität von ATRA (Abbildung 9).

Die AMLSG 06-04 war wie die anderen oben genannten Studien eine offene, randomisierte multizentrische Phase III-Studie und erfolgte im Zeitraum 2004-2006 für Patienten im Alter über 60 Jahren. Ziel der Studie war die Verbesserung des ereignisfreien Überlebens durch Hinzufügen von ATRA in der Induktionstherapie und Konsolidierungstherapie (Abbildung 10).

Ebenso war die AMLSG 07-04 eine prospektive, randomisierte offene multizentrische Phase II/III-Studie, deren Rekrutierung erfolgte zwischen 2004 und 2009 bei Patienten im Alter von 18-60 Jahren. Ziele der Studie waren u.a. der Einfluss von ATRA auf die CR-Rate nach Induktionstherapie und der Therapieeffekt auf das ereignisfreie Überleben von ATRA in Abhängigkeit vom *NPM1*-Mutationsstatus (Abbildung 11) Refraktäre Patienten wurden dann gemäß der Studie AMLSG 05-04, GO-A-HAM behandelt. (Abbildung 12)

2.2.1 Induktionstherapie

Die erste Induktionstherapie wurde dosisangepasst an das Alter der Patienten verabreicht. In den Studien für jüngere Patienten (AMLHD93, AMLHD98A, AMLSG 07-04) [125,126,130] bestand die erste Induktionschemotherapie aus dem ICE-Protokoll (Idarubicin 12 mg / m² iv Tagen 1, 3 und 5, Cytarabin 100 mg / m² kontinuierlich iv Tage 1-7 und Etoposid 100 mg / m² iv Tagen 1-3), gefolgt von einem zweiten Induktionszyklus ICE bei Patienten, die mindestens eine partielle Remission (PR) nach dem ersten Zyklus erreicht haben.

Die erste Induktionstherapie in den Studien für ältere Patienten war eine dosisreduzierte Chemotherapie nach dem ICE Schema (Idarubicin 12 mg / m² iv Tagen 1 und 3, Cytarabin 100 mg / m² iv kontinuierlich Tage 1-5 und Etoposid 100 mg / m² iv Tagen 1 und 3) und IC in der AMLSG 06-04-Studie. (Idarubicin, 12 mg / m² iv, Tag 1-3; Cytarabin, 100 mg / m2 kontinuierlich iv, Tagen 1-5).

Im Rahmen der Randomisierung der AMLSG 06-04 und der AMLSG07-04-Studie erhielten einige Patienten zu oben genanntem ICE/IC-Schemata entweder All-trans-Retinolsäure (ATRA, 45 mg/m² p.o. an Tag 6-8, 15 mg/m² p.o. an Tag 9-21) oder Valproinsäure (400 mg/m² 2x/Tag i.v. an Tag 1-2, danach p.o. Retardformulierung Plasmaspiegel-adaptiert; Zielplasmaspiegel 100 mg/l).

Das Ansprechen auf die Induktionstherapie wurde zwischen Tag 21 und 35 beurteilt. Patienten, die keine partielle oder komplette Remission (siehe Kapitel 2.3) erreicht haben, wurden als primär refraktär kategorisiert.

2.2.2 Salvagetherapien

Es wurden verschiedene Salvagetherapien in den einzelnen Studienprotokollen bei primär refraktären Patienten empfohlen, Hochdosis-Cytarabin und Mitoxantron (HAM) bei älteren Patienten (Alter 55-60 Jahre) und sequentielle-HAM (S-HAM) bei jüngeren Patienten (Alter 18-55 Jahre) in der AMLHD93- Studie, HAM gefolgt von ATRA (A-HAM) in der AMLHD98A Studie, Hochdosis-Cytarabin und Etoposid, gefolgt von ATRA (A-HAE) in der AMLHD98B Studie und A-HAM kombiniert mit Gemtuzumab Ozogamicin (GO-A-HAM) bei Patienten ohne Ansprechen nach erster Induktionstherapie in der AMLSG 07-04-Studie. Eine Reihe von anderen Salvagetherapien oder in anderen Studien empfohlene Salvagetherapien wurde entgegen der Empfehlung der AML-SG-Studien verabreicht. Diese wurden aus den Krankenakten entsprechend dokumentiert. Das häufigste außerhalb der Therapieempfehlungen eingesetzte Salvagetherapieregime war Fludarabin in Kombination mit hochdosiertem Cytarabine und G-CSF (FLAG-Regime). Die Medikamentenkombinationen und –Dosierungen der einzelnen Chemotherapieprotokolle sind im Folgenden dargestellt

Tabelle 3 : Tabellarische Darstellung der Chemotherapieprotokolle und Medikamentendosierung der Salvagetherapie in den AML-SG- Studienprotokolle

Studie: HD-93	Chemotherapieprptokoll S-HAM (Alter < 55 Jahre): *Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. an Tag 1, 2, 8 und 9* *Mitoxantron 10 mg/m2 i.v. an Tag 3, 4, 10 und 11* Chemotherapieprptokoll HAM (Alter > 55 Jahre): *Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. von Tag 1-3* *Mitoxantron 12 mg/m2 i.v. an Tag 2-3*
Studie: HD-98A	Chemotherapieprptokoll A-HAM: *Cytosin-Arabinosid 3 g/m2/12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden* *Mitoxantrone 12 mg/m2 i.v. Tag 2-3 jeweils über 15 Minuten* All-trans-Retinolsäure *45 mg/m2 p.o. Tag 3-5* All-trans-Retinolsäure *15 mg/m2 p.o. Tag 6-28*
Studie: HD-98B	Chemotherapieprptokoll A-HAE: *Cytosin-Arabinosid 0,5 g/m2 q 12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden* *Etoposid 250 mg/m2 i.v. Tag 4-5 als kontinuierliche Infusion* All-trans-Retinolsäure *45 mg/m2 p.o. Tag 3-5* All-trans-Retinolsäure *15 mg/m2 p.o. Tag 6-28*

Studie: AML-SG-07-04 **(Studie AML-SG-05-04)**	Chemotherapieprptokoll GO-A-HAM: *Cytosin-Arabinosid 3 g/m2/12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden* *Mitoxantrone 12 mg/m2 i.v. Tag 2-3 jeweils über 15 Minuten* All-trans-Retinolsäure *45 mg/m2 p.o. Tag 4-6* All-trans-Retinolsäure *15 mg/m2 p.o. Tag 7-28* Gemtuzumab Ozogamicin (GO) *3 mg/m2 i.v. an Tag 1 über 2 h nach 1. Dosis Cytarabin*

2.2.3 Stammzelltransplantation bei primär refraktärer AML

In allen Studienprotokollen war die Therapie bei primär refraktären Patienten nicht festgelegt, eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation (MRD, MUD oder Haploidentisch) wurde bei allen Protokollen empfohlen. Diese Daten wurden im Rahmen der Studien follow-up Informationen dokumentiert. (Abbildung 2)

In der voliegenden Analyse wurden alle behandelten Patienten in den oben erwähnten Protokollen mit primär refraktärer AML nach dem ersten Zyklus der Induktionstherapie aufgenommen. Die Salvagechemotherapien, weitere Therapieformen und die autologe sowie die allogene Stammzelltransplantation wurden in den Studiendatenbanken der AML-SG- dokumentiert.

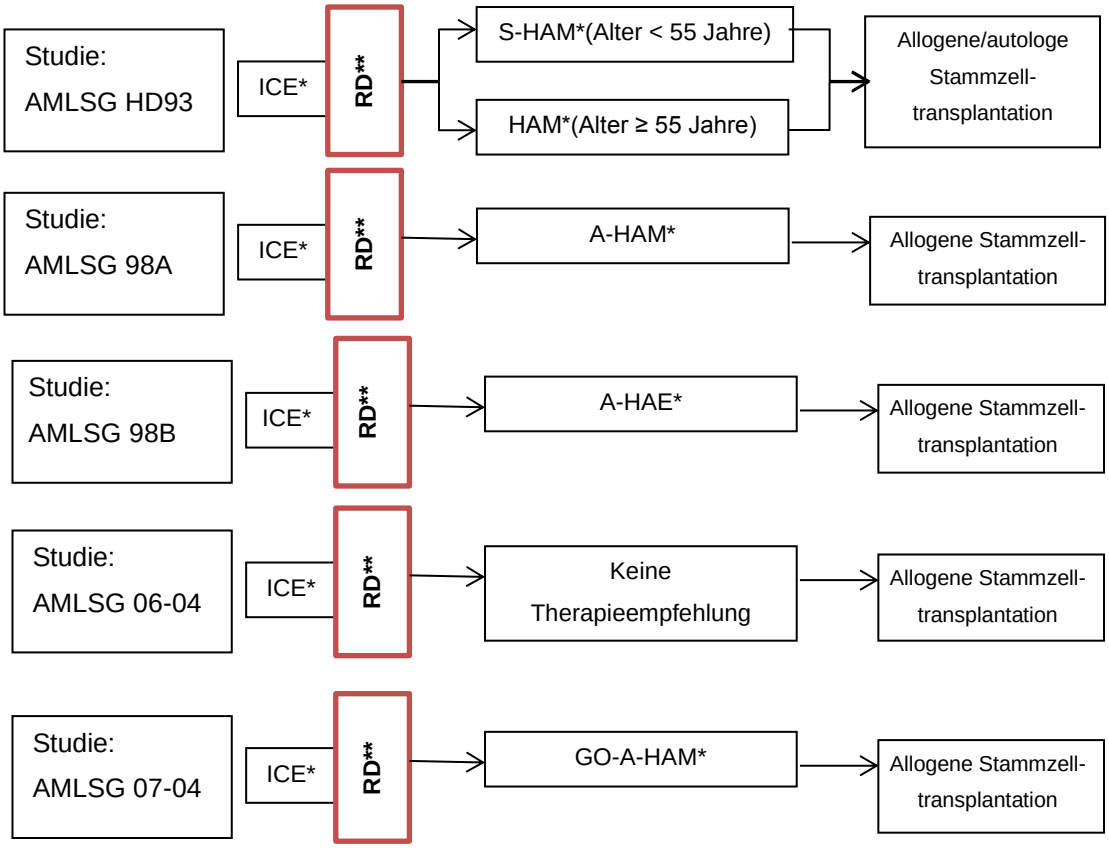


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Empfehlung der einzelnen AMLSG-Studien zur Salvagetherapieauswahl bei Refrakterität auf der Induktiontherapie mit ICE

*) ICE= Idarubicin, Cytarabin, Etoposid, HAM= hoch-dosiertes Cytarabin und Mitoxantone, S-HAM= sequentielles HAM, A-HAM= HAM mit all-trans Retinolsäure, A-HAE= hoch-dosiertes Cytarabin mit Etoposid und all-trans Retinolsäure, GO-A-HAM= A-HAM mit Gemtuzumab Ozogamicin.

**) RD= refraktäre Erkrankung

2.3 Refraktäritäts- und Remissionskriterien

Die Definition der primär refraktären AML erfolgte in allen Studien einheitlich mit einer Knochenmarksinfiltration durch leukämische Blasten von über 25% der kernhaltigen Zellen oder im Falle eines Infiltrationsgrads unter 50% bei Erstdiagnose eine Reduktion des Blastenanteils um weniger als 50%.
Die Remissionskriterien wurden nach internationaler Konsensuskonferenz kategorisiert. [37]

Eine **komplette Remission (CR)** war erreicht, wenn im Knochenmark weniger als 5% Blasten waren und eine hämatopoetische Regeneration (absolute Neutrophilenzahl von 1,000 /ul oder mehr und Thrombozytenzahl von 100.000 / ul oder mehr) vorlag. Des Weiteren waren weder Blasten im peripheren Blut noch extramedulläre Leukämie nachweisbar. Eine **komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration (CRi)** war gegeben, wenn eine CR ohne Regeneration der Neutrophilen oder Thrombozyten erreicht wurde. Die **Partielle Remission** (PR) war so definert, dass der Blastenanteil im Knochenmark zwischen 5- 25% bei initialer Knochenmarksinfiltration über 50% oder Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark um mindestens 50% bei initialer Knochenmarksinfiltration zwischen 20 und 49% lag. Dazu war die Regeneration der Hämatopoese mit einer absoluten Neutrophilenzahl von mindestens 1,000 /ul und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100.000 / ul erforderlich. Ebenfalls obligat waren das Fehlen von Blasten im peripheren Blut und extramedulläre Manifestationen der Leukämie. Ein **Rezidiv** nach initialem Erreichen einer kompletten Remission wurde definiert über das Auftreten von mehr als 5% Blasten im Knochenmark unabhängig von einer hämatologischen Regeneration, oder durch neue extramedulläre Manifestationen in Form von Chloromen.

2.4 Definition klinischer Endpunkte in der Studie

Der primäre klinische Endpunkt in der Studie war das Gesamtüberleben (OS). OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Feststellung einer primär refraktären AML und dem Tod (Ereignis) oder der letzten dokumentierten Verlaufskontrolle bei lebenden Patienten (zensiert).

2.5 Statistische Analysen

Paarweise Vergleiche zwischen Patientenuntergruppen wurden durch den Mann-Whitney oder Kruskal Wallis-Test für kontinuierliche Variablen und den Fisher-Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

Univariable und multivariable logistische Regressionsmodelle wurden verwendet, um den Einfluss von Kovariablen auf das Ansprechen der Induktionstherapie zu prüfen Der Einfluss verschiedener Variablen auf die Zielgröße komplette Remission (CR) und das Gesamtansprechen (CR/CRi/PR) wurde mit dem Quotenverhältnis Odds Ratio (OR) angegeben. War die OR>1, handelte es sich um einen positiven, bei einer OR<1 um einen negativen Einfluss auf die Zielgröße.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung (Follow-up) wurde nach der Methode von Korn [123] kalkuliert. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Verteilung des Gesamtüberlebens zu schätzen.

Vergleiche von Überlebenskurven wurde mittels Log-Rank-Test durchgeführt. Ein Cox-Modell wurde verwendet, um prognostische Variablen zu evaluieren.

Um die Zeitabhängigkeit der Variablen allogene Stammzelltransplantation zu adressieren, wurde die grafische Darstellung nach der Methode von Simon und Makuch und der Mantel-Byar Test in der univariaten Analyse verwendet. [102,134] Eine multivariate Analyse wurde ebenfalls mit der zeitabhängigen Kovariablen allogene Stammzelltransplantation mit dem erweiterten Cox Regressionsmodell nach Andersen und Gill durchgeführt. [4] Der Einfluss einer Variablen auf die Zielgröße „Gesamtüberleben“ bzw. das relative Risiko zu versterben, wurde mit der Hazard Ratio (HR) angegeben. HR<1 zeigte einen günstigen Einfluss der Variable mit einer Risikoreduktion bzgl. des Ereignisses Tod, HR>1 gab einen ungünstigen Einfluss auf die Zielgröße „Gesamtüberleben“ an und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben.

Für alle verwendeten Analysen wurde ein p-Wert als statistisch signifikant gewertet, wenn er kleiner oder gleich 0,05 war.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware R_project, Version 2.14.0 durchgeführt, unter Verwendung der R-Pakete rms, Version 3.3-1 und cmprsk, Version 2.2-2.

3 ERGEBNISSE

In dieser Analyse sind alle Patienten mit einer primär refraktären AML aus insgesamt fünf AMLSG-Studien eingeschlossen worden. Insgesamt wurden 845 Patienten mit primär refraktärer AML identifiziert. Der Anteil an primär refraktären Patienten bezogen auf alle in die fünf Therapiestudien eingeschlossenen Patienten beträgt 25,4%. Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Studien ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 : Patientenanzahl pro Studie und prozentuale Verteilung des refraktären Patientenkollektivs (=RD-Kollektiv) in den einzelnen AML-SG-Studien.

Studie	Patientenanzahl	RD-Kollektiv
AML HD93	45	5,3%
AML HD98-A	199	23,5%
AML HD98-B	126	14,9%
AMLSG 07-04	278	32,8%
AMLSG 06-04	200	23,6%

3.1 Charakteristika der primär refraktären Patienten

In der Zeit von 1993 bis 2009 wurden im Rahmen der fünf Studien der AML-SG (AMLHD93, AMLHD98A, AMLHD98B, AMLSG 06-04, und AMLSG 07-04) 3324 Patienten behandelt. Der Anteil der jüngeren Patienten (Alter ≤ 60 Jahre) im Gesamtkollektiv der fünf Studien betrug 70,3% (n=2337) und der der älteren Patienten (Alter > 60 Jahre) 29,7% (n=947). Der Anteil der primär refraktären AML in der älteren Patientengruppe betrug 36%, der bei jüngeren Patienten 21,5%.

845 Patienten (n = 504, Alter ≤ 60 Jahre, n = 341, Alter> 60 Jahre) hatten eine primär refraktäre AML nach der Induktionstherapie und erfüllten somit die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie. Von den insgesamt 845 auswertbaren Patienten wurden 45 Patienten zuvor innerhalb der AMLHD93, 199 Patienten innerhalb der AMLHD98A, 126 Patienten innerhalb der AMLHD98B, 278 Patienten innerhalb der AMLSG 06-04 und 200 Patienten innerhalb der AMLSG 07-04 behandelt.

Von den 845 primär refraktären Patienten erhielten 721 (85,3%) eine intensive Salvagetherapie. Das mediane Alter dieser Patientengruppe lag bei 55 Jahren (Range 16-84 Jahre); 124 Patienten erhielten lediglich eine supportive/ palliative Therapie. Das mediane Alter in dieser Patientengruppe lag bei 68 Jahren (Range 26-83 Jahren). Der Vergleich der Patientencharakteristika bei Diagnose der beiden Patientengruppen ist in Tabelle 5 dargestellt. In der Gruppe der „Palliative Therapie“ war der Anteil an Patienten mit ECOG-Status 2/3 und AML-Typ „sekundäre AML“ signifikant häufiger als bei der Gruppe „Intensive Salvagetherapie“ mit 18,5% vs. 8,2% (p= 0,0001) und respektive 26,9% vs. 11,3% (p=0,003). Beide Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich Geschlecht, Leukozyten, Hb-Wert, Thrombozyten und Blastenanteil im Knochenmark und peripheren Blut nicht.

Das mediane Überleben der Patienten in der intensiven Salvagetherapie-Gruppe lag bei 12,5 Monaten und das 24-monatige Überleben bei 29% (95% -CI, 26-33%). Das mediane Überleben der Patienten in der palliativen Therapiegruppe lag bei 3,1 Monaten, der letzte Patient starb nach 17 monatiger Beobachtungszeit (Abbildung 3).

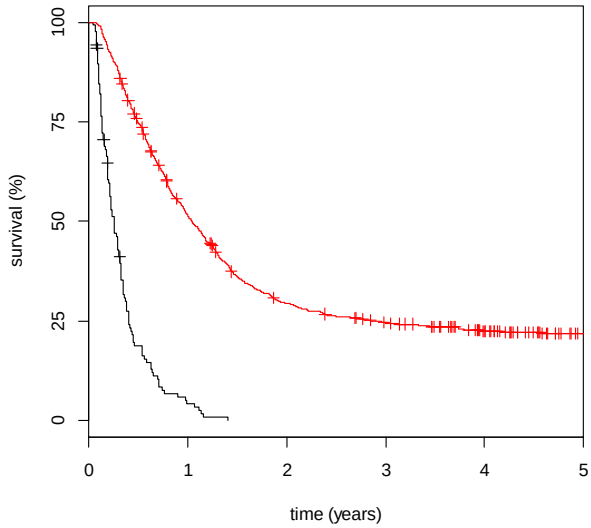


Abbildung 3: Gesamtüberleben von Patienten mit palliativer Therapie (schwarz) gegenüber Patienten mit intensiver Salvagetherapie (rot) in Jahren. (p<0,0001)

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika nach der Behandlungsart („Intensive Salvagetherapie“ oder „Palliative Therapie“) der primär refraktären akuten myeloischen Leukämie; n=Fallzahl, %=Prozentangabe

	„Intensive Salvagetherapie“ (Fallzahl= 721)	„Palliative Therapie“ (Fallzahl=124)	p-Wert
Geschlecht, männlich/weiblich	412/309	80/44	0,13
Alter,Jahre, Median (Spannweite)	55,3 (18,0-84,5)	68,1 (25,8-82,6)	<0,0001
Leukozyten, 10^9/L			
Median (Spannweite)	9,6 (0,3-532,7)	10,7 (0,5-439,5)	0,96
Keine Angaben	10	2	
Hämoglobin, g/dL			
Median (Spannweite)	8,9 (3,5-20,6)	9,0 (5,6-14,4)	0,17
Keine Angaben	12	2	
Thrombozyten, 10^9/L			
Median (Spannweite)	63 (2-933)	53,5 (4-348)	0,26
Keine Angaben	11	2	
*Blasten im Knochenmark, %			
Median (Spannweite)	73 (0-100)	77 (1-99)	0,41
Keine Angaben	47	13	
*Blasten im peripheren Blut, %			
Median (Spannweite)	36 (0-100)	41,5 (0-99)	0,28
Keine Angaben	59	8	
†Karyotype			0,23
Core Binding Factor, n (%)	9 (1,4)	2 (1,9)	
Intermediär, n (%)	379 (58,7)	54 (51,0)	
Hochsisiko†, n (%)	258 (39,9)	50 (47,1)	
Keine Angaben	75	18	
Akute myeloische Leukämie-Typ		0,003	
De novo, n (%)	607 (84,7)	92 (74,2)	
Sekundär, n (%)	59 (8,2)	23 (18,5)	
Therapieassoziiert, n (%)	51 (7,1)	9 (7,3)	
Keine Angaben	4		
**ECOG-Status			0,0001
ECOG 0/1, n (%)	580 (88,7)	82 (73,9)	
ECOG 2/3, n (%)	74 (11,3)	29 (26,9)	
Keine Angaben	67	13	

*) Bei Blasten im Knochenmark <20% basierte die Diagnose der akuten myeloischen Leukämie bei Vorliegen einer extramedulären Manifestation oder Blasten im peripheren Blut >20%

†) Gemäß der “European LeukemiaNet Klassifikation”.

**) ECOG= Status der Eastern Cooperative Oncology Group

3.2 Charakteristika der intensiv behandelten primär refraktären Patienten

Insgesamt erhielten 721 Patienten eine intensive Salvagetherapie. Die Verteilung auf die verschiedenen Salvagetherapien war wie folgt: 59 Patienten erhielten Cytarabin/ Daunorubicin- basierte Salvage-Therapie („7 + 3“), 26 Patienten wurden in Phase-I/ II experimentellen klinischen Studien behandelt, 67 Patienten erhielten andere intensive Salvage-Therapieschemata (Andere Therapien), 40 Patienten erhielten eine direkte allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation ohne vorherige Chemotherapie (direkte allo-HCT). 529 Patienten erhielten hochdosierte Cytarabin-basierte Therapien (HIDAC). Davon wurden 73 in Kombination mit Fludarabin (FLA), 226 in Kombination mit ATRA und Mitoxantron (A-HAM) und 129 in Kombination mit ATRA, Mitoxantron und GO (GO-A-HAM) behandelt (Abbildung 4)

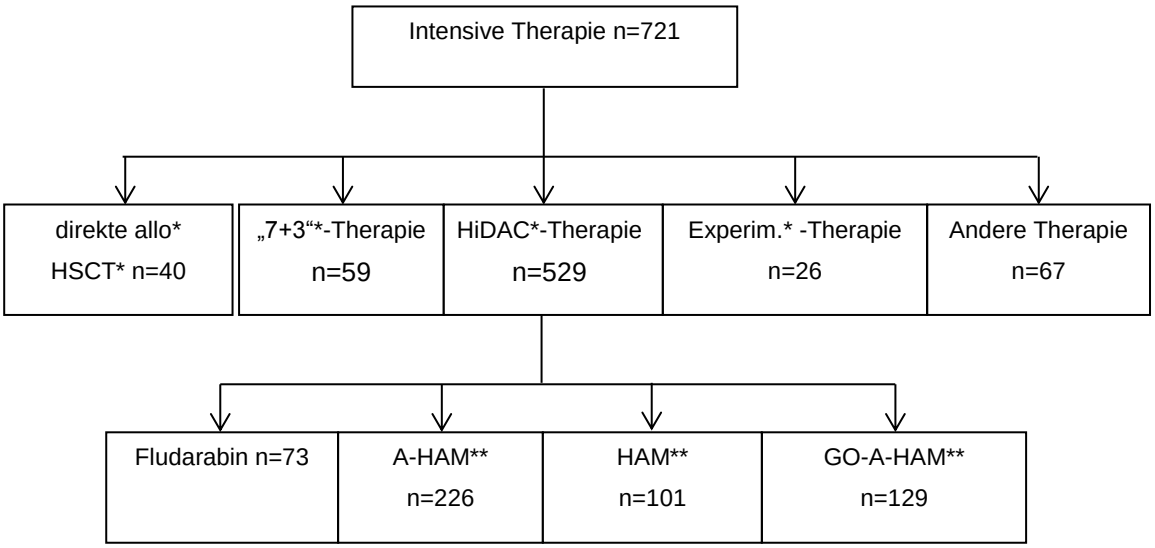


Abbildung 4 : Schematische Darstellung der verschiedenen Therapiearten in der Behandlungsgruppe „Intensive Therapie“ und der Untergruppen der Behandlungsart „HiDAC-Therapie“ mit Angaben der jeweiligen Anzahl der Patienten; n= Fallzahl

*) direkte allo HSCT= direkte allogene Stammzelltransplantation, „7+3“= Cytarabin 7 Tage und Antrazyklin 3 Tage, HIDAC= Hochdosierte Cyarabin-basierte Therapien, Experim.= Experimentelle Therapie

**)HAM= hoch-dosiertes Cytarabin und Mitoxantone, A-HAM= HAM mit all-trans Retinolsäure, GO-A HAM= A-HAM mit Gemtuzumab Ozogamicin

In Bezug auf die Patienten-Charakteristika bei Erstdiagnose zeigten sich zum Teil erhebliche Unterschiede (Tabelle 5). Das mediane Alter der Patienten In den Therapiegruppen „experimentelle Therapien“ und „andere Therapien“ ist signifikant höher als das mediane Alter der Patienten der Therapiegruppen „direkte allogene Stammzelltransplantation“. In der Gruppe HIDAC-Fludarabin lag das mediane Alter bei 60 Jahren, HAM, Go-A-HAM und direkte allogene Stammzelltransplantation dagegen bei einem medianen Alter um ca. 50 Jahren. Zusätzlich zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in den prozentualen Anteilen der Blasten im peripheren Blut und im Knochenmark sowie im Anteil der FLT3-TKD- mutierten Patienten und im Typ der AML (Tabelle 6).

Hinsichtlich ECOG-Status, NPMN1-Mutations, *FLT3*-ITD, Karyotyp, Leukozyten, Hb-Wert und Thrombozyten unterschieden sich diese Therapiegruppen nicht.

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen intensivbehandelter Patienten mit primär refraktärer akuter myeloischer Leukämie; n=Fallzahl, %= Prozentangaben

	7+3* (Fallzahl= 59)	Experimentell* (Fallzahl =26)	HAM* (Fallzahl =101)	HiDAC* Fludarabin (Fallzahl =73)	HAM-ATRA* (Fallzahl =226)	HAM-ATRA-GO* (Fallzahl =129)	andere intensive* (Fallzahl =67)	direkte allo-HCT* (Fallzahl =40)	*p-Wert*
Geschlecht, männlich/weiblich	33/26	12/14	61/40	44/29	126/100	68/61	43/24	25/15	0,65
Medianes Alter in Jahren/ und (Spannweite)	52,9 (18,9-84,5)	68,3 (19,2-82,6)	49,7 (16,2-78,4)	60,3 (10,0-73,8)	56,5 (18,4-78,8)	48,5 (30,9-81,1)	67,9 (31,0-81,1)	52 (21,0-73,5)	<0,0001
Leukozyten, 10^9/L									
Median (Spannweite)	8,5 (0,9-371)	7,5 (0,8-229)	10,6 (0,5-328)	7,2 (0,3-258)	8,2(0,4-532,7)	16,0 (0,7-349)	8,5 (0,4-293,1)	6,4 (0,8-201,5)	0,44
Keine Angaben	0	0	2	2	5	0	1	0	
Hämoglobin, g/dL									
Median (Spannweite)	9,3 (5,8-13,5)	9,1 (5,5-14,2)	8,7 (4,3-13)	8,7 (5,4-12,4)	8,8 (4,1-20,6)	9,2 (5-13,6)	9,0(5,9-14,1)	9,1 (3,5-11,8)	0,21
Keine Angaben	0	0	2	2	6	1	1	0	
Thrombozyten, 10^9/L									
Median (Spannweite)	56 (7-435)	80 (11-518)	69 (5-575)	60 (2-324)	64 (4-933)	68 (5-585)	57,5 (3-672)	50 (4-916)	0,29
Keine Angaben	0	0	2	2	5	1	1	0	
#Blasten im Knochenmark, %									
Median (Spannweite)	76,5 (8-100)	75 (0-98)	70,5 (2-100)	75,5 (7-100)	80 (12-100)	70 (6-100)	55 (4-99)	65 (14-99)	0,01
Keine Angaben	3	4	9	3	18	5	4	1	
#Blasten im peripheren Blut, %									
Median (Spannweite)	24 (0-98)	27,5 (0-95)	31,5 (0-100)	42,6 (0-100)	38 (0-100)	47 (0-100)	23,5 (0-98)	14 (0-97)	0,03
Keine Angaben	2	4	9	10	27	3	1	3	

	7+3* (Fallzahl = 59)	Experimentell* (Fallzahl =26)	HAM* (Fallzahl =101)	HiDAC* Fludarabin (Fallzahl =73)	HAM- ATRA* (Fallzahl =226)	HAM- ATRA-GO* (Fallzahl =129)	andere intensive* (Fallzahl =67)	direkte allo-HCT* (Fallzahl =40)	*p-Wert*
†Karyotype									
Core Binding Factor, n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,6)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,21
Intermediär, n (%)	36 (69,2)	14 (60,9)	62 (66,0)	42 (64,6)	115 (59,0)	59 (49,6)	32 (52,5)	19 (51,3)	
Hochrisiko, n (%)	15 (28,9)	9 (39,1)	32 (34,0)	23 (35,4)	75 (38,4)	57 (47,9)	29 (47,5)	18 (48,7)	
Keine Angaben	7	3	7	8	31	10	6	3	
†Akute myeloische Leukämie-Typ									
De novo, n (%)	52 (88,1)	17 (65,4)	87 (86,1)	61 (85,9)	202 (89,8)	111 (86,0)	51 (77,2)	26 (65)	0,0003
Sekundäre, n (%)	3 (5,1)	4 (15,4)	11 (10,9)	6 (8,5)	11 (4,9)	6 (4,7)	7 (10,6)	11 (27,5)	
Therapieassizieiert, n (%)	4 (6,8)	5 (19,2)	3 (3,0)	4 (5,6)	12 (5,3)	12 (9,3)	8 (12,2)	3 (7,5)	
Keine Angaben	0	0	0	2	1	0	1	0	
****ECOG status**									
ECOG 0/1, n (%)	41 (82,0)	23 (92,0)	79 (85,0)	61 (92,4)	174 (88,8)	113 (89,7)	54 (87,1)	35 (97,2)	0,37
ECOG 2/3, n (%)	9 (18,0)	2 (8,0)	14 (15,0)	5 (7,6)	22 (11,2)	13 (10,3)	8 (12,9)	1 (2,78	
Keine Angaben	9	1	8	7	30	3	5	4	
****Mutiertes *NPM1***									
n (%)	9 (18,4)	2 (8,7)	6 (8,6)	8 (12,1)	25 (12,6)	15 (12,8)	6 (11,3)	5 (14,3)	0,89
Keine Angaben	10	3	31	7	28	12	14	5	
****_FLT3_-ITD**									
n (%)	12 (22,2)	3 (13,0)	13 (14,7)	13 (19,7)	43 (21,8)	27 (22,5)	10 (17,9)	6 (16,7)	0,84
Keine Angaben	5	3	13	7	29	9	11	4	

	7+3* (Fallzahl = 59)	Experimentell* (Fallzahl =26)	HAM* (Fallzahl =101)	HiDAC* Fludarabin (Fallzahl =73)	HAM- ATRA* (Fallzahl =226)	HAM- ATRA-GO* (Fallzahl =129)	andere intensive* (Fallzahl =67)	direkte allo-HCT* (Fallzahl =40)	*p-Wert*
****FLT3* TKD Mutation**									
n (%)	2 (3,8)	0(0,0)	4 (5,8)	0 (0,0)	16 (8,7)	5 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,8)	0,04
Keine Angaben	7	2	33	9	43	11	12	4	
Komplette Remission									
n (%)	22 (37,3)	1 (3,9)	30 (29,7)	39 (53,4)	70 (31,0)	66 (51,2)	10 (14,9)	31 (77,5)	<0,0001
Gesamtansprechen (komplette Remission/partielle Remission)									
n (%)	28 (47,7)	2 (7,8)	35 (34,7)	40 (54,8)	107 (47,4)	79 (61,2)	11 (16,4)	31 (77,5)	<0,0001

#) Bei Blasten im Knochenmark <20% basierte die Diagnose der akuten myeloischen Leukämie bei Vorliegen einer extramedullären Manifestation oder Blasten im peripheren Blut >20%
†) Gemäß der “European LeukemiaNet Klassifikation”.
*) „7+3“= Cytarabin 7 Tage und Antrazyklin 3 Tage, Experimentell= Experimentelle Therapieansätze, HIDAC= Hochdosierte Cyarabin-basierte Therapien,HAM= hoch-dosiertes Cytarabin und Mitoxantone, andere intensive= Kombinationschemotherapien nicht auf HIDAC-Basis, ATRA=HAM= HAM mit all-trans Retinolsäure, HAM-ATRA-GO= HAM-ATRA mit Gemtuzumab Ozogamicin, direkte allo-HCT= direkte allogene Stammzelltransplantation.
**) ECOG= Status der Eastern Cooperative Oncology Group, FLT3-ITD= Farnesyl-like-tyrosinkinase 3/ Internal tandem duplication, FLT3-TKD= Farnesyl-like-tyrosinkinase 3/ Tyrosinkinase-Domäne, NPM1= Nucelophosmin-1

3.3 Analyse der Zielgröße Ansprechen auf die intensive Salvagetherapie

Das Ansprechen auf die intensive Salvagetherapie wurde zum einen als Gesamtansprechen mit den Ausprägungen CR, CRi und PR, zum anderen als Ansprechen in Form einer CR/CRi ausgewertet. Das Gesamtansprechen auf die Salvagetherapien für dieses Patientenkollektiv lag bei 46% (332/721). Eine CR/CRi wurde bei 269 Patienten erreicht (37%), bei 64 Patienten eine partielle Remission (9%). Die Todesrate innerhalb der ersten 30 Tage lag bei 3% (n=19). Knapp mehr als die Hälfte der Patienten (51%) war auch auf die intensive Salvagetherapie refraktär (n=369). Die CR/CRi-Rate war am höchsten in der Behandlungsgruppe „direkte allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (77,5%) gefolgt von der Behandlungsgruppe HIDAC-Fludarabin mit (53%) und GO-A-HAM (51%). Das Gesamtansprechen (CR/CRi und PR) nach der Salvagetherapie lag bei der Gruppe „GO-A-HAM“ bei 61%, bei der Behandlungsgruppe „HIDAC-Fludarabin“ bei 55% und bei der Behandlungsgruppe „A-HAM“ bei 47% (Tabelle 7).

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung des Ansprechens auf die verschiedenen Salvagetherapien, unterteilt in 2 Katagorien: Komplette Remission (CR) und Gesamtansprechraten (CR/PR); n= Fallzahl, % = Prozentangabe

Salvagetherapien	**Komplette Remission n (%)**	**Gesamtansprechen (CR/PR) n (%)**
“7+3”* (n=59)	22 (37,3)	28 (47,7)
Experimentelle Therapie (n=26)	01 (3,9)	02 (7,8)
HIDAC* (n= 101)	30 (29,7)	35 (34,7)
HIDAC*-Fludarabin (n= 101)	39 (53,4)	40 (54,8)
A-HAM* (n= 226)	70 (31,0)	107 (47,4)
GO-A-HAM* (n= 129)	66 (51,2)	79 (61,2)
Andere Therapien (n=67)	10 (14,9)	11 (16,4)
Allogene Stammzelltransplantation (n=40)	31 (77,5)	31 (77,5)

*) „7+3“= Cytarabin 7 Tage und Antrazyklin 3 Tage, HIDAC= Hochdosierte Cyarabin-basierte Therapien,HAM= hoch-dosiertes Cytarabin und Mitoxantone, A-HAM= HAM mit all-trans Retinolsäure, GO-A-HAM= A-HAM mit Gemtuzumab Ozogamicin

3.3.1 Logistische Regression

Zur Beurteilung des Einflusses einzelner Variablen auf die Zielgrößen Gesamtansprechen und komplette Remission wurden logistische Regressionen mit klinisch etablierten Einflussgrößen durchgeführt. Dabei wurden der Einfluss der Variablen direkte allogene Stammzelltransplantation, die Salvagetherapien (GO-A-HAM und HIDAC-Fludarabin) sowie Logarithmus der Leukozyten zur Basis 10, ungünstige Zytogenetik und Alter in 10-Jahres Kohorten bei Diagnosestellung auf das Erreichen einer Remission (CR) und Gesamtansprechen(CR oder PR) in multivariablen Modellen geprüft. Dabei wurde eine begrenzte Rückwärtsselektion mit einer schwachen Variablenselektion ($p<0,5$) angewendet.

Die logistische multivariate Regressionsanalyse mit dem Endpunkt CR zeigte, dass die Behandlungsgruppen „direkte allogene Stammzelltransplantation“ (OddsRatio, 9,6; $p<0,0001$), die Behandlungsgruppen „HIDAC-Fludarabin“ (OddsRatio, 3,67; $p<0,0001$) und die Behandlungsgruppen „GO-A-HAM“ (OddsRatio, 2,92; $p<0,0001$) mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine CR zu erreichen, vergesellschaftet waren. Dagegen war die Wahrscheinlichkeit einer CR bei Vorliegen einer hohen Leukozytenzahl (OddsRatio für eine $\log_{10}$ Differenz, 0,73; $p=0,007$), ungünstiger Zytogenetik (OddsRatio, 0,52; $p = 0,0005$) und höherem Alter (OddsRatio für die Altersdifferenz von 10 Jahren, 0,73; $p <0,0001$) gering (Tabelle 8)

Tabelle 8: Darstellung der Beeinflussung einzelner Variabeln auf die Zielgröße „komplette Remission“ (=CR) in einer multivariaten Regressionsanalyse. Odds Ratio > 1 entspricht einem höheren Chancenverhältnis eine CR zur erreichen, Odds Ratio < 1 entspricht einem niedrigeren Chancenverhältnis eine CR zur erreichen

Parameter		Odds Ratio	95%-CI**	p-Wert
Direkte allogene Stammzelltransplantation		9,66	4,22-21,84	p<0,0001
Salvagetherapien	GO-A-HAM*	2,92	1,82-4,68	p<0,0001
	HIDAC*-Fludarabin	3,67	2,09-6,46	p<0,0001
Log10 WBC (Weisse Blut-körperchen)		0,73	p=0,007	p=0,007
ungünstige Zytogenetik		0,52	0,36-0,74	p=0,0005
Alter (Differenz von 10 Jahren)		0,73	0,65-0,83	p<0,0001

*) HIDAC= Hochdosierte Cyarabin-basierte Therapie, GO-A-HAM= hoch-dosiertes Cytarabin, Mitoxantone, all-trans Retinolsäure mit Gemtuzumab Ozogamicin.

**) CI: Konfidenzintervall

Patienten, die eine konsolidierende allogene Blutstammzelltransplantation im Krankheitsstatus CR/CRi oder PR erhalten, haben eine deutlich bessere Prognose als diejenigen, bei denen die Transplantation im Status refraktäre AML durchgeführt wurde. Deshalb wurde ein zweites Regressionsmodell mit dem Endpunkt Gesamtansprechrate (CR/CRi und PR) bei allen intensiv behandelten Patienten mit Exklusion der Behandlungsgruppe „Experimentelle Therapie“ und „direkte allo-HSCT“ gerechnet.

In diesem Regressionsmodell wurde deutlich, dass die Salvagetherapien mit „A-HAM“ (OddsRatio, 2,05; p = 0,0004), „GO-A-HAM“ (OR, 3,24; p <0,0001) und „HIDAC-Fludarabin“ (OddsRatio, 3,10; p <0,0001) das Gesamtansprechen (CR und PR) signifikant begünstigten, während höheres Alter (OddsRatio für eine Differenz von 10 Jahren, 0,65; p <0,0001), Hochrisiko-Zytogenetik (OddsRatio, 0,53; p = 0,0009) und höhere Leukozytenzahl (OddsRatio für eine Differenz von 1x$\log_{10}$, 0,71; p = 0,004) das Gesamtansprechen signifikant reduzieren (Tabelle 9)

Tabelle 9: Darstellung der Beeinflussung einzelner Variabeln auf die Zielgröße „Gesamtansprechen“ (CR/CRi= komplette Remission/komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Regeneration und partielle Remission) in einer multivariaten Regressionsanalyse. Odds Ratio > 1 entspricht einem höheren Chancenverhältnis eine CR zur erreichen, Odds Ratio < 1 entspricht einem niedrigeren Chancenverhältnis eine CR zur erreichen

Parameter		**Odds Ratio**	**95%-CI****	**p-Wert**
Salvagetherapien	GO-A-HAM*	3,24	2,01-5,20	<0,0001
	HIDAC*-Fludarabin	3,10	1,76-5,46	<0,0001
	A-HAM*	2,05	1,38-3,04	0,0004
Log10 WBC (Weisse Blutkörperchen)		0,71	0,56-0,90	0,004
ungünstige Zytogenetik		0,53	0,37-0,76	0,0009
Alter (Differenz von 10 Jahren)		0,65	0,58-0,74	<0,0001

*) HIDAC= Hochdosierte Cyarabin-basierte Therapie, A-HAM= hoch-dosiertes Cytarabin, Mitoxantone und all-trans Retinolsäure, GO-A-HAM= A-HAM mit Gemtuzumab Ozogamicin.

**) CI: Konfidenzintervall

3.4 Allogene Stammzelltransplantation und Überlebensanalysen

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung der Patientenfallzahl und des prozentualen Anteils der allogen transplantierten Patienten in jeder Salvagetherapie

Salvagetherapie		**Alle Patienten Fallzahl=845**	**Allogene HSCT Fallzahl=382**	
		Fallzahl	**Fallzahl**	**Prozent**
"7+3"*		59	34	58%
HIDAC*-based		529	286	54%
	HAM*	101	47	47%
	A-HAM*	226	107	47%
	GO-A-HAM*	129	95	74%
	HIDAC*-Fludarabin	73	37	51%
Andere Therapien		67	16	24%
Experimentelle Therapie		26	6	23%
Allogene Stammzelltransplantation			40	100
Best supportive Care		124	0	0

*) „7+3"= Cytarabin 7 Tage und Antrazyklin 3 Tage, HIDAC= Hochdosierte Cyarabin-basierte Therapie, HAM= hoch-dosiertes Cytarabin, Mitoxantone, A-HAM= HAM und all-trans Retinolsäure, GO-A-HAM= A-HAM mit Gemtuzumab Ozogamicin

Von den 724 intensiv behandelten Patienten einschließlich der 40 direkt transplantierten Patienten wurden 382 (53%) allogen transplantiert. Das mediane Zeitintervall von der Diagnose bis zur allogenen Stammzelltransplantation betrug 124 Tage (Spannweite: 30-2563 Tage), 13 Patienten wurden erst nach mehr als einem Jahr allogen transplantiert. 128 Patienten hatten einen HLA-identischen Familienspender, 249 Patienten einen HLA- -identischen Fremdspender und 5 Patienten einen Haplo-identischen Familienspender. Tabelle 6 zeigt, welcher Anteil an Patienten in den einzelnen Salvagetherapiegruppen eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten hat.

Aufgrund der Zeitabhängigkeit der allogenen Blutstammzelltransplantation wurde zur Untersuchung des Effekts der allogenen Blutstammzelltransplantation auf das Gesamtüberleben der Methode nach Simon und Makuch sowie der Mantel-Byar-Test verwendet. Die 5-Jahres-Überlebensrate der allogen transplantierten Patienten (n = 382) betrug 33% (95% -CI, 28-39%). Im Vergleich dazu lag die 5-Jahres-Überlebensrate für die anderen Patienten (n=339) nur bei 7% (95%-CI, 2-11%). Der Unterschied der beiden Gruppen war signifikant (p<0,0001) (Abbildung 5).

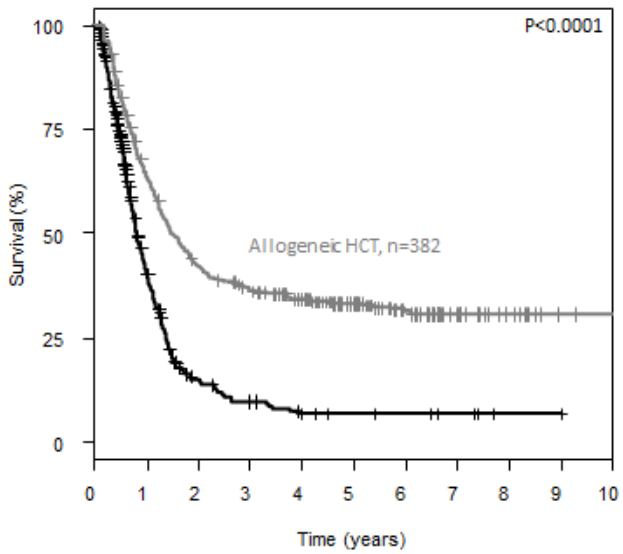


Abbildung 5: Darstellung des Einflusses der allogenen Stammzelltransplantation auf das Überleben der Patienten mit primär refraktärer akuter myeloischer Leukämie anhand der Simon-Makuch-Kurve; n= Fallzahl; Allogeneic HCT (graue Kurve)= Gruppe der allogen transplantierten Patienten; Gruppe der nicht transplantierten Patienten (schwarze Kurve)

Die anschließende Analyse konzentrierte sich auf den Remissionsstatus, der vor allogenen Stammzelltransplantation erreicht wurde. Vor der allogenen Stammzelltransplantation befanden sich 156 Patienten in einem therapierefraktären Zustand, 186 in erster CR/CRi, erster PR oder zweiter CR/Cri, 40 Patienten haben eine direkte allogene Blutstammzelltransplantation erhalten.

Allogen transplantierte Patienten in erster CR/CRi, erster PR oder zweiter CR/CRi hatten eine signifikant bessere Überlebensrate (48% nach 5 Jahren; 95% -CI, 42-57%) im Vergleich zu Patienten, die entweder direkt (29% bei 5-Jahren, 95% -CI, 17-46%) oder mit einer refraktären Erkrankung (25% nach 5 Jahren, 95% -CI, 19-34%) transplantiert wurden (Abbildung 6; p <0,0001), wobei der Unterschied zwischen den beiden letztgenannten Gruppen nicht signifikant war (p = 0,34).

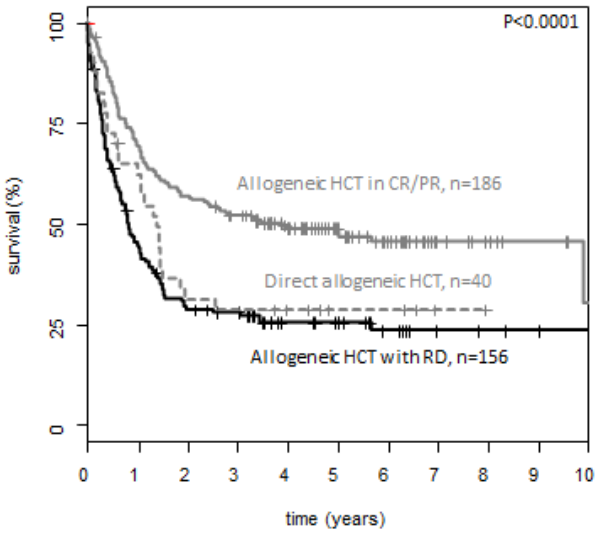


Abbildung 6: Darstellung des Einflusses der allogenen Stammzelltransplantation auf die Salvagetherapiegruppen mittels der Kaplan-Meier-Kurve; n= Fallzahl;
Allogeneic HCT in CR/PR (graue durchgezogene Linie)= allogene Stammzelltransplantation in kompletter oder partieller Remmission; Allogeneic HCT with RD (schwarze durchgezogene Linie)= allogene Stammzelltransplantation bei refraktärer Erkrankung; Direct allogeneic HCT (grau gestrichelte Linie)= direkte allogene Stammzelltransplantation

.

3.5 Analyse der Zielgröße Gesamtüberleben der intensiv behandelten Patienten

Abschließend wurde zur Ermittlung von prognostischen Faktoren eine Andersen-Gill Regressionsanalyse inklusiv der allogenen Blutstammzelltransplantation als zeitabhängiger Kovariablen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Behandlung mit einer allogenen Blutstammzelltransplantation (HazardRatio, 0,57; p<0,0001), die Behandlung „HIDAC-Fludarabin“ (HazardRatio, 0,56; p<0,0004) und die Behandlung „GO-A-HAM“ (HazardRatio, 0,73; p<0,04) das Risiko zu versterben signifikant reduzierte. Ungünstige Faktoren für das Gesamtüberleben waren hohe Leukozytenzahl (HR für 1 $\log_{10}$ Differenz, 1,40; p=0,0001), ungünstige Zytogenetik (HazardRatio, 2,01; p = 0,0001), *FLT3*-ITD (HazardRatio, 1,45; p = 0,004), und höheres Alter (HazardRatio Differenz von 10 Jahren, 1,24; p <0,0001) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Darstellung von Prognoseparametern mit dem Andersen-Gill-Regressionsmodell unter Einbezug der allogenen Blutstammzelltransplantation als zeitabhängige Kovariable für den Endpunkt „Gesamtüberleben“. Hazard Ratio > 1 entspricht einer höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben, Hazard Ratio < 1 eintspricht einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit zu versterben

Parameter		**HazardRatio**	**95%-CI****	**p-Wert**
Salvagetherapien	GO-A-HAM*	0,73	0,56-0,94	0,04
	HIDAC*-Fludarabin	0,56	0,41-0,78	0,0004
Allogene Stammzelltransplantation		0,57	0,46-0,71	0,0001
Log10 WBC (weisse Blutkörperchen)		1,40	1,23-1,59	0,0001
***FLT3*-ITD**		1,45	1,15-1,83	0,004
ungünstige Zytogenetik		2,01	1,67-2,42	0,0001
Alter (Differenz von 10 Jahren)		1,24	1,15-1,39	0,0001

*) HIDAC= Hochdosierte Cyarabin-basierte Therapie, GO-A-HAM= hoch-dosiertes Cytarabin, Mitoxantone, all-trans Retinolsäure mit Gemtuzumab Ozogamicin

**) CI: Konfidenzintervall

4 DISKUSSION

Die primäre Chemotherapierefraktärität auf die Induktionstherapie ist ein sehr ungünstiger prognostischer Faktor für das Überleben von AML-Patienten. [50,85,126,143,149] Der Anteil der primär refraktären AML variiert je nach Auswertung zwischen 10% und 40%, [40,97,105,115,143,150] wobei das Ansprechen auf eine Salvagetherapie zu einer Verbesserung des Überlebens dieser Patienten führt. Randomisierte Studien zur Evaluation der Wirksamkeit (CR/PR) von verschiedenen Salvagetherapien sind in dieser Behandlunssituation sehr selten, die meisten Berichte beinhalten Phase II Studien und retrospektive Analysen.

In der vorliegenden Untersuchung analysierten wir Daten von Patienten mit primär refraktärer AML, die zwischen 1993 und 2009 in einer der fünf prospektiven, randomisierten Behandlungsstudien der AMLSG; (AMLHD93, AMLHD98A, AMLHD98B, AMLSG 06-04, und AMLSG 07-04' eingeschlossen worden waren. Die Definition von refraktärer Erkrankung in den fünf Behandlungsstudien für neu diagnostizierte AML war in allen Studien einheitlich; nämlich kein CR, CRi oder PR nach dem ersten Induktionszyklus „7+3"-Induktionstherapie mit Standard Cytarabindosis. Im Rahmen dieser Studien wurden verschiedene Salvagetherapien wie HAM, S-HAM, A-HAM und GO-A-HAM evaluiert. Darüber hinaus wurden andere Salvage-Therapien, die außerhalb der Studienprotokolle gegeben wurden sind, dokumentiert und ausgewertet.

Die verschiedenen Salvage-Therapien wurden in zeitlich aufeinanderfolgenden Studien als Kohortenstudien durchgeführt. Sie wurden gemäß tatsächlich angewandten Salvagetherapien in Art einer „as-treated-Analyse" betrachtet. Wir führten hier explorative Univariate und Multivariate Analysen für die Unterscheidung der initialen Charakteristika. der Patienten.

Trotz fehlender Randomisierung zeigen diese Ergebnisse eine hohe Evidenz hinsichtlich der Effektivität bestimmter Salvagetherapien. Dieses begründet sich durch die gleiche Definition der Refraktärität auf der ersten Induktionstherapie „7+3-Therapie" in allen Studien und die gleichen Einschluss- und Ausschlusskriterien in allen Studien.

4.1 Definition der primär refraktären AML, Einigkeit oder kontroverse Diskussion

Die Kriterien für die Definition der primär refraktären AML sind abhängig vom Zeitpunkt der Evaluation und der Dosisintensität der ersten Induktionstherapie. In der Regel erfolge die Induktionstherapie nach dem sogenannten „7+3“-Protokoll.
Die Definition der primär refraktären AML ist in der Literatur heterogen. Die Medical Research Council (MRC) unterscheidet sogar zwischen „Resistent und Refractory“ Patienten. Refraktäre Patienten sind solche, die nie eine erste CR nach zwei oder mehr Induktionszyklen-Chemotherapie erreichen. Eine resistente Erkrankung liegt vor, wenn mehr als 15% Blasten im Knochenmark noch nach der Induktionschemotherapie vorhanden sind. [99] Die German AML-Cooperative Group (AMLCG) definierte die primär refraktäre AML an Tag 16 mit signifikanter Persistenz an myeloischen Blasten. [85] Dabei hatte die Persistenz von Blasten an Tag 16 einen signifikant negativen Einfluss auf alle Überlebensendpunkte. In den AMLSG-Studien erfolgte die Evaluation zwischen Tag 21 und 35. Die primäre Refraktärität der AML wurde durch den Knochenmarksinfiltrationsgrad der leukämischen Blasten definiert. Eine primäre Refraktärität der AML lag dann vor, wenn der Blastenanteil im Knochenmark nach der Induktionstherapie über 25% der kernhaltigen Zellen lag und der Knochenmarksinfiltrationsgrad bei Diagnosestellung über 50% betrug oder eine weniger als 50%-ige Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark bei einem primären Knochenmarksinfiltrationsgrad unter 50% erzielt wurde.

Die mikroskopische Knochenmarksmorphologie ist die Basis zur Beurteilung des Blastenanteils im Knochenmark und gibt damit Aussage über das Ansprechen auf die erste Induktionschemotherapie. Die Sensitivität dieser diagnostischen Methode ist jedoch eingeschränkt und stark vom Untersucher und dessen Erfahrung abhängig. Unter Berücksichtigung neu gewonnener biologischer und molekularer Kenntnisse bei der AML scheint die Beurteilung des Ansprechens mithilfe der Morphologie nicht mehr dem neusten Stand der Forschung und Technik zu entsprechen.

Neue Methoden wie die 10-Farben-Durchflusszytometrie, die Polymerasekettenreaktion oder Gesamtgeneomische Sequenziermethoden

scheinen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Induktionstherapie deutlich überlegen. Die 10-Farbenphänotypiseirung kann eine gute Alternative dafür sein. Sie ist schnell, ubiquitär verfügbar und gibt weitere Information über die gesamte Hämatopoese. [84]

4.2 Auswirkung der Salvagetherapien auf das Ansprechen und Gesamtüberleben

Die wichtigste Säule der Salvagechemotherapien bei primär refraktärer AML ist das hochdosierte Cytarabin (HiDAC) [10,12] Durch Hinzugabe weiterer Substanzen wie Fludarabin [32,56,76,107], GO [3,6,22,25,39,74] oder ATRA u.a kann das Ansprechen deutlich verbesset werden. Durch die intensive Salvagetherapie (HiDAC-basiert) bei primär refraktären AML-Patienten wurde in unserer Studie ein Ansprechen von 37% erreicht. Die höchste Ansprechrate wurde bei Patienten, die entweder mit GO-A-HAM [72] oder fludarabinhaltige Therapiekombinationen behandelt wurden, erreicht. [32,61,76,107] Neben der hohen Wirksamkeit von Fludarabin bei der refraktären AML verbessert Fludarabin in der Kombination FLAG-IDA die Prognose der Patienten in der Erstlinientherapie. [28] Die CR-Rate wurde durch zwei Zyklen FLAG-IDA nicht wesentlich erhöht. Allerdings hatten CR-Patienten nach dem ersten Zyklus FLAG-IDA ein signifikant niedrigeres Risiko für ein Rezidiv. [28] Im Gegensatz dazu konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie der Polish Adult Leukemia Group (PALG) die Kombination von Fludarabin mit der Standardinduktionstherapie keine Verbesserung der klinischen Endpunkte gezeigt werden, während die Zugabe von Cladribin zur Standardinduktionstherapie mit einem deutlichen Anstieg der CR-Rate und das Gesamtüberleben vergesellschaftet war. [119,152]

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von Fuldarabin in Kombination mit HiDAC eine effektive Salvagetherapie darstellt. Hier zeigt sich sowohl eine Verbesserung der Gesamtansprechrate (OR 3,10; p <0,0001) als auch einen Überlebensvorteil (HR 0,56; p = 0,0004) in den multivariaten Analysen.

Noch effektiver war die Kombinationstherapie nach dem GO-A-HAM Schema mit einem Gesamtansprechen von 61% (OR 3,24; p <0,0001) und auch

einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,73; p = 0,04) in der multivariaten Analyse. Die Hinzugabe von ATRA zu HAM zeigte in unseren Händen eine erhebliche Verbesserung der gesamten Ansprechrate (OR 2,05; p = 0,0004). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den anderen bisher publizierten Daten, die diesen Vorteil nicht bestätigen konnten. [105] Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien bezieht sich auf die ATRA-Dosis und den Verabreichungszeitpunkt. [125] Die Zugabe von GO in einer Dosierung von 3 mg/m² an Tag 1 zu der Salvagetherapie A-HAM wurde von den Patienten gut vertragen. Insbesondere zeigte sich keine Erhöhung an sinusiodalem Obstruktionssyndrom nach allogener Stammzelltransplantation. GO-A-HAM war mit einer deutlich höheren CR-Rate nach Salvagetherapie vergesellschaftet. Diese Daten belegen, dass GO innerhalb des GO-A-HAM -Protokolls bei der primär refraktären AML nicht nur durch Verbesserung der CR-Raten, sondern auch durch Verbesserung des Gesamtüberlebens deutlich wirksam ist.

4.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die Wertigkeit der allogenen Stammzelltransplantation als direkte Therapieoption oder nach Salvagtherapie im Hinblick auf das Ansprechen und das Gesamtleben wird im Folgenden kritisch diskutiert. Insgesamt wurden 53% aller intensiv behandelten Patienten in unserer Studie allogen transplantiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation betrug 33%. Im Vergleich dazu liegt das 5-Jahres-Überleben der nicht transplantierten Patienten nur bei 7% (Abbildung 5). Mehr als die Hälfte der allogen transplantierten Patienten hatte eine CR/CRi oder eine PR vor der Transplantation erreicht. In Übereinstimmung mit früheren Publikationen haben diese Patienten ein signifikant besseres Überleben (48% nach fünf Jahren) im Vergleich zu denen mit refraktärer Erkrankung (25% nach fünf Jahren). Das unterstreicht deutlich die Wertigkeit einer effektiven Salvagetherapie

In unserer Studie erhielten 40 Patienten eine direkte allogene Stammzelltransplantation ohne vorherige Salvagetherapie. Obwohl diese Strategie zu einer hohen CR-Rate (77,5%) führte, war das Überleben dieser Patienten deutlich schlechter als bei den Patienten, die in CR/CRi transplantiert wurden. Viel

mehr zeigten diese Patienten ein ähnliches Überleben wie die Patienten, die eine refraktäre Erkrankung vor der Transplantation hatten. Das Gesamtüberleben lag bei 25% nach fünf Jahren (Abbildung 6). Schmidt et al [132] berichteten über die primäre allogene Stammzelltransplantation bei refraktärer AML nach Konditionierung mit dem FLAMSA-Protokoll. Hier wurden vergleichbare Daten mit einer 4-Jahres-Überlebensrate von 32% erhoben. Daraus folgernd suggerieren diese Daten, dass eine intensive Salvagetherapie vor allogenen Stammzelltransplantation die sinnvollste Option für diese Patienten ist, weil durch Erreichen einer CR die Prognose signifikant verbessert werden kann.

4.4 Prognosefaktoren

In dieser Auswertung wurden klinisch etablierte Variablen auf ihren Einfluss auf die Zielgrößen Ansprechen und Gesamtüberleben getestet. Dabei wurden die Variablen Alter, Geschlecht, zytogenetische Risikogruppe, molekulargenetische Marker, Logarithmus des Leukozytenwertes bei Diagnose zur Basis 10 und LDH u.a. geprüft. In den logistischen Regressionsmodellen wurden ungünstige Prognosefaktoren für das Ansprechen auf Salvagetherapie, wie höheres Alter, ungünstige Zytogenetik und hohe Leukozytenzahl, identifiziert. Interessanterweise wurde *FLT3*-ITD nicht als ein ungünstiger prognostischer Marker für das Ansprechen auf Salvagetherapie in dem logistischen Regressionsmodell ermittelt. Dagegen konnte FLT3-ITD im Andersen Gill Modell als ungünstiger Prognosefaktor für das Überleben mit einer hohen Rezidivwahrscheinlichkeit auch nach allogener Stammzelltransplantation identifiziert werden.
Der Stellenwert der FLT3-Inhibitoren nach einer Chemotherapie und als Erhaltungstherapie nach allogener Stammzelltransplantation in der Reduktion des Rezidivrisikos ist derzeit Gegenstand der Forschung (NCT02298166).

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse, dass die Salvagetherapie mit GO-A-HAM oder Fudarabin-haltigen-Protokollen bei Patienten mit primär refraktärer AML mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des

Ansprechens und auch mit einem günstigen Gesamtüberleben vergesellschaftet sind.

Die allogene Stammzelltransplantation ist mit einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert und somit die Therapiestrategie der Wahl. Des Weiteren ist die allogene Stammzelltransplantation nach einer Salvagetherapie der direkten allogenen Stammzelltransplantation vorzuziehen, insbesondere bei Fehlen ungünstiger Prognosefaktoren

4.6 Ausblick

In der untersuchten Studiengeneration waren die Behandlungskonzepte zunächst risikoadaptiert. Durch die Identifikation von neuen genetischen und molekulargenetischen Prognosemarkern folgten dann die genotypisch adaptierten Therapiekonzepte. Trotz dieses Fortschritts liegt der Anteil primär refraktärer AML-Patienten weiterhin hoch. Zwar konnten effektive Therapiestrategien herausgearbeitet werden, jedoch lag selbst nach einer allogenen Transplantation das Überleben nach fünf Jahren nur bei 33%; bei Patienten ohne Möglichkeit einer allogenen Transplantation betrug das Überleben nur 7%. Diese Zahlen zeigen klar, dass speziell in dieser Patientguppe ein hoher medizinischer Bedarf an effektiveren Therapiemöglichkeiten im Sinne der personalisierten Medizin mit „targeted therapy und „small molecules“ vorliegt.

Neben den therapeutischen Herausforderungen sind moderne diagnostische Methoden dringend notwendig mit ausgefeilteren Definitionen der primären Refraktärität. Hier ist unter anderem die mehrfarbige Durchflusszytometrie zu nennen.

Darüber hinaus wird die Entwicklung und Standardisierung der allogenen Stammzelltransplantation zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose dieser Patienten führen, insbesondere im Zusammenhang mit den Konditionierungsprotokollen, Immuntherapie post Transplantation und Erhaltungstherapie mit „targeted therapy oder „small molecule drugs“.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die primäre Refraktärität einer akuten myeloischen Leukämie (AML) auf die erste Induktionstherapie ist ein sehr ungünstiger prognostischer Faktor. Sie ist gekennzeichnet durch hohe Rezidivraten, hohe therapieassoziierte Mortalität und sehr schlechte Überlebensraten. Konventionelle Chemotherapie bietet für diese Patienten kaum Chance auf Heilung. Die allogene Stammzelltransplantation ist in dieser Situation eine kurative Therapieoption. Allerdings ist selbst nach einer allogener Stammzelltransplantation die Prognose ungünstig. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass nur eine Minderheit der Patienten eine komplette oder partielle Remission nach einer Salvage-Therapie vor der Transplantation erreicht. Folglich bieten effektive Salvage-Therapien bei primär refraktären Patienten unmittelbar vor einer Stammzelltransplantation das Potential, die Prognose deutlich zu verbessern.

Ziel der Arbeit ist die Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Salvage-Therapien, sowie des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation als direkte Salvage-Therapie oder Konsolidierungstherapie nach Salvage-Chemotherapie bei primär refraktärer AML in einer großen Patienten-Kohorte aus den Studien der Deutsch-Österreichischen AML-Studiengruppe.

Insgesamt wurden 3324 Patienten (Alter 18-60 Jahre, n = 2377; Alter> 60 Jahre, n =947) zwischen 1993 und 2009 in fünf prospektiven Therapiestudien der AMLSG behandelt. Nach der ersten Induktionstherapie mit Idarubicin, Cytarabin und Etoposid (ICE) hatten 845 Patienten (25,4%) eine primäre refraktäre AML (im Alter von 18-60 Jahren, 21%, Alter> 60 Jahre, 36%). Die Salvage-Therapien einschließlich der allogenen Stammzelltransplantation wurden „as treated“ dokumentiert. 124 Patienten wurden palliativ behandelt und 721 Patienten erhielten eine intensive Salvage-Therapie. Die folgenden Salvage-Schemata wurden verwendet: „7 + 3“ (n = 59), Hoddosiertes Cytarabin in der Mehrheit der Patienten in Kombination mit Mitoxantron (n=529), in Kombination mit All-Trans-Retinolsäure (n = 355), und mit Gemtuzumab-ozogamicin (n = 129) oder mit Fludarabin innerhalb des FLA-(G) -Schemas +/- Idarubicine oder Mitoxantron (n = 73); andere intensive Therapien (n = 67), und experimentelle Behandlung (n = 26).

Von den 721 intensiv behandelten Patienten einschließlich der 40 direkt transplantierten Patienten wurden 382 (53%) allogen transplantiert.

Von den 721 intensiv behandelten Patienten erreichten 37% eine komplette Remission und 9% eine partielle Remission, was zu einer Gesamt-Ansprechrate von 46% führte (Alter 18-60 Jahren, 56%; Alter> 60 Jahre, 22%). Das multivariable Regressionsmodell zeigt, dass die Salvagetherapien mit „A-HAM“ (*Odds Ratio (OR)*, 2,05; p = 0,0004), „GO-A-HAM“ (OR, 3,24; p <0,0001) und „HIDAC-Fludarabin“ (OR, 3,10; p <0,0001) das Gesamtansprechen signifikant begünstigten, während höheres Alter (OR für eine Differenz von 10 Jahren, 0,65; p <0,0001), Hochrisiko-Zytogenetik (OR, 0,53; p = 0,0009) und höhere Leukozytenzahl (OR für eine Differenz von 1x$\log_{10}$, 0,71; p = 0,004) das Gesamtansprechen signifikant reduzierten

Ein erweitertes Cox-Regression Modell (Andersen-Gill) mit dem Endpunkt Gesamtüberleben und der allogenen Stammzelltransplantation als zeitabhängige Kovariable ergab, dass die Behandlung mit einer allogenen Blutstammzelltransplantation (Hazard Ratio (HR), 0,57; p<0,0001), die Behandlung „HIDAC-Fludarabin“ (HR, 0,56; p<0,0004) und die Behandlung „GO-A-HAM“ (HR, 0,73; p<0,04) das Risiko zu versterben signifikant reduzierte. Ungünstige Faktoren für das Gesamtüberleben waren hohe Leukozytenzahl (HR für 1 $\log_{10}$ Differenz, 1,40; p=0,0001), ungünstige Zytogenetik (HR, 2,01; p = 0,0001), *FLT3*-ITD (HR, 1,45; p = 0,004), und höheres Alter (HR Differenz von 10 Jahren, 1,24; p <0,0001).

Das Gesamtüberleben betrug bei Patienten vier Jahre nach einer allogenen Stammzelltransplantation 34% (95%-Konfidenzintervall, 29-40%) und deutlich günstiger im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten mit 8% (95%-Konfidenzintervall, 2-13%, p <0,0001).

Die Salvage-Therapien GO-A-HAM und Fludarabin-haltigen-Protokolle bei Patienten mit primär refraktärer AML sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vergesellschaftet, das Ansprechen und das Gesamtüberleben nach anschließender allogener Stammzelltransplantation zu verbessern.

Die allogene Stammzelltransplantation ist mit einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert und somit die Therapiestrategie der Wahl in diesem Patientenkollktiv.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krahl R, Cross M, Hoppe G, Niederwieser D. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma*. 53: 110-117 (2012).

2. Aldoss I, Ji L, Haider M, Pullarkat V. The Combination of Fludarabine, Cytarabine and Etoposide Is an Active and Well-Tolerated Regimen in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol*. 131: 202-207 (2013).

3. Alvarado Y, Tsimberidou A, Kantarjian H, Cortes J, Garcia-Manero G, Faderl S, Thomas D, Estey E, Giles FJ. Pilot study of Mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 51: 87-90 (2003).

4. Andersen P GRD. Cox's regression model for counting processes: A large sample study. *Ann Stat*. 1100-1120 (1982).

5. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, Frassoni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. 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*. 19: 2304-2312 (2005).

6. Apostolidou E, Cortes J, Tsimberidou A, Estey E, Kantarjian H, Giles FJ. Pilot study of gemtuzumab ozogamicin, liposomal daunorubicin, cytarabine and cyclosporine regimen in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Leuk Res*. 27: 887-891 (2003).

7. Arber B, Brunning R, Le Beau M, Falini B., Brunning R.D., Vardiman J.W., Porwit A., Thiele J., Bloomfield C.D. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Wardiman J.W., ed. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC 110-123 (2008).

8. Armistead PM, Lima M de, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, Giralt S, Ravandi F, Kantarjian H, Champlin R, Estey E. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 15: 1431-1438 (2009).

9. Au WY, Lie AK, Lee CK, Liang R, Kwong YL. Donor lymphocyte infusion induced molecular remission in relapse of acute myeloid leukaemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 23: 1201-1203 (1999).

10. Bahng H, Lee JH, Ahn JH, Lee JS, Kim SH, Kim WK, Lee KH. Combination chemotherapy utilizing continuous infusion of intermediate-dose cytarabine for refractory or recurrent acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 25: 213-216 (2001).

11. Bassan R, Lerede T, Buelli M, Borleri G, Bellavita P, Rambaldi A, Barbui T. A new combination of carboplatin, high-dose cytarabine and cross-over mitoxantrone or idarubicin for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 83: 422-427 (1998).

12. Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, Petersdorf SH, Storer B, Pierce S, Shan J, Hendrie PC, Pagel JM, Shustov AR, Stirewalt DL, Faderl S, Harrington E, Estey EH. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 155: 182-189 (2011).

13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 33: 451-458 (1976).

14. Beran M, Kantarjian HM. Topotecan (hycamptin) and topotecan-containing regimens in the treatment of hematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci*. 922: 247-259 (2000).

15. Bernal T, Moncada-Pazos A, Soria-Valles C, Gutierrez-Fernandez A. Effects of azacitidine on matrix metalloproteinase-9 in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Exp Hematol*. 41: 172-179 (2013).

16. Bezwoda W, Seymour L, Ruff P. Combined Cytosine-arabinoside plus interferon-alpha 2. Clinical-studies in leukemia and lymphoma. *Int J Oncol*. 2: 469-472 (1993).

17. Blau O. Bone marrow stromal cells in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Front Biosci (Landmark Ed)*. :171-180 (2014).

18. Blum W, Klisovic RB, Becker H, Yang X, Rozewski DM, Phelps MA, Garzon R, Walker A, Chandler JC, Whitman SP, Curfman J, Liu S, Schaaf L, Mickle J, Kefauver C, Devine SM, Grever MR, Marcucci G, Byrd JC. Dose escalation of lenalidomide in relapsed or refractory acute leukemias. *J Clin Oncol*. 28: 4919-4925 (2010).

19. Borthakur G, Huang X, Kantarjian H, Faderl S, Ravandi F, Ferrajoli A, Torma R, Morris G, Berry D, Issa J-P. Report of a phase ½ study of a combination of azacitidine and cytarabine in acute myelogenous leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 51: 73-78 (2010).

20. Bradbury DA, Aldington S, Zhu YM, Russell NH. Down-regulation of bcl-2 in AML blasts by all-trans retinoic acid and its relationship to CD34 antigen expression. *Br J Haematol*. 94: 671-675 (1996).

21. Brandwein JM, Hedley DW, Chow S, Schimmer AD, Yee, K W L, Schuh AC, Gupta V, Xu W, Kamel-Reid S, Minden MD. A phase I/II study of imatinib plus reinduction therapy for c-kit-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia: inhibition of Akt activation correlates with complete response. *Leukemia*. 25: 945-952 (2011).

22. Brethon B, Auvrignon A, Galambrun C, Yakouben K, Leblanc T, Bertrand Y, Leverger G, Baruchel A. Efficacy and tolerability of gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33 monoclonal antibody, CMA-676, Mylotarg) in children with relapsed/refractory myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 6: 172 (2006).

23. Buchholz S, Dammann E, Stadler M, Krauter J, Beutel G, Trummer A, Eder M, Ganser A. Cytoreductive treatment with clofarabine/ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol*. 88 :52-60 (2012).

24. Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Döhner K, Krahl R, Krauter J, Heil G, Krug U, Sauerland MC, Heinecke A, Späth D, Kramer M, Scholl S, Berdel WE, Hiddemann W, Hoelzer D, Hehlmann R, Hasford J, Hoffmann VS, Döhner H, Ehninger G, Ganser A, Niederwieser DW, Pfirrmann M. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm—combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol*. 30: 3604-3610 (2012).

25. Buckwalter M, Dowell JA, Korth-Bradley J, Gorovits B, Mayer PR. Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin as a single-agent treatment of pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Pharmacol*. 44: 873-880 (2004).

26. Burnett AK, Hills RK, Green C, Jenkinson S, Koo K, Patel Y, Guy C, Gilkes A, Milligan DW, Goldstone AH, Prentice AG, Wheatley K, Linch DC, Gale RE. The impact on outcome of the addition of all-trans retinoic acid to intensive chemotherapy in younger patients with nonacute promyelocytic acute myeloid leukemia: overall results and results in genotypic subgroups defined by mutations in NPM1, FLT3, and CEBPA. *Blood*. 115: 948-956 (2010).

27. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. :1-6 (2012).

28. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, Gibson BES, Wheatley K, Milligan D. Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. *J Clin Oncol*. 31: 3360-3368 (2013).

29. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, McMullin M-F, Cahalin P, Dennis M, Friis L, Thomas IF, Milligan D, Clark RE. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: Results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 125: 3878-3885 (2015).

30. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru, Prasad R K, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. 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*.100: 4325-4336 (2002).

31. Byrne JL, Dasgupta E, Pallis M, Turzanski J, Forman K, Mitchell D, Haynes AP, Russell NH. Early allogeneic transplantation for refractory or relapsed acute leukaemia following remission induction with FLAG. *Leukemia*.13: 786-791 (1999).

32. Camera A, Rinaldi CR, Palmieri S, Cantore N, Mele G, Mettivier V, Miraglia E, Mastrullo L, Grimaldi F, Luciano L, Guerriero A, Rotoli B, Ferrara F. Sequential continuous infusion of fludarabine and cytarabine associated with liposomal daunorubicin (DaunoXome) (FLAD) in primary refractory or relapsed adult acute myeloid leukemia patients. *Ann Hematol*. 88: 151-158 (2009).

33. Cardenas-Turanzas M, Ravandi-Kashani F, Cortes JE, Jabbour E, Faderl S, Pierce SA, Kantarjian H. Expectations of serious adverse events at the end of life of patients with acute myeloid leukemia who receive salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 13: 579-583 (2013).

34. Carter BZ, Mak DH, Morris SJ, Borthakur G, Estey E, Byrd AL, Konopleva M, Kantarjian H, Andreeff M. XIAP antisense oligonucleotide (AEG35156) achieves target knockdown and induces apoptosis preferentially in CD34+38- cells in a phase 1/2 study of patients with relapsed/refractory AML. *Apoptosis*. 16: 67-74 (2011).

35. Chandran P, Kavalakatt A, Malarvizhi GL, Vasanthakumari, Divya Rani Vikraman Nair, Retnakumari AP, Sidharthan N, Pavithran K, Nair S, Koyakutty M. Epigenetics targeted protein-vorinostat nanomedicine inducing apoptosis in heterogeneous population of primary acute myeloid leukemia cells including refractory and relapsed cases. *Nanomedicine*.10: 721-732 (2014).

36. Chen Y, Kantarjian H, Estrov Z, Faderl S, Ravandi F, Rey K, Cortes J, Borthakur G. A phase II study of lenalidomide alone in relapsed/refractory acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5 abnormalities. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.12: 341-344 (2012).

37. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. 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*. 21: 4642-4649 (2003).

38. Chevallier P, Hunault-Berger M, Larosa F, Dauriac C, Garand R, Harousseau J-L. A phase II trial of high-dose imatinib mesylate for relapsed or refractory c-kit positive and Bcr-Abl negative acute myeloid leukaemia: the AFR-15 trial. *Leuk Res*. 33: 1124-1126 (2009).

39. Chevallier P, Prebet T, Pigneux A, Hunault M, Delaunay J, Perry F, Lode L, Richebourg S, Blanchet O, Vey N, Ifrah N, Milpied N, Blaise D, Harousseau J-L, Mohty M. Influence of NPM1 and FLT3-ITD status on outcome in relapsed/refractory AML patients receiving salvage therapy including gemtuzumab ozogamicin. *Leukemia*. 24: 467-469 (2010).

40. Chevallier P, Labopin M, Turlure P, Prebet T, Pigneux A, Hunault M, Filanovsky K, Cornillet-Lefebvre P, Luquet I, Lode L, Richebourg S, Blanchet O, Gachard N, Vey N, Ifrah N, Milpied N, Harousseau J-L, Bene M-C, Mohty M, Delaunay J. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogeneous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia*. 25: 939-944 (2011).

41. Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol*. 133: 92-100 (2010).

42. Claxton DF, Ehmann C, Rybka W. Control of advanced and refractory acute myelogenous leukaemia with sirolimus-based non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 130: 256-264 (2005).

43. Conticello C, Adamo L, Vicari L, Giuffrida R, Iannolo G, Anastasi G, Caruso L, Moschetti G, Cupri A, Palumbo GA, Gulisano M, Maria R de, Giustolisi R, Di Raimondo F. Antitumor activity of bortezomib alone and in combination with TRAIL in human acute myeloid leukemia. *Acta Haematol*.120: 19-30 (2008).

44. Cortes J, Estey E, Beran M, O'Brien S, Giles F, Koller C, Keating M, Kantarjian H. Cyclophosphamide, ara-C and topotecan (CAT) for patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 36: 479-484 (2000).

45. Cortes J, Estey E, O'Brien S, Giles F, Shen Y, Koller C, Beran M, Thomas D, Keating M, Kantarjian H. High-dose liposomal daunorubicin and high-dose cytarabine combination in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 92: 7-14 (2001).

46. Cortes J, Tsimberidou AM, Alvarez R, Thomas D, Beran M, Kantarjian H, Estey E, Giles FJ. Mylotarg combined with topotecan and cytarabine in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 50: 497-500 (2002).

47. Cortes J, Kantarjian H, Ball ED, Dipersio J, Kolitz JE, Fernandez HF, Goodman M, Borthakur G, Baer MR, Wetzler M. Phase 2 randomized study of p53 antisense oligonucleotide (cenersen) plus idarubicin with or without cytarabine in refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer*. 118: 418-427 (2012).

48. Cortes J, Feldman E, Yee K, Rizzieri D, Advani AS, Charman A, Spruyt R, Toal M, Kantarjian H. Two dosing regimens of tosedostat in elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (OPAL): a randomised open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 14: 354-362 (2013).

49. Crump M, Hedley D, Kamel-Reid S, Leber B, Wells R, Brandwein J, Buckstein R, Kassis J, Minden M, Matthews J, Robinson S, Turner R, McIntosh L, Eisenhauer E, Seymour L. A randomized phase I clinical and biologic study of two schedules of sorafenib in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: a NCIC (National Cancer Institute of Canada) Clinical Trials Group Study. *Leuk Lymphoma*. 51: 252-260 (2010).

50. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 115: 453-474 (2010).

51. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 373: 1136-1152 (2015).

52. Duval M, Klein JP, He W, Cahn J-Y, Cairo M, Camitta BM, Kamble R, Copelan E, Lima M de, Gupta V, Keating A, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, Rizzieri DA, Schiller G, Schultz KR, Tallman MS, Weisdorf D. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 28: 3730-3738 (2010).

53. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, Klimm B, Diehl V, Sasse S, Rothe A, Fuchs M, Böll B, Tresckow B von, Borchmann P, Engert A. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 123: 1658-1664 (2014).

54. Estey E, Plunkett W, Gandhi V, Rios MB, Kantarjian H, Keating MJ. Fludarabine and arabinosylcytosine therapy of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 9: 343-350 (1993).

55. Estey E, Plunkett W, Kantarjian H, Rios MB, Keating MJ. Treatment of relapsed or refractory AML with intermediate-dose arabinosylcytosine (ara-C): confirmation of the importance of ara-C triphosphate formation in mediating response to ara-C. *Leuk Lymphoma*. 10:115-121 (1993).

56. Estey E, Kornblau S, Pierce S, Kantarjian H, Beran M, Keating M. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia [letter]. *Blood*. 88: 756 (1996).

57. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci M-J, Arnoulet C, Coso D, Puig B, Gastaut J-A, Maraninchi D, Vey N. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 109: 1376-1383 (2007).

58. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, Schiller G, Jagasia M, Stuart R, Ganguly S, Avigan D, Craig M, Collins R, Maris M, Kovacsovics T, Goldberg S, Seiter K, Hari P, Greiner J, Vey N, Recher C, Ravandi F, Wang ES, Vasconcelles M, Huebner D, Kantarjian HM. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol*. 30: 2492-2499 (2012).

59. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, Fey M, Rayon C, Huguet F, Sotto JJ, Gardin C, Makhoul PC, Travade P, Solary E, Fegueux N, Bordessoule D, Miguel JS, Link H, Desablens B, Stamatoullas A, Deconinck E, Maloisel F, Castaigne S, Preudhomme C, Degos L. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. 94: 1192-1200 (1999).

60. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, Racevskis J, Dewald GW, Ketterling RP, Bennett JM, Rowe JM, Lazarus HM, Tallman MS. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 361: 1249-1259 (2009).

61. Fiegl M, Unterhalt M, Kern W, Braess J, Spiekermann K, Staib P, Gruneisen A, Wormann B, Schondube D, Serve H, Reichle A, Hentrich M, Schiel X, Sauerland C, Heinecke A, Rieger C, Beelen D, Berdel WE, Buchner T, Hiddemann W. Chemomodulation of sequential high-dose cytarabine by fludarabine in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: a randomized trial of the AMLCG. *Leukemia* 28:1001-7 (2014).

62. Frohling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL. Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 23: 6285-6295 (2005).

63. Gardin C, Chevret S, Pautas C, Turlure P, Raffoux E, Thomas X, Quesnel B, Revel T de, Botton S de, Gachard N, Renneville A, Boissel N, Preudhomme C, Terré C, Fenaux P, Bordessoule D, Celli-Lebras K, Castaigne S, Dombret H. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol*. 31: 321-327 (2013).

64. Garrido SM, Bryant E, Appelbaum FR. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients with 11q23 abnormalities. *Leuk Res*. 24: 481-486 (2000).

65. Giles FJ, Cortes JE, Kantarjian HM, O'Brien SM, Estey E, Beran M. A fludarabine, topotecan, and cytarabine regimen is active in patients with refractory acute myelogenous leukemia. *Leuk Res*. 28: 353-357 (2004).

66. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. : 80-97 (2004).

67. Gu L-F, Zhang W-G, Wang F-X, Cao X-M, Chen Y-X, He A-L, Liu J, Ma X-R. Low dose of homoharringtonine and cytarabine combined with granulocyte colony-stimulating factor priming on the outcome of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 137: 997-1003 (2011).

68. Hamaki T, Kami M, Kim S-W, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, Hori A, Kojima R, Sakiyama M, Imataki O, Heike Y, Tanosaki R, Masuo S, Miyakoshi S, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y. Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 33: 891-900 (2004).

69. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, Estey EH, Dombret H, Chevret S, Ifrah N, Cahn J-Y, Récher C, Chilton L, Moorman AV, Burnett AK. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 15: 986-996 (2014).

70. Ho AD, Brado B, Haas R, Hunstein W. Etoposide in acute leukemia. Past experience and future perspectives. *Cancer*. 1991;67(1 Suppl):281-284.

71. Holowiecki J, Grosicki S, Kyrcz-Krzemien S, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, Warzocha K, Seferynska I, Zdziarska B. Daunorubicin, cytarabine and fludarabine (DAF) for remission induction in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Evaluation of safety, tolerance and early outcome Polish Adult Leukemia Group (PALG) pilot study. *Ann Hematol*. 87: 361-367 (2008).

72. Hutter M-L, Schlenk RF. Gemtuzumab ozogamicin in non-acute promyelocytic acute myeloid leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 11: 1369-1380 (2011).

73. Issa J-PJ, Garcia-Manero G, Giles FJ, Mannari R, Thomas D, Faderl S, Bayar E, Lyons J, Rosenfeld CS, Cortes J, Kantarjian HM. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood*. 103: 1635-1640 (2004).

74. Jabbour E, Garcia-Manero G, Cortes J, Ravandi F, Plunkett W, Gandhi V, Faderl S, O'Brien S, Borthakur G, Kadia T, Burger J, Konopleva M, Brandt M, Huang X, Kantarjian H. Twice-daily fludarabine and cytarabine combination with or without gentuzumab ozogamicin is effective in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia, high-risk myelodysplastic syndrome, and blast- phase chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 12: 244-251 (2012).

75. Jabbour E, Daver N, Champlin R, Mathisen M, Oran B, Ciurea S, Khouri I, Cornelison AM, Ghanem H, Cardenas-Turanzas M, Popat U, Ravandi F, Giralt S, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Lima M de. Allogeneic stem cell transplantation as initial salvage for patients with acute myeloid leukemia refractory to high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Am J Hematol*. 89: 395-398 (2014).

76. Jackson G, Taylor P, Smith GM, Marcus R, Smith A, Chu P, Littlewood TJ, Duncombe A, Hutchinson M, Mehta AB, Johnson SA, Carey P, MacKie MJ, Ganly PS, Turner GE, Deane M, Schey S, Brookes J, Tollerfield SM, Wilson MP. A multicentre, open, non-comparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukaemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation. *Br J Haematol*. 112: 127-137 (2011).

77. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Hoglund M. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 113: 4179-4187 (2009).

78. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, Giles F, Faderl S, O'Brien S, Jeha S, Davis J, Shaked Z, Craig A, Keating M, Plunkett W, Freireich EJ. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood*. 102: 2379-2386 (2003).

79. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, Grever MR, Hynes HE, Kraut EH, Vial RH, Lichtin A, Nand S, Samlowski WE, Appelbaum FR. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 23: 787-794 (1999).

80. Karlic H, Herrmann H, Varga F, Thaler R, Reitermaier R, Spitzer S, Ghanim V, Blatt K, Sperr WR, Valent P, Pfeilstöcker M. The role of epigenetics in the regulation of apoptosis in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 90:1-16 (2014).

81. Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara, J L M, Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: ‘what is the best recipe?. *Bone Marrow Transplant*. 36: 565-574 (2005).

82. Kaufmann SH, Karp JE, Svingen PA, Krajewski S, Burke PJ, Gore SD, Reed JC. Elevated expression of the apoptotic regulator Mcl-1 at the time of leukemic relapse. *Blood*. 91: 991-1000 (1998).

83. Kayser S, Zucknick M, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, Lilienfeld-Toal M von, Wilhelm S, Rummel M, Germing U, Götze K, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Teleanu V, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood*. 119: 551-558 (2012).

84. Kayser S, Walter RB, Stock W, Schlenk RF. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia current status and future perspectives. *Current hematologic malignancy reports*. 10: 132-144 (2015).

85. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Loffler H, Gassmann W, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel W, Buchner T, Hiddemann W. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*. 101: 64-70 (2003).

86. Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E, Keating M. A phase I-II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for patients with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 86: 2246-2251 (1999).

87. Koontz MZ, Horning SJ, Balise R, Greenberg PL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Advani RH. Risk of Therapy-Related Secondary Leukemia in Hodgkin Lymphoma: The Stanford University Experience Over Three Generations of Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 31: 592-598 (2013).

88. Krug U, Berdel WE, Gale RP, Haferlach C, Schnittger S, Müller-Tidow C, Braess J, Spiekermann K, Staib P, Beelen D, Serve H, Schliemann C, Stelljes M, Balleisen L, Maschmeyer G, Grüneisen A, Eimermacher H, Giagounidis A, Rasche H, Hehlmann R, Lengfelder E, Thiel E, Reichle A, Aul C, Ludwig W-D, Kern W, Haferlach T, Köpcke W, Görlich D, Sauerland MC, Heinecke A, Wörmann BJ, Hiddemann W, Büchner T. Increasing intensity of therapies assigned at diagnosis does not improve survival of adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 6:1230-1236 (2016).

89. Larson SM, Campbell NP, Huo D, Artz A, Zhang Y, Gajria D, Green M, Weiner H, Daugherty C, Odenike O, Godley LA, Hyjek E, Gurbuxani S, Thirman M, Sipkins D, van Besien K, Larson RA, Stock W. High dose cytarabine and mitoxantrone: an effective induction regimen for high-risk acute myeloid leukemia (AML). *Leuk Lymphoma*. 53: 445-450 (2012).

90. Lazarus HM, Perez WS, Klein JP, Kollman C, Bate-Boyle B, Bredeson CN, Gale RP, Geller RB, Keating A, Litzow MR, Marks DI, Miller CB, Douglas Rizzo J, Spitzer TR, Weisdorf DJ, Zhang M-J, Horowitz MM. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Br J Haematol*. 132: 755-769 (2006).

91. Lee J-H, Joo Y-D, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, Lee J-L, Lee GW, Lee J-H, Park J-H, Kim D-Y, Lee W-S, Ryoo HM, Hyun MS, Kim HJ, Min YJ, Jang Y-E, Lee K-H. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 118: 3832-3841 (2011).

92. Lee Y-G, Kwon J-H, Kim I, Yoon SS, Lee J-S, Park S. Effective salvage therapy for high-risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia with cisplatin in combination with high-dose cytarabine and etoposide. *Eur J Haematol*. 92: 478-484 (2014).

93. Lehnertz B, Pabst C, Le Su, Miller M, Liu F, Yi L, Zhang R, Krosl J, Yung E, Kirschner J, Rosten P, Underhill TM, Jin J, Hébert J, Sauvageau G, Humphries RK, Rossi FM. The methyltransferase G9a regulates HoxA9-dependent transcription in AML. *Genes Dev.* 28: 317-327 (2014).

94. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, Haase D, Haferlach T, Loffler H, Staib P, Heyll A, Seifarth W, Saussele S, Fonatsch C, Gassmann W, Ludwig WD, Hochhaus A, Beelen D, Aul C, Sauerland MC, Heinecke A, Hehlmann R, Wormann B, Hiddemann W, Buchner T. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. German AML Cooperative Group. *Leukemia*. 14:1362-1370 (2000).

95. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults - biological significance and clinical use. *Br J Haematol*. 165: 17-38 (2014).

96. Lima M de, Giralt S. Allogeneic transplantation for the elderly patient with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Semin Hematol*. 43:107-117 (2006).

97. Litzow MR, Othus M, Cripe LD, Gore SD, Lazarus HM, Lee SJ, Bennett JM, Paietta EM, Dewald GW, Rowe JM, Tallman MS. Failure of three novel regimens to improve outcome for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Br J Haematol*. 148: 217-225 (2010).

98. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 341: 1051-1062 (1999).

99. Lowenberg B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 14: 65-75 (2001).

100. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Maertens J, Jongen-Lavrencic M, Lilienfeld-Toal M von, Biemond BJ, Vellenga E, van Marwijk Kooy, Marinus, Verdonck LF, Beck J, Dohner H, Gratwohl A, Pabst T, Verhoef G. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 361: 1235-1248 (2009).

101. Maegawa S, Gough S, Watanabe-Okochi N, Lu Y, Zhang N, Castoro RJ, Estecio, Marcos R H, Jelinek J, Liang S, Kitamura T, Aplan P, Issa J-PJ. Age-related epigenetic drift in the pathogenesis of MDS and AML. *Genome Res*. 24: 580-591 (2014).

102. Mantel N, Byar DP. Evaluation of Response-Time Data Involving Transient States: An Illustration Using Heart-Transplant Data. *Journal of the American Statistical Association*. 69: 81-86 (1974).

103. Mantymaa P, Guttorm T, Siitonen T, Saily M, Savolainen ER, Levonen AL, Kinnula V, Koistinen P. Cellular redox state and its relationship to the inhibition of clonal cell growth and the induction of apoptosis during all-trans retinoic acid exposure in acute myeloblastic leukemia cells. *Haematologica*. 85: 238-245 (2000).

104. Martin MG, Augustin KM, Uy GL, Welch JS, Hladnik L, Goyal S, Tiwari D, Monahan RS, Reichley RM, Cashen AF, Stockerl-Goldstein K, Westervelt P, Abboud CN, DiPersio JF, Vij R. Salvage therapy for acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without gemtuzumab ozogamicin and with concurrent or sequential G-CSF. *Am J Hematol*. 84: 733-737 (2009).

105. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig, Jenny I O, Burnett AK. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood*. 107: 4614-4622 (2006).

106. Mitelman Felix:, ed. *ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature: Recommendation of the international Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, Memphis, Tennessee, USA: October 9-13, 1994*. Karger Medical and Scientific Publishers; 1995.

107. Montillo M, Mirto S, Petti MC, Latagliata R, Magrin S, Pinto A, Zagonel V, Mele G, Tedeschi A, Ferrara F. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 58: 105-109 (1998).

108. Montillo M, Ricci F, Tedeschi A, Cafro AM, Nosari AM, Nichelatti M, Marbello L, Morra E. Twice daily fludarabine/Ara-C associated to idarubicin, G-CSF and ATRA is an effective salvage regimen in non-promyelocytic acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 33: 1072-1078 (2009).

109. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, Metzeler KH, Schwind S, Wu Y-Z, Kohlschmidt J, Pettenati MJ, Heerema NA, Block AW, Patil SR, Baer MR, Kolitz JE, Moore JO, Carroll AJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 30: 4515-4523 (2012).

110. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2010. [Homepage of National Cancer Institute], [Online] Accessed March 23, 2014; Updated October 22, 2013, http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output (2014)

111. Ofran Y, Rowe JM. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia: what is new? *Curr Opin Hematol*. 19: 89-94 (2012).

112. Oyekunle AA, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Schieder H, Renges H, Fehse N, Waschke O, Fehse B, Kabisch H, Zander AR. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant*. 37: 45-50 (2006).

113. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, Bourhis J-H, Reman O, Turlure P, Contentin N, Revel T de, Rousselot P, Preudhomme C, Bordessoule D, Fenaux P, Terré C, Michallet M, Dombret H, Chevret S, Castaigne S. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol*. 28: 808-814 (2010).

114. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood*. 83: 2780-2786 (1994).

115. Ravandi F, Cortes J, Faderl S, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Santos, Fabio P S, Shan J, Brandt M, Lima M de, Pierce S, Kantarjian H. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to 1 cycle of high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Blood*. 116: 5818 (2010).

116. Reilly JT. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis? *Br J Haematol*.128: 18-34 (2005)

117. Rein, Lindsay A M, Rizzieri DA. Clinical potential of elacytarabine in patients with acute myeloid leukemia. *Therapeutic advances in hematology*. 5: 211-220 (2014).

118. Revesz D, Chelghoum Y, Le QH, Elhamri M, Michallet M, Thomas X. Salvage by timed sequential chemotherapy in primary resistant acute myeloid leukemia: analysis of prognostic factors. *Ann Hematol*. 82: 684-690 (2003).

119. Robak T, Wrzesien-Kus A, Lech-Maranda E, Kowal M, Dmoszynska A. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 39: 121-129 (2000).

120. Sabty FA, Demeckova E, Bojtarova E, Hrubisko M, Mistrik M. Is there still a role for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia? *Neoplasma*. 60: 167-173 (2013).

121. Sandoval C, Pui CH, Bowman LC, Heaton D, Hurwitz CA, Raimondi SC, Behm FG, Head DR. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol*. 11: 1039-1045 (1993).

122. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, Leon A, Rayon C, Rivas C, Colomer D, Amutio E, Capote FJ, Milone GA, De La Serna, Javier, Roman J, Barragan E, Bergua J, Escoda L, Parody R, Negri S, Calasanz MJ, Bolufer P. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 103: 1237-1243 (2004).

123. Schemper M STL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 17: 343-346 (1996).

124. Schlenk RF, Ganser A, Doehner K. Prognostic and Predictive Effect of Molecular and Cytogenetic Aberrationsin Acute Myeloid Leukemia. In: *Educational Book ASCO* : 228-232 (2010).

125. Schlenk RF, Lübbert M, Benner A, et al. All-trans Retinoic Acid as Adjunct to Intensive Treatment in Younger Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results of the randomized AMLSG 07-04 Study. *Submitted in* Ann Hematol. 95:1931-1942 (2016).

126. Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, Fischer J, Gunzer U, Pezzutto A, Weber W, Grimminger W, Preiß J, Hensel M, Fröhling S, Döhner K, Haas R, Döhner H. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the german multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia*. 17: 1521-1528 (2003).

127. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, Fischer JT, Glasmacher A, del Valle F, Grimminger W, Götze K, Waterhouse C, Schoch R, Pralle H, Mergenthaler HG, Hensel M, Koller E, Kirchen H, Preiss J, Salwender H, Biedermann HG, Kremers S, Griesinger F, Benner A, Addamo B, Döhner K, Haas R, Döhner H. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 18: 1798-1803 (2004).

128. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, Fischer JT, Glasmacher A, del Valle F, Götze K, Nerl C, Schoch R, Pralle H, Mergenthaler HG, Hensel M, Koller E, Kirchen H, Matzdorff A, Salwender H, Biedermann HG, Kremers S, Haase D, Benner A, Döhner K, Döhner H. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia*. 20: 748-750 (2006).

129. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 358: 1909-1918 (2008).

130. Schlenk RF, Dohner K, Mack S, Stoppel M, Kiraly F, Gotze K, Hartmann F, Horst HA, Koller E, Petzer A, Grimminger W, Kobbe G, Glasmacher A, Salwender H, Kirchen H, Haase D, Kremers S, Matzdorff A, Benner A, Dohner H. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol*. 28: 4642-4648 (2010).

131. Schlenk RF, Döhner H. Genomic Applications in the Clinic: Use in Treatment Paradigm of AML. *Am Soc Hematol Educ Program.* 324-330 (2013).

132. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf SV, Scheid C, Holtick U, Greinix H, Keil F, Schneider B, Sandherr M, Bug G, Tischer J, Ledderose G, Hallek M, Hiddemann W, Kolb H-J. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 108: 1092-1099 (2006).

133. Schneidawind D, Federmann B, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bethge WA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 92: 1389-1395 (2013).

134. Simon R, Makuch RW. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: application to responder versus non-responder bias. *Statistics in medicine*. 3: 35-44 (1984).

135. Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, Chiang KY, Treleaven J, Godder K, Kulkarni S, van Rhee F, Sirohi B, Pinkerton CR, Meller S, Mehta J. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 29: 291-295 (2002).

136. Smith SM, Le Beau, Michelle M, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 102: 43-52 (2003).

137. Socialstyrelsen, The National Board of Health and Welfare Sweden. Cancer Patient Survival in Sweden - Predictions using period analysis: Cancer Incidence in Sweden 2011. [Homepage The National Board of Health and Welfare Sweden], http://www.socialstyrelsen.se/statistics/cancersurvival. Updated June 23, 2015. Accessed June 23, 2015. (2015)

138. Stoppel MT. *Wertigkeit der allogenen Stammzelltransplantation bezüglich Patienten der Hochrisikogruppe der Akuten Myeloischen Leukämie* [Med Dissertation]. Universitätsklinikum Ulm: Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin III, Ulm. (2010)

139. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Wardiman J.W., *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues Fourth Edition*, Vol. 2: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours), WHO (2008)

140. Takahashi K, Kantarjian H, Pemmaraju N, Andreeff M, Borthakur G, Faderl S, Garcia-Manero G, Pierce S, Luthra R, Cardenas-Turanzas M, Estrov Z, Ravandi F, Cortes J. Salvage therapy using FLT3 inhibitors may improve long-term outcome of relapsed or refractory AML in patients with FLT3-ITD. *Br J Haematol*. 161: 659-666 (2013).

141. Tassara M, Dohner K, Brossart P, Held G, Gotze K, Horst H-A, Ringhoffer M, Kohne C-H, Kremers S, Raghavachar A, Wulf G, Kirchen H, Nachbaur D, Derigs HG, Wattad M, Koller E, Brugger W, Matzdorff A, Greil R, Heil G, Paschka P, Gaidzik VI, Gottlicher M, Dohner H, Schlenk RF. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients. *Blood*. 123: 4027-4036 (2014).

142. Thol F, Schlenk RF. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited. *Expert Opin Biol Ther*. 14: 1185-1195 (2014).

143. Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 126: 319-327 (2015).

144. Thomas DA, Estey E, Giles FJ, Faderl S, Cortes J, Keating M, O'Brien S, Albitar M, Kantarjian H. Single agent thalidomide in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 123: 436-441 (2003).

145. Tischer J, Stemmler HJ, Engel N, Hubmann M, Fritsch S, Prevalsek D, Schulz C, Zoellner AK, Bucklein V, Hill W, Ledderose G, Hausmann A. Feasibility of clofarabine cytoreduction followed by haploidentical

hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory advanced acute leukemia. *Ann Hematol*. 92: 1379-1388 (2013).

146. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 100: 2292-2302 (2002).

147. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau, Michelle M, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 114: 937-951 (2009).

148. Weisdorf D, Zhang M-J, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD, Eapen M. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 18: 1727-1733 (2012).

149. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, Rees, John K. H., Stevens RF, Walker H. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. *Br J Haematol*. 107: 69-79 (1999).

150. Willemze R, Suciu S, Muus P, Halkes, C J M, Meloni G, Meert L, Karrasch M, Rapion J, Vignetti M, Amadori S, Witte T de, Marie JP. Clofarabine in combination with a standard remission induction regimen (cytosine arabinoside and idarubicin) in patients with previously untreated intermediate and bad-risk acute myelogenous leukemia (AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS): phase I results of an ongoing phase I/II study of the leukemia groups of EORTC and GIMEMA (EORTC GIMEMA 06061/AML-14A trial). *Ann Hematol*. 93: 965-975 (2014).

151. Willemze R, Suciu S, Meloni G, Labar B, Marie J-P, Halkes CJM, Muus P, Mistrik M, Amadori S, Specchia G, Fabbiano F, Nobile F, Sborgia M, Camera A, Selleslag DLD, Lefrere F, Magro D, Sica S, Cantore N, Beksac M, Berneman Z, Thomas X, Melillo L, Guimaraes JE, Leoni P, Luppi M, Mitra ME, Bron D, Fillet G, Marijt EWA, Venditti A, Hagemeijer A, Mancini M, Jansen J, Cilloni D, Meert L, Fazi P, Vignetti M, Trisolini SM, Mandelli F, Witte T de. High-Dose Cytarabine in Induction Treatment Improves the Outcome of Adult Patients Younger Than Age 46 Years With Acute Myeloid Leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial. *J Clin Oncol*. 32: 219-228 (2014).

152. Wrzesien-Kus A, Robak T, Wierzbowska A, Lech-Maranda E, Pluta A, Wawrzyniak E, Krawczynska A, Kuliczkowski K, Mazur G, Kiebinski M, Dmoszynska A, Wach M, Hellmann A, Baran W, Holowiecki J, Kyrcz-Krzemien S, Grosicki S. A multicenter, open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. *Ann Hematol*. 84: 557-564 (2005).

153. Yan L, Womack B, Wotton D, Guo Y, Shyr Y, Davé U, Li C, Hiebert S, Brandt S, Hamid R. Tgif1 regulates quiescence and self-renewal of hematopoietic stem cells. *Mol. Cell. Biol.* 33: 4824-4833 (2013).

154. Yoon J-H, Cho B-S, Kim H-J, Kim J-H, Shin S-H, Yahng S-A, Lee S-E, Eom K-S, Kim Y-J, Lee S, Min C-K, Cho S-G, Kim D-W, Lee J-W, Min W-S, Park C-W. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *Am J Hematol*. 88: 1074-1081 (2013).

155. Zhang W, Konopleva M, Shi Y-x, McQueen T, Harris D, Ling X, Estrov Z, Quintas-Cardama A, Small D, Cortes J, Andreeff M. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 100: 184-198 (2008).

156. Zheng A, Mantymaa P, Saily M, Savolainen E, Vahakangas K, Koistinen P. p53 pathway in apoptosis induced by all-trans-retinoic acid in acute myeloblastic leukaemia cells. *Acta Haematol*. 103: 135-143 (2000).

7 ANHANG

Abbildung 7: Zusammenfassung der Studie AMLHD93

Protokoll	AML-HD93, Zeitraum von Juli 1993 – Januar 1998
Titel der Studie	Risiko-adaptierte Stratifikation der Postremissionstherapie bei der de novo akute myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenenalters gemäß zytologischem Befund : intensivierte Konsolidierung mit Hochdosis Cytosin-Arabinosid vs. autologe/allogene Knochenmarktransplantation
Indikation	Akute myeloische Leukämie, alle Patienten Alter
Therapeutika	Cytarabin, Idarubicin, Mitoxantron, Etoposid
Studiendesign	Offene, randomisierte multizentrische Phase III-Studie
Behandlungsplan	Induktionstherapie <u>ICE I Tag 1</u> Idarubicin 12 mg/m2 i.v. Tag 1, 3, 5 jeweils über 2 Stunden Cytosin-Arabinosid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-7 als kontinuierliche Infusion Etoposid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-3 jeweils über 1 Stunde <u>ICE II Beginn zwischen Tag 21 und 28</u> Idarubicin 12 mg/m2 i.v. Tag 1, 3, 5 jeweils über 2 Stunden Cytosin-Arabinosid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-7 als kontinuierliche Infusion Etoposid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-3 jeweils über 1 Stunde 1. Konsolidierung <u>HAM</u> Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. von Tag 1-3 Mitoxantron 12 mg/m2 i.v. an Tag 2-3

	2. Konsolidierung Patienten < 55 Jahre: Stratifizierung gemäß zytogenetischer Risikogruppe <u>Niedrig: HAM</u> Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. von Tag 1-3 Mitoxantron 12 mg/m2 i.v. an Tag 2-3 <u>Standard: allogene Stammzell-TPL oder S-HAM</u> Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. an Tag 1, 2, 8 und 9 Mitoxantron 10 mg/m2 i.v. an Tag 3, 4, 10 und 11 Hoch: allogene oder autologe Stammzell-TPL <u>Patienten > 55 Jahre: HAM</u> Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. von Tag 1-3 Mitoxantron 12 mg/m2 i.v. an Tag 2-3
Einschluss-kriterien	Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, entweder de novo oder sekundär nach Myelodysplasie; oder mit Therapie-induzierter akuter myeloischer Leukämie nach geheiltem Primärmalignom; oder refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation (RAEB-T); die Diagnose muß morphologisch, zytochemisch und durch immunologische Phänotypisierung gesichert werden. Alle Patienten müssen zytogenetisch analysiert werden. Alter: über 60 Jahre Die Patienten müssen über den Charakter der Studie aufgeklärt werden. Eine schriftliche Einwilligungserklärung, unterzeichnet vom Patienten bzw. seinem gesetzlichen Stellvertreter, muss vorliegen

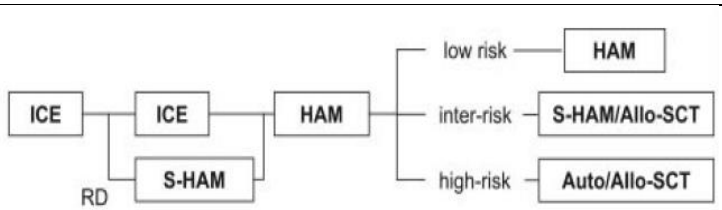
Ausschluss-kriterien	Organinsuffizienz: Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin >1.5 x Normwert oder Leberinsuffizienz mit Bilirubin, Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (SGOT) oder alkalische Phosphatase >2 x Normwert, die nicht durch die Grunderkrankung verursacht sind; schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung; Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <0.5 Zweitmalignom Andere schwere Erkrankungen Schwangerschaft Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen zum Zeitpunkt der Diagnose
Behandlungs-schema	
ICE refraktäre Leukämien (RD)	Definition: Blastenanteil im KM >25% oder Reduktion des Blastenanteils um weniger als 50%; und/oder persistierende extramedulläre Manifestation Therapieempfehlung: S-HAM bzw. HAM Patienten, die jünger als 55 Jahre waren sollten einen Zyklus S-HAM erhalten: Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. an Tag 1, 2, 8 und 9 Mitoxantron 10 mg/m2 i.v. an Tag 3, 4, 10 und 11 Patienten die 55 Jahre oder älter waren, sollten einen Zyklus HAM erhalten: Cytarabin 3 g/m2 / 12h i.v. von Tag 1-3 Mitoxantron 12 mg/m2 i.v. an Tag 2-3

Abbildung 8: Zusammenfassung der Studie: AMLHD98-A

Protokoll	AML-HD98-A , Zeitraum 1998-2004
Titel der Studie	Risiko-adaptierte Therapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenenalters (16-60 J) gemäß zytogenetischem Befund
Indikation	Akute myeloische Leukämie, Alter 16-60 Jahre
Therapeutika	All-trans-Retinsäure, Cytarabin, Idarubicin, Mitoxantron, Etoposid
Studienziele	Ermittlung des Einflusses der autologen Blutstammzell-Transplantation (ABSCT) versusder Standardtherapie mit HAM auf das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit normalem Karyotyp . Ermittlung des Einflusses der autologen und allogenen BSCT auf das krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit inv(16) im Vergleich zur historischen Kontrolle (AML HD93 Studie). Ermittlung des Einflusses der allogenen Geschwister- oder Fremdspendertransplantation auf das kranheitsfreie Überleben bei Patienten mit abn(3q), -5/5q-, -7/7q-, abn(12p), abn(17p) im Vergleich zur historischen Kontrolle. Ermittlung des Einflusses der allogenen Geschwister- oder Fremdspender- Transplantation auf das Gesamt-Überleben bei ICE I-refraktären Patienten im Vergleich zur historischen Kontrolle.
Studiendesign	Offene, randomisierte multizentrische Phase III-Studie

Behandlungsplan	Doppel-Induktionstherapie ICE I Tag 1 Idarubicin 12 mg/m2 i.v. Tag 1, 3, 5 jeweils über 2 Stunden Cytosin-Arabinosid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-7 als kontinuierliche Infusion Etoposid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-3 jeweils über 1 Stunde ICE II Beginn zwischen Tag 21 und 28 Idarubicin 12 mg/m2 i.v. Tag 1, 3, 5 jeweils über 2 Stunden Cytosin-Arabinosid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-7 als kontinuierliche Infusion Etoposid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-3 jeweils über 1 Stunde Früh-Konsolidierung: (Beginn 2-3 Wochen nach Rekonstitution von ICE II) HAM + GCSF Cytosin-Arabinosid 3 g/m2 alle 12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden Mitoxantrone 12 mg/m2 i.v. Tag 2-3 jeweils über 15 Minuten G-CSF (Neupogen®) 10 µg/kg/d s.c., Tag 9 bis zur peripheren Blutstammzellsammlung, max. bis Tag 35 Spät-Konsolidierung: Beginn 3-4 Wochen nach Rekonstitution von HAM Niedrig (LOW) Risikogruppe [t(8;21); t(15;17)] HAM Cytosin-Arabinosid 3 g/m2 alle 12h i.v. Tag 1-3 jeweils

	über 3 Stunden Mitoxantrone 12 mg/m2 i.v. Tag 2-3 jeweils über 15 Minuten <u>Standard-Risikogruppe (INTER) [normaler Karyotyp, inv(16), t(11q23), andere]</u> falls HLA-identischer Familienspender verfügbar: Allogene Blutstammzell-Transplantation (allo-BSCT) falls kein HLA-identischer Familienspender verfügbar: Normaler Karyotyp: Randomisierung Arm A : HAM Arm B: autologe Stammzelltransplantation inv(16), t(11q23), andere: autologe Stammzelltransplantation <u>Hoch-Risikogruppe (HIGH) [abn(3q), -5/5q-, -7/7q-, abn(12p), abn(17p),</u> komplexer Karyotyp], auf ICE I refraktäre Patienten Allogene Blutstammzell-/Knochenmark-Transplantation vom Familien- oder Fremdspender, (allo BSCT)
Einschluss-kriterien	Patienten mit AML, entweder de novo oder sekundär nach Myelodysplasie; oder mit Therapie-induzierter AML nach geheiltem Primärmalignom; oder refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation (RAEB-T); die Diagnose muß morphologisch, zytochemisch und durch immunologische Phänotypisierung gesichert werden. Alle Patienten müssen zytogenetisch analysiert werden. Alter: 16 bis 60 Jahre Die Patienten müssen über den Charakter der Studie aufgeklärt werden. Eine schriftliche Einwilligungserklärung, unterzeichnet vom Patienten bzw. seinem gesetzlichen Stellvertreter, muss vorliegen
Ausschluss-kriterien	Organinsuffizienz: Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin >1.5 x Normwert oder Leberinsuffizienz mit Bilirubin,

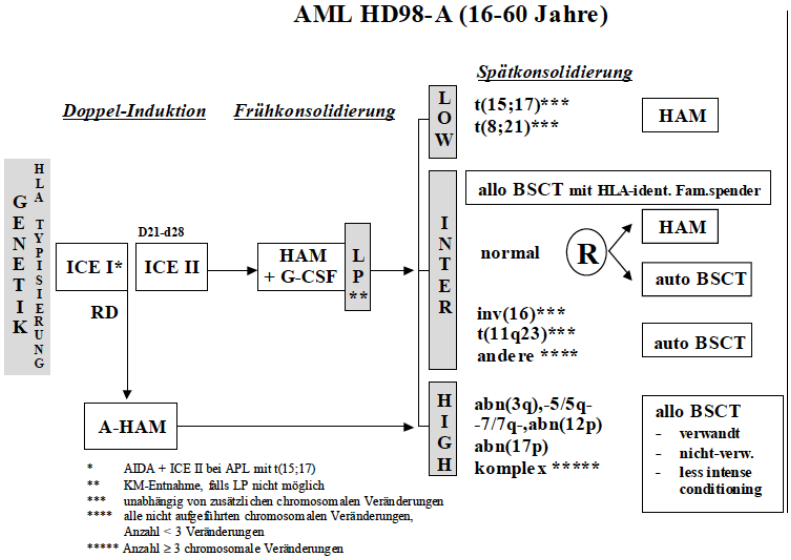
	Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase oder alkalische Phosphatase >2 x Normwert, die nicht durch die Grunderkrankung verursacht sind; schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung; Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <0.5 Zweitmalignom Andere schwere Erkrankungen Schwangerschaft Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen zum Zeitpunkt der Diagnose
Behandlungs-schema	
ICE refraktäre Leukämien (RD)	Definition: >25% Blasten oder weniger als 50%ige Reduktion der Blastenzahl nach ICE I, und/oder persistierende extramedulläre Manifestation Therapieempfehlung: A-HAM <u>A-HAM</u> Cytosin-Arabinosid 3 g/m2/12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden Mitoxantrone 12 mg/m2 i.v. Tag 2-3 jeweils über 15 Minuten ATRA 45 mg/m2 p.o. Tag 3-5 15 mg/m2 p.o. Tag 6-28

Abbildung 9: Zusammenfassung der Studie: AMLHD98-B

Protokoll	AML HD98-B
Titel der Studie	Randomisierte Doppelinduktion mit ICE versus ICE + All-trans-Retinsäure (ATRA) gefolgt von Frühkonsolidierungstherapie und anschließender Randomisation zwischen intensiver Spätkonsolidierungs- versus Erhaltungstherapie
Indikation	Akute myeloische Leukämie, Alter über 60 Jahre
Therapeutika	All-trans-Retinsäure, Cytarabin, Idarubicin, Mitoxantron, Etoposid
Studienziele	Ermittlung des Einflusses von ATRA auf die CR-Rate Vergleich der intensiven intravenösen Konsolidierungstherapie mit der oralen Erhaltungstherapie bzgl. Toxizität und krankheitsfreiem Überleben Ermittlung der Toxizität von ATRA in der Induktionstherapie
Studiendesign	Offene, randomisierte multizentrische Phase III-Studie
Behandlungsplan	Induktionstherapie <u>Arm A1: ICE I/II</u> Idarubicin 12 mg/m2 i.v. Tag 1 und 3 jeweils über 2 Stunden Cytosin-Arabinosid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-5 als kontinuierliche Infusion Etoposid 100 mg/m2 i.v. Tag 1 und 3 jeweils über 1 Stunde <u>Arm B1: A-ICE I/II</u> Idarubicin 12 mg/m2 i.v. Tag 1 und 3 jeweils über 2 Stunden Cytosin-Arabinosid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-5 als kontinuierliche Infusion

	Etoposid 100 mg/m2 i.v. Tag 1 und 3 jeweils über 1 Stunde ATRA 45 mg/m2 p.o. Tag 3-5 15 mg/m2 p.o. Tag 6-28 KM-Punktion zwischen Tag 28 und 35 HLA-Typisierung des Patienten und der Geschwister Beginn von ICE II bzw A-ICE II zwischen Tag 29 und 36 1.Konsolidierung (Beginn 3-4 Wochen nach Rekonstitution von ICE II / A-ICE II) <u>Arm A1: HAM</u> Cytosin-Arabinosid 0,5 g/m2 q 12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden Mitoxantrone 10 mg/m2 i.v. Tag 2 und 3 jeweils über 15 Minuten <u>Arm B1: A-HAM</u> Cytosin-Arabinosid 0,5 g/m2 q 12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden Mitoxantrone 10 mg/m2 i.v. Tag 2 und 3 jeweils über 15 Minuten ATRA 15 mg/m2 p.o. Tag 3-28 Randomisation zwischen intensiver Spätkonsolidierung und Erhaltungstherapie Konsolidierungstherapie mit IE (Arm A2) (Beginn 4 Wochen nach Rekonstitution von HAM / A-HAM) <u>IE i.v. x 1</u> Idarubicin 12 mg/m2 i.v. Tag 1 und 3 jeweils über 2 Stunden Etoposid 100 mg/m2 i.v. Tag 1-5 jeweils über 1 Stunde Erhaltungstherapie mit IE (Arm B2) (Beginn 4 Wochen

	nach Rekonstitution von HAM / A-HAM, Beginn des nächsten Zyklus jeweils an Tag 29; insgesamt 12 Zyklen IE p.o. x 12 Idarubicin 5 mg absolut p.o. alle 3 Tage, Tag 1, 4, 7, 10, 13 Etoposid 100 mg absolut p.o., Tag 1, 13.
Einschluss-kriterien	Patienten mit de novo akuter myeloischer Leukämie und Patienten mitmyelodysplastischer Vorphase, oder akuter myeloischer Leukämie nach geheiltem Primärmalignom; die Diagnose muß morphologisch, zytochemisch und durch immunologische Phänotypisierung gesichert werden. Alle Patienten müssen zytogenetisch analysiert werden. Alter: über 60 Jahre, keine obere Altersgrenze Die Patienten müssen über den Charakter der Studie aufgeklärt werden. Eine schriftliche Einwilligungserklärung, unterzeichnet vom Patienten bzw. seinem gesetzlichen Stellvertreter muss vorliegen.
Ausschluss-kriterien	Organinsuffizienz: Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin >1.5 x Normwert oder Leberinsuffizienz mit Bilirubin, Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase oder alkalische Phosphatase >2 x Normwert, die nicht durch die Grunderkrankung verursacht sind; schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung; Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion <0.5 Zweitmalignom Andere schwere Erkrankungen Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen zum Zeitpunkt der Diagnose

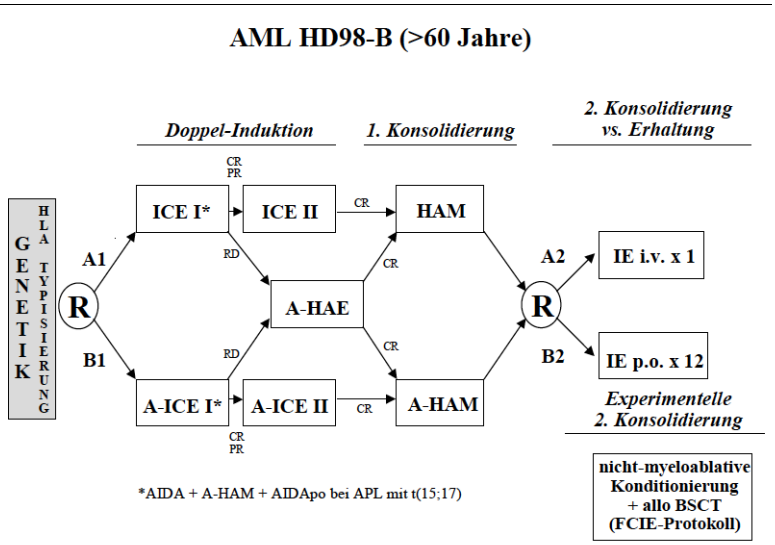
Behandlungs-schema	
ICE refraktäre Leukämien (RD)	Definition: Blastenanteil im KM >25% oder Reduktion des Blastenanteils um weniger als 50%; und/oder persistierende extramedulläre Manifestation <u>Therapie: A-HAE</u> Cytosin-Arabinosid 0,5 g/m2 q 12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden Etoposid 250 mg/m2 i.v. Tag 4-5 als kontinuierliche Infusion ATRA 45 mg/m2 p.o. Tag 3-5 15 mg/m2 p.o. Tag 6-28

Abbildung 10: Zusammenfassung der Studie: AMLSG 04-06

Protokoll	AMLSG 06-04
Titel der Studie	Studie zur Kombination von All-trans-Retinsäure (ATRA) mit Standard Induktions- und Konsolidierungstherapie bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie
Indikation	Akute myeloische Leukämie, Alter >60 Jahre
Therapeutika	All-trans-Retinsäure, Cytarabin, Idarubicin, Mitoxantron, Etoposid
Studienziele	Primäres Ziel der Studie: Verbesserung des ereignisfreien Überlebens Sekundäre Ziele der Studie: • Ermittlung der Sicherheit der Gabe von hochdosiertem Cytarabin (1g 2x/die Tag 1-3) in der Konsolidierungstherapie • Ermittlung des Einflusses von hochdosiertem Cytarabin (1g 2x/die Tag 1-3) in der Konsolidierungstherapie auf die kumulative Inzidenz an Rezidiven und die kumulative Inzidenz an Todesfällen • Ermittlung des Einflusses von hochdosiertem Cytarabin (1g 2x/die Tag 1-3) in der Konsolidierungstherapie auf das Gesamtüberleben Primärer Endpunkt:Ereignisfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: • Art, Häufigkeit, Schweregrad, zeitliches Auftreten und Korrelation zur Studienmedikation von unerwünschten Nebenwirkungen • kumulative Inzidenz an Rezidiven • kumulative Inzidenz an Todesfällen • Gesamtüberleben

Studiendesign	Offene, multizentrische Phase III-Studie
Behandlungsplan	1. Induktionstherapie: Cytarabin 100mg/m² kont. i.v. Tag 1-5 Idarubicin 12mg/m² i.v. Tag 1+3 ATRA 45mg/m² p.o. Tag 4-6 ATRA 15mg/m² p.o. Tag 7-28 2. Induktionstherapie: Cytarabin 100mg/m² kont. i.v. Tag 1-5 Idarubicin 12mg/m² i.v. Tag 1+3 ATRA 45mg/m² p.o. Tag 4-6 ATRA 15mg/m² p.o. Tag 7-2 1. Konsolidierungstherapie: Cytarabin 1000 mg/m² 2x/die i.v. Tag 1-3 Mitoxantron 10mg/m² i.v. Tag 2-3 ATRA 15mg/m² p.o. Tag 4-28 2. Konsolidierungstherapie: Etoposid 100mg/m² i.v. Tag 1-5 Idarubicin 12mg/m² i.v. Tag 1+3 ATRA 15mg/m² p.o. Tag 4-28
Einschluss-kriterien	Neu diagnostizierte AML definiert nach WHO (de novo akute myeloische Leukämie (AML), sekundära AML (sAML) und therapieassoziierte AML (t-AML) Alter >60 Jahre Die Patienten müssen über den Charakter der Studie aufgeklärt werden. Eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten muss vorliegen. Es muss Material der Patienten für die zentrale zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik verschickt werden
Ausschluss-kriterien	Vorbestehende hämorrhagische Diathese unabhängig von der AML

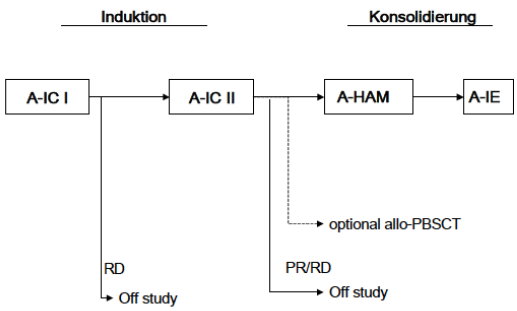
	Akute Promyelozytenleukämie Unkontrollierbare Infektion Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen Organinsuffizienz:Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin >1.5 x Normwert oder Leberinsuffizienz mit Bilirubin, Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase oder Alkalische Phosphatatse >2 x Normwert, die nicht durch die Grunderkrankung verursacht sind; schwere obstruktive (FEV1% Soll < 50%) oder restriktive Lungenerkrankung; Herzinsuffizienz Grad NYHA III/IV Schwere neurologische/psychiatrische Störung, welche die Fähigkeit zur Abgabe einer gültigen Einverständniserklärung und die Compliance mit der Studie beeinträchtigen könnte Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls Allgemeinzustand nach WHO > 2
Behandlungs-schema	AMLSG 06-04 
Bemerkungen	Im ersten Entwurf war die Studie randomisiert, 2 Armig und vergleicht A-ICE vs. A-ICE plus Valpruinsäure (AV-IC). Dieser Arm wurde frühzeitig wegen hoher Toxizität der Valproinsäure geschlossen.
ICE refraktäre Leukämien (RD)	Definition: NCI-Kriterien Therapieempfehlung: keine

Abbildung 11: Zusammenfassung der Studie AMLSG 07-04

Protokoll	AMLSG 07-04, Zeitraum 2004-2006
Titel der Studie	Randomisierte Phase II/III-Studie zu All-trans-Retinsäure bei der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie Pegfilgrastim in der Konsolidierungstherapie bei jüngeren Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML)
Indikation	Akute myeloische Leukämie, Alter 18-60 Jahre
Therapeutika	All-trans-Retinsäure (ATRA), Cytarabin, Idarubicin, Etoposid, Pegfilgrastim
Studienziele und Endpunkte	Primäre Ziele der Studie: Ermittlung des Einflusses von All-trans-Retinsäure auf die CR-Rate nach Doppelinduktionstherapie Vergleichende Evaluation unterschiedlicher zeitlicher Sequenzen (1-3-5 versus 1-2-3) der Konsolidierungstherapie mit hochdosiertem Cytarabin in Bezug auf die antileukämische Wirksamkeit Ermittlung des NPM1-Muationsstatus als prädiktiver Faktor für ATRA-Therapie-Effekte auf das Ereignisfreie Überleben Sekundäre Ziele der Studie: • Ermittlung der Sicherheit der Gabe von All-trans-Retinsäure bei der Induktions- und Konsolidierungstherapie • Ermittlung des Einflusses von All-trans-Retinsäure auf kumulative Inzidenz an Rezidiven und kumulative Inzidenz an Todesfällen sowie das Ereignisfreie- und Gesamt-Überleben • Vergleich der prognostischen Wertigkeit des Blastenanteils im Knochenmark nach erster

	Induktionstherapie an Tag 15 und Tag 21 • Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von Pegfilgrastim nach Konsolidierungstherapie mit hoch-dosiertem Cytarabin • Ermittlung der Pharmakokinetik von Pegfilgrastim nach den einzelnen Konsolidierungstherapiezyklen mit hoch-dosiertem Cytarabin • Vergleich der hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizität der verschiedenen Konsolidierungsschemata (1-3-5 versus 1-2-3) • Ermittlung des Nucleophosmin1-muatataionsstatus (NPM1-Muationsstatus) als prädiktiver Faktor für ATRA-Therapie-Effekte auf die komplette Remissionsrate (CR-Rate), die kumulative Inzidenz an Rezidiven und das Gesamt Überleben Primäre Endpunkte: • CR-Rate nach Doppelinduktionstherapie • Rezidiv freies Überleben ein Jahr nach Konsolidierungstherapie mit hochdosiertem Cytarabin • Ereignisfreies Überleben Sekundäre Endpunkte: • Art, Häufigkeit, Schweregrad, zeitliches Auftreten und Korrelation zur Studienmedikation von unerwünschten Nebenwirkungen • kumulative Inzidenz an Rezidiven • kumulative Inzidenz an Todesfällen • Gesamtüberleben

	• Hämatologische Rekonstitution (Neutrophile, Thrombozyten, Erythrozyten) sowie Inzidenz und Dauer von Infektionen in der neutropenischen Phase nach den einzelnen Konsolidierungs-therapiezyklen • Tage im Krankenhaus bezogen auf die einzelnen Konsolidierungs-therapiezyklen • Zeitlicher Verlauf der Pegfilgrastim Serum-konzentrationen im Verhältnis zur absoluten Neutrophilenzahl nach den Konsolidierungs-therapiezyklen • Hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität nach Konsolidierungs-therapie mit hochdosiertem Cytarabin
Studiendesign	Offene, randomisierte, multizentrische Phase II/III-Studie
Behandlungsplan	1.Induktionstherapie: Cytarabin 100mg/m2 kont. i.v. Tag 1-7 Idarubicin 12mg/m2 i.v. Tag 1,3,5 Etoposid 100mg/m2 i.v. Tag 1-3 ± ATRA 45mg/m2 p.o. Tag 6-8 ATRA 15mg/m2 p.o. Tag 9-21 2.Induktionstherapie: Cytarabin 100mg/m2 kont. i.v. Tag 1-7 Idarubicin 12mg/m2 i.v. Tag 1+3 Etoposid 100mg/m2 i.v. Tag 1-3 ± ATRA 45mg/m2 p.o. Tag 6-8 ATRA 15mg/m2 p.o. Tag 9-21 Konsolidierungstherapie: Kohorte 1 (≤ ID 336) Cytarabin 3g/m2 2x/die i.v. Tag 1,3,5

	Pegfilgrastim 6mg s.c Tag 10 ± ATRA 15mg/m2 p.o. Tag 6-21 Kohorte 2 (> ID 336) Cytarabin 3g/m2 2x/die i.v. Tag 1,2,3 Pegfilgrastim 6mg s.c Tag 8 ± ATRA 15mg/m2 p.o. Tag 4-21
Einschluss-kriterien	Neu diagnostizierte AML definiert nach WHO (de novo AML, sekundäre -AML, terapieassiziierte-AML) Alter 18-60 Jahre Die Patienten müssen über den Charakter der Studie aufgeklärt werden. Eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten muss vorliegen. Es muss Material der Patienten für die zentrale zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik verschickt werden
Ausschluss-kriterien	Vorbestehende hämorrhagische Diathese unabhängig von der AML Akute Promyelozytenleukämie Unkontrollierbare Infektion Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen Organinsuffizienz: Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin >1.5 x Normwert oder Leberinsuffizienz mit Bilirubin, Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase oder alkalische Phosphatase >2 x Normwert, die nicht durch die Grunderkrankung verursacht sind; schwere obstruktive (FEV1 % Soll < 50%) oder restriktive Lungenerkrankung; Herzinsuffizienz Grad NYHA III/IV Schwere neurologische/psychiatrische Störung, welche die Fähigkeit zur Abgabe einer gültigen Einverständniserklärung und die Compliance mit der Studie beeinträchtigen könnte

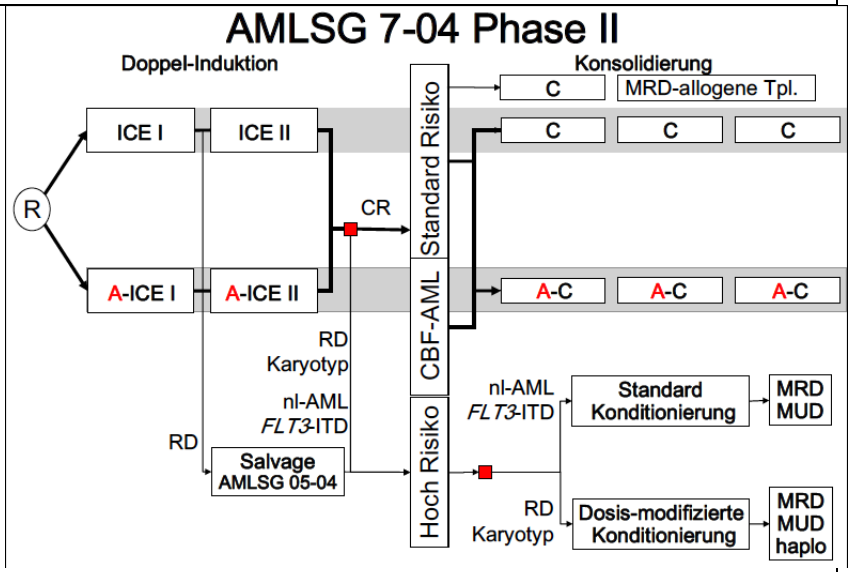
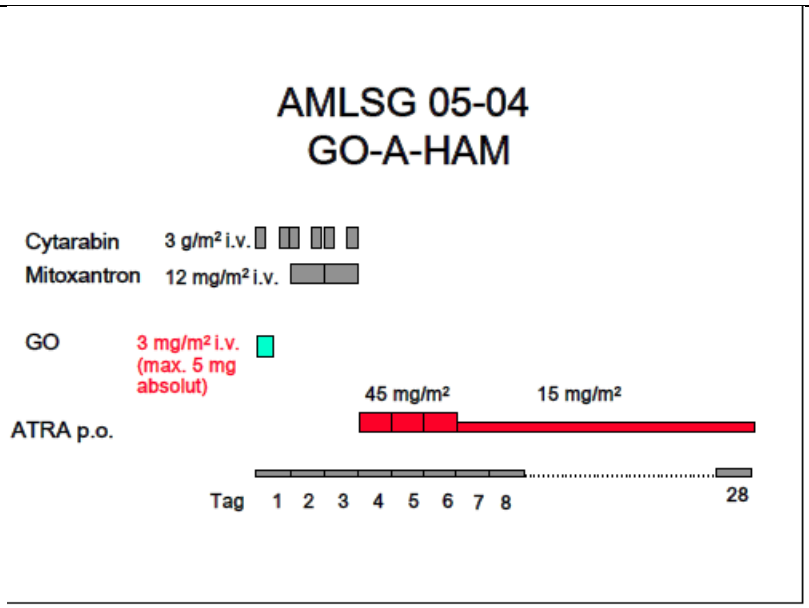
	Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls Allgemeinzustand nach WHO > 2 Schwangerschaft
Behandlungs-schema	
Bemerkungen	Die Studie ist 4-armig gestartet. Zum ICE bekammen die Patienten Randomisiert mit/ohne ATRA und mit/ohne Valproinsäure. Die Arme mir der Valproinsäure wurden wegen hoher Toxizität geschlossen.
ICE refraktäre Leukämien (RD)	Definition: NCI-Kriterien Therapieempfehlung: AMLSG 05-04

Abbildung 12: Zusammenfassung der Studie AMLSG 05-04

Protokoll	AMLSG 05-04
Titel der Studie	Phase II Studie zu Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in Kombination mit Alltrans-Retinsäure, hochdosiertem Cytarabin und Mitoxantron [GO-A-HAM] bei Patienten mit primär refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML)
Indikation	Primär refraktäre akute myeloische Leukämie, Alter 18-60 Jahre
Therapeutika	Gemtuzumab Ozogamicin, All-trans-Retinsäure, Cytarabin, Mitoxantron
Studienziele und Endpunkte	Primäres Ziel der Studie: • Ermittlung des Einflusses der Salvage-Therapie mit GO-A-HAM auf die Komplette Remissionsrate (CR-Rate) Sekundäre Ziele der Studie: • Ermittlung der Sicherheit der Salvage-Therapie mit GO-A-HAM • Ermittlung des Einflusses der Salvage-Therapie mit GO-A-HAM auf die Rate an Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) nach allogener Transplantation • Ermittlung des Einflusses der Salvage-Therapie mit GO-A-HAM auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu historischen Kontrollen (AML HD93 Studie, AML HD98-A Studie) Primärer Endpunkt: CR-Rate Sekundäre Endpunkte: • Art, Häufigkeit, Schweregrad, zeitliches Auftreten

	und Korrelation zur Studienmedikation von unerwünschten Nebenwirkungen • Rate an VOD nach allogener Transplantation • Gesamtüberlebenszeit ab Einschluss in die Studie (GO-A-HAM)
Studiendesign	Prospektive nicht-randomisierte, einarmige, multizentrische Phase II Studie
Behandlungsplan	Cytarabin 3 g/m2 alle 12h i.v. Tag 1-3 jeweils über 3 Stunden Mitoxantron 12 mg/m2 i.v. Tag 2 und 3 jeweils über 15 Min. ATRA 45 mg/m2 p.o. Tag 4-6 15 mg/m2 p.o. Tag 7-28 GO 3mg/m² i.v. Tag 1 maximal 5mg absolut ,über 2 Stunden nach 1. Dosis Cytarabin
Einschluss-kriterien	AML definiert nach WHO, primär refraktär nach einem Zyklus Standardinduktionstherapie Alter 18-60 Jahre Die Patienten müssen über den Charakter der Studie aufgeklärt werden. Eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten muss vorliegen.
Ausschluss-kriterien	Akute Promyelozytenleukämie Unkontrollierbare Infektion (inkl. HIV, Hepatitis-B, Hepatitis-C) Nicht substituierbare Thrombopenie Schwangerschaft, Stillzeit, fehlende Kontrazeption Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen Organinsuffizienz: Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin >1.5 x Normwert oder Leberinsuffizienz mit Bilirubin, Serum-

	Glutamat-Oxalat-Transaminase oder alkalische Phosphatase >2 x Normwert, die nicht durch die Grunderkrankung verursacht sind; schwere obstruktive (FEV1% Soll < 50%) oder restriktive Lungenerkrankung; Herzinsuffizienz Grad NYHA III/IV Schwere neurologische/psychiatrische Störung, welche die Fähigkeit zur Abgabe einer gültigen Einverständniserklärung und die Compliance mit der Studie beeinträchtigen könnte Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls Allgemeinzustand nach WHO > 2
Behandlungs-schema	

8 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. Hartmut Döhner dafür, dass ich meine Promotionsarbeit in seiner Abteilung durchführen dürfte.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Richard F. Schlenk für die freundliche Überlassung des Themas, seine Betreuung und tatkräftige Unterstützung und hilfsbereites Engagement in dieser bereichernden Zusammenarbeit.

Ausserdem danke ich meiner Familie, Doris, Samira, Lina und Jasmin, für den liebevollen Rückhalt, die aufmunternden Worte und das mir unerschöpflich entgegengebrachte Verständnis während der vergangenen Jahre.
Hierfür herzlichsten Dank.

Meiner zweiten Familenhälfte in Jatt/Israel, meine Eltern Malka Sadek und Wajieh Sulaiman, bin ich unendlich dankbar, da sie mir die Möglichkeit gaben, so weit in meinem Leben zu kommen.

Auch meinem Lehrer und Wegbegleiter in der Medizin, Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Heit, möchte ich ausdrücklich danken. Durch seine Unterstützung, Förderung und Forderung konnte ich mich so entwickeln.

Ich widme diese Arbeit
der Toleranz und Verständigung der Menschen
unabhängig von der
Hautfarbe, Abstammung oder Religion.

9 LEBENSLAUF

Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt

Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt

Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt

Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt

Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt

Hinweis

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel/ Kongress veröffentlicht

Leukemia. 2017 Feb 10. doi: 10.1038/leu.2017.23. [Epub ahead of print]

Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure.

Wattad M, Weber D, Döhner K, Krauter J3, Gaidzik VI, Paschka P, Heuser M, Thol F, Kindler T, Lübbert M, Salih HR, Kündgen A, Horst HA, Brossart P, Götze K, Nachbaur D, Köhne CH, Ringhoffer M, Wulf G, Held G, Salwender H, Benner A, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF.

„Oral presentation“ und Abstract (ABSSUB-5216) bei der EHA 2014 vorgestellt:

IMPACT OF THE COMPOSITION OF SALVAGE REGIMENS ON RESPONSE AND OVERALL SURVIVAL IN PRIMARY REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Mohammad Wattad, Konstanze Döhner, Jürgen Krauter, Verena I. Gaidzik, Peter Paschka , Michael Heuser, Felicitas Thol, Thomas Kindler, Michael Luebbert, Helmut R. Salih, Andrea Kündgen, Heinz A. Horst, Peter Brossart , Katharina Götze, David Nachbaur , Claus H. Köhne, Mark Ringhoffer, Gerald Wulf, Gerhard Held, Hans Salwender, Axel Benner, Arnold Ganser, Hartmut Döhner, Richard Schlenk