

**Empfehlung zur risikoadaptierten Behandlung
der akuten Promyelozytenleukämie (APL) im Rahmen der
AML-SAL-Studiengruppe (AIDA2009)
- eine Beobachtungsstudie -**

Protokollkomitee:

PD Dr. U. Platzbecker
Dr. Ch. Röllig
Prof. Dr. M. Schaich
Prof. Dr. G. Ehninger

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351/458-4190
Fax: 0351/458-5362
e-mail: uwe.platzbecker@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. H. Wandt

5. Medizinische Klinik
Medizinische Onkologie/ Hämatologie
Klinikum Nürnberg Nord
Prof.-Ernst-Nathan-Str.1
90419 Nürnberg
Tel: 0911/398-3064
Fax: 0911/398-3058

Prof. Dr. H. Link

Medizinische Klinik I
Westpfalz-Klinikum
Hellmut Hartert Str. 1
D- 67653 Kaiserslautern
Tel.: 0631/203-1260
Fax: 0631/203-1548

Studienzentrale:

K. Peschel

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel: 0351/458-5222
Fax: 0351/458-4367
e-mail: katrin.peschel@uniklinikum-dresden.de

Inhaltsverzeichnis

1	GRUNDLAGEN	3
2	THERAPIEPLAN	6
2.1	INDUKTIONSTHERAPIE (AIDA).....	6
2.2	KONSOLIDIERUNGSTHERAPIE.....	7
2.3	NICHT-HOCHRISIKOGRUPPE.....	7
2.4	HOCHRISIKOGRUPPE.....	8
2.5	ERHALTUNGSTHERAPIE.....	9
2.6	REZIDIVTHERAPIE-PROTOKOLL.....	9
3	STUDIENZIELE	10
4	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	10
5	DIAGNOSTIK UND THERAPIE MÖGLICHER KOMPLIKATIONEN	11
5.1	THERAPIE DER KOAGULOPATHIE.....	11
5.2	DIFFERENZIERUNGS-SYNDROM.....	12
5.3	BEHANDLUNG DES DIFFERENZIERUNGS-SYNDROMS.....	12
5.4	PSEUDOTUMOR CEREBRI UNTER ATRA THERAPIE.....	12
6	UNTERSUCHUNGSPROGRAMM	12
7	ZENTRALE DIAGNOSTIK	13
7.1	MORPHOLOGISCHE DIAGNOSTIK ⁴⁴⁻⁴⁶	13
7.2	ZYTOGENETISCHE, MOLEKULARZYTOGENETISCHE DIAGNOSTIK ⁴⁸	14
7.3	ZENTRALE MOLEKULARE DIAGNOSTIK.....	14
8	THERAPIE-EVALUATION	15
8.1	HÄMATOLOGISCHE REMISSIONSKRITERIEN.....	15
8.2	MOLEKULARE BEURTEILUNG.....	15
	PATIENTENINFORMATION.....	16
9	LITERATUR	23
	SONSTIGE LITERATUR.....	27

1 Grundlagen

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) wird nach der FAB-Klassifikation als „M3 Leukämie“ bezeichnet und in der WHO-Definition der Gruppe AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Abnormalitäten zugeordnet, als „akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR α) und Varianten“. Die PML-RAR α -Fusion kann mit Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) oder der reversen Transkriptase - PCR nachgewiesen werden. Alternative Fusionspartner können das promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF)-Gen, das Nucleophosmin-Gen (NPM), das nuclear mitotic apparatus Gen (NUMA) oder das STAT5b-Gen betreffen. Das kann therapeutisch bedeutsam sein, z.B. für die Sensitivität auf all-Trans-Retin-Säure (all-Trans Retinoid-Acid: ATRA), die bei der Beteiligung des PZLF-Gens nicht besteht.

Die APL ist außerdem klinisch charakterisiert durch die häufig vorliegende Gerinnungsstörung¹, die eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Hyperfibrinolyse und unspezifische Proteolyse umfasst. Die APL-Blasten exprimieren an der Zelloberfläche CD33, CD117, unregelmäßig HLA-DR und CD34. Sie exprimieren nicht CD7, CD11a, CD11b, CD14 und CD18. Die mikrogranuläre Form (M3v) kann aberrant das T-Zell-Epitop CD2 exprimieren und dann mit einer hohen Leukozytose einhergehen.

Typisch ist die fehlende oder nur geringe Expression von Proteinen, die mit der Multidrug Resistance (MDR) korrelieren. Mutationen des FLT3-Gens mit interner Tandem Duplikation (ITD) der juxtamembranären Domäne und Punktmutationen in der Tyrosin-Kinase II Domäne kommen in 45% der Fälle vor². Beide Mutationen sind mit höheren Leukozytenzahlen korreliert. Die FLT3-ITD Mutation korreliert mit dem M3v-Subtyp und dem S-Typ des PMLRAR α -Proteins. Obwohl eine Korrelation mit einer hohen Leukozytenzahl besteht, konnte eine unabhängige prognostische Bedeutung der FLT-ITD Mutation für die APL bisher nicht gezeigt werden. Prognostisch wird unterschieden zwischen einer Hochrisiko (>10 GPt/l) und einer Nicht-Hochrisikogruppe (\leq 10 GPt/l) entsprechend der Leukozytenzahl bei Erstdiagnose. Letzere Patienten haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko³.

Bis in die 80er Jahre wurden ausschließlich Kombinationschemotherapien mit Anthrazyklinen und AraC eingesetzt und komplette Remissionsraten (CR) in 65-80% erreicht, davon rezidierten 50-65% und 30-40% überlebten 2 Jahre, die häufigste Ursache für das Nichterreichen einer CR waren Früh-todesfälle durch Blutungen⁴⁻⁷.

All-Trans-Retinsäure (ATRA) bewirkt eine Ausdifferenzierung der abnormalen Promyelozyten zu reifen Granulozyten in vitro und in vivo und erreichte eine CR in 80-90% der Erstdiagnosen und Erstrezidive der APL⁸⁻¹³. Des Weiteren vermindert ATRA rasch die Gerinnungsproblematik. Allerdings bewirkte die beschleunigte Ausdifferenzierung einen schnellen Anstieg der Leukozyten und bei 15-20% der Patienten ein ATRA- bzw. Differenzierungs-Syndrom, das mit hohen Mortalitätsraten bis über 50% verbunden war¹⁴⁻¹⁷. Die Remissionsdauer

mit alleiniger ATRA-Therapie betrug nur wenige Monate und konnte auch durch eine Konsolidierung mit niedrig dosierter Chemotherapie nicht wesentlich verbessert werden^{10,12}. Deshalb wurden Konzepte mit kombinierter Gabe von ATRA und intensiver Chemotherapie geprüft^{18,19}. Diese Studien zeigten übereinstimmend eine höhere komplette Remissionsrate gegenüber konventioneller Chemotherapie und eine Verlängerung der Remissionsdauer entweder im randomisierten oder im historischen Vergleich²⁰⁻²⁶. Ob Idarubicin oder Daunorubicin effektiver ist, kann bei APL nicht sicher gesagt werden, da es keine direkte Vergleichsstudie gibt.

Mit mindestens zwei Anthrazyklin-haltigen Konsolidationstherapien können molekulare Remissionen bei 90- 99% der Patienten erreicht werden, so dass dies der therapeutische Standard ist²⁷. Obwohl es keine vergleichende Studie zur Wirksamkeit von ATRA zusätzlich zur Chemotherapie in der Konsolidation gibt, zeigen sukzessive historische Studien, dass ATRA über 15 Tage mit 45mg/m² bei Erwachsenen und 25mg/m² bei Kindern die Ergebnisse verbessert¹⁹. Die Rolle von Cytarabin bei der APL war lange Zeit umstritten. Bei Hochrisiko-Patienten (WBC > 10 GPT/l) ist jedoch ein eindeutiger positiver Effekt mit signifikant höherer Remissionsrate, besserem krankheitsfreien und Gesamtüberleben zugunsten der Cytarabintherapie in der Konsolidierung festgestellt worden^{19,28}.

Hochdosistherapie und allogene oder autologe Stammzelltransplantation

Durch die sehr hohe Heilungsrate mit ATRA und Chemotherapie, ergibt sich keine Indikation zur Stammzelltransplantation bei Patienten, die sich nach der Konsolidationstherapie in der ersten molekularen Remission befinden. Bei Persistenz minimaler residualer Erkrankung mit PML-RAR α Nachweis, sollten neue Therapien wie ATO oder der Anti-CD33-Antikörper Gemtuzumab mit Ozogamicin (jedoch keine Zulassung) gefolgt von einer Stammzelltransplantation in Betracht kommen. Für Patienten mit HLA-identischem Spender ist eine allogene Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl, wenn nach einer zusätzlichen Therapie mit ATO immer noch PML-RAR α in der PCR nachweisbar ist. Ohne Spender oder wenn eine allogene Transplantation nicht möglich ist, kommt die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosistherapie in Frage, vorausgesetzt, dass vor der Transplantation die PCR negativ ist²⁹⁻³⁴.

Erhaltungstherapie

Eine ATRA basierte Erhaltungstherapie ist wirksam, die kontinuierliche Gabe führt zu Nebenwirkungen und Toxizität und ist nicht durch pharmakokinetische oder -dynamische Daten gesichert³⁵. In der europäischen APL-93 Studie konnte gezeigt werden, dass eine Dreifach-Erhaltungstherapie mit ATRA, 6-Mercaptopurin und Methotrexat zur geringeren Rezidivrate, insbesondere bei Patienten mit hohen Leukozytenzahlen, führt³⁶. Möglicherweise ist diese

Erhaltungstherapie bei einer effektiveren Induktions- und Konsolidationstherapie weniger nützlich, wie die Daten der italienischen Studie nahe legen ^{27,29}.

Trotz Erhaltungstherapie rezidivieren ca. 10-15% der Patienten. Die italienische Studie der GIMEMA³⁷ und die spanische Gruppe PETHEMA³⁸ berichten über ein krankheitsfreies 2-Jahres-Überleben bei 90 % der Patienten mit einer auf dem AIDA (ATRA-IDArubicin)-Protokoll³⁹⁻⁴² basierenden Behandlung, die deshalb den derzeitigen Standard darstellen. Die SAL-Studiengruppe hat aus diesem Grund mit der italienischen GIMEMA-Studiengruppe eine gemeinsame Therapieempfehlung erstellt, die im Folgenden dargestellt wird.

2 Therapieplan

2.1 Induktionstherapie (AIDA)

Bei morphologischem und klinischem Verdacht auf eine APL muss die Therapie wegen der möglichen letalen Komplikationen und der potentiell kurativen Therapie **unverzüglich** begonnen werden, auch bevor die genetische Diagnose vorliegt. Die Krankheit muss als Notfall eingestuft werden, mit sofortigem Beginn der supportiven Therapie.

Vor Beginn der Therapie: zentrale Diagnostik

Alle Risikogruppen

Standard Induktionstherapie				
ATRA	45mg/m ²	p.o. in zwei Einzeldosen	täglich	bis zur Vollremission, max. 60 Tage; aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe
Idarubicin	12 mg/m ²	i.v.	Tag 2,4,6,8	

- Prophylaxe des APL-Differenzierungssyndroms bei Induktionstherapie mit Prednison 0,5mg/kg/Tag von Tag 1 bis zum Ende der Induktionstherapie und ggf. Hydroxyurea, wenn Leukozytenanstieg > 10 GPt/l
- KM-Frühpunktions Tag 28 bei regeneriertem Blutbild $\geq 1,5$ GPt/l Granulozyten und ≥ 100 GPt/l Thrombozyten, sonst Regeneration des Blutbildes abwarten. Bei Nichterreichen einer CR am Tag 28, sollte die ATRA-Therapie bis max. Tag 60 fortgeführt werden bis terminale Ausdifferenzierung erreicht ist.
- Die zytogenetische und molekulare Beurteilung hat am Ende der Induktionstherapie keinen Wert. Erst nach der Konsolidation sollte das molekulare Ansprechen beurteilt werden.

2.2 Konsolidierungstherapie

Es wird unterschieden zwischen einer Hochrisiko (>10 GPt/l) und einer Nicht-Hochrisikogruppe (≤ 10 GPt/l) entsprechend der Leukozytenzahl bei Erstdiagnose:

Nach Erreichen einer hämatologischen Vollremission folgen 3 Kurse mit Chemotherapie und ATRA; Therapiebeginn der Zyklen wenn Granulozyten $\geq 1,5$ GPt/l und Thrombozyten ≥ 100 GPt/l.

2.3 Nicht-Hochrisikogruppe

(WBC ≤ 10 GPt/l bei ED)

1. Konsolidationsstherapie				
ATRA	45mg/m ²	p.o. in zwei Einzeldosen	täglich für 15 Tage	aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe
Idarubicin	5 mg/m ²	i.v.	Tag 1,2,3,4	

- KM-Punktion nach Regeneration des Blutbildes (**zentrale Diagnostik**)

2. Konsolidationsstherapie				
ATRA	45mg/m ²	p.o. in zwei Einzeldosen	täglich für 15 Tage	aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe
Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v.	Tag 1,2,3,4,5	

- KM-Punktion nach Regeneration des Blutbildes (**zentrale Diagnostik**)

3. Konsolidationsstherapie				
ATRA	45mg/m ²	p.o. in zwei Einzeldosen	täglich für 15 Tage	aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe
Idarubicin	12 mg/m ²	i.v.	Tag 1	

- KM-Punktion nach Regeneration des Blutbildes (**zentrale Diagnostik**)

2.4 Hochrisikogruppe

(WBC >10 GPt/l bei ED)

1. Konsolidationstherapie				
ATRA	45mg/m ²	p.o. in zwei Einzeldosen	täglich für 15 Tage	aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe
Cytarabin	1000 mg/m ²	i.v. über 6h	Tag 1,2,3,4	
Idarubicin	5 mg/m ²	i.v.	Tag 1,2,3,4	3h nach Ende Cytarabin

- KM-Punktion nach Regeneration des Blutbildes (**zentrale Diagnostik**)

2. Konsolidationstherapie				
ATRA	45mg/m ²	p.o. in zwei Einzeldosen	täglich für 15 Tage	aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe
Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v.	Tag 1,2,3,4,5	
VP-16	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1,2,3,4,5	12h nach Beginn der Mitoxantroninfusion

- KM-Punktion nach Regeneration des Blutbildes (**zentrale Diagnostik**)

3. Konsolidationstherapie				
ATRA	45mg/m ²	p.o. in zwei Einzeldosen	täglich für 15 Tage	aufgerundet auf die nächste 10er-Stufe
Idarubicin	12 mg/m ²	i.v.	Tag 1	
Cytarabin	150mg/m ²	s.c alle 8h	Tag 1,2,3,4,5	
6-Thioguanin	70 mg/m ²	p.o. alle 8h	Tag 1,2,3,4,5	

- KM-Punktion nach Regeneration des Blutbildes (**zentrale Diagnostik**)

Eine intrakranielle Prophylaxe unmittelbar vor jedem Konsolidierungszyklus wird nicht generell empfohlen, kann jedoch bei Hochrisikopatienten erwogen werden, entsprechend den lokalen Richtlinien.

2.5 Erhaltungstherapie

Diese sollte nur bei Patienten begonnen werden, die sich in einer molekularen Remission befinden. Bei Persistenz von PML-RAR α nach der Konsolidation sollte eine frühzeitige intensivierte Salvagetherapie (z.B. ATO, Trisenox®) und anschließend eine autologe oder allogene SZT geprüft werden. Die autologe Transplantation sollte bei molekularer Remission und die allogene Transplantation bei Persistenz von PML-RAR α durchgeführt werden.

Beginn: Ein Monat bis maximal 3 Monate nach Konsolidation, wenn die Granulozyten $\geq 1,5$ GPt/l und die Thrombozyten ≥ 100 GPt/l liegen, Zeitdauer insgesamt 2 Jahre.

In dieser Zeit erhalten die Patienten 7 Kurse mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat und 6 Kurse über 15 Tage mit ATRA.

Erhaltungstherapie AIDA-2009					
6-Mercaptopurin	50	mg/m ²	p.o.	täglich	
Methotrexat (MTX)	15	mg/m ²	i.m.	1 x wöchentlich	
ATRA	45	mg/m ²	p.o.	täglich über 15 Tage	alle 3 Monate
Während der ATRA - Therapie pausieren von 6-Mercaptopurin und MTX					

Cotrimoxazol-forte als Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe

2.6 Rezidivtherapie-Protokoll

ATO stellt den Standard in der primären Rezidivbehandlung dar. Es wird täglich intravenös über 2 Stunden infundiert. Die Einzeldosis beträgt 0,15mg/kg ATO für Erwachsene und Kinder, täglich bis zum Erreichen einer Knochenmarkremission oder bis zu maximal 50 Einzeldosen.

Nach einer Therapiepause von 3 bis 4 Wochen folgt eine Konsolidationstherapie mit 0,15mg/kg ATO pro Tag über 5 Tage pro Woche jeweils gefolgt von 2 Tagen Pause, für 5 aufeinanderfolgende Wochen. Zusätzlich kann dann auch die Gabe von ATRA erwogen werden, da zwischen beiden Medikamenten Synergismen bestehen.

ATO – Arsenitrioxid Induktionstherapie				
ATO	0,15 mg/kg	i.v. 2 h	täglich	
Dauer: Bis Remission im Knochenmark, maximal 50 Dosen				

ATO – Arsentrioxid Konsolidationstherapie nach 3-4 Wochen Pause				
ATO	0,15 mg/kg	i.v. 2 h	täglich, Tag 1-5	Pause Tag 6 und 7
Dauer: 5 Wochen mit 5 Therapietagen				

3 Studienziele

1. Dokumentation der Effektivität und Toxizität einer Induktionstherapie mit der Kombination ATRA/Idarubicin, einer Konsolidierungstherapie mit Idarubicin/Mitoxantron/Ara-C/ATRA und Erhaltungstherapie mit kontinuierlicher niedrigdosierter Chemotherapie (6-Mercaptopurin, Methotrexat) und intermittierender ATRA-Gabe
2. Dokumentation einer nach initialer Leukozytenzahl stratifizierten Therapie
3. Evaluierung der Bedeutung weiterer prognostischer Faktoren für das Erreichen einer kompletten Remission und das Überleben sowie für ein Rezidiv
4. Durchführung einer zentralen engmaschigen Diagnostik und Nachweis der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) zur Prüfung einer frühzeitigen Therapieentscheidung

4 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer akuten Promyelozytenleukämie basierend auf dem morphologischen Befund, der durch das Vorhandensein der Translokation t(15;17) und/oder dem Nachweis des Fusionstranskriptes PML/RAR α bestätigt werden muss
- keine Kontraindikation zur Chemotherapie
- vorliegende Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation zur intensiven Chemotherapie, v.a. kardiale Kontraindikation

Bei Patienten mit Kontraindikation gegen die Durchführung des Studienprotokolls ist die alleinige Therapie mit ATRA zu erwägen.

5 Diagnostik und Therapie möglicher Komplikationen

Bei APL besteht eine akute vitale Bedrohung des Patienten durch eine schwere plasmatische Gerinnungsstörung, die sich unter Einleitung einer konventionellen Therapie verstärken kann. Die Gerinnungsstörung fällt laborchemisch vor allem durch eine schwere Hypofibrinogenämie, erhöhte Werte der Fibrinospaltprodukte, Verlängerung der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Thrombozytopenie auf. Die Pathogenese der Blutungskomplikationen bei der APL ist komplex und schließt Faktoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse ein. Eine Behandlung mit All-Trans Retinolsäure (ATRA) führt zur Differenzierung der malignen Zellen und beseitigt den Gerinnungsdefekt rasch und effektiv.

5.1 Therapie der Koagulopathie

Je nach Schwere der Gerinnungsstörung sofortiger Beginn einer Behandlung mit Tranexamsäure (Antifibrinolytikum, z.B. Cyklokapron) 3 x 1000 mg i.v./d). Die Therapie soll beendet werden, wenn die Tendenz zur Hypofibrinogenämie deutlich geringer wird⁴³. Es muss darauf hingewiesen werden, dass in der Kombination mit ATRA auch Daten über ein Umschlagen der Gerinnungsstörung in eine thrombophile Konstellation mit thromboembolischen Komplikationen berichtet wurden.

Gabe von Fibrinogen (z.B. Haemokomplettan) 2 g i.v. bei Fibrinogen-Werten unter 0,8-1 g/l. Bei Nicht-Verfügbarkeit des Präparats alternativ Substitution mit fresh frozen Plasma (FFP).

Bei Vorliegen einer schweren plasmatischen Gerinnungsstörung sollte die Substitution mit Thrombozyten sowie die Gabe des Fibrin-stabilisierenden Faktors (Faktor XIII) bereits bei höheren Schwellenwerten, als bei anderen Leukämieformen üblich, erfolgen. In der Literatur finden sich Empfehlungen, in der Initialphase der Therapie die Thrombozytenzahlen über 30-50 GpT/l zu halten. Substitution von Faktor XIII bei Werten unter 50% (Präparat z.B. Fibrogammin, Gaben zu 1250E).

Substitution von AT III bei Werten unter 50% (Präparate z.B. Kybernin HS, Atenativ u.a., Gaben zu 1000 E, 1 E/kg führt zu einem Anstieg von etwa 2%).

Die Gabe von Heparin hat keinen nachgewiesenen Nutzen. Hb-Werte > 9 g/dl halten.

5.2 Differenzierungs-Syndrom

Unter der Therapie mit All-Trans-Retinolsäure (ATRA) als auch ATO kann sich sehr schnell ein bedrohliches Differenzierungs-Syndrom entwickeln, das durch folgende Symptome und Befunde charakterisiert sein kann: z.B. Niereninsuffizienz, Blutdruckabfall, Lungenödem, Capillary Leak, Atemnot, Fieber. Die Freisetzung von Zytokinen führt zu diesem Syndrom, das unbehandelt tödlich verlaufen kann.

5.3 Behandlung des Differenzierungs-Syndroms

Stop ATRA o. ATO, Gabe von 10mg Dexamethason i.v. alle 12 Stunden für mindestens 3 Tage, diuretische Therapie

5.4 Pseudotumor cerebri unter ATRA Therapie

Bei Patienten unter 20 Jahre und insbesondere Kindern kann es unter der ATRA-Therapie zu einem „Pseudotumor cerebri“ kommen, der sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen manifestiert, weshalb die ATRA Dosis bei diesen Patienten auf 25mg/m² reduziert wurde. Die Behandlung erfolgt mit einer vorübergehenden ATRA-Pause oder Dosisreduktion, Dexamethason, osmotischen Diuretika (Mannitol) und Schmerzmitteln.

6 Untersuchungsprogramm

Die allgemeine Leukämiediagnostik erfolgt nach den lokalen Standards.

Besonders zu berücksichtigen ist die engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter: Quick, PTT, Fibrinogen, Hb, Leukozyten, Thrombozyten, Faktor V, II, ATIII, XIII und D-Dimere (je nach Schwere der Gerinnungsstörungen bis zu dreimal täglich).

Eine echokardiographische Untersuchung sollte vor jeder Konsolidierungstherapie und nach Abschluss der Behandlung durchgeführt werden.

7 Zentrale Diagnostik

Die benötigten KM-Proben werden

- bei Erstdiagnose
 - vor Konsolidierung I
 - nach Konsolidierung 1 bis 3
- versandt und untersucht.

Die Molekularbiologische Analytik erfolgt bei:

Prof. C. Thiede

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Med. Klinik und Poliklinik I

Molekularbiologisches Labor Haus 65 a

Fetscherstr. 74

01307 Dresden

Tel.: 0351/458-5628

7.1 Morphologische Diagnostik⁴⁴⁻⁴⁶

M3 Akute Promyelozytenleukämie (APL): die große Mehrzahl der Zellen sind abnorme Promyelozyten mit charakteristischer Hypergranulation. Der Zellkern der Zellen variiert in Form und Größe und ist oft bilobulär oder nierenförmig. Das Zytoplasma ist vollständig mit dicht gepackter oder teils kondensierter Granulation gefüllt. In einigen Zellen ist das Zytoplasma mit staubförmigen Granulationen angefüllt. Zellen mit charakteristischen Bündeln von Auerstäbchen (Faggotbündel) und Auerkörperchen finden sich im Knochenmark oder in der Peripherie. Diagnostisch beweisend ist die t(15;17) Translokation und das Fusionstranskript PML-RAR α . Zytochemie: Die hypergranulären Promyelozyten reagieren stark positiv mit POX, SSB und Chlorazetatesterase. Die saure Phosphatase ist kräftig positiv. Die Alpha-Naphtylazetat-Esterase-Reaktion (ANE) kann fokal positiv und mit NaF hemmbar sein

M3v: Variante der APL: es finden sich nur wenig Zellen mit Hypergranulation oder Bündeln von Auerstäbchen. Im peripheren Blut sind die Zellkerne praktisch aller Zellen bilobär, multilobär oder nierenförmig. Die Mehrzahl der Zellen enthält jedoch keine Granula oder nur wenig azurophile, feinkörnige Granula.

Nach der neuen WHO Klassifikation⁴⁷ werden Fälle mit spezifischen zytogenetischen und molekulargenetischen u.a. t(15;17)(q22;q11-12) und Varianten, Fusionstranskript PML/RAR α - und Varianten unabhängig vom Blastenanteil im Knochenmark und peripheren Blut als AML klassifiziert.

7.2 Zytogenetische, molekularzytogenetische Diagnostik⁴⁸

Die konventionelle Zytogenetik zum Nachweis/Ausschluss der Translokation t(15;17) und varianten Translokationen unter RAR α -Beteiligung bzw. von Zusatzaberrationen muss nicht obligat im Rahmen der zentralen Diagnostik durchgeführt werden. Der molekularzytogenetische Nachweis/Ausschluss (FISH, Fluoreszenz in situ Hybridisierung) bei morphologisch nicht eindeutigem Befund ist für eine schnelle Therapieentscheidung relevant. Zum „Schnellscreening“ ist die Interphasen-FISH mit einer kommerziell verfügbaren t(15;17)-Sonde möglich.

7.3 Zentrale molekulare Diagnostik

Die molekulargenetische Diagnostik zum Nachweis des Promyelozytenleukämie-Retinsäure-Rezeptors α (PML-RAR α)-Hybrid-Gens wird mit Hilfe der reversen Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) durchgeführt. Diese Methode gewährleistet einen schnellen und sehr sensitiven Nachweis bei Erstdiagnose und der minimalen Resterkrankung im Verlauf der Leukämie. Die Ergebnisse verschiedener unabhängiger Studien konnten zeigen, dass eine positive PCR für das PML-RAR α -Hybrid-Gen während der zytomorphologischen Remission ein prädiktiver Faktor für ein frühes Rezidiv ist, wohingegen eine andauernde negative PCR meistens mit lang andauerndem Überleben und Heilung, auch bei Patienten nach Rezidivtherapie vorhanden ist^{37,49}

Untersuchungszeitpunkte

Engmaschige molekulargenetische Untersuchungen werden im Knochenmark

- bei Erstdiagnose
- vor der 1. Konsolidierung
- nach der 1. bis 3. Konsolidierung in peripherer Regeneration
- ¼ jährlich während der Erhaltungstherapie
- danach ½ jährlich (bei positiver PML/RAR α -PCR und morphologischer Remission ¼ jährlich)

durchgeführt.

8 Therapie-Evaluation

8.1 Hämatologische Remissionskriterien

Komplette Remission (complete remission, CR)⁵⁰

- $\leq 5\%$ Blasten ohne atypische Promyelozyten im Knochenmark
- Granulozyten $\geq 1,5$ GPt/l
- Thrombozyten ≥ 100 GPt/l

Nichtansprechen

> 5% Blasten/atypische Promyelozyten bis 60 Tage nach Beginn der Induktionstherapie

Rezidiv

Ein Rezidiv liegt nach vorher bestehender dokumentierter morphologischer CR vor bei:

- > 0,1 GPt/l Blasten im peripheren Blut
- Blasten-/atypischem Promyelozytenanteil > 10% im Knochenmark
- Meningeosis leucemica
- bioptisch nachgewiesenem extramedullärem Rezidiv

8.2 Molekulare Beurteilung

Molekulare Remission: RT-PCR negativ für PML-RAR α

Molekulares Rezidiv:

Wieder auftretende PML-RAR α -PCR-Positivität zweier aufeinanderfolgender Knochenmarkproben in 2-4 Wochen Abstand nach der letzten Konsolidierungstherapie

Patienteninformation

Prüfzentrum: _____

Prüfarzt: _____

**Empfehlung zur risikoadaptierten Behandlung
der akuten Promyelozytenleukämie (APL) im Rahmen der AML-SAL-Studiengruppe
(AIDA2009)
- eine Beobachtungsstudie -**

Patient/in: Name: Vorname:.....

geb.:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind an einer bestimmten Art der akuten myeloischen Leukämie (AML) erkrankt. Dabei handelt es sich durch eine seit wenigen Jahren mögliche gezielte Behandlung um eine prognostisch günstige Form, die akute Promyelozytenleukämie (APL).

Im Folgenden möchten wir Sie näher darüber informieren und in einem ausführlichen Gespräch auf Ihre Fragen eingehen.

1. Art der Erkrankung

Sie ist eine bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems. Diese Form der Leukämie ist häufig mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Noch vor 30 Jahren hatte die AML, wenn sie unbehandelt blieb, fast immer einen tödlichen Verlauf.

2. Derzeitiger Stand der Wissenschaft

Bei der akuten Promyelozytenleukämie konnten in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte in der Behandlung durch genauere Kenntnis der genetischen Ursache der Erkrankung erzielt werden. Die Prognose wurde mit der Einführung des Vitamin-A-Derivates All-trans-Retinsäure (ATRA), das die Leukämiezellen gezielt zur normalen Ausreifung führt, deutlich gebessert. Diese Substanz ist seit 1996 im Handel verfügbar zugelassen. Aktuelle Untersuchungen zeigen vermehrte Therapieerfolge durch eine Kombinationsbehandlung von

ATRA und Chemotherapie mit anschließender Erhaltungstherapie. Insbesondere konnte die Rate an lebensbedrohlichen Blutungen durch ATRA gesenkt werden und die Erkrankungsrückfall (Rezidiv)-rate mit 10-15% deutlich vermindert werden. Es wird dabei deutlich, dass das Risiko, einen Rückfall der Erkrankung zu erhalten z.B. von der Menge der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig ist. Deshalb wird heutzutage die Therapie nach patientenbezogenen Laborbefunden durchgeführt.

3. Therapieplan

Mittlerweile gibt es einen allgemeinen europäischen Standard in der Behandlung Ihrer Erkrankung. Der Behandlungsplan sieht 4 Chemotherapieblöcke und eine anschließende Erhaltungstherapie über 2 Jahre vor. Die einführende Therapie wird sofort nach Diagnosestellung mit einer Kombination von ATRA und Chemotherapie (Idarubicin) begonnen. Kurz darauf folgen 3 Zyklen mit einer Kombination aus ATRA und Chemotherapie (Idarubicin oder Mitoxantron; ARA-C jedoch nur dann, wenn ihre weißen Blutkörperchen bei Erstdiagnose > 10 GPt/l waren) mit dem Ziel, eine vollständige Krankheitsfreiheit (Remission) zu erreichen. In der Regel sind Sie danach bis zur Fortführung der Therapie zu Hause. Eine 2 Jahre dauernde Erhaltungstherapie (Chemotherapie mit ATRA alle 3 Monate) zur Festigung des Behandlungserfolges folgt.

Diese Therapie soll bei Ihnen jetzt durchgeführt werden. Wir möchten Sie bitten, die routinemäßig erhobenen Befunde für wissenschaftliche Zwecke speichern zu dürfen. Ein Mehraufwand außerhalb der normalen Routine im Rahmen der Behandlung Ihrer Erkrankung entsteht für Sie nicht.

4. Wirkung und Nebenwirkung der Therapie

Erwünschte Wirkung der Therapie ist eine vollständige Zurückdrängung der akuten Leukämie.

Die Behandlung mit ATRA führt zur Ausreifung der bösartigen Zellen und beseitigt die Gerinnungsstörung rasch und effektiv. Im Allgemeinen ist diese Therapie gut verträglich, es kann jedoch zu Komplikationen, dem sogenannten "Differenzierungs-Syndrom", kommen (Hauttrockenheit, Juckreiz, Fieber, Schüttelfrost, Atemnot bei Lungeninfiltraten, Herzschwäche, Wasser im Herzbeutel und Rippenfell, Blutdruckabfall, Nierenversagen u.a.). Im Rahmen der Chemotherapie ist mit einer erhöhten Infektionsgefahr, Blutungsgefahr und der Notwendigkeit der Transfusion von Blut und Blutplättchenkonzentraten zu rechnen. Weitere Nebenwirkungen können bestehen in Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, vorübergehender Schädigung der Schleimhäute, Haarausfall, Rötungen der Haut, allergische Nebenwirkungen, Beeinträchtigung der Leberfunktion, der Herzfunktion und der Fruchtbarkeit.

5. Diagnostik

Im Rahmen der Therapie wird ein begleitendes Routine-Diagnostikprogramm durchgeführt, das Blutentnahmen und Knochenmarkpunktionen zu verschiedenen Zeitpunkten vorsieht. Dazu gehören Routine-Diagnostik und ergänzende wissenschaftliche, der Verbesserung der Leukämiebehandlung dienliche Untersuchungen. Ein HIV-Test wird routinemäßig durchgeführt.

6. Ziel der Studie

Die SAL (Studien-Allianz-Leukämie)-Studienzentrale in Dresden möchte gern die Ergebnisse Ihrer Behandlung erfassen und auswerten. Ihre Behandlung erfolgt dabei ausschließlich nach internationalen Standards und mit zugelassenen Medikamenten.

7. Probenentnahme

Sollte es im Verlauf Ihrer Erkrankung von Seiten Ihres behandelnden Hämatologen notwendig sein, eine Knochenmarkpunktion durchführen zu lassen, möchten wir Sie bitten, aus dem routinemäßig gewonnenen Material zusätzliche Forschungsuntersuchungen durchführen zu lassen. Dies bedeutet für Sie keine zusätzliche Belastung bzw. Mehraufwand.

Molekularbiologische und zellbiologische Untersuchungen werden an gesunden und kranken Blutstammzellen durchgeführt zur Erforschung der Krankheitsentstehung der APL und der Entwicklung und Verbesserung von Behandlungsmethoden. Diese Untersuchungen werden in Dresden durchgeführt. Die Untersuchungen dienen ausschließlich der Grundlagenforschung. Dabei soll die prognostische Relevanz von bestimmten Mutationen in den Leukämiezellen (wie FLT-3 Mutation) auf die Prognose Ihrer Erkrankung untersucht werden. Ein unmittelbarer Nutzen aus solchen Untersuchungen ist für Sie selbst oder für die behandelnden Ärzte nicht zu erwarten. Die erhaltenen Daten werden jedoch möglicherweise in Zukunft zu verbesserten Behandlungsmethoden führen.

Ihr Einverständnis zur Nutzung eines Teils Ihrer Proben sowie zur Datenerfassung zu wissenschaftlichen Zwecken ist selbstverständlich freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen. Für die Behandlung entstehen Ihnen dadurch natürlich keine Nachteile. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikum Dresden hat festgestellt, dass keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Probenentnahme sowie der zentralen Datenerfassung bestehen. Sie können Ihr Einverständnis auch getrennt geben - entweder nur für die Verwendung Ihrer Proben oder nur zur zentralen Registrierung Ihrer Daten.

8. Weitergabe von Daten

Die Behandlung wird im Rahmen der SAL (Studien-Allianz-Leukämie)-Studiengruppe durchgeführt. Personenbezogene Daten (Name, Diagnose, Verlauf) werden an eine Dokumentationszentrale weitergeleitet. Den gesetzlichen Regelungen entsprechend werden bei allen Aufzeichnungen von Behandlungsergebnissen zum Schutz des Patienten personengebundene Daten nur mit einer Nummer (pseudonymisiert) versehen. Wir bitten Sie deshalb zusammen mit der schriftlichen Einwilligung zur Behandlung nach dem Standard-Therapieschema, dass Sie mit der Aufzeichnung erforderlicher Krankendaten, ihrer Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftragsgebers oder zuständiger Behörden einverstanden sind. Alle Personen, die Einblick in diese Patientendaten haben, sind zur Wahrung des Datenschutzes verpflichtet.

8. Entscheidungsfreiheit des Patienten

Die Teilnahme an dem Behandlungsprotokoll ist selbstverständlich freiwillig. Sollten Sie sich nicht für diese Therapie entscheiden oder die Behandlung vorzeitig abbrechen wollen, wird Ihnen das Ärzteteam andere Behandlungsmöglichkeiten vorschlagen, um eine Weiterbehandlung sicherzustellen.

Prüfzentrum: _____

Prüfarzt: _____

Einwilligungserklärung Datenerfassung

für die **Empfehlung zur risikoadaptierten Behandlung**
der akuten Promyelozytenleukämie (APL) im Rahmen der AML-SAL-Studiengruppe
(AIDA2009)
- eine Beobachtungsstudie -

Über Inhalt, Ablauf und Tragweite der geplanten Datenerfassung im AML-Register und späteren Analyse wurde ich aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen, verstanden und alle meine Fragen klären können.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und in verschlüsselter Form (ohne Namens- und Initialiennennung) weitergegeben werden an

- den Auftraggeber* der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung,**
- die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden, soweit dies zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie erforderlich ist.**

***Anschrift des Auftraggebers:**

SAL Studiengruppe, Leiter: Prof. Dr. G. Ehninger

Medizinische Klinik und Poliklinik I

Universitätsklinikum Dresden

Fetscherstr. 74

01307 Dresden

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers und der Ethik-Kommission in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Name des(r) Patient(i)n

Ort, Datum

Unterschrift

Name des(r) Arztes/Ärztin

Ort, Datum

Unterschrift

Einwilligungserklärung Probenentnahme

für die **Empfehlung zur risikoadaptierten Behandlung**
der akuten Promyelozytenleukämie (APL) im Rahmen der AML-SAL-Studiengruppe
(AIDA2009)
- eine Beobachtungsstudie -

Über Inhalt, Ablauf und Tragweite der geplanten Probenentnahme wurde ich aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen, verstanden und alle meine Fragen klären können.

Ich bin damit einverstanden, dass ein Teil der bei mir entnommenen Blut- oder Knochenmarkproben für wissenschaftliche Untersuchungen genutzt wird.

Name des(r) Patient(i)n Ort, Datum Unterschrift

Name des(r) Arztes/Ärztin Ort, Datum Unterschrift

- (1) Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1992;79:543-553.
- (2) Thiede C, Steudel C, Mohr B et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99:4326-4335.
- (3) Sanz MA, Lo Coco F, Martin G et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96:1247-1253.
- (4) Cunningham I, Gee TS, Reich LM et al. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood*. 1989;73:1116-1122.
- (5) Fenaux P, Pollet JP, Vandenbossche-simon L et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: A Report of 70 Cases. *Leukemia and Lymphoma*. 1991;4:239-248.
- (6) Head DR, Kopecky KJ, Willman C, Appelbaum FR. Treatment outcome with chemotherapy in acute promyelocytic leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Leukemia*. 1994;8 Suppl 2:S38-S41.
- (7) Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood*. 1990;75:2112-2117.
- (8) Huang ME, Ye YC, Chen SR et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567-572.
- (9) Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure-function relationship. *Blood*. 1990;76:1710-1717.
- (10) Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood*. 1990;76:1704-1709.
- (11) Warrell RP, Jr., Frankel SR, Miller WH, Jr. et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med*. 1991;324:1385-1393.
- (12) Chen ZX, Xue YQ, Zhang R et al. A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*. 1991;78:1413-1419.

- (13) Degos L, Chomienne C, Daniel MT et al. Treatment of first relapse in acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid. *Lancet*. 1990;336:1440-1441.
- (14) Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP, Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med*. 1992;117:292-296.
- (15) Fenaux P, Castaigne S, Chomienne C, Dombret H, Degos L. All trans retinoic acid treatment for patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1992;6 Suppl 1:64-66.
- (16) Frankel SR, Eardley A, Heller G et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York Study. *Ann Intern Med*. 1994;120:278-286.
- (17) Warrell RP, Jr., Maslak P, Eardley A et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: an update of the New York experience. *Leukemia*. 1994;8:929-933.
- (18) Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. 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*. 1999;94:1192-1200.
- (19) Sanz MA. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA derived regimens: The Pethema experience. *Annals of Hematology*. 2006;85:98-99.
- (20) Fenaux P, Castaigne S, Dombret H et al. All-transretinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases. *Blood*. 1992;80:2176-2181.
- (21) Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*. 1993;82:3241-3249.
- (22) Fenaux P, Wattel E, Archimbaud E et al. Prolonged follow-up confirms that all-trans retinoic acid followed by chemotherapy reduces the risk of relapse in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The French APL Group. *Blood*. 1994;84:666-667.
- (23) Fenaux P, Chastang C, Chomienne C, Degos L. Tretinoin with chemotherapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. European APL Group. *Lancet*. 1994;343:1033.
- (24) Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1021-1028.
- (25) De Botton S, Dombret H, Sanz M et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed

- acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. 1998;92:2712-2718.
- (26) Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group [see comments]. *Blood*. 1995;85:1202-1206.
- (27) Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113:1875-1891.
- (28) Ades L, Sanz MA, Chevret S et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111:1078-1084.
- (29) Sanz MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;147-155.
- (30) Meloni G, Diverio D, Vignetti M et al. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood*. 1997;90:1321-1325.
- (31) Lo CF, Diverio D, Avvisati G et al. Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:2225-2229.
- (32) Thomas X, Dombret H, Cordonnier C et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. APL Study Group. *Acute promyelocytic leukemia. Leukemia*. 2000;14:1006-1013.
- (33) Shen ZX, Chen GQ, Ni JH et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1997;89:3354-3360.
- (34) Soignet SL, Maslak P, Wang ZG et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998;339:1341-1348.
- (35) Muindi J, Frankel SR, Miller WH, Jr. et al. Continuous treatment with all-trans retinoic acid causes a progressive reduction in plasma drug concentrations: implications for relapse and retinoid "resistance" in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1992;79:299-303.
- (36) Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood*. 1993;82:3241-3249.
- (37) Mandelli F, Diverio D, Avvisati G et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne

dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*. 1997;90:1014-1021.

- (38) Sanz MA, Martin G, Rayon C et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*. 1999;94:3015-3021.
- (39) Avvisati G, Lo CF, Diverio D et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood*. 1996;88:1390-1398.
- (40) Sanz MA, Coco FL, Martin G et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96:1247-1253.
- (41) Estey E, Thall PF, Pierce S, Kantarjian H, Keating M. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. *J Clin Oncol*. 1997;15:483-490.
- (42) Lengfelder E, Reichert A, Schoch C et al. 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*. 2000;14:1362-1370.
- (43) Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR, Mandelli F. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet*. 1989;2:122-124.
- (44) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33:451-458.
- (45) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). *Br J Haematol*. 1980;44:169-170.
- (46) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-3849.
- (47) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* JID - 8309333. 1999;17:3835-3849.
- (48) Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*. 2 ed. Wiley-Liss; 1995.
- (49) Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood*. 1999;93:4131-4143.

- (50) Cheson BD, Cassileth PA, Head DR et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 1990;8:813-819.

Weitere Literatur

Link, H.

Akute Promyelozytenleukämie: APL; M3-Leukämie.
ONKODIN 2008

http://www.onkodin.de/zms/content/e2/e51675/e53188/e54107/index_ger.html