

- in acute leukemia cells. *Leukemia* (1997), 11, 479–484
- Tsai DE et al., A phase I trial of bexarotene, a retinoid X receptor agonist, in non-M3 acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* (2007), 25, 372S
- van der Holt B et al., The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. *Blood* (2005), 106, 2646–2654
- Viniou NA et al., Ida-FLAG plus imatinib mesylate-induced molecular remission in a patient with chemoresistant Ph1+ acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* (2004), 72, 58–60
- Wang G et al., An efficient therapeutic approach to patients with acute promyelocytic leukemia using a combination of arsenic trioxide with low-dose all-trans retinoic acid. *Hematol Oncol* (2004), 22, 63–71
- Weisberg E et al., Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Cancer Cell* (2002), 1, 433–443
- Wijermans PW et al., An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS; the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in 177 patients. *Ann Hematol* (2005), 84 (Suppl 13), 9–17
- Willemze R et al., A randomized phase II study on the effects of 5-Aza-2'-deoxycytidine combined with either amsacrine or idarubicin in patients with relapsed acute leukemia: an EORTC Leukemia Cooperative Group phase II study (06893). *Leukemia* (1997), 11 (Suppl 1), S24–S27
- Wu J et al., Blocking the Raf/MEK/ERK pathway sensitizes acute myelogenous leukemia cells to lovastatin-induced apoptosis. *Cancer Res* (2004), 64, 6461–6468
- Xia Z et al., Blocking protein geranylgeranylation is essential for lovastatin-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* (2001), 15, 1398–1407
- Yamamoto Y et al., Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* (2001), 97, 2434–2439
- Yokota S et al., Internal tandem duplication of the FLT3 gene is preferentially seen in

acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among various hematological malignancies. A study on a large series of patients and cell lines. *Leukemia* (1997), 11, 1605–1609

## 8.3 Stammzelltransplantation

*M. Bornhäuser, J. Kienast*

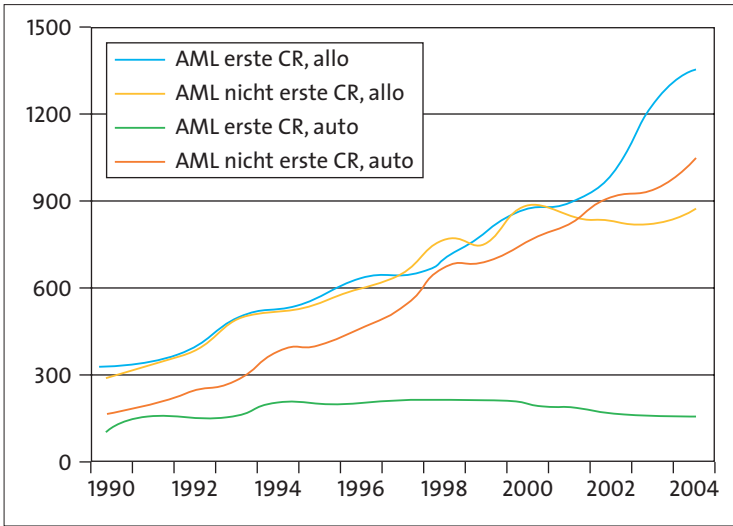
### 8.3.1 Stellenwert

Die Blutstammzelltransplantation ist ein etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), das seinen Stellenwert vorwiegend, heute aber nicht mehr ausschließlich in der Postremissionstherapie hat. Wie die Statistik des europäischen Transplantationsregisters ([www.ebmt.org](http://www.ebmt.org); 27.06.06) zeigt, stellt die AML in erster Remission seit 3–4 Jahren mit ansteigender Frequenz die häufigste Indikation zur allogenen Blutstammzelltransplantation (BSZT) dar (s. Abb. 8.3).

Der Stellenwert der verschiedenen Transplantationsformen (autolog oder allog) ist auch aktuell noch Gegenstand klinischer Prüfprotokolle. Dies zeigt, dass der ideale Zeitpunkt bzw. die optimale Kombination von konventioneller, auf Cytosin-Arabinosid (ARA-C) basierter Therapie und Transplantation noch nicht für alle Subtypen der AML abschließend definiert werden konnte.

Der Stellenwert der **autologen BSZT** ist weltweit noch nicht etabliert. Sie wird jedoch z.T. als Alternative zu ARA-C in der Postremissionstherapie angewendet.

Die meisten Studiengruppen bzw. Therapieempfehlungen in Deutschland schlagen die Durchführung einer **allogenen BSZT** bei Patienten mit Standard- und Hochrisikoerkrankung vor, wobei die Verwendung eines unverwandten Spenders bisher der Hochrisikogruppe vorbehalten ist.



**Abb. 8.3:** Entwicklung der Transplantationsprozeduren bei der AML in Europa; **allo** allogene; **auto** autolog; **CR** komplette Remission

Wie bei allen anderen Therapieverfahren für die AML, erfolgt die Risikogruppierung für die genannten Indikationen heute in erster Linie nach dem Karyotyp der Leukämie bei Erstdiagnosestellung. Bei erreichter kompletter Remission scheint die prognostische Bedeutung der Zytogenetik v.a. für die autologe, weniger für die allogene BSZT bestehen zu bleiben [Chalandon Y et al. 2002] [Collison EA et al. 2003].

Neue molekulare Marker, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind, z.B. die FLT3-Längenmutation, sind bisher noch nicht als gesicherte Indikationen für die allogene BSZT angesehen und werden im Rahmen von prospektiven Studien hinsichtlich ihrer Wertigkeit untersucht [Thiede C et al. 2002].

Generell ist es jedoch wichtig, dass bei Patienten mit AML bis zu einem Alter von etwa 65 Jahre frühzeitig nach Diagnosestellung eine HLA-Typisierung des Patienten und der Geschwister sowie ggf. weiterer erstgradiger Verwandter erfolgt. Die Ergebnisse dieser Analysen sollten bereits während der Induktionstherapie vorliegen, um die weiteren Therapieoptionen prüfen zu können. Hinsichtlich der HLA-Typisierung ist hervorzuheben, dass möglichst 10 Loci (HLA-A, -B, -C sowie DRB1 und DQB1) untersucht wer-

den sollten. Bei Einleitung einer Fremdspenderstudie muss unbedingt eine mittel- bis hochauflösende DNA-basierte HLA-Typisierung veranlasst werden. Bei der Spenderauswahl ist weitestgehend der Konsensus der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation ([www.dag-kbt.de](http://www.dag-kbt.de)) und der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik ([www.dgi.de](http://www.dgi.de)) zu berücksichtigen ([www.dag-kbt.de/KonsensusSpenderauswahl/Konsensus](http://www.dag-kbt.de/KonsensusSpenderauswahl/Konsensus)).

### 8.3.2 Prinzip der autologen Stammzelltransplantation

Die Grundlage für die Durchführbarkeit einer autologen BSZT ist die Gewinnung von Stammzellen des Patienten nach erreichter Remission. Diese Zellen können mittels Leukapherese nach einer Mobilisierungsbehandlung mit Chemotherapie und Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulozyte-colony stimulating factor, G-CSF) gewonnen werden. Bei einigen Patienten mit AML gelingt es jedoch nicht, mehr als  $2 \cdot 10^6$  CD34-positive autologe Blutstammzellen pro Kilogramm Körpergewicht zu asservieren. In solchen Fällen kann zusätzlich ein Mobilisie-

rungsversuch mit G-CSF allein ohne vorherige Chemotherapie bzw. eine Entnahme von Knochenmark in Erwägung gezogen werden. Obwohl in manchen Ländern die Entnahme von autologem Knochenmark eine ausgeprägte Tradition hat [Gorin NC 1992], gilt inzwischen die Verwendung von peripheren Blutstammzellen als Standard. Da der Stellenwert der autologen BSZT, wie bereits erwähnt, in erster Remission bei AML noch nicht abschließend definiert ist, sollte bei frustraner Mobilisierung die konventionelle Konsolidierung mit mittel- bzw. hochdosiertem ARA-C fortgesetzt werden.

Nach einer entsprechenden Konditionierungsbehandlung, die in vielen Protokollen mit den klassischen Regimes aus dem Bereich der allogenen BSZT durchgeführt wird, werden die kryokonservierten Blutstammzellen (BSZ) aufgetaut und i.v. appliziert. Nach einer Konditionierungsbehandlung mit Busulfan (16 mg/kgKG) und Cyclophosphamid (120 mg/kgKG) bzw. einer Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid ist mit einer mittleren Neutropeniedauer von 14 Tagen zu rechnen. Die am häufigsten verwendeten Konditionierungsregimes vor autologer BSZT sind in Tabelle 8.2 zusammengestellt.

Über mehrere Jahre wurde diskutiert, inwieweit die Verwendung von autologem Knochenmark bzw. auch die Aufreinigung der autologen Blutstammzellen mit Antikörpern oder Zytostatika einen Vorteil erbringen könnte [Gorin NC et al. 1991]. Aufgrund nicht ausreichender Fallzahlen und in Ermangelung von prospektiven Studien konnten diese Fragen bisher nicht geklärt werden.

Wie bereits angedeutet, scheint die autologe BSZT der konsolidierenden Therapie mit hochdosiertem ARA-C gleichwertig zu sein [Cassileth PA et al. 1998] [Farag SS et al. 2005]. Die einzige Studie, die bisher einen Vorteil für die autologe BSZT zeigen konnte, verglich diese als 5. Therapiezyklus mit einem Kontrollarm, in dem 4 Therapiezyklen durchgeführt wurden [Burnett AK et al. 1998]. Die Autoren räumen jedoch selbst ein, dass ein ähnlicher Effekt auch bei Einsatz der autologen BSZT in zweiter Remission zu erwarten wäre.

Ein individueller Faktor, der für die Durchführung einer autologen BSZT spricht, könnten infektiöse Komplikationen im Rahmen vorausgegangener Therapiezyklen sein, wobei der Vorteil der autologen BSZT in einer deutlich kürzeren Neutropeniedauer liegt.

**Tab. 8.2:** Konditionierungsregimes vor Blutstammzelltransplantation bei AML

| Regime  | Literatur               |
|---|-------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Busulfan: 1 mg/kgKG p.o. bzw. 0,8 mg/kgKG i.v. alle 6 Stunden an den Tagen -7 bis -4</li> <li>• Cyclophosphamid: je 60 mg/kgKG an Tag -3 und -2 (120 mg/kgKG kumulativ) bzw. 50 mg/kgKG über 4 Tage (200 mg/kgKG kumulativ)</li> </ul> | [Büchner T et al. 2006] |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gy (fraktioniert, z.B. 6-mal 2 Gy)</li> <li>• Cyclophosphamid: 60 mg/kgKG an den Tagen -3 und -2</li> </ul>   | [Ball ED et al. 2000]   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Busulfan: 1 mg/kgKG p.o. bzw. 0,8 mg/kgKG i.v. alle 6 Stunden an den Tagen -8 bis -5</li> <li>• Etoposid: 30 mg/kgKG an Tag -4</li> <li>• Cyclophosphamid: 60 mg/kgKG an den Tagen -3 und -2</li> </ul>                                | [Kröger N et al. 2000]  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Busulfan: 1 mg/kgKG p.o. bzw. 0,8 mg/kgKG i.v. alle 6 Stunden an den Tagen -5 und -4</li> <li>• Melphalan: 140 mg/m<sup>2</sup>KOF an Tag -1</li> </ul>  | [Jourdan E et al. 2005] |

### 8.3.3 Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Transplantation setzt neben dem zytoreduktiven Moment der Konditionierung v.a. auf die sog. Graft-versus-Leukämie-(GvL-)Effekte. Wie in Abbildung 8.4 dargestellt, können sowohl verwandte als auch unverwandte Spender zum Einsatz kommen.

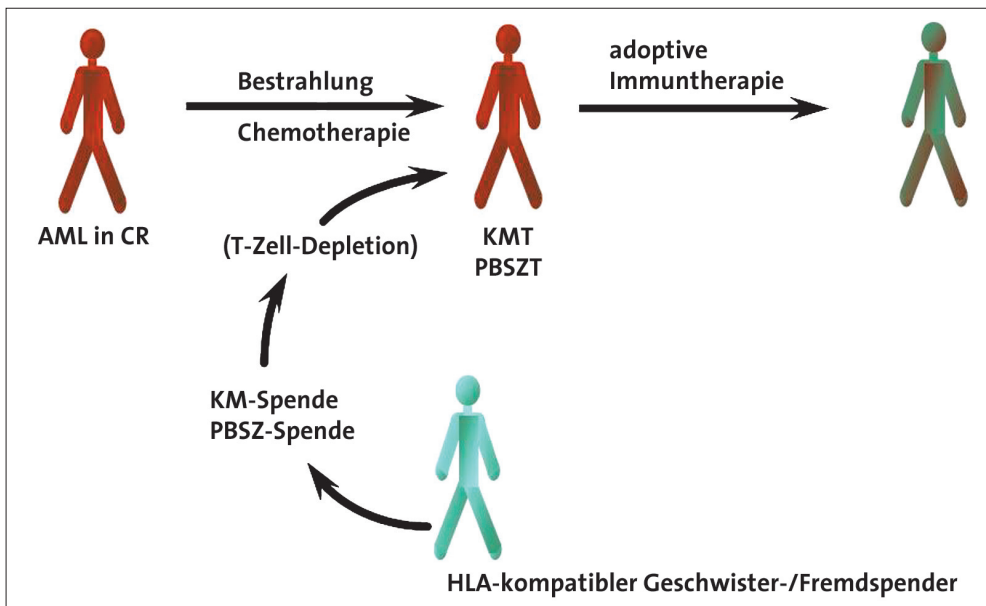
Die allogenen Immuneffekte werden im Wesentlichen durch alloreaktive CD4+ und CD8+-T-Zellen vermittelt. Neben Major- und Minor-Histokompatibilitätsantigenen können auch Differenzierungsantigene als Zielstruktur für den GvL-Effekt dienen. Bedingt durch diese Effekte liegt die Rezidivwahrscheinlichkeit nach allogener Transplantation wesentlich niedriger als nach autologer BSZT (15% vs. 40%).

Nachdem über mehrere Jahrzehnte Knochenmark die klassische Stammzellquelle bei allogener Transplantation war, sind inzwischen periphere Blutstammzellen als meist verwendete Stammzellquelle etabliert. Insbe-

sondere bei der AML scheint die Rezidivrate bei Verwendung von peripheren Blutstammzellen geringer zu sein [Bensinger WI et al. 2001].

Generell akzeptiert ist in Europa der Einsatz eines HLA-identischen verwandten Spenders bei Patienten mit Standard- und Hochrisikozytogenetik (auch mit Fremdspender) in erster Remission. Das heißt, nach einer sog. biologischen Randomisierung erhalten die Patienten mit Standardrisiko ohne verfügbaren verwandten Spender eine konventionelle Postremissionstherapie. Auch wenn die Studienlage hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht eindeutig ist, so liegt die Rezidivrate nach allogener BSZT deutlich niedriger als nach konventioneller Therapie, und dementsprechend ist ein deutlich besseres krankheitsfreies Überleben zu erreichen.

Hauptsächlicher Grund für die bisher nicht sicher festzumachenden Unterschiede im Gesamtüberleben ist die relativ hohe therapieassoziierte Mortalität nach allogener Transplantation, die je nach Veröffentlichung



**Abb. 8.4:** Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation. CR komplette Remission; KM Knochenmark; KMT Knochenmarktransplantation; PBSZT periphere Blutstammzelltransplantation; PBSZ periphere Blutstammzellen

in den ersten 12–24 Monaten zwischen 20% und 30% betragen kann. Verantwortlich für die Komplikationen ist in vielen Fällen das Auftreten einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft versus host disease, GvHD). Auch wenn dank neuer Immunsuppressiva und besserer Spenderauswahlkriterien das Risiko für schwere akute GvH-Reaktionen kalkulierbarer erscheint, hat insbesondere nach unverwandter BSZT die chronische GvHD mit entsprechenden infektiösen Komplikationen einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben. Aufgrund der ausgeprägten Bedeutung des GvL-Effekts hat die T-Zell-Depletion als Prophylaxe der GvHD keinen Eingang in die klinische Routine gefunden. Standard in der GvHD-Prophylaxe ist auch bei AML nach wie vor die Kombination aus Cyclosporin A und Methotrexat an den Tagen 1, 3 und 6 (und auch 11).

Die vor allogener Transplantation eingesetzten Konditionierungsregimes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Schemata, die vor autologer BSZT Verwendung finden. Am häufigsten zum Einsatz kommen die Kombinationen Busulfan/Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung/Cyclophosphamid. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden vergleichenden Studien legen nahe, dass beide Regimes ähnliche Langzeitergebnisse erwarten lassen können, während sich die extramedullären Toxizitäten etwas unterscheiden [Socie G et al. 2001].

#### 8.3.4 Transplantation in erster Remission

Wie bereits dargestellt, wird für Patienten in einem Alter von < 60 Jahren mit AML sofort nach Diagnosestellung ein Familienspender gesucht. Lässt sich ein kompatibler Geschwisterspender identifizieren und liegt beim Patienten keine Niedrigrisikoerkrankung mit z.B. t(15;17), t(8;21) oder inv(16) vor, wird in erster Remission eine allogene

Transplantation nach Standardkonditionierung geplant.

In Europa erfolgt die Allokation zur allogenen Transplantation gemäß der oben genannten biologischen Randomisierung. Die demnach durchgeführten „Donor-vs.-Nodonor“-Vergleiche haben bisher keinen Vorteil für die allogene Transplantation bei Standardrisikoerkrankungen erkennen lassen. Die Vergleiche zwischen den tatsächlich durchgeführten Therapien zeigen jedoch einen Vorteil für die allogene BSZT gegenüber der autologen BSZT oder der konventionellen Konsolidierungstherapie [Drobyski WR 2004] [Yanada M et al. 2005].

Ingesamt kann jedoch festgestellt werden, dass Patienten mit Hochrisikokaryotyp auf jeden Fall von einer allogenen BSZT zu profitieren scheinen. In Abbildung 8.5 sind die Ergebnisse einer der EORTC/GIMEMA-Studiengruppe für Patienten mit Hochrisiko-AML dargestellt [Suciu S et al. 2003]. In dieser Studie erfolgte bei Identifikation eines verwandten Spenders die allogene, ansonsten eine autologe BSZT.

Wichtig zu erwähnen ist, dass bei 50% der Patienten mit Hochrisiko-AML in der oben genannten Studie trotz vorhandenem Spender keine Transplantation durchgeführt werden konnte, da entweder keine Remission erreicht wurde oder in der Frühphase schwere Komplikationen aufgetreten waren.

Um evtl. auch diesen Patienten die Möglichkeit der allogenen Immuntherapie zu bieten, wurden in jüngerer Zeit Therapiekonzepte geprüft, bei denen die allogene BSZT in der Aplasie nach Chemotherapie als Bestandteil der Induktionstherapie durchgeführt wurde. Die ersten Erfahrungen mit dieser Therapiemodalität bei Hochrisikopatienten sind vielversprechend und werden zurzeit prospektiv multizentrisch validiert [Platzbecker U et al. 2006].