

Akute myeloische Leukämien im Kindesalter

Akute myeloische Leukämien (AML) sind bei Kindern mit einem Anteil von 15%-20% aller Leukämien deutlich seltener als die akuten lymphoblastischen Leukämien (ALL). Die Inzidenz liegt bei 0,7/100.000 Kinder [1]. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, entspricht die Biologie der AML bei Kindern der bei Erwachsenen. Obwohl die AML eine höhere Chemotherapieresistenz aufweist als die ALL, haben sich die Behandlungsergebnisse bei Kindern mit AML in den letzten 30 Jahren deutlich verbessert [2-4].

Diese Erfolge sind nur durch eine sehr intensive zytostatische Therapie, die entsprechend hohe Anforderungen an die Behandlungserfahrung der Ärzte und an die supportiven Maßnahmen stellt, möglich geworden. Seit 1978 in Deutschland und später in Österreich und der Schweiz sowie heute auch in Tschechien werden Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit einer AML nach den Therapieoptimierungsstudien der AML-BFM Studiengruppe behandelt, die von G. Schellong und U. Creutzig initiiert wurden [3]. Nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters werden heute ca. 98% aller Kinder in Deutschland innerhalb der AML-BFM Studien behandelt. Da jedoch weiterhin etwa 30% der Kinder an dieser Erkrankung versterben, sind weitere Anstrengungen zur Verbesserung der Behandlung, aber auch zur Entwicklung neuer Therapieoptionen erforderlich.

Symptomatik

Die initiale Symptomatik der AML bei Kindern und Jugendlichen ist meist unspezifisch. Die Kinder leiden an zunehmender Müdigkeit und Blässe, häufigen Infektionen und Fieber oder petechialen Blutungen. Bei der klinischen Untersuchung können häufig eine Hepato- und Splenomegalie nachgewiesen werden und teilweise Lymphknotenschwellungen.

Besonders bei jungen Kindern mit akuten monoblastären Leukämien (AML FAB M5) findet man leukämische Hautinfiltrationen, oder auch eine Gingivahyperplasie, selten einen Priapismus. Kopfschmerzen oder Hirnnervenausfälle können Hinweise auf eine Beteiligung des zentralen Nervensystems geben. Andere extramedulläre Leukämiemanifestationen können auch in der Orbita oder in anderen Organen vorkommen. Sie treten sowohl in Kombination mit einem Knochenmarkbefall, aber

auch isoliert auf [5, 6].

Diagnostik

Im peripheren Blutbild lassen sich häufig eine Anämie und Thrombozytopenie nachweisen, die sowohl mit einer Leukozytose als auch mit einer Leukozytopenie einhergehen können. Wichtig bei der primären Diagnostik ist die Kontrolle der Gerinnungsparameter, da die AML häufig mit schweren Gerinnungsstörungen assoziiert ist.

Bei der Hyperleukozytose mit mehr als 100.000 Leukozyten/ μ l, aber auch bei dem seltenen Subtyp der akuten Promyelozytenleukämie (5-6% aller Patienten), besteht durch das hohe Risiko einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) oder einer Leukostase akute Lebensgefahr, so dass eine intensivmedizinische Überwachung und Therapieeinleitung indiziert ist.

Zur Sicherung der Diagnose ist unbedingt eine Knochenmarkzytologie erforderlich, durch welche die morphologische Diagnose und Klassifizierung erfolgen. Nur bei einer bestehenden Hyperleukozytose sollte vor der Knochenmarkaspiration zunächst eine Absenkung der Zellzahl unter 50.000/ μ l erfolgen.

Für die undifferenzierte AML FAB M0 und die megakaryoblastäre AML FAB M7 ist, neben der morphologischen Beurteilung, die Immunphänotypisierung erforderlich [7, 8]. Heute sind der Nachweis typischer molekulargenetischer Fusionstranskripte spezifischer Mutationen sowie die zytogenetische Diagnostik für die Therapiestratifizierung und die Prognose von großer Bedeutung [9].

Klassifikation

Eine systematische Klassifikation der AML wurde seit 1976 von der French-American-British Working Group (FAB) definiert. Diese fast ausschließlich auf Morphologie und Zytochemie beruhende Klassifikation bildet bis heute die Grundlage der initialen Klassifizierung zur Therapieinitiierung [10, 11]. Versuche, weitere Merkmale wie die Molekular- oder Zytogenetik hinzuzuziehen [12, 13], wurden letztlich erst in der WHO-Klassifikation 2000 umgesetzt. Doch bleibt auch die Relevanz der morphologischen Diagnostik erhalten [14]. In einzelnen Fragen, insbesondere bei der Abgrenzung zwischen AML und myelodysplastischem Syndrom (MDS), erfolgte eine Modifikation für die pädiatrischen Patienten [15]. In der Revision von 2008 werden unter anderem molekulare Marker stärker berücksichtigt und die AML bei Down-Syndrom als weitere Subgruppe aufgeführt [16].

Risikostratifizierung

Basierend auf den Ergebnissen der Studie AML-BFM 83 konnten für die AML Risikogruppen definiert werden, die, abgesehen von kleinen Änderungen, bis heute gültig sind [17-19]. Die Risikogruppen sind durch die morphologische Klassifizierung, die genetischen Subgruppen und das Therapieansprechen charakterisiert. Dabei umfasst die Standardrisikogruppe (Anteil 36%) Kinder mit AML FAB M1/M2 mit Auerstäbchen, AML M4 mit atypischen Eosinophilen, AML M3 bzw. den korrespondierenden Translokationen t(8;21), inv(16) oder t(15;17) und alle Kinder mit einem Down-Syndrom. Alle anderen

Patienten gehören zur Hochrisikogruppe (64%). Mit Ausnahme der AML M3 und der AML bei Down-Syndrom erfolgt die Umgruppierung in die Hochrisikogruppe (HR), wenn am Tag 15 der Therapie noch mehr als 5% maligne Blasten nachweisbar sind [20].

Untersuchungen von Mutationen von Rezeptoren der Proliferationsregulation (FLT3) in den myeloischen Blasten ergaben eine ungünstige Prognose für Kinder, die eine sog. interne Tandemduplikation in der juxtamembranösen Domäne des Rezeptors (FLT3-ITD) aufwiesen. Diese Mutationen wurden bei 13% der Patienten nachgewiesen, wobei der Anteil in der Standardrisikogruppe mit 17% höher war als in der HR-Gruppe [21]. Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgt in der aktuellen Studie, AML-BFM 2004, neben den genannten Stratifizierungsmerkmalen auch die Umgruppierung von FLT3-ITD-positiven Patienten in die HR-Gruppe. Es ist geplant, zukünftig die molekulare Risikostratifizierung noch stärker bei Subgruppenspezifischen Therapien zu berücksichtigen.

Therapie

Die zytostatische Behandlung der AML beruht auf einer Polychemotherapie, wobei insbesondere dem Cytarabin und den Anthracyclinen, dessen/deren besondere Effektivität bei der AML belegt ist, ein hoher Stellenwert zukommt.

In der pädiatrischen AML-BFM-Gruppe wurde seit 1978 in sechs aufeinander aufbauenden Studien die Therapie optimiert (Abb. 1) [22]. Während sich das Therapiekonzept der ersten Studie noch stark an die Behandlung der ALL anlehnte, konnte in der zweiten Studie mit Einführung einer intensiven Induktion (ADE) die Prognose signifikant verbessert werden [17-19]. Diese Verbesserung betraf vor allem Patienten mit AML FAB M1/2 und Auerstäbchen, AML FAB M3 und AML FAB M4eo – also die Gruppe von AML, die in der Folge als Standardrisikopatienten identifiziert werden konnten.

0

Abb. 1: Entwicklung der Therapie in den AML-BFM Studien 1978 bis 2004

In der nachfolgenden Studie AML BFM 87 wurde der Stellenwert der prophylaktischen ZNS-Bestrahlung im Rahmen des Therapiekonzepts der AML-BFM-Gruppe belegt. Hier kam es insgesamt zu keiner relevanten Verbesserung der Prognose für die Gesamtgruppe.

Erst die AML-BFM 93 Studie ermöglichte durch die Einführung einer zusätzlichen Intensivierung (Hochdosis Cytarabin plus Mitoxantrone, HAM) bei Hochrisikopatienten eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse [23].

In der Studie AML-BFM 98 wurde durch Optimierung der Therapie (Einsatz von Blöcken anstelle der 6-wöchigen Konsolidierung) eine Verringerung der Toxizität und eine bessere Therapie-Compliance erreicht [24]. In den Studien AML-BFM 98 und 2004 konnte inzwischen die Äquivalenz der prophylaktischen Schädelbestrahlung mit 12 und 18 Gy gezeigt werden [25]. Die Gesamtergebnisse zeigen heute ein 5-

Jahres-Überleben im Bereich von 70%.

Ergebnis im Vergleich zu anderen Studiengruppen

Insgesamt konnte mit den AML-BFM-Studien seit 1978 erreicht werden, dass die noch in den 70er Jahren fast immer tödlich verlaufende Erkrankung mittlerweile bei über 60% der Kinder erfolgreich behandelt werden kann (Abb. 2). Allerdings ist dazu eine sehr intensive und damit nebenwirkungsreiche Therapie erforderlich [26]. Die kontinuierliche Fortentwicklung und Qualitätsverbesserung, nicht zuletzt bewirkt durch die einheitlichen Therapiekonzepte in der pädiatrischen Onkologie und die konsequente Durchführung einer zentralen und überprüften Referenzdiagnostik sowie durch die zentrale Beratung der Studienleitungen, haben eine solche intensive Therapie erst durchführbar gemacht. Durch die kontinuierliche Datenanalyse, Dokumentation und Auswertung der Behandlungsergebnisse, der Nebenwirkungen und den Erfahrungen in der Beherrschung lebensbedrohlicher Komplikationen bei Diagnose, wie z.B. Hyperleukozytose, Tumorlyse-Syndrom, Blutungen oder Infektionen, konnte die Rate von Fröhrtodesfällen von über 10% auf 4% gesenkt werden [27]. Dagegen blieb die therapieassoziierte Mortalität nach Erreichen einer Remission in den AML-BFM Studien konstant bei etwa 4%.

1

Abb. 2: Gesamtüberleben nach 8 Jahren in den AML-BFM Studien 78, 83, 87, 93, 98.

Vergleicht man die Ergebnisse der AML-Studiengruppe mit denen anderer internationaler Gruppen, so finden sich mit den britischen AML-Studien des Medical Research Council (MRC) und den Studien der skandinavischen AML-Studiengruppen (NOPHO) zwei multizentrische Studiengruppen, die vergleichbar gute Ergebnisse erreichen [28-30]. Etwas besser sind die Daten von einzelnen Single-Center-Studien, wodurch der Stellenwert der Erfahrung und der Supportivtherapie in der AML-Behandlung unterstrichen wird [31].

Die Konzepte der erwähnten Studiengruppen weisen zwar viele prinzipielle Gemeinsamkeiten in Bezug auf Stratifizierung und Applikation von Therapieblöcken auf, unterscheiden sich jedoch teils erheblich in den kumulativen Anteilen der effektivsten Zytostatika in der AML-Behandlung, dem Cytarabin und den Anthracyclinen. In den britischen MRC-Studien wurden vor allem Anthracycline in hoher Dosierung (bis zu 650 mg/m²) eingesetzt, in den NOPHO-Studien dominiert der Einsatz von hochdosiertem Cytarabin (bis zu 60 g/m²). Die AML-BFM-Studien enthalten für beide Medikamente mittlere kumulative Dosen (etwa 400 mg/m² Anthracycline und 40 g/m² Cytarabin) [32].

Dies hat zur Folge, dass auch die resultierenden Toxizitäten unterschiedlich sind. Aufgrund der hohen Anthracyclindosen ist die Therapie der MRC-Gruppe mit einer vermehrten klinischen Kardiotoxizität assoziiert (5%), die in einigen Fällen auch eine nachfolgende Herztransplantation erforderlich machte [33].

Gemeinsam ist allen drei Studien der relativ geringe Anteil an Kindern, die eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) in 1. CR erhalten. Aufgrund des fehlenden Nachweises der Überlegenheit dieser therapeutischen Maßnahme in Bezug auf das Gesamtüberleben [34], bestand in allen drei

Studiengruppen nur für Kinder mit besonderen Hochrisikomerkmale mit einem vorhandenen HLA-identischen Geschwisterspender eine Indikation zur SZT.

Während in den AML-BFM-Studien nur etwa 10% aller Patienten transplantiert wurden [35], ist der Anteil der SZT bei den amerikanischen Studiengruppen deutlich höher. Vergleicht man die Ergebnisse, so sind international die Ergebnisse der Stammzelltransplantation in 1. CR weitgehend ähnlich, allerdings besteht ein deutlicher Unterschied in der Prognose zu Gunsten der in den AML-BFM-Studien behandelten Kinder, die nur eine zytostatische Therapie erhalten haben [36]. Ein Grund dafür dürfte unter anderem die geringere Intensität der Behandlung in den amerikanischen Studien sein.

Ergebnisse spezieller Subgruppen

Akute Promyelozytenleukämie (AML-BFM FAB M3)

Ein großer Fortschritt in der Behandlung und der Vermeidung von Frühkomplikationen konnte bei den akuten Promyelozyten-Leukämien (AML FAB M3) durch die Einführung der differenzierenden Substanz „all-trans-Retinsäure“ (ATRA) erreicht werden [37, 38]. Die früher häufig auftretenden schweren Blutungskomplikationen und Infektionen können inzwischen bis auf wenige Ausnahmen vollständig vermieden werden, so dass die Überlebenschancen dieser kleinen Subgruppe (5%-7% aller Kinder mit AML) auf etwa 90% (5-Jahres-Überleben) gestiegen sind, obwohl die Therapieintensität verringert werden konnte [39].

AML bei Kindern mit Down-Syndrom

Es wird angenommen, dass etwa 5-10% aller Kinder mit Down-Syndrom als Neugeborene ein sog. Transitorisch-myeloproliferatives Syndrom (TMS) aufweisen. Dieses kann asymptomatisch sein oder nur durch eine leichte Leukozytose und Thrombozytopenie auffallen, andererseits können bei Hyperleukozytose und bei Frühgeborenen auch schwerwiegende Komplikationen wie ein Hydrops oder ein Multiorganversagen auftreten. Obwohl die meisten Kinder in den ersten 3-4 Lebensmonaten eine Spontanremission zeigen, ist eine milde Therapie mit Cytarabin für einige Tage bei klinisch relevanter Symptomatik indiziert. Zudem besteht ein Risiko von 20%, zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr eine AML zu entwickeln. Für das TMS und die AML bei Down-Syndrom konnten Mutationen des Transkriptionsfaktors GATA-1 identifiziert werden [40, 41]. Insgesamt ist das Risiko einer AML bei Kindern mit Down-Syndrom etwa 150-fach gesteigert [42]. Eine risikoadaptierte Behandlung und eine gute Compliance ermöglichen inzwischen eine Überlebenschance von fast 90% [43]. Diese guten Ergebnisse wurden mit einer angepassten Therapieintensität und -steuerung erreicht, die zu einer Senkung der therapieassoziierten Mortalität und Morbidität beitrug [43]. Ein weiterer Faktor ist die erhöhte Zytostatikasensitivität der malignen Blasten beim Down-Syndrom [44].

Optionen für die Verbesserung

Heute sind die Möglichkeiten der konventionellen Chemotherapie weitgehend ausgeschöpft. Eine weitere

Therapieintensivierung ist kaum durchführbar. Für die Standardrisikopatienten konnte bereits seit Mitte der 80er Jahre keine signifikante Verbesserung mehr erreicht werden. Auch die Ergebnisse nach Stammzelltransplantation haben sich bisher nur parallel mit denen der alleinigen Chemotherapie verbessert.

Zukunftsweisend gilt die Verbesserung der Therapie-stratifizierung, die eine individuell adaptierte Therapie für den jeweiligen Patienten ermöglicht. Neue Faktoren, wie die FLT-3-Tandemduplikation, konnten identifiziert werden und ermöglichen zumindest für einige Patienten eine optimierte Behandlung [45]. Andere Methoden wie die Bestimmung des Therapieansprechens mittels Immunphänotypisierung oder Molekulargenetik kommen zunehmend auch bei der AML in Frage. Neue molekulargenetische Marker, wie NPM1, WT1 oder c-kit können neben den bekannten Fusionsgenen AML1/ETO, CBFβ/MYH11, PML/RARA für die frühzeitige Therapiestratifizierung eingesetzt werden [46, 47]. Die Immunphänotypisierung ist aufgrund methodischer Grenzen der Sensitivität und aufgrund des Risikos von Änderungen der Antigenexpression während der Therapie nur begrenzt aussagefähig [48]. Daten bei Erwachsenen zeigen, dass die Identifikation bestimmter Risikogruppen möglich sein dürfte [49].

Die Entdeckung der differenzierenden Wirkung von ATRA bei der AML erlaubt eine weitere Option zur Verbesserung der Therapie [50]. Obwohl ATRA als Monotherapie nur eine vorübergehende Remission induzieren kann und weiterhin eine Fortführung der intensiven Therapie zur Heilung erforderlich ist, zeigt dieses Beispiel, dass allein durch Verbesserung des Ansprechens und vor allem durch Minimierung der leukämiebedingten Komplikationen eine hervorragende Verbesserung des Gesamtergebnisses erreicht werden kann [51]. Weitere Substanzen, die eine Differenzierung vor allem der sog. „core binding factor Leukämien“ [AML mit t(8;21) und inv(16)] induzieren, befinden sich in der Erprobung.

Derzeit werden neue Substanzen des „targeted treatment“ bei der AML eingeführt. Eine der ersten Substanzen war das Gemtuzumab ozogamicin, ein CD33-Antikörper, der mit einem hochpotenten Zytostatikum, dem Calicheamicin gekoppelt ist [52]. Bei Patienten mit refraktärer Leukämie, Erwachsenen und Kindern, konnte teilweise eine deutliche Reduktion der Blastenanteile erreicht werden, die es erlaubte, eine SZT anzuschließen und damit bei Patienten, die nicht mehr auf die konventionelle Chemotherapie ansprechen, eine kurative Option zu eröffnen [53, 54].

Die vorläufigen Ergebnisse von für bestimmte rezeptorvermittelte Signalwege speziell entwickelten Inhibitoren wie Sorafenib zur Hemmung des FLT-3-Rezeptors oder Bortezomib, ein Proteasom-Inhibitor, waren in der monotherapeutischen Anwendung nur wenig effektiv, so dass sie nur als Ergänzung zur zytostatischen Therapie in Frage kommen [55-57].

Neben diesen Ansätzen mit neuen Wirkmechanismen, die Therapie zu verbessern, liegt weiterhin das größte Potential zur Verbesserung der Prognose in der Vermeidung von Therapiemortalität und -morbidity. Wie die oben zitierten Ergebnisse aus einzelnen, erfahrenen Zentren belegen, dürften Überlebensraten von bis zu 80% bei der AML auch mit den konventionellen Möglichkeiten erreichbar sein [58]. Durch eine optimale Therapie kann die Zahl der Todesfälle reduziert, die Morbidity verringert und

bei konsequenter Therapiedurchführung die Rezidivrate erniedrigt werden.

Um dies zu erreichen, gilt es, den hohen Qualitätsstandard in der Pädiatrischen Hämatologie/Onkologie aufrecht zu erhalten und weiter zu verbessern [59].

Eine Organisation der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie mit einer begrenzten Anzahl von Zentren der Primärversorgung und assoziierten Kliniken der Sekundärbehandlung nach dem Vorbild in Großbritannien könnte ein Weg in diese Richtung sein. Entsprechende Anforderungen werden auch in den aktuellen amerikanischen Richtlinien für die Behandlung von Kindern mit malignen Erkrankungen vorgegeben [60].

Obwohl die Erfolge teilweise beeindruckend sind, sind weitere Forschungen, insbesondere zur Aufklärung der Leukämieentstehung und zu den daraus abgeleiteten Therapien, aber auch zur Verbesserung der supportiven Therapie, erforderlich, um die Heilungschancen der Kinder mit AML weiter zu verbessern.

2 Prof. Dr. Ursula Creutzig

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
48129 Münster

E-Mail: ursula@creutzig.de

Abstract

Ursula Creutzig, Medizinische Hochschule Hannover

Acute myeloid leukaemia (AML) in children has become a curable disease. This success was only possible by using very intensive chemotherapy regimens, the efficacy of which requires a high standard of experience regarding the treatment itself as well as supportive care. Today, treatment concepts are based on individual risk factors. Therefore, new diagnostic methods including immunphenotyping, cytogenetics and molecular genetics are warranted.

Keywords: acute myeloid leukaemia, children, individual risk factors

Literatur:

1. Kaatsch P, Spix C. Jahresbericht 2008 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Mainz: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik. Buchdruckerei Johannes Krüger OHG Berlin; 2009.
2. Kaspers GJ, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005;19:2025-2029.

3. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in high risk pediatric AML patients after intensification with high dose Ara-C and mitoxantrone: Results of study AML-BFM 93. *J Clin Oncol* 2001;19:2705-2713.
4. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030-2042.
5. Reinhardt D, Pekrun A, Lakomek M, et al. Primary myelosarcomas are associated with a high rate of relapse: report on 34 children from the acute myeloid leukaemia-Berlin-Frankfurt-Munster studies. *Br J Haematol* 2000;110:863-866.
6. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children--update and review. *Leuk Lymphoma* 2002;43:565-574.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:460-462.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991;78:325-329.
9. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-2333.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-458.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 1985;103:626-629.
12. First MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) classification of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;23:189-197.
13. Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. *Br J Haematol* 1988;68:487-494.
14. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting--Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000;1:53-66.
15. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17:277-282.
16. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
17. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, et al. The childhood AML studies BFM-78 and -83: treatment results and risk factor analysis. *Hamatol Bluttransfus* 1987;30:71-75.
18. Creutzig U, Ritter J, Niederbiermann-Koczy G, et al. Prognostische Bedeutung der Eosinophilie bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie in den Studien AML-BFM-78 und -83. *Klin Pädiatr* 1989;201:220-226.
19. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous

- leukemia after therapy intensification in the study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. *Blood* 1990;75:1932-1940.
20. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 1999;104:630-639.
21. Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP, et al. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003;102:2387-2394.
22. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030-2042.
23. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster 93. *J Clin Oncol* 2001;19:2705-2713.
24. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006;24:4499-4506.
25. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Preventive CNS Irradiation in pediatric acute myeloid leukemia: Equal results by 12 Gy or 18 Gy in studies AML-BFM 98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2010 in press.
26. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004;18:72-77.
27. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22:4384-4393.
28. Hann IM, Webb DK, Gibson BE, Harrison CJ. MRC trials in childhood acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2004;83 Suppl 1:S108-S112.
29. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, et al. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol* 2003;122:217-225.
30. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1998;101:130-140.
31. Ortega JJ, Diaz dH, Olive T, et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologica* 2003;88:290-299.
32. Creutzig U. Treatment of acute myeloid leukemia in children. In: Pui CH, editor. *Treatment of Acute Leukemias, New Directions for Clinical Research* (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN). Totowa, NJ: Human Press Inc; 2003. p 237-254.
33. Riley LC, Hann IM, Wheatley K, Stevens RF. Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council acute myeloid leukaemia trial (MRC AML10). The MCR Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*

1999;106:436-444.

34. Woods WG, Neudorf S, Gold S, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97:56-62.
35. Creutzig U, Reinhardt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? - A European view. *Br J Haematol* 2002;118:365-377.
36. Creutzig U, Reinhardt D, Zimmermann M, et al. Intensive chemotherapy versus bone marrow transplantation in pediatric acute myeloid leukemia: a matter of controversies. *Blood* 2001;97:3671-3672.
37. Lo CF, Nervi C, Avvisati G, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: a curable disease. *Leukemia* 1998;12:1866-1880.
38. Mann G, Reinhardt D, Ritter J, et al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001;80:417-422.
39. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 2010;149:399-409.
40. Diekamp S, Creutzig U, Reinhardt D, Baumann-Köhler M. Das transitorisch myeloproliferative Syndrom bei Neugeborenen mit Down Syndrom: Überblick und Analyse von 115 Patienten aus den AML-BFM Studien und der ESPED-Studie. *Monatschr Kinderheilkd* 2006;154:162-168.
41. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002;32:148-152.
42. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2001;2:429-436.
43. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, et al. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005;19:1355-1360.
44. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R, et al. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002;99:245-251.
45. Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP, et al. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003;102:2387-2394.
46. Viehmann S, Teigler-Schlegel A, Bruch J, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) by real-time quantitative reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) in childhood acute myeloid leukemia with AML1/ETO rearrangement. *Leukemia* 2003;17:1130-1136.
47. Schnittger S, Kern W, Tschulik C, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood* 2009;114:2220-2231.
48. Reinhardt D, Langebrake C, Creutzig U, et al. Minimale Resterkrankung bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) im Kindesalter - Etablierung und Standardisierung der Immunphänotypisierung in der Therapiestudie AML-BFM-98. *Klin Pädiatr* 2002;214:179-187.
49. Kern W, Voskova D, Schoch C, et al. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with

acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;104:3078-3085.

50. Tallman MS. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and its potential in other hematologic malignancies. *Semin Hematol* 1994;31:38-48.

51. Mann G, Reinhardt D, Ritter J, et al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001;80:417-422.

52. Der Velden VH, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, et al. Targeting of the CD33-calicheamicin immunoconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: in vivo and in vitro saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells. *Blood* 2001;97:3197-3204.

53. Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2004;27:269-272.

54. Zwaan ChM, Reinhardt D, Corbacioglu S, et al. Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood* 2003;101:3868-3871.

55. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Clinical activity of farnesyl transferase inhibitors in hematologic malignancies: possible mechanisms of action. *Leuk Lymphoma* 2004;45:2187-2195.

56. Cortes J. Farnesyltransferase inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Clin Lymphoma* 2003;4 Suppl 1:S30-S35.

57. O'Farrell AM, Yuen HA, Smolich B, et al. Effects of SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, on FLT3 expression and phosphorylation in patients with refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004;28:679-689.

58. Ortega JJ, Diaz dH, Olive T, et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologica* 2003;88:290-299.

59. Creutzig U, Zimmermann M, Hannemann J, et al. [Quality management within the competence network of paediatric oncology and haematology]. *Klin Padiatr* 2003;215:338-340.

60. Corrigan JJ, Feig SA. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 2004;113:1833-1835.

Quelle: