

**Stellungnahme zum Abschlussbericht
„Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie
(ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“
des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

Mit grossem Interesse haben wir nach der lebhaften Diskussion, welche sich im Rahmen des Vorberichts vom Juni 2006 ergeben hatte, den nun vorliegenden Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur allogenen Stammzelltransplantation bei den akuten Leukämien im Erwachsenenalter zur Kenntnis genommen. Entgegen unseren Erwartungen sind allerdings die ausführlichen und kritischen Stellungnahmen von Seiten sämtlicher namhafter Transplantationszentren und Studiengruppen in der Bundesrepublik zu den Inhalten des Vorberichts in diesem abschliessenden Bericht kaum berücksichtigt und gewürdigt worden.

Nun ist natürlich bereits die Infragestellung eines in der Therapie der akuten Leukämien fest verankerten Regimes wie der allogenen Transplantation – die für viele Patienten in vitaler Bedrohung die einzige Möglichkeit einer kurativen oder zumindest lebensverlängernden Behandlung darstellt – überhaupt zweifelhaft. Aber auch abgesehen von der Fragwürdigkeit des Konzepts im Gesamten ergeben sich innerhalb der einzelnen Punkte des Berichts zahlreiche inhaltliche und formale Kritikpunkte, zu welchen wir hier erneut Stellung beziehen:

A. Stellungnahme zur Methodik des Berichts

1. Auswahl der Studien im Hinblick auf Aktualität

Der Abschlussbericht bezieht in die Auswertung ausschliesslich Studien ein, welche einen Vergleich der Stammzelltransplantation mit konventioneller Therapie implizieren. Einbezogen werden Metaanalysen und Studien, die bis 1993 zurückreichen.

In den letzten fünf Jahren hat sich die Diagnostik der akuten Leukämien entscheidend verbessert. Zyto- und Molekulargenetik erlauben eine diversifizierte Risikobeurteilung bei Erstdiagnose, standardisierte Verfahren z.B. mit der quantitativen Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und die Quantifizierung der verbliebenen Zellen mit einem aberranten Immunphänotyp in der Durchflusszytometrie haben eine extrem sensitive Verlaufsbeurteilung der minimal-residual-disease (MRD)-Diagnostik in mehr als 90% aller Fälle von AML und ALL ermöglicht (Scheuring *et al*, 2003;Wassmann *et al*, 2004;Haferlach *et al*, 2005;Gokbuget *et al*, 2002). Diese Weiterentwicklungen in der Diagnostik haben die Grundlage für die aktuelle viel differenziertere Indikationsstellung zur allogenen

Transplantation geschaffen, und damit zu grundsätzlichen Änderungen im Transplantationskonzept geführt. Schliesslich hat die HLA-Typisierung eine wesentliche Erweiterung durch die Kombination serologischer und molekularer Methoden erfahren, so dass eine wesentlich verbesserte Kongruenz von Spender und Empfänger erreicht wird. Hierdurch haben sich die Ergebnisse von Fremd- und Familienspendertransplantation einander angenähert (Kiehl *et al*, 2004;Schlenk *et al*, 2006b;Dahlke *et al*, 2006).

Viele dieser Meilensteine haben erst in den letzten Jahren Einzug in den klinischen Alltag gehalten und konnten nur in die allerneuesten Publikationen Eingang finden; zum Teil sind die Studien, die diese Inhalte berücksichtigen, noch gar nicht publiziert. Daher ist eine aktuelle Beurteilung der allogenen Transplantation bei akuten Leukämien sogar aus nur wenigen Jahren zurückliegenden Studien und Metaanalysen sehr problematisch.

2. Kriterien der Studienauswahl

Dass nur Studien zu Rate gezogen wurden, welche "unterschiedliche Formen der Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Chemotherapie oder untereinander" verglichen, schränkt naturgemäss die Aussagekraft des Berichts sehr ein. Es gibt keine Rationale, die medizinische Aussagen nur auf derartigen Studiendesigns zulässt. Eine Fortführung überholter Strategien nur zur Dokumentation der bereits bewiesenen Überlegenheit der neuen Strategie ist den Patienten gegenüber ethisch und medizinisch nicht vertretbar und stellt eine Vergeudung von Ressourcen, Arbeitskraft und Zeit dar.

Als Beispiel sei hier der eindeutige Benefit der allogenen Transplantation bei der Hochrisiko-ALL angeführt. Während in den Hochrisikogruppen der ALL das Gesamtüberleben früher unter konventioneller Therapie zum Teil unter 10% lag, gelang es durch intensivere Therapiestrategien unter Einbezug der allogenen Transplantation das Überleben auch bei diesen Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren bis auf ~40% zu verbessern (Hoelzer, 1992;Gokbuget & Hoelzer, 2006;Gokbuget & Hoelzer, 2002;Hoelzer *et al*, 2002). Studien, welche die Überlegenheit dieser Strategie gegenüber konventioneller Therapie erneut beweisen sollten, würden wohl kaum mehr eine Ethikkommission passieren...

B. Stellungnahme zu den Schlussfolgerungen des Berichts

1. Notwendigkeit einer differenzierten Transplantationsindikation in Abhängigkeit von der individuellen Risikokonstellation

Nach den eingangs aufgeführten Zielvorgaben (S. V) bewertet der Bericht „Studien zu bestimmten Formen der Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit ALL oder AML im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele“. Im Ergebnisteil (Seite VI) wird der Schluss gezogen, dass sich für „die verschiedenen Varianten der Stammzelltransplantation“ keine „belastbaren Vorteile für einen eindeutigen Vorteil der Anwendung“ ergeben hätten - einzige Ausnahme sei die nicht-

myeloablative Familienspender-Transplantation bei der AML, die sich als überlegen gegenüber konventioneller Therapie erwiesen habe. Die Durchführung von Subgruppenanalysen im Sinne von Krankheitsstadien oder prognostischen Parametern sei aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den kleinen Subentitäten nicht möglich gewesen.

Hierzu ist folgendes anzumerken: Die akuten Leukämien sind keine geschlossenen Entitäten, sondern sehr heterogene Komplexe – sowohl aus klinischer wie aus morphologischer, genetischer und immunologischer Sicht - so dass natürlich in den einzelnen Subgruppen geringere Fallzahlen in Kauf genommen werden müssen. Ohne Berücksichtigung dieser prognosebestimmenden Faktoren macht eine Studienauswertung aber keinen Sinn, da die Diskussion um die Indikation zur allogenen Transplantation stets die individuelle Prognose unter Einbezug der Befunde aus Zyto- und Molekulargenetik, des Stadiums und der verbliebenen Leukämiezelllast (minimal residual disease, MRD) einbezieht (Buchner *et al*, 2004). Dies gilt gleichermassen für ALL wie für AML.

Eine pauschale Beurteilung der Sinnhaftigkeit einer Transplantation bei „dem Krankheitsbild“ ALL oder AML ist also gar nicht möglich. Man bedenke beispielsweise, dass bei der AML unter konventioneller Therapie das Langzeitüberleben zwischen ~85% bei der akuten Promyelozytenleukämie (APL) mit der reziproken Translokation $t(15;17)/PML-RARA$ und <5% bei komplex aberrantem Karyotyp liegt. Genauso zeigt die Prognose der ALL eine extreme Variabilität hinsichtlich der Genetik (Frohling *et al*, 2006; Moorman *et al*, 2007). Hauptkriterium für die Indikation zur Transplantation bei den akuten Leukämien ist in jedem Fall die Risikostratifizierung nach den Ergebnissen der Zyto- und Molekulargenetik bzw. dem damit assoziierten Risikoprofil: Bei der AML profitieren besonders Patienten mit einem prognostisch ungünstigen Karyotyp (z.B. Anomalien am Chromosom 7, komplexe Aberrationen) von einer allogenen Transplantation (Schlenk *et al*, 2006b; Buchner *et al*, 2004; Kienast *et al*, 2004). In einer Untersuchung von Niederwieser *et al*. erreichten Patienten über 60 Jahre mit prognostisch ungünstigem Karyotyp bei allogener Transplantation mit reduzierter Konditionierung ein Gesamtüberleben von 42% im Vergleich zu einem Gesamtüberleben von nur 15% unter Standardchemotherapie (Niederwieser *et al*., 2006). Hingegen scheint eine allogene Transplantation bei den prognostisch günstigen Subgruppen der AML (z.B. mit den balancierten Translokationen $t(15;17)$ oder $inv(16)$) in der ersten Remission keinen Vorteil zu bringen, wie beispielsweise in einer Metaanalyse von Yanada gezeigt (Yanada *et al*, 2005) oder auch in der Arbeit von Schlenk *et al*. über 392 Patienten mit CBF-Leukämien ($inv(16)/CBFB-MYH11$ bzw. $t(8;21)/AML1-ETO$) gezeigt (Schlenk *et al*, 2004). Auch molekulare Untersuchungen fallen bei der Indikationsstellung der Transplantation bei der AML immer stärker ins Gewicht: So wurde gezeigt, dass bei Nachweis von *FLT3*-Längenmutationen, welche sehr häufig bei normalem Karyotyp sind, eine allogene Transplantation das Gesamtüberleben signifikant gegenüber konventioneller Chemotherapie verbessert (Bornhauser *et al*, 2007).

Ein Anstieg der minimal-residual-disease (MRD)-Parameter nach Induktion und Konsolidierung ist eine weitere Indikation zur allogenen Transplantation bei den akuten Leukämien (Avivi & Rowe, 2003; Brüggemann *et al*, 2006). Zusätzlich haben bei der

Entscheidungsfindung zur Transplantation folgende Parameter grosse Bedeutung: die Induktion der Leukämie durch eine vorhergehende Chemo- oder Radiotherapie oder eine sekundäre Leukämogenese der akuten Leukämie nach primärem MDS oder nach einem chronischen myeloproliferativen Syndrom (CMPD) (Messner, 2006a).

Bei der ALL besteht die Indikation zur allogenen Transplantation dann, wenn das Gesamtüberleben bei konventioneller Therapie unter 40% liegt - z.B. bei der Philadelphia-positiven ALL oder bei Nachweis von 11q23/*MLL*-Rearrangements. Hingegen besteht bei einer günstigeren Gesamtkonstellation mit einem Gesamtüberleben von >50% unter konventioneller Therapie keine Indikation zur allogenen Transplantation (Gokbuget & Hoelzer, 2006).

Insofern widerspricht eine Zusammenfassung aller AML oder aller ALL dem Grundsatz einer diversifizierten Leukämietherapie. Die Risikoabwägung nach den Ergebnissen der zyto- und molekulargenetischen Untersuchung, ferner die Einteilung in *de novo*, sekundäre, und therapieassoziierte Leukämien und nicht zuletzt die Unterscheidung zwischen Erstmanifestation und erstem bzw. zweitem Rezidiv sind von herausragender Bedeutung für die Wahl der Therapie bzw. der Indikationsstellung zur Transplantation.

2. Stellenwert der allogenen Transplantation bei therapierefraktärer AML und ALL

Nach dem Abschlussbericht liegen „indirekte Hinweise auf ein längeres Überleben nach einer dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei ... refraktären Verläufen der AML oder ALL vor“ (Seite VII).

Dies erstaunt: Therapierefraktäre Verläufe bei AML und ALL sind mit längerem Überleben unter konventioneller Therapie nicht zu vereinbaren. Die allogene Stammzelltransplantation stellt in dieser Situation die einzige Chance dar, den Patienten kurativ zu behandeln bzw. ein verbessertes Langzeitüberleben zu ermöglichen.

Hier sei primär die Untersuchung von Schmid *et al.* (Blood, 2006) an Patienten mit AML im fortgeschrittenen Stadien (primär therapierefraktäre AML, frühes Rezidiv oder zweites Rezidiv) mit einer Konditionierung nach dem FLAMSA-Chemotherapieprotokoll und prophylaktischer Donorlymphozytengabe nach Transplantation genannt. Unter diesem Regime wurde ein Gesamtüberleben von 32% und ein krankheitsfreies Überleben von 30% nach vier Jahren erzielt (Schmid *et al.*, 2006). In einer anderen Arbeit wurden mit allogener verwandter und unverwandter Transplantation und myeloablativer Konditionierung bei therapierefraktärer AML ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 28% und ein leukämiefreies Überleben von 26% erreicht (Oyekunle *et al.*, 2006). Platzbecker *et al.* gingen bei Patienten mit Hochrisiko-AML oder bei Blastenpersistenz nach Induktionstherapie den Weg einer sehr frühen allogenen Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung vom Familien- oder Fremdspender. Die Transplantation wurde im Zeitraum von 22-74 Tagen nach Diagnosestellung durchgeführt. Das Gesamtüberleben lag nach sechs Monaten bei 61% (Platzbecker *et al.*, 2006). Dergleichen ist unter konventioneller Therapie undenkbar. So ist die Überlegenheit der allogenen Transplantation gegenüber konventioneller Therapie bei

therapierefraktärer akuter Leukämie klar ersichtlich. Ein direkter Vergleich mit rein konventioneller Therapie ist aus ethischen Gründen bei einer derart kritischen Prognose natürlich nicht vertretbar - er erübrigt sich aber auch.

3. Berücksichtigung der allogenen nichtverwandten Transplantation

In den Zielvorgaben des Abschlussberichts (S. V) wird eine umfassende Bewertung der Stammzelltransplantation bei ALL und AML angekündigt. Jedoch heisst es in den Kapiteln 5.3.1 und 5.3.2. (Seite 112) „Allogene Stammzelltransplantation bei nicht verwandtem Spender bei ALL ... und bei AML“: Zu dieser Fragestellung wurden keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen“. bzw. „Zu dieser Fragestellung wurden keine Studien identifiziert, die den Einschlusskriterien des Berichtplans entsprachen.“ – Trotzdem vermerkt das Fazit (S. VII): "Aus direkt vergleichenden Studien lässt sich bei Patienten mit ALL und AML und ihren Untergruppen kein Beleg eines Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Chemotherapie ableiten." – In Anbetracht der Tatsache, dass mangels eines HLA-identen Geschwisterspenders ca. 80% aller Patienten von Fremdspendern transplantiert werden, wiegt diese Aussage sehr schwer. Auch aus Studien, welche nicht alle der in diesem Bericht geforderten Kriterien erfüllen, lassen sich sicherlich wesentliche Trends ableiten, so z.B. aus der zitierten Studie von Fielding *et al.* über die Erstlinientherapie bei ALL (S. 40).

Hier hätte auf alle Fälle stärker berücksichtigt werden müssen, dass nach neueren Analysen das outcome bei allogener Fremd- und Familienspendertransplantation bei AML und ALL vergleichbar ist (Kiehl *et al*, 2004;Anasetti *et al*, 2006;Schlenk *et al*, 2006b;Dahlke *et al*, 2006), und dass die verbesserte HLA-Typisierung dank der Entwicklung molekularer Methoden die Unterschiede nivelliert hat.

4. Wichtung der autologen Transplantation bei der ALL

Sicherlich ist die Rolle der autologen Blutstammzelltransplantation bei der ALL nicht abschliessend geklärt (Mato & Luger, 2006). Allerdings spielt diese Transplantationsform derzeit bei der Therapie der ALL eine sehr geringe Rolle. Daher ist die sehr ausführliche Behandlung des Themas „Autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ (S. 112-120) und die grosse Bedeutung, die ihr Abschlussbericht zukommt, sicher nicht angemessen. Umsomehr im Verhältnis zu der sehr knappen Darstellung der Transplantation vom Fremdspender – der in der Behandlung der akuten Leukämien ein grosser Stellenwert zukommt, die aber in diesem Bericht nur kurz gestreift wird. Somit spiegelt die Wichtung der verschiedenen Transplantationsstrategien in diesem Bericht mitnichten ihren realen Stellenwert wieder.

5. Bewertung der *in-vitro*-Aufbereitung von Transplantaten

Auch ist sicherlich die Rolle der *in-vitro*-Aufbereitung des Transplantats bei den akuten

Leukämien noch nicht abschliessend geklärt. Da aber z.B. haploidente Transplantationen eine T-Zell-Depletion erfordern (Passweg *et al*, 2000), und diese Strategie bei speziellen Indikationen wie bei therapierefraktärer AML oder ALL durchaus gelegentlich von Relevanz ist, sollte man von pauschalen abschlägigen Aussagen wie in diesem Bericht - "Belege für einen Zusatznutzen ergaben sich weder für ALL- noch für AML-Patienten ... für die *in-vitro*-Aufbereitung des Transplantats" (S. VII) - Abstand nehmen.

6. Vergleich der dosisreduzierten und myeloablativen Konditionierung

Bei der Bewertung der dosisreduzierten Konditionierung hätte berücksichtigt werden müssen, dass ganz unterschiedliche Kollektive in die myeloablative bzw. in die dosisreduzierte Konditionierung einbezogen werden. Bei akuten Leukämien wird eine dosisreduzierte Konditionierung nur bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, bei älteren Patienten, oder bei Patienten, denen aufgrund der vorherigen Therapietoxizität keine myeloablative Therapie zugemutet werden kann, durchgeführt. So können bei der AML in der Tat gute Erfolge mit einem Gesamtüberleben von ~80% bei Patienten, welche vorab eine Remission erreicht haben, und von immerhin ~20% bei Patienten mit Blastenpersistenz (Stelljes *et al*, 2005), in nicht weiter aufgeschlüsselten Patientenkollektiven von ~45% erreicht werden (Niederwieser *et al*, 2006; Hegenbart *et al*, 2006). Alle anderen Patienten werden myeloablativ aufgrund der damit verbundenen geringeren Rezidivrate konditioniert. Insofern ist die Aussage, dass sich lediglich ein Vorteil für die dosisreduzierte Konditionierung bei der AML (S. VII) ergeben hätte, nicht schlüssig; sie wurde ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Einschlusskriterien für die Konditionierungsstrategie getroffen. Auch waren die Patienten in den zitierten Studien überwiegend über 50 Jahre alt (Aoudjhane *et al.*; Kojima *et al.*, ...; S. 71-72), so dass die Aussagen für ältere Patienten, kaum aber für die Gesamtheit aller Patienten mit einer AML zutreffen dürften.

C. Zusammenfassung und Ausblick

Alle aktuellen Studien zur Therapie der ALL (z.B. der GMALL) und der AML (z.B. AMLCG, AMLSG, DSIL, OSHO) sind bereits auf eine individuelle Risikostratifizierung ausgerichtet: Die Indikation zur allogenen Transplantation beruht auf einer differenzierten Bewertung der Zyto- und Molekulargenetik und der MRD-Diagnostik. So basiert die Entscheidung über eine Transplantation bereits jetzt auf der möglichst genauen Einteilung der akuten Leukämien in homogene Subgruppen, welche distinkten Risikoprofilen zugeordnet werden können.

Wenn auch gerade in den letzten Jahren in diesem Zusammenhang (wie auch in der Verlaufsbeurteilung anhand der MRD-Diagnostik) viel erreicht wurde, so muss es auch weiterhin oberste Prämisse sein, die Indikationsstellung zur allogenen Transplantation bei den akuten Leukämien weiter zu verfeinern und zu verbessern. So werden molekulare Untersuchungen sicherlich noch stärker als bislang zur Subklassifikation und prognostischen Zuordnung der akuten Leukämien genutzt werden. Als Beispiel sei hier die

Untersuchung von Schlenk *et al.* bei der AML mit normalem Karyotyp genannt: diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine allogene Transplantation bei der AML mit den prognostisch günstigen *NPM1*-Mutationen (Falini *et al.*, 2005; Dohner *et al.*, 2005) bei Ausschluss einer *FLT3*-Längenmutation (*FLT3*-LM) keine Prognoseverbesserung gegenüber konventioneller Chemotherapie erbringt, hingegen sehr wohl bei *NPM1*-negativer AML (sowohl bei positivem als auch bei negativem *FLT3*-LM-Status) (Schlenk *et al.*, 2006a). Damit wird es in Zukunft möglich werden, die inhomogene grosse Subgruppe der Patienten mit einer AML mit normalem Karyotyp weiter aufzuschlüsseln. Neue Möglichkeiten werden sich sicherlich auch durch Genexpressionsanalysen auf Microarraybasis ergeben, welche durch die simultane Auswertung von zehntausenden Genen oder auch durch die Voraussagbarkeit des Erfolgs einer Chemotherapie durch medikamentspezifische Sensitivitätsuntersuchungen eine optimierte Klassifikation und prognostische Einordnung erlauben werden (Messner, 2006b).

Ebenso komplex wie die Indikationsstellung zur allogenen Transplantation bei den akuten Leukämien, welche klinische Weitsicht, eine exzellente Kenntnis der Prognosefaktoren, eine umfassende und sehr spezifische Diagnostik, und eine optimierte Prüfung der Spender- und Empfänger-Kompatibilität erfordert, ist die Bewertung und Subsummierung der aktuellen Studienlage.

Zusammenfassende Bewertungen der Transplantationsstrategien bei den akuten ALL und AML sind daher nur mit Vorsicht zu unternehmen und müssen in viel stärkerem Ausmass um Differenziertheit und Würdigung aller Einzelaspekte bemüht sein, als dies im vorliegenden Abschlussbericht gelungen ist.

References

- Anasetti,C., Perkins,J., Nieder,M.L., & Field,T. (2006) Are matched unrelated donor transplants justified for AML in CR1? *Best.Pract.Res.Clin.Haematol.*, **19**, 321-328.
- Avivi,I. & Rowe,J.M. (2003) Acute lymphocytic leukemia: role of hematopoietic stem cell transplantation in current management. *Curr.Opin.Hematol.*, **10**, 463-468.
- Bornhauser,M., Illmer,T., Schaich,M., Soucek,S., Ehninger,G., & Thiede,C. (2007) Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. *Blood*, **109**, 2264-2265.
- Bruggemann,M., Raff,T., Flohr,T., Gokbuget,N., Nakao,M., Droese,J., Luschen,S., Pott,C., Ritgen,M., Scheuring,U., Horst,H.A., Thiel,E., Hoelzer,D., Bartram,C.R., & Kneba,M. (2006) Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **107**, 1116-1123.
- Buchner,T., Hiddemann,W., Berdel,W.E., Wormann,B., Schoch,C., Fonatsch,C., Loffler,H., Haferlach,T., Ludwig,W.D., Maschmeyer,G., Staib,P., Balleisen,L., Gruneisen,A., Aul,C., Lengfelder,E., Hehlmann,R., Kern,W., Serve,H.L., Mesters,R.M., Eimermacher,H., Frickhofen,N., Kienast,J., Giagounidis,A., Sauerland,M.C., & Heinecke,A. (2004) Subgroup specific therapy effects in AML: AMLCG data. *Ann.Hematol.*, **83 Suppl 1**, S100-S101.
- Dahlke,J., Kroger,N., Zabelina,T., Ayuk,F., Fehse,N., Wolschke,C., Waschke,O., Schieder,H., Renges,H., Kruger,W., Kruell,A., Hinke,A., Erttmann,R., Kabisch,H., & Zander,A.R. (2006) Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, **37**, 155-163.
- Dohner,K., Schlenk,R.F., Habdank,M., Scholl,C., Rucker,F.G., Corbacioglu,A., Bullinger,L., Frohling,S., & Dohner,H. (2005) Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*, **106**, 3740-3746.
- Falini,B., Mecucci,C., Tiacci,E., Alcalay,M., Rosati,R., Pasqualucci,L., La,S.R., Diverio,D., Colombo,E., Santucci,A., Bigerna,B., Pacini,R., Pucciarini,A., Liso,A., Vignetti,M., Fazi,P., Meani,N., Pettrossi,V., Saglio,G., Mandelli,F., Lo-Coco,F., Pelicci,P.G., & Martelli,M.F. (2005) Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N.Engl.J.Med.*, **352**, 254-266.
- Frohling,S., Schlenk,R.F., Kayser,S., Morhardt,M., Benner,A., Dohner,K., & Dohner,H. (2006) Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*, **108**, 3280-3288.
- Giralt,S.A., Arora,M., Goldman,J.M., Lee,S.J., Maziarz,R.T., McCarthy,P.L., Sobocinski,K.A., & Horowitz,M.M. (2007) Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.*
- Gokbuget,N. & Hoelzer,D. (2002) Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev.Clin.Exp.Hematol.*, **6**, 114-141.
- Gokbuget,N. & Hoelzer,D. (2006) Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 133-141.
- Gokbuget,N., Kneba,M., Raff,T., Bruggemann,M., Scheuring,U., Reutzel,R., & Hoelzer,D. (2002) Risk-adapted treatment according to minimal residual disease in adult ALL. *Best.Pract.Res.Clin.Haematol.*, **15**, 639-652.

- Haferlach,T., Kern,W., Schnittger,S., & Schoch,C. (2005) Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev.Oncol.Hematol.*, **56**, 223-234.
- Hegenbart,U., Niederwieser,D., Sandmaier,B.M., Maris,M.B., Shizuru,J.A., Greinix,H., Cordonnier,C., Rio,B., Gratwohl,A., Lange,T., Al-Ali,H., Storer,B., Maloney,D., McSweeney,P., Chauncey,T., Agura,E., Bruno,B., Maziarz,R.T., Petersen,F., & Storb,R. (2006) Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J.Clin.Oncol.*, **24**, 444-453.
- Hoelzer,D. (1992) Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **6 Suppl 4**, 49-51.
- Hoelzer,D., Gokbuget,N., Ottmann,O., Pui,C.H., Relling,M.V., Appelbaum,F.R., van Dongen,J.J., & Szczepanski,T. (2002) Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 162-192.
- Kiehl,M.G., Kraut,L., Schwerdtfeger,R., Hertenstein,B., Remberger,M., Kroeger,N., Stelljes,M., Bornhaeuser,M., Martin,H., Scheid,C., Ganser,A., Zander,A.R., Kienast,J., Ehninger,G., Hoelzer,D., Diehl,V., Fauser,A.A., & Ringden,O. (2004) Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J.Clin.Oncol.*, **22**, 2816-2825.
- Kienast,J., Stelljes,M., Berning,B., Kroger,M., Sauerland,M.C., Heinecke,A., Schoch,C., Wormann,B., Buchner,T., Hiddemann,W., & Berdel,W.E. (2004) Transplantation strategies in AML: AMLCG data. *Ann.Hematol.*, **83 Suppl 1**, S136-S137.
- Mato,A.R. & Luger,S.M. (2006) Autologous stem cell transplant in ALL: who should we be transplanting in first remission? *Bone Marrow Transplant.*, **37**, 989-995.
- Messner,H.A. (2006a) How good is allogeneic transplantation for high-risk patients with AML? *Best.Pract.Res.Clin.Haematol.*, **19**, 329-332.
- Moorman,A.V., Harrison,C.J., Buck,G.A., Richards,S.M., Secker-Walker,L.M., Martineau,M., Vance,G.H., Cherry,A.M., Higgins,R.R., Fielding,A.K., Foroni,L., Paietta,E., Tallman,M.S., Litzow,M.R., Wiernik,P.H., Rowe,J.M., Goldstone,A.H., & Dewald,G.W. (2007) Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*, **109**, 3189-3197.
- Niederwieser, D., Becker, C., Krahl, R., Al Ali, H.K., Heyn, S., Lange, T., Pönisch W., Gerhardt, A., Schulze, A., Hähling, D., Schulze, M., Freund, M., Kettner, E., Dölken, G., Assmann, M., Wolf, H.H., Zschuppe, E., Peter, N., Franke, A., Wedding, U., Uharek, L., Kreibich, U., Grobe, N., Ittel, T., Florschütz, A., Opitz, B., Senftleben, K., Schirmer, V., Fenchel, K., Fiedler, F., Huhn, R., Zojer, N., Cross, M., Helbig, W. for the East German Hematology and Oncology Study Group (OSHO) (2007). *ASCO annual meeting abstracts*.
- Niederwieser,D., Lange,T., Cross,M., Basara,N., & Al-Ali,H. (2006) Reduced intensity conditioning (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML. *Best.Pract.Res.Clin.Haematol.*, **19**, 825-838.
- Oyekunle,A.A., Kroger,N., Zabelina,T., Ayuk,F., Schieder,H., Renges,H., Fehse,N., Waschke,O., Fehse,B., Kabisch,H., & Zander,A.R. (2006) Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant.*, **37**, 45-50.
- Passweg,J.R., Kuhne,T., Gregor,M., Favre,G., Avoledo,P., Tichelli,A., & Gratwohl,A. (2000) Increased stem cell dose, as obtained using currently available technology, may not be sufficient for engraftment of haploidentical stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.*, **26**, 1033-1036.

- Platzbecker,U., Thiede,C., Fussel,M., Geissler,G., Illmer,T., Mohr,B., Hanel,M., Mahlberg,R., Krumpelmann,U., Weissinger,F., Schaich,M., Theuser,C., Ehninger,G., & Bornhauser,M. (2006) Reduced intensity conditioning allows for up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after cytoreductive induction therapy in newly-diagnosed high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia*, **20**, 707-714.
- Scheuring,U.J., Pfeifer,H., Wassmann,B., Bruck,P., Atta,J., Petershofen,E.K., Gehrke,B., Gschaidmeier,H., Hoelzer,D., & Ottmann,O.G. (2003) Early minimal residual disease (MRD) analysis during treatment of Philadelphia chromosome/Bcr-Abl-positive acute lymphoblastic leukemia with the Abl-tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571). *Blood*, **101**, 85-90.
- Schlenk,R.F., Benner,A., Krauter,J., Buchner,T., Sauerland,C., Ehninger,G., Schaich,M., Mohr,B., Niederwieser,D., Krahl,R., Pasold,R., Dohner,K., Ganser,A., Dohner,H., & Heil,G. (2004) Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J.Clin.Oncol.*, **22**, 3741-3750.
- Schlenk,R.F., Corbiacoglu,A., Krauter,J., Bullinger,L., Morgan,M., Späth,D., Schaefer,I., Frohling,S., Ganser,A., Dohner,H., & Dohner,K. (2006a) Gene mutation as predictive markers for postremission therapy in younger adults with normal karyotype AML. *ASH meeting abstracts*, **108**.
- Schlenk,R.F., Dohner,K., Pralle,H., Gotze,K., Pfreundschuh,M., Kneba,M., Gastl,G., Germing,U., Haase,D., & Dohner,H. (2006b) Risk-adapted therapy in younger adults with acute myeloid leukemia: Results of the AMLHD98A trial of the AMLSG. *ASH meeting abstracts*, **108**.
- Schmid,C., Schleuning,M., Schwerdtfeger,R., Hertenstein,B., Mischak-Weissinger,E., Bunjes,D., Harsdorf,S.V., 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. (2006) 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.
- Stelljes,M., Bornhauser,M., Kroger,M., Beyer,J., Sauerland,M.C., Heinecke,A., Berning,B., Scheffold,C., Silling,G., Buchner,T., Neubauer,A., Fauser,A.A., Ehninger,G., Berdel,W.E., & Kienast,J. (2005) Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood*, **106**, 3314-3321.
- Wassmann,B., Pfeifer,H., Scheuring,U.J., Binckebanck,A., Gokbuget,N., Atta,J., Bruck,P., Rieder,H., Schoch,C., Leimer,L., Schwerdtfeger,R., Ehninger,G., Lipp,T., Perz,J., Stelljes,M., Gschaidmeier,H., Hoelzer,D., & Ottmann,O.G. (2004) Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib. *Blood*, **103**, 1495-1498.
- Yanada,M., Matsuo,K., Emi,N., & Naoe,T. (2005) Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*, **103**, 1652-1658.