

Neue Diagnose- und Therapiemöglichkeiten

Akute Leukämie

Akute Leukämien gehören zu den hämato-onkologischen Neoplasien. Sie werden je nach Differenzierung in akute myeloische (AML) und akute lymphatische Leukämie (ALL) eingeteilt. Die AML tritt als akute de novo Erkrankung auf oder sekundär, als Transformation aus einer chronisch malignen Erkrankung (Myelodysplastisches Syndrom, Myeloproliferative Neoplasie), oder therapieassoziiert (nach Chemo-/Radiotherapie) auf (1).



Les leucémies aiguës font partie des tumeurs hémato-oncologiques. Elles sont divisées en fonction de la différenciation en leucémie myéloïde aiguë (LMA) et leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). La LMA se produit comme maladie aiguë de novo ou secondaire, comme transformation d'une maladie maligne chronique (syndrome myélodysplasique, néoplasie myéloproliférative) ou associée à une thérapie (après chimio-radiothérapie) (1).

Akute Leukämien sind insgesamt selten, bei jungen Erwachsenen $2-4/10^5$ bis zu $25/10^5$ im höheren Alter. Die ALL ist insgesamt noch seltener als die AML ($1-2/10^5$) und hat eine bimodale Altersverteilung: sie ist die häufigste Neoplasie im Kindesalter und bei Jugendlichen (in der Phase der Konstitution des Immunsystems) mit einem zweiten Häufigkeitsgipfel im höheren Alter.

Die akute Leukämie ist die Folge der klonalen Expansion und fehlender Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen. Im Knochenmark sowie im Blut oder Geweben akkumulieren unreife hämatopoetische Zellen (Blasten) und können die normale Hämatopoese verdrängen (Bild 1).

Klinik

Symptome sind die Folge der Panzytopenie, von Gewebe-Infiltration oder paraneoplastische Phänomene, oft begleitet von Gerinnungsstörungen. Die Anämie führt zu Schwäche und Müdigkeit. Blutungen sind häufig petechial, an den unteren Extremitäten oder Schleimhäuten. Bei Gerinnungsstörungen (vorzugsweise bei der Promyelozytenleukämie oder der AML mit monoblastärer Differenzierung) können die Blutungen sehr ausgedehnt sein. Knochenschmerzen sind häufiger bei Kindern mit ALL als beim Erwachsenen. Fieber und Entzündungszeichen sind entweder die Folge einer systemischen Infektion, bakteriell oder mit Pilzen oder aber durch die Grundkrankheit bedingt. Extramedullärer Befall (myeloisches Sarkom oder Lymphom bei ALL) betrifft häufig die Gingivae und die Haut, kann aber überall auftreten (Bild 2). Typisch ist der Befall des Liquor cerebrospinalis bei der ALL und des Mediastinums bei der T-ALL mit der Gefahr der oberen



PD Dr. med. Michael Medinger
Basel

Einflussstauung. Eine Leukostase, bei sehr hohen Blastenzahlen ist eine gefürchtete Komplikation. In diesen Fällen kann eine Leukaphereese notwendig sein um ZNS- oder pulmonale Symptome zu beherrschen.

Diagnose

Die Diagnose basiert auf der zellulären Morphologie, der Zytochemie (Enzymfärbungen), der Histologie, der Immunphänotypisierung der Blasten, der Zytogenetik und zunehmend der molekularen Genetik (1). Die Einteilung der akuten Leukämien nach WHO 2008 benötigt neben der Vorgeschichte diese Untersuchungen, da sich sowohl die Prognose als auch die Behandlung unterscheiden (Tabelle 1) (2). Akute Leukämien sind als eine Sammlung heterogener Erkrankungen mit unterschiedlicher genetischer Basis zu verstehen (3). Die Klassifikation in Tabelle 1 zeigt, dass klinische morphologische, zytogenetische und molekulare Informationen integriert werden müssen.

Die Diagnose beginnt mit dem Blutbild. Nicht immer finden sich zirkulierende Blasten, bei $>20\%$ Blasten im Blut steht die Diagnose akute Leukämie aber fest. Ist die Myeloperoxidasefärbung positiv, oder sind Auerstäbchen (Abb. 2) sichtbar, ist die Diagnose mit Sicherheit eine AML.

Die Diagnose steht mit der Feststellung einer 20% blastären Infiltration im Knochenmark und/oder Ausschwemmung im peripheren Blut oder einer blastären Infiltration extramedullär. Die Knochenmarkpunktion und Biopsie sind unerlässlich; die Zytochemie, Peroxidase (myeloische Reihe), Esterasen (monozytäre Differenzierung), PAS werden nach wie vor verwendet zur Charakterisierung der Blasten. Eine dichte Blasteninfiltration im Knochenmark kann manchmal die Aspiration unmöglich machen (Punctio sicca).

Die durchflusszytometrische Immunphänotypisierung mit Nachweis von Glykoproteinen auf der Oberfläche oder im Zytoplasma leukämischer Zellen ist Standard für die Linienzuordnung (myeloisch, lymphatisch-B, lymphatisch-T) und für das Ausreifungs- und Differenzierungsstadium. Die CD Nomenklatur (cluster of differentiation) bezeichnet diese Marker: z.B. bezeichnet CD33 ein Molekül, das früh in der myeloischen Ausreifung exprimiert wird (siehe Abb. 3) (1).

Die Zytogenetik ist wichtig für Diagnose, Klassifizierung und Prognose. Für die Einteilung nach WHO ist sie unerlässlich (Tab. 1) (2). Die konventionelle Metaphasen-Analyse wird ergänzt durch Fluoreszenz in Situ Hybridisierung (FISH) und molekulargenetische Untersuchungen. Die Metaphasenzytogenetik gibt ein Abbild des ganzen Chromosomensatzes, während die FISH und molekularen Untersuchungen gezielt sind und nur Aufschluss über die Veränderungen geben, die gesucht werden. In Zukunft werden möglicherweise Untersuchungen wie Next Generation Sequencing die konventionelle Zytogenetik ersetzen. Neben den bekannten zytogenetischen Veränderungen, welche unterschiedliche prognostische Bedeutung haben (siehe Tabelle 2) gibt es molekulargenetische Veränderungen, welche ebenfalls von essentieller prognostischer Bedeutung sind. Die wichtigsten sind in die WHO-Klassifikation der AML und ALL Ausgabe 2008 eingeflossen (Tabelle 1). Neuere Studien haben eine grosse Anzahl neuer Anomalien beschrieben, neben den „klassischen“ genetischen Anomalien, welche Zellteilungs- und Differenzierungspfade betreffen, auch solche in der Splicing Maschinerie und im Epigenom. Die Zukunft wird weisen, welche dieser genetischen Veränderung prognostische Bedeutung und/oder Therapierelevanz hat, wenn eine gezielte Therapie möglich ist.

Die Diagnose der ALL ist komplexer, die Immunphänotypisierung ist essentiell für Zuordnung zur B- oder T-Zell Linie, sowie für das Ausmass der Ausreifung. Etwa 1/3 der Erwachsenen ALLs weisen ein Philadelphia-Chromosom auf (prognostisch ungünstig). Andere zytogenetische Veränderungen sind ebenfalls prognostisch wichtig. Im Gegensatz zur pädiatrischen Situation sind prognostisch günstige ALL im Erwachsenenalter selten. Die ALL differenziert sich vom lymphoblastären Lymphom einzig durch das Ausmass der Blasteninfiltration im Knochenmark oder über die Ausschwemmung ins periphere Blut.

Der Diagnosepfad jeder akuten Leukämie geht über die Identifizierung blastärer Zellen und über die Zuordnung zu einer Zelllinie und einem Reifungsstadium, zur Bestimmung prognostischer Faktoren (Zytogenetik, Molekulargenetik).

Prognose

Zahlreiche Prognosefaktoren sind für die AML und ALL identifiziert worden und es ist nicht einfach diese zu ordnen und für den klinischen Gebrauch zu verwenden. Einteilen lassen sich diese in

- ▶ patientenspezifische Faktoren wie Alter und Komorbiditäten,
- ▶ krankheitsspezifische klinische Faktoren, wie z.B. therapieassoziierte Leukämie oder Leukozytenzahl bei Diagnose und
- ▶ krankheitsspezifische genetische Faktoren, welche über die Aggressivität der Krankheit Auskunft geben und
- ▶ verlaufsbedingte Faktoren, wie bei der ALL das Ansprechen auf Kortikosteroide und zytostatische Therapie, und bei ALL wie AML die Geschwindigkeit des Erreichens einer ersten kompletten Remission (CR1) (3,4).

Für die Therapiewahl sind diese Faktoren entscheidend, weil sie helfen zwischen einem kurativen und palliativen Vorgehen zu unterscheiden und bei intensiver Therapie die Intensität zu regulieren, z.B. die Frage beantworten, ob in CR1 eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll oder nicht. Zunehmend von Bedeutung bei Erreichen einer CR1 ist die Tiefe der durchflusszytometrisch oder molekulargenetisch festgestellten Remission mit Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) (5).

TAB. 1 Einteilung der AML und ALL nach WHO 2008	
AML mit rekurrenten genetischen Anomalien	
– AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	
– AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	
– APL with t(15;17)(q24.1;q21.1); PML-RARA	
– AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	
– AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	
– AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1	
– AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	
AML mit Genmutationen	
– AML with mutated NPM1	
– AML with mutated CEBPA	
AML mit MDS assoziierten Charakteristika	
Therapie assoziierte AML	
AML nicht näher spezifiziert	
AML nicht näher spezifiziert	
– AML ohne Ausreifung	
– AML mit Ausreifung	
– Akute myelomonocytäre Leukämie	
– Akute monoblastäre und monozytäre Leukämie	
– Akute Erythroleukämie	
– Akute Megakaryoblastenleukämie	
– Akute Basophilenleukämie	
– Akute Basophilenleukämie	
B-ALL	
B-ALL mit t(9;22) Philadelphia Chromosom	
B-ALL mit 11q23 Rearrangement	
B-ALL mit t(12;21) Tel-AML1	
B-ALL mit Hyperdiploidie	
B-ALL mit Hypodiploidie	
B-ALL mit t(5;14)	
B-ALL mit t(1;19)	
T ALL /lymphoblastäres Lymphom	

TAB. 2 Genetische Risikostratifizierung der AML	
t(8;21) oder AML-ETO (nur wenn Leukozyten < 20 G/L) inv(16) oder t(16;16) oder CBFB-MYH11 Mutiertes CEBPA Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD t(15;17), PML-RAR (Promyelozytenleukämie)	günstig
Normaler Karyotyp Monosomie X oder Y	intermediär
Intermediärer Karyotyp und Leukozyten >100 G/L Andere zytogenetische Veränderung	schlecht
Monosomaler Karyotyp (mehr als 1 Chromosomenverlust) Anomalie 3q26 oder EVI1 Überexpression	Sehr schlecht

Die Bedeutung dieser Faktoren wird in der aktuellen WHO Nomenklatur (Tabelle 1) unterstrichen und für die Einteilung sind sowohl der Karyotyp als auch gewisse molekulare Marker zwingend zu bestimmen (2, 6).

Zur AML mit günstiger Prognose gehören die Promyelozytenleukämie, welche mit der Translokation t(15;17) (10% der de novo AML ausmachend) des Retinsäurerezeptors einhergeht sowie die als Core Binding Faktor bezeichneten Leukämieformen mit t(8;21) und inv(16) (15–20% der AML) (7). AML mit ungünstiger Prognose haben Anomalien des Chromosoms 7, oder des langen Armes von Chromosom 3 (3q26) oder multiple Anomalien oder einen sog. monosomalen Karyotyp mit Verlust an einem Chromosom und einer zusätzlichen zytogenetischen Anomalie. Die grosse Gruppe der AML ohne anormalen Karyotyp wird auf Grund der molekular-genetisch festgestellten Anomalien an *flt3*(*fms*-like tyrosine kinase 3, FLT3ITD (ITD = internal tandem duplication) (prognostisch ungünstig) und Mutationen von CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha) und des Nucleophosmin-1 (NPM1) (mit günstiger Prognose) eingeteilt (3, 8).

Wie für die AML sind bei der ALL prognostische Informationen aus der Zytogenetik ableitbar, die Translokation t(9;22) (Philadelphia-Chromosom), t(1;19) und Anomalien von Chromosom 11q23 (Translokation zwischen Chromosom 11 und multiplen Partnern) sind prognostisch ungünstig. Die aktuellen Protokolle verwenden diese genetischen Informationen, das hämatologische Ansprechen auf Kortikosteroide, sowie die frühe Blastenfreiheit und im weiteren Verlauf die minimale Resterkrankung, um die Therapieintensität zu steuern. Es gibt grosse Unterschiede zwischen der pädiatrischen ALL mit >90% CR und 80% Heilungsrate und der ALL beim Erwachsenen mit 80% CR und 30–40% Heilungsrate (9). Dies liegt zu einem wesentlichen Teil an der Verteilung prognostisch ungünstiger ALL Typen bei den Erwachsenen. 1–3% der pädiatrischen, aber 25–30% der adulten ALL haben ein Philadelphia Chromosom. Speziell bei der pädiatrischen ALL ist, dass bei Neugeborenen häufig eine MLL Translokation vorliegt und diese mit 35% Heilung eine schlechte Prognose hat.

Das 5-Jahresüberleben für jüngere AML-Patienten mit intensiver Therapie beträgt in etwa 50–75% für Leukämien mit niedrigem, 30–45% für Leukämien mit intermediärem und 5–15% für Hochrisikoleukämien. Die Resultate bei der ALL sind etwas weniger gut, haben sich in den letzten Jahren mit der Adaptation von pädiatrischen Behandlungsstrategien und der Einführung von Tyrosinkinaseinhibitoren für die Philadelphia-Chromosom positive ALL verbessert.

Behandlung

Die Notfallbehandlung bei einem eintretenden Patienten mit einer akuten Leukämie besteht aus Hydrierung, Allopurinol und Infektbehandlung falls angezeigt. Insbesondere eine evtl. bestehende disseminierte intravasale Gerinnung muss aggressiv und rasch angegangen werden. Transfusionen sind angezeigt, bei Patienten mit sehr hohen Leukozytenwerten ist aber Vorsicht angezeigt; bei bestehender Leukostase mit Durchblutungsstörungen kann eine Bluttransfusion gefährlich sein.

Behandlungsstrategien unterscheiden sich bei der AML, in dem Patienten im jüngeren Alter mit aplasierender Chemotherapie behandelt werden und eher palliative Chemotherapien bei älteren Patienten über 70 in Frage kommen (10, 11). Im grossen und

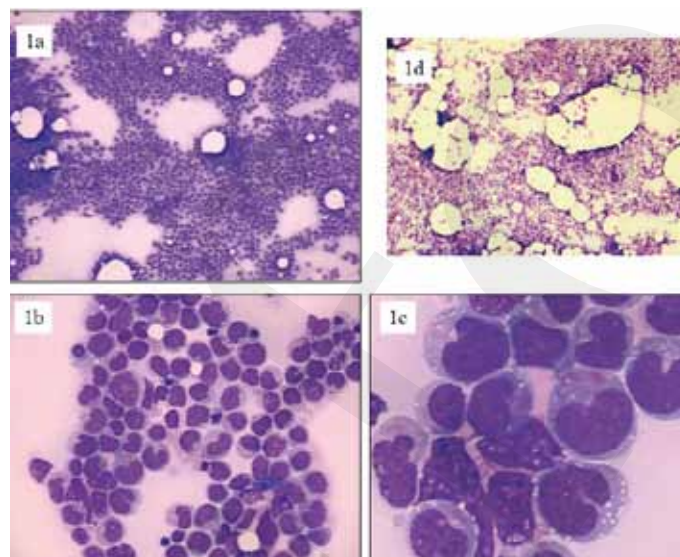


Abb. 1: 1a, 1b, 1c Blasten in verschiedenen Vergrösserungen; 1d Normaler Knochenmarkausstrich im Vergleich

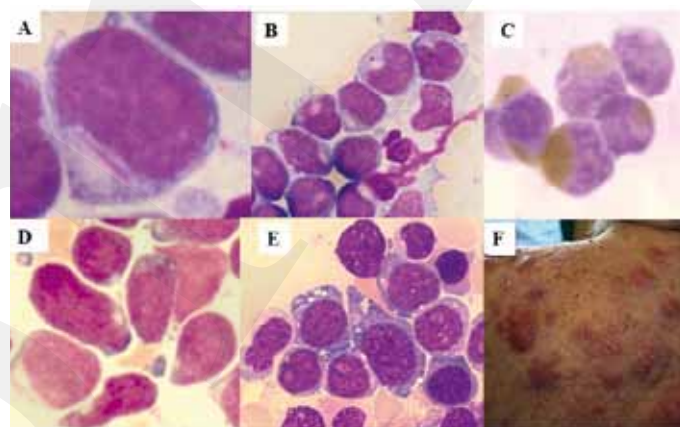


Abb. 2: 2a Myeloischer Blast mit Auerstäbchen; 2b Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung; 2c Peroxidase-positive Blasten, die myeloische Zelllinie bestätigend; 2d Blastäre Zellen ohne Differenzierung (ALL); 2e Erythroleukämie; 2f Hautinfiltration durch eine AML

ganzen sind Behandlungsstrategien bei der AML standardisiert und ähnlich bei allen Formen der AML ausser bei der Promyelozytenleukämie bei welcher mit All-trans-Retinsäure und Arsenitrioxid hohe Heilungsraten erreicht werden (12).

Die Initialbehandlung bei jungen Patienten besteht aus einer aplasierenden Chemotherapie mit einer Kombination aus einem Antracyclin (3 Tage) und Cytosin Arabinosid (7 Tage) (13). Eine solche aplasierende Chemotherapie führt in 60–80% der Fälle zu einer CR. Zahlreiche Studien, welche versucht haben durch Modifikation dieser Therapie ein besseres Resultat zu erreichen, haben gezeigt, dass höhere Ansprechraten möglich sind, aber nur auf Kosten einer höheren Toxizität. Das Ziel der Therapie ist die rasche Restitution der Knochenmarksfunktion (Induktionsbehandlung). Eine CR entspricht einer Tumorreduktion von etwa 3 Log von 10^{12} auf 10^9 Leukämiezellen und Patienten erleiden, ohne weitere Therapie unweigerlich ein Rezidiv. Weitere Zyklen konsolidierender Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation können zu einer dauerhaften Remission führen. Die in der Schweiz üblichen Protokolle

sehen vor, dass bei Patienten mit Niedrigrisiko AML eine reine Chemotherapie verabreicht wird und bei intermediär und Hochrisiko AML eine autologe oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geplant wird.

Akute Toxizitäten der aplasierenden Chemotherapie sind erheblich. Im Gegensatz zur Therapie solider Tumore, wo die Knochenmarksfunktion so weit wie möglich erhalten bleibt, ist bei der Infiltration des Knochenmarkes mit Leukämie die Knochenmarksaplasie das Ziel. Die Intensität der Chemotherapie ist meist mit einer erheblichen Mukositis assoziiert, welche mit einer erheblichen Gefahr an bakteriellen oder Pilzinfektionen einhergeht.

Die autologe HSZT ist abhängig von der Möglichkeit, Stammzellen zu sammeln, die allogene HSZT von der Verfügbarkeit eines HLA-identen Geschwisters oder unverwandten Spenders (14). Die allogene HSZT ist über den immunologischen Graft versus Leukämie Effekt mit den niedrigsten Rezidivraten assoziiert, andererseits besteht die Gefahr der Graft versus Host Erkrankung welche mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Deshalb wird diese Therapie-modalität bei AML mit niedrigem Risiko nicht als erste Therapie-modalität empfohlen (15).

Die Behandlung der ALL unterscheidet sich einerseits in der Wahl der Substanzen andererseits in der Dauer der Behandlung, da an die Induktions- und Konsolidationschemotherapie eine 2-jährige Erhaltungstherapie angeschlossen wird (4,16,17)). Bei der ALL hat sich die Messung der minimalen Resterkrankung gut etabliert und wird in den aktiven Protokollen zur Therapieentscheidung mit beigezogen. Die Behandlung der Philadelphia positiven ALL ist durch die Tyrosinkinasehemmer modifiziert worden, hier kann die Intensität der Behandlung zugunsten einer gezielteren Therapie reduziert werden.

Die palliative Chemotherapie kommt bei Patienten zum Zug, bei denen auf Grund von Alter oder Komorbiditäten auf eine intensive Chemotherapie verzichtet wird. Scores wie z.B. der MDACC AML Score bestehend aus Alter, Karyotyp, Allgemeinzustand und Nierenfunktion, können hier bei der Entscheidungsfindung hilfreich sein (11). Die hier eingesetzten Substanzen sind Hydroxyurea, niedrig dosiertes subkutanen Cytosin Arabinosid und hypomethylierende Substanzen wie Azacitidin oder Decitabine (18). Ziel der

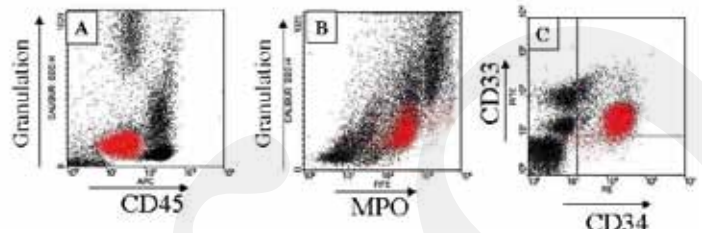


Abb. 3: Durchflusszytometrie (Immunphänotypisierung) einer AML

Therapie ist nicht die komplette Remission, sondern eine Linderung der Symptome und temporäre Kontrolle der Krankheit. Zur Supporttherapie gehören auch Transfusionen, Infektprophylaxe und -behandlung.

Ausblick

In den letzten Jahren hat sich eine Explosion im Verständnis der Mutationen, welche Leukämie induzieren können, ereignet. Jedoch haben bis anhin nur wenig neue Therapien daraus resultiert, z.B. die FLT3-ITD spricht zwar für Kinaseinhibitoren an, Resultate von Studien mit einer spezifischen Hemmung sind bis anhin aber nicht klar positiv ausgefallen. Dennoch besteht berechtigte Hoffnung, dass aus diesen beeindruckenden neuen Erkenntnissen für die Patienten schliesslich ein Benefit erzielbar sein wird.

PD Dr. med. Michael Medinger

Dr. med. Andreas Holbro

PD Dr. med. Alicia Rovó

Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg

Klinik für Hämatologie und diagnostische Hämatologie

Labormedizin Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

jakob.passweg@usb.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Akute Leukämien sind insgesamt selten und nehmen mit dem Alter zu
- ◆ Die ALL ist insgesamt noch seltener als die AML. Sie ist aber die häufigste Neoplasie im Kindesalter
- ◆ Die Diagnose basiert auf der zellulären Morphologie, der Zytochemie, der Histologie, der Immunphänotypisierung der Blasten, der Zytogenetik und zunehmend der molekularen Genetik
- ◆ Patientenspezifische und krankheitsspezifische genetische Faktoren sind für die Therapiewahl entscheidend, weil sie helfen zwischen einem kurativen und palliativen Vorgehen zu unterscheiden und bei intensiver Therapie die Intensität zu regulieren
- ◆ Die Notfallbehandlung bei einem eintretenden Patienten mit einer akuten Leukämie besteht aus Hydrierung, Allopurinol und Infektbehandlung, falls angezeigt. Eine evtl. bestehende disseminierte intravasale Gerinnung muss aggressiv und rasch angegangen werden

Message à retenir

- ◆ Les leucémies aiguës sont rares et augmentent avec l'âge
- ◆ La leucémie lymphatique aiguë est généralement plus rare que la leucémie aiguë lymphatique. Mais c'est la tumeur la plus fréquente chez l'enfant
- ◆ Le diagnostic repose sur la morphologie cellulaire, la cytochimie, l'histologie, l'immunophénotypage des blastes, la cytogénétique et de plus en plus la génétique moléculaire
- ◆ Des facteurs génétiques spécifiques du patient et de maladie sont déterminants pour le choix du traitement, car ils permettent de distinguer entre une approche curative et palliative et de régler l'intensité de la thérapie intensive
- ◆ Le traitement d'urgence d'un patient avec une leucémie aiguë consiste en un traitement d'hydratation, de l'allopurinol et de l'infection, le cas échéant. Une coagulation intravasculaire disséminée éventuelle doit être traitée agressivement et rapidement

Literatur:

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds): World Health Organisation (WHO) classification of tumours: pathology and genetics of haematopoietic and lymphatic tissues, 4th edition. Lyon, France: IARC Press 2008.
3. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1909-18.
4. Pui, CH, Evans, WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354:166-78
5. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol* 2013;31:3889-97.
6. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363:2424-33.
7. Bloomfield, CD, Lawrence, D, Byrd, JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58:4173-9.
8. Döhner, K, Schlenk, RF, Habdank, M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005; 106:3740-6
9. Schiffer, CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both?. *J Clin Oncol* 2003; 21:760-1.
10. Luger SM. Treating the elderly patient with acute myelogenous leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:62-9.
11. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006;106: 1090–1098.
12. Lo-Coco F, Awisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-21.
13. Tallman, MS, Gilliland, DG, Rowe, JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106:1154-63
14. Suci, S, Mandelli, F, De Witte, T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003; 102:1232-40.
15. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JH, Farge-Bancel D, Gennery A, Halter J, Kröger N, Lanza F, Marsh J, Mohty M, Sureda A, Velardi A, Madrigal A. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014 Mar 17. doi: 10.1038/bmt.2014.55. [Epub ahead of print].
16. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, Delannoy A, Fegueux N, Fenaux P, Stamatoullas A, Vernant JP, Tournilhac O, Buzyn A, Reman O, Charrin C, Boucheix C, Gabert J, Lheritier V, Fiere D. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004 ;22:4075-86.
17. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al.. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-80.
18. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:562–569.