

# HÄMOBLASTEN



1	Akute Leukämien . . . . .	2
	– Akute lymphatische Leukämie (ALL) . . . . .	2
	– Akute myeloische Leukämie (AML) . . . . .	6
2	B- und T-Zell-Lymphome (NHL) . . . . .	14
	– Aggressive B- und T-Zell-Lymphome . . . . .	17
	– Indolente (reife) B- und T-Zell-Lymphome . . . . .	21
	Follikuläres Lymphom . . . . .	21
	M. Waldenström . . . . .	23
	Marginalzonen-Lymphom . . . . .	23
	– Magenlymphome . . . . .	24
	– Intestinale Lymphome . . . . .	25
	Mantelzell-Lymphom . . . . .	26
3	Chronische lymphatische Leukämie . . . . .	29
	– B-CLL (ICD 10: C91.1) . . . . .	29
	– Haarzell-Leukämie (HCL) (C91.4–) . . . . .	35
	– Seltene leukämische Lymphome . . . . .	36
4	Lymphome der Haut . . . . .	37
	– Kutane T-Zell-Lymphome . . . . .	37
	– Kutane B-Zell-Lymphome . . . . .	39
5	Lymphome des ZNS . . . . .	40
6	Hodgkin-Lymphom . . . . .	43
7	Multiples Myelom (MM, Plasmozytom) . . . . .	49
8	Myelodysplastische Syndrome . . . . .	54
9	Myeloproliferative Neoplasien . . . . .	58
	– Chronische myeloische Leukämie (CML) (C92.1-) . . . . .	58
	– Polycythaemia vera (ICD D45) . . . . .	62
	– Essenzielle Thrombozythämie (ET) (ICD D47.3) . . . . .	64
	– Primäre Myelofibrose (ICD D47.1) . . . . .	65
	– Seltene myeloproliferative Neoplasien und neue Klassifikationen . . . . .	67

# A 1 Akute Leukämien

G. Held, C. Baldus, H. Link, M. Pfreundschuh

## Vorbemerkung

**Risikogruppen/ätiologische Faktoren:** genetisch (z.B. Trisomie 21, Zwillinge), Strahlenexposition, chemische Substanzen (Benzol, Zytostatika u.a.), Viren (→ Kap. A3, Adulte T-Zell-Leukämie). Sekundärleukämien (meist AML) nach RTx u/o CTx. Erster Häufigkeitsgipfel im Kindesalter mit Überwiegen von ALL, zweiter Häufigkeitsgipfel im Alter mit Überwiegen von AML.

## Klassifikation

Einteilung in akute lymphatische und akute myeloische Leukämien nach morphologischen, zytochemischen und immunzytologischen Kriterien (→ Klassifikationstabellen im Abschnitt „ALL“ bzw. „AML“). Nur sehr selten lässt sich eine akute Leukämie mit diesen Methoden nicht sicher zuordnen (akute undifferenzierte Leukämie).

## Klinik

Keine Frühsymptome. Evtl. vorangehendes MDS bei AML. Bei Anämie, Blutungsneigung, Infektionen oder Skelettschmerzen meist bereits Vollbild. Häufig anamnestisch kurze Zeit zurückliegender Leistungsknick.

## ► Therapie

Die Tx einer akuten Leukämie sollte nur in Kliniken erfolgen, die sich einer Studiengruppe angeschlossen haben.

## Akute lymphatische Leukämie (ALL)

## Klassifikation

FAB-Klassifikation ist für die Einteilung nicht mehr relevant, da L1- oder L2-Morphologien weder Immunphänotyp, Zytogenetik noch Klinik bestimmen. L3-Morphologie (mittelgroße bis große Zellen mit wenig Heterogenität, Vakuolen im Zytoplasma und im Kern), die dem Burkitt-cell-Typ entspricht, sollte differenziert werden.

### Immunologische Klassifikation nach EGIL

	B-Linien-ALL				T-Linien-ALL			
	pro-B	common	prä-B	reife	pro-T	prä-T	kortikale (thym.)	reife
<b>B-Zell-Antigene</b>								
CD19	+	+	+	+	–	–	–	–
cyCD22	+	+	+	+	–	–	–	–
CD79α	+	+	+	+	–	–	–	–
cylgM	–	–	+	–	–	–	–	–
mIgM	–	–	–	+	–	–	–	–
<b>T-Zell-Antigene</b>								
cyCD3	–	–	–	–	+	+	±	–
CD7	–	–	–	–	+	+	+	+
CD2	–	–	–	–	–	+	+	+
CD1a	–	–	–	–	–	–	+	–
mCD3	–	–	–	–	–	–	±	+

Immunologische Klassifikation nach EGIL

	B-Linien-ALL				T-Linien-ALL			
	pro-B	com-mon	prä-B	reife	pro-T	prä-T	kortikale (thym.)	reife
Vorläuferzell-Antigene								
TdT	+	+	+	–	+	+	+	±
HLA-DR	+	+	+	+	±	–	–	–
CD10	–	+	±	±	±	±	±	–

WHO-Klassifikation 2008

B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom, nicht näher bezeichnet (n. n. b.)
B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit wiederkehrenden genetischen Anomalien
– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(v;11q23); <i>MLL</i> rearrangiert
– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i>
– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hyperdiploidie
– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit Hypodiploidie (hypodiploide ALL)
– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i>
– B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit t(1;19)(q23;p13.3); <i>E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)</i>
T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

Risikogruppen

I. Standardrisiko (SR):	<b>B-Vorläufer-ALL</b>
	– CR an Tag 26 (nach Induktion I) <i>und</i>
	– WBC < 30 000/µl
	– keine pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), <i>MLL</i> rearrangiert
	– keine t(9;22)/ <i>BCR-ABL</i> -positive ALL
	<b>Thymische T-ALL</b>
II. Hochrisiko (HR):	<b>B-Vorläufer-ALL</b>
	– CR erst an Tag 46 (nach Induktion II) <i>oder</i>
	– WBC > 30 000/µl <i>oder</i>
	– pro-B-ALL bzw. t(v;11q23), <i>MLL</i> rearrangiert
	– keine t(9;22)/ <i>BCR-ABL</i> -positive ALL
	<b>Early-T- oder Mature-T-ALL</b>
III. Höchstrisiko (VHR):	– t(9;22)/ <i>BCR-ABL</i> -positive ALL

Klinik

**Befallsmuster:** KM, Lk, Milz/Leber, Tonsillen, Testes, ZNS; Sonderformen: tumorförmig im Mediastinal- (Thymus) oder Abdominalraum; selten Haut, Auge.

**Diagnostik:** Zellmorphologie (KM und BB), Zytochemie, Immunzytologie zur Subtypisierung, selten Histologie.

Aus therapeutischen und prognostischen Gründen ist eine immunologische Klassifikation zwingend erforderlich. Molekulargenetik und Zytogenetik zur Abklärung einer *Hochrisikokonstellation* (t(9;22), t(v;11q23); MLL rearrangiert). Untersuchung der individuellen TCR/IgH-Rearrangements als Initialbefund und im Verlauf zur Beurteilung der *minimalen Resterkrankung* (MRD).

Zytologische Liquoruntersuchung obligat! *Beachte:* Bei hohen peripheren Blastenzahlen oder Blutungsgefahr keine Liquorpunktion bei Diagnosestellung.

Frühe HLA-Typisierung des Empfängers und möglicher Spender.

CT Thorax bei T-ALL.

**Differenzialdiagnose:** AML, leukämische NHL, Mononukleose, akute infektiöse Lymphozytose, Lymphozytose bei Infektion, CML im Blastenschub.

## ► Therapie

### Generelle Empfehlungen

Festgelegte *Tx-Elemente* im Rahmen von Studien: Induktion, Reinduktion, Konsolidation, Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe (und -Tx). Risikoadaptierte Tx nach klinischen, hämatologischen und zyto- bzw. molekulargenetischen Kriterien und MRD. RTx für bestimmte Organbereiche, z. B. ZNS.

*Allogene SZT* mit Familien- oder Fremdspender in 1. Remission bei Pat. mit Hoch- und Höchststrisiko und nach MRD (s.u.). Bei allen Pat. in 2. Remission oder mit refraktärer ALL Indikation zur SZT. Frühe Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum (⇨ Kap. C5)!

Einsatz von *Rituximab* in Studien bei B-Vorläufer-ALL mit CD20-Expression. Einsatz von *Imatinib* bei Ph+ ALL. Einsatz von neuen *TKI* (Dasatinib, Nilotinib) in Studien.

Die Prinzipien der *Supportiv-Tx* sind weitgehend identisch mit denen der AML, wegen erhöhter Neuro-Tox jedoch kein Einsatz von Azolen zur Pilzprophylaxe, auf zusätzliche Prophylaxe der *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PcP) mit Cotrimoxazol achten. Potenzieller Einsatz von Carboxypeptidase G2 bei MTX-Tox.

Die Tx-Grundsätze gelten für Pat. im Alter von 15–55 Jahren. Bei Pat. > 55 Jahren nach biologischem Alter und klinischem Zustand beurteilen, ob eine Tx nach dem Standardprotokoll vertretbar ist oder ob nach dem ALL-Protokoll für ältere Pat. (⇨ Studien) behandelt werden sollte.

Ph+ Pat. erhalten ab Tag 6 der Induktion Phase I *Imatinib* 600 mg/Tag; wegen hoher Hämato-Tox kein Anthrazyklin in der Induktion Phase I; aktuelle Studien erfragen (⇨ Studien).

Prophylaktische *Schädel-RTx* (24 Gy auf Neurokranium bis C2) bei Pat. in CR nach Phase I parallel zur CTx in Phase II, alle anderen Pat. erhalten die Schädel-RTx nach Abschluss von Phase II.

### Therapie bei initialem ZNS-Befall

Sofortige intrathekale CTx entsprechend der Dreifachprophylaxe 2–3 x wöchentlich, bis keine Blasten mehr im Liquor nachgewiesen werden können. Danach 3–5 weitere i.th. Gaben. Bei Nichtsanierung Rücksprache mit der Studienzentrale bezüglich früherer Schädel-RTx, sonst RTx während Phase II der Induktion mit 24 Gy (Neurokranium bis C2).

### Therapie bei Hoch-/Höchststrisiko in 1. CR nach Konsolidierung I

(oder bei refraktärer/rezidivierter ALL nach Konsolidierung I sowie bei ALL mit Minimal residual disease (MRD-pos.) im Sinne eines molekularen Rezidivs)

Hoch- und Höchststrisiko-Pat. mit Familien- oder Fremdspender werden in 1. CR nach Konsolidierung I allogene transplantiert. Wenn bis Wo. 14 kein KM-Spender gefunden wurde, wird die Konsolidierung mit subgruppenspezifischen Tx-Zyklen durchgeführt

(B-Vorläufer: FLAG-IDA; T-ALL: CLAEg, Nelarabin; Rücksprache ➡ Studien). Für Pat. ohne Spender individuelle Absprache mit der Studienzentrale.

Risikostratifizierung nach MRD

- Molekulare CR = *negativer MRD-Status* im Knochenmark mit einer Mindestsensitivität von  $10^{-4}$  in Wo. 16 (in Referenzlaboren): Fortführung der Tx (Induktion, Reinduktion, Konsolidation) inklusive einer konventionellen Erhaltung mit 6-MP/MTX bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2,5 Jahren.
- Molekulares Therapieversagen = *positiver MRD-Status* ( $> 10^{-4}$ ) in Woche 16: Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.

Palliative Therapie (Ph- ALL des Erwachsenen außerhalb von Studien)

Für Pat. mit KI gegen eine den aktuellen Studien entsprechende Tx. Studien für „frail“ Pat. sind in Planung (Anfrage ➡ Studien).

1	Aggressives palliatives Schema (alternativ CHOP; ➡ Kap. A2, Schema 1)		
	Vincristin*	2 mg (abs.)	i. v. Tag 1, 8, 15, 22
	Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	i. v. Tag 1, 8, 15, 22
	Prednisolon**	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o. Tag 1–28
2	Minimal aggressive Therapie		
	Vincristin*	2 mg (abs.)	i. v. 1 x wö.
	Prednisolon**	60 mg/m <sup>2</sup>	p. o. tgl.
	Therapiedauer maximal 4–6 Wo.		

\* Maximaldosis 2 mg (oder altersentsprechende Höchstdosis)  
\*\* danach ausschleichen

ZNS-Prophylaxe und ZNS-Tx sowie Erhaltung-Tx erfolgen in Anlehnung an das ALL-Studienprotokoll.

Nachsorge

Im Rahmen der Studien.

Prognose

Unterschiedlich nach Risikogruppen. Etwa 85 % der Erwachsenen können eine CR als Folge der Induktions-Tx erwarten. Anhaltende Remission nach 5 Jahren bei etwa 40 % der kompletten Responder in den GMALL-Studien. Von allen nach Protokoll behandelten Pat. leben nach 4 Jahren etwa 50 %. Ungünstige Prognosefaktoren: verzögertes Tx-Ansprechen entsprechend MRD-Verlauf, höheres Lebensalter, hohe initiale Leukozytenzahl, bestimmte immunologische Subtypen und zytogenetische Muster. Der wichtigste Prognosefaktor bleibt die MRD.

Leitlinien

DGHO: [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de) → Leitlinien Akute Leukosen (N. Gökbüget et al; aktualisiert 02/12).  
Therapieempfehlungen der GMALL ([www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)).

Studien

Siehe Deutsches Leukämie-Studienregister (komplett unter [www.kompetenznetz-leukaemie.de](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de))

Referenzzentren:

RTx: Prof. Dr. R. Fietkau, Tel. (0 91 31) 8 53 34 05; [rainer.fietkau@uk-erlangen.de](mailto:rainer.fietkau@uk-erlangen.de).  
SZT: Prof. Dr. R. Arnold, Tel. (030) 45 05 63-302, Fax -925.

Zytologische Diagnostik: Prof. Dr. H.-A. Horst, Tel. (04 31) 1 69 71-200, Fax -202.

Immunphänotypisierung: PD Dr. S. Schwartz, Tel. (030) 84 45-26 46, Fax -45 58.

Zytogenetik: Prof. Dr. H. Rieder, Tel. (02 11) 81-1 06 89, Fax -1 25 38; harald.rieder@uni-duesseldorf.de.

Molekulargenetische Diagnostik: PD. Dr. T. Burmeister ☞ zentr. Immunphänotypisierung.

MRD-Diagnostik: Prof. Dr. M. Kneba/Prof. Dr. M. Brüggemann, Tel. (04 31) 16 97-12 68, Fax -12 64; lab@med2.uni-kiel.de.

## Akute myeloische Leukämie (AML)

### Klassifikation

Die FAB-Klassifikation ist eine deskriptive Einteilung ohne klinische Relevanz (außer Abgrenzung der APL) und wurde von der WHO-2008-Klassifikation abgelöst. Neben der de novo AML unterscheidet man noch die sekundäre AML (sAML) nach vorangegangen MDS/MPN und die therapieinduzierte AML (tAML) nach CTx/oder RTx.

#### WHO-Klassifikation, aktualisiert 2008

AML mit wiederkehrenden zytogenetischen Anomalien

- mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)
- mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22), (CBFb/MYH11)
- akute Promyelozyten-Leukämie: mit t(15;17)(q22;q12), (*PML/RARα*) und Varianten
- AML mit t(9;11)(p22;q23), *MLLT3-MLL* oder anderen 11q23 (MLL)-Anomalien
- AML mit t(6;9)(p23;q34), *DEK-NUP214*
- AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2), *RPN1-EVI1*
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13), *RBM15-MKL1*
- Provisorische Entitäten:
  - AML mit mutiertem *NPM1*
  - AML mit mutiertem *CEBPA*

unabhängig von der Blastenzahl im Blut oder KM!

alle folgenden AML-Subtypen: ≥ 20 % Blasten im BB oder KM

AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen

AML, therapiebedingt

AML ohne weitere Kategorie

- mit minimaler Differenzierung
- ohne Ausreifung
- mit Ausreifung
- akute myelomonozytäre Leukämie
- akute monoblastische und monozytäre Leukämie
- akute Erythroleukämie
  - erythroid/myeloisch
  - akute erythroide Leukämie
- akute Megakaryoblasten-Leukämie
- akute Basophilen-Leukämie
- akute Panmyelose mit Myelofibrose

WHO-Klassifikation, aktualisiert 2008

Myeloisches Sarkom
Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom
– transient anormale Myelopoese
– myeloische Leukämie assoziiert mit Down-Syndrom
Blastische plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasien

Risikozuordnung für die Prognose

Klassifizierung des European LeukemiaNet (ELN) nach zytogenetischen und molekular-genetischen Daten, validiert bis zum Alter von 60 Jahren.

ELN genetische Risikogruppe	Subgruppen
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutiert ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) <i>CEBPA</i> mutiert (normaler Karyotyp)
Intermediär-I	mutiertes <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) Wildtyp <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp) Wildtyp <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> (normaler Karyotyp)
Intermediär-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> , nicht als günstig oder ungünstig klassifizierte zytogenetische Anomalien
Ungünstig	inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearrangiert 5 oder del(5q); 7; abnl(17p); komplexer Karyotyp

Klinik

**Befallsmuster:** generell KM; seltener und nach Subtypen unterschiedlich Milz, Lk, Haut, Gingiva, Meningen und sonstige Gewebe. Koagulopathie (plasmatisch) mit Blutungsnei-gung bei APL (hier selten initial thrombembolische Ereignisse), auch bei AMoL.

**Diagnostik:** Zytochemie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik.

Charakterisierung der Blasten in KM und BB.

**Differenzialdiagnose:** ALL, Agranulozytose, aplastische Anämie, MDS, CML im Blasten-schub.

► Therapie

Therapiegrundsätze

1. Einteilung der Pat. nach Risikofaktoren in Risikogruppen mit entsprechend ange-passeter Tx  
**AML-Risiko-Score** ([www.aml-score.org](http://www.aml-score.org)) bezieht sich auf die erwartete Remissions-wahrscheinlichkeit und das Risiko für einen Frühodesfall.
2. Intensive CTx, bestehend aus Induktion/Doppelinduktion, Konsolidierung/intensi-vierter Konsolidierungs- oder Erhaltungs-Tx im Rahmen eines Studienprotokolls
3. SZT: periphere Blut-SZ, KM: ➡ Kap. C5 Stammzell-Tx
4. Rezidiv-Tx: siehe Studienprotokolle. Alternativ bei schlechtem AZ, Alter etc. → NW-ärmere, blastenreduzierende Schemata u/o supportive Tx.

*Zur Beachtung:* Die folgenden Ausführungen und Protokollauszüge dienen nur der schnellen Orientierung, sie ersetzen kein Studienprotokoll! Kontaktadressen s. u.

### Vorgehen bei ZNS-Befall

(Keine Leitlinien, nur empirische Empfehlungen.)

Liquorpunktion grundsätzlich *nur* bei klinischem Verdacht. Keine Prophylaxe.

Risiko eines ZNS-Befalls/-Rezidivs: bis 1 %; hohes Risiko bei 11q23-Aberrationen, Leukämie mit gemischtem Phänotyp oder > 100 000 Leukozyten/ $\mu$ l bei Diagnose. Bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Befunde: Untersuchung auf meningealen Befall, insb. bei neurologischen Symptomen.

- Hirnnervenlähmung: HD-Cytarabin (ZNS-gängig!), 4 Zyklen (⇌ Schema 2)
- myeloisches Sarkom: ZNS- oder kraniospinale RTx, anschließend 2 x HD-Cytarabin
- Hirnhäute: **intrathekale Tx:**
  - a) Cytarabin 50 mg abs. o. MTX 12 mg abs. 2 x/Wo., bis Liquor frei von Blasten, dann 1 x/Wo. für 4–6 Wochen
  - b) Liposomales Cytarabin 50 mg abs. Tag 1, Wdh Tag 15 (max. 6 Zyklen) (+ Dexamethason 2 x 4 mg p.o. Tag 1–5), jeweils parallel zur systemischen Tx

Bei HD-Cytarabin-Tx Liquorkontrolle nach Tx und erst dann ggf. i.th. Tx.

### ▷ Primärtherapie

#### Pat. ≤ 60 Jahre: Standardtherapie

(Entspricht dem gemeinsamen Standardarm der deutschen Studiengruppen.)

Risikoadaptation: Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko gemäß Studienprotokoll der SAL (früher: DSIL; Kontaktadresse ⇌ Studien).

#### Induktion

DA 2 x (⇌ Schema 1).

KM-Aspiration zur Diagnostik einer adäquaten Blastenreduktion (< 10 %) an Tag 15; zweiter identischer Induktionskurs grundsätzlich Tag 22; früherer Beginn des 2. Kurses bei Blasten > 10 % und fehlender med. KI, Einordnung dieser Pat. dann als Hochrisiko-Pat. (s.u.); verzögerter Beginn bei unkontrolliertem Infekt oder sonstigen Komplikationen → siehe Protokoll der SAL.

1	DA-Schema			
	Daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup>	Inf. (2 h)	Tag 3–5
	Cytarabin	100 mg/m <sup>2</sup>	Inf. (24 h)	Tag 1–7

Bei unzureichender Blastenclearance an Tag 15 sollte der 2. Induktionsblock vorzugsweise mit hoch dosiertem Cytarabin (⇌ Schema 1a oder 2) durchgeführt werden.

1a	HAM-Cytarabin			
	Mitoxantron	10 mg/m <sup>2</sup>	Inf. (1 h)	Tag 3–5
	Cytarabin <sup>*,**</sup>	3 000 mg/m <sup>2</sup>	Inf (3 h), alle 12 h	Tag 1–3

\* bei Pat. > 60 Jahre Reduktion der Cytarabin-Dosis auf 1 000 mg/m<sup>2</sup>

\*\* Konjunktivitis-Prophylaxe: NaCl- und kortikoidhaltige Augentropfen im Wechsel

### Postremissionstherapie

- Die Wahl der Postremissionstherapie ist abhängig vom Risikoprofil der Leukämie, der Spenderverfügbarkeit und der Therapierbarkeit des Patienten.
- CTx-Konsolidierung: 3 x HD-AraC (⇌ Schema 2).
- SZT: bei Indikation und verfügbarem Familien- oder Fremdspender. Falls keine SZT: weitere Postremissions-Tx mit 3 x HD-Cytarabin.