

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie
und Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitprognose der Akuten Myeloischen Leukämie in
Abhängigkeit von klinischen und biologischen Risikofaktoren
in einem großen hämatologischen Zentrum innerhalb der
letzten 15 Jahre

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Ihlow

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abstrakt.....	VI
Abstract.....	VIII
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild der AML.....	1
1.2 Ursachen und Entstehung der AML	2
1.2.1 Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.2.2 Pathogenese der AML	3
1.2.2.1 Pathologie der Hämatopoese bei der AML	3
1.2.2.2 Molekulare Pathogenese der AML	4
1.3 Diagnostik der AML	9
1.3.1 Morphologie und Zytochemie	9
1.3.2 Immunphänotypisierung	10
1.3.3 Zytogenetik	11
1.3.4 Molekulargenetik	12
1.4 Klassifikation der AML	12
1.5 Therapie der AML.....	14
1.6 Prognose der AML	16
2. Ziele der Arbeit	18
3. Patientenkollektiv, Material und Methoden	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Datenerfassung	19
3.3 Scoring-Systeme für Performance und Komorbidität	20
3.3.1 ECOG Performance-Status.....	20
3.3.2 Charlson-Index für Komorbidität.....	21
3.4 Klinische Endpunkte	23
3.5 Unterteilung des Patientenkollektivs in Gruppen	24
3.5.1 Einteilung in zwei Altersgruppen	24
3.5.2 Einteilung nach Therapiemodalität	24
3.5.3 Einteilung nach Risikogruppen.....	25
3.5.4 Einteilung nach zytogenetischen und molekulargenetischen Aspekten	26
3.6 Identifikation weiterer prognostisch relevanter Faktoren	27

3.7 Datenauswertung und statistische Verfahren	28
4. Ergebnisse	30
4.1 Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv	30
4.1.1 Patientencharakteristika	30
4.1.2 Gesamtüberleben.....	35
4.1.3 Rezidivfreies Überleben	36
4.1.4 Ereignisfreies Überleben.....	38
4.2 Einfluss von patienten- und krankheitsbezogenen Risikofaktoren.....	39
4.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Alter	39
4.2.2 Überleben in Abhängigkeit von der Therapiemodalität.....	42
4.2.3 Überleben in Abhängigkeit von Risikogruppen	46
4.2.4 Zytogenetische und molekulargenetische Subgruppen.....	51
4.3 Identifikation weiterer prognostisch relevanter Faktoren	66
4.3.1 Vorerkrankungen und Laborparameter	66
4.3.2 Intervall zwischen Erstdiagnose und Beginn der intensiven Chemotherapie ..	74
4.3.3 Multivariate Analyse der Risikofaktoren	77
5. Diskussion	79
5.1 Gesamtüberleben	79
5.2 Subgruppenanalyse	81
5.2.1 Patientenalter bei Erstdiagnose	81
5.2.2 Therapiemodalität	81
5.2.3 Risikogruppenstratifizierung	82
5.2.4 Zytogenetische und Molekulargenetische Subgruppen.....	85
5.3 Weitere klinische Prognosefaktoren	88
6. Zusammenfassung	91
7. Literaturverzeichnis	X
Lebenslauf	XXIX
Eidesstattliche Versicherung	XXX
Danksagung	XXXI

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
• AML1	Acute Myeloid Leukemia Protein 1
• CA-AML	Zytogenetisch abnormale Akute Myeloische Leukämie
• CN-AML	Zytogenetisch normale Akute Myeloische Leukämie
• sAML	Sekundäre Akute Myeloische Leukämie
• tAML	Therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ASXL1	Additional sex comb-like 1
ATO	Arsentrioxid
ATRA	All-trans-Retinsäure
AUL	Akute undifferenzierte Leukämie
BAL	Biphänotypische akute Leukämie
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBF	Core Binding Factor
CCI	Charlson Komorbiditäts-Index
CEBP α	CCAAT / enhancer-binding protein alpha
MYC	V-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Komplette Remission
CRi	Inkomplette Remission
CVK	Charité Campus Virchow-Klinikum
Del	Deletion
DNMT3A	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

ED	Erstdiagnose
EFS	Ereignisfreies Überleben / Event-free Survival
ELN	European LeukemiaNet
ETO	Eight-twenty-one-Gen
EVI1	Ecotropic virus integration site 1 protein homolog
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
GATA2	GATA binding protein 2
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
HR	Hazard Ratio
HSC	Hematopoietic stem cell / Hämatopoetische Stammzelle
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
inv	Inversion
ITD	Internal tandem duplication
JAK2	Januskinase 2
KI	Konfidenzintervall
KMT2A	Histon-Lysin N-Methyltransferase 2A
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MECOM	MDS1 and EVI1 complex locus protein EVI1
MLL	Mixed-Lineage Leukemia
MLLT3	Mixed-Lineage Leukemia Translocated To Chromosome 3
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRC	Medical Research Council

MRD	Minimale Resterkrankung
MYH11	Myosin-11
Mut	Mutiert
Neg	Negativ
NPM1	Nucleophosmin 1
NOS	Not otherwise specified
NUP214	Nuklear pore complex protein 214
OS	Gesamtüberleben, Overall Survival
Pos	Positiv
PML	Promyelocytic Leukemia Protein
RAR α	Retinsäurerezeptor- α
RAS	Rat Sarcoma
RFS	Rezidivfreies Überleben, Relapse-free Survival
RPN1	Ribophorin 1
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
RUNX1T1	Runt-related transcription factor 1 translocation partner 1
SAL	Studienallianz Leukämie
t	Translokation
TET2	Ten-Eleven-Translocation Methylcytosin Dioxygenase 2
TKD	Tyrosinkinasedomäne
WHO	World Health Organization
WT	Wildtyp

Abstrakt

Hintergrund: Die Akute Myeloische Leukämie ist eine myeloische Neoplasie mit bisher nicht abschließend geklärter Pathogenese und klinisch heterogenem Verlauf. Das Langzeitüberleben hängt stark von patienten- und krankheitsbezogenen Prognosefaktoren ab. Trotz kontinuierlicher Fortschritte liegt das aktuelle 5-Jahres-Überleben insgesamt bei circa 25 % bis 35 % und ist damit weiterhin unbefriedigend. Eine zunehmend differenziertere zyto- und molekulargenetische Charakterisierung der AML hat zu zahlreichen Subgruppen geführt, für die individuelle Therapiekonzepte entwickelt werden. Dennoch bleibt die Verbesserung des Langzeitüberlebens insbesondere für ältere Patienten eine Herausforderung bei der AML-Therapie.

Ziel: Ziel der Arbeit war die Ermittlung des Langzeitüberlebens aller AML-Patienten, die innerhalb der letzten 15 Jahre an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum (CVK) therapiert wurden. Dabei sollte ferner die Langzeitprognose klinischer und biologischer Subgruppen anhand folgender Kriterien differenziert sowie im Kontext internationaler Literatur analysiert werden: Alter, Therapiemodalität, Zyto- und Molekulargenetik (ELN-Risikogruppen). Zusätzlich sollten bisher unbekannte Parameter mit prognostischer Bedeutung für den Krankheitsverlauf der AML identifiziert werden.

Material und Methoden: Im Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2014 wurden 931 Patienten mit einer AML erstdiagnostiziert und in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie des CVK therapiert. Für diese Patienten wurden diverse klinische und biologische Parameter erfasst (Alter, Komorbidität, Therapiemodalität, ELN-Risikogruppe, Zyto- und Molekulargenetik). Anschließend wurde das Langzeitüberleben mittels Kaplan-Meier-Methode für das gesamte Patientenkollektiv sowie in Abhängigkeit dieser Parameter evaluiert. Zusätzlich erfolgte die Identifikation weiterer potentiell prognostischer Variablen anhand der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Das 5-, 10- und 15-Jahres-OS aller Patienten betrug 32,5 %, 27,0 % und 20,0 % bei einem medianen OS von 18,8 Monaten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72,7 Monaten. Dabei ergaben sich beträchtliche prognostische Unterschiede innerhalb der einzelnen klinischen und biologischen Subgruppen, welche insgesamt in guter Übereinstimmung mit der internationalen Literatur stehen. Zusätzlich waren folgende Parameter mit einem signifikant schlechterem Langzeitüberleben assoziiert: pulmonale Infiltrate bei Erstdiagnose, stark erhöhte Serumferritinwerte bei Erstdiagnose, zeitliche Verzögerung zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn um mehr als vier Tage bei Patienten ≥ 60 Jahre.

Schlussfolgerung: Die vorliegenden Ergebnisse ermöglichen erstmals die Evaluation der Langzeitprognose aller AML-Patienten, die während der letzten 15 Jahre am CVK therapiert wurden. Das Behandlungsergebnis liegt dabei sowohl insgesamt als auch innerhalb der einzelnen Subgruppen im oberen Bereich der Literatur. Darüber hinaus wurden weitere, bisher nicht etablierte klinische Parameter identifiziert, die zur prognostischen Einschätzung erstdiagnostizierter AML-Patienten beitragen. Eine weitaus differenziertere Klassifikation ist zukünftig auch durch die zunehmend umfangreichere molekulare Charakterisierung der AML-Subgruppen zu erwarten.

Abstract

Background: Acute Myeloid Leukemia is a clinically heterogeneous myeloid neoplasm whose pathogenesis is not yet entirely understood. Long-term survival strongly depends on patient- and disease-related factors. With 5-year overall survival rates of 25 - 35 %, long-term outcome of AML is still unsatisfactory. Over the past decades, the cytogenetic and molecular characterization of AML has led to several subgroups and the development of targeted therapies. However, the improvement of long-term survival remains challenging, particularly in elderly patients.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the long-term survival of all patients with newly diagnosed AML who were treated at the Department of Hematology, Oncology and Tumor Immunology of the Charité University Medical Center Berlin, Campus Virchow-Klinikum (CVK) over the past 15 years. Long-term survival of clinical and biological subgroups should be assessed and compared with international literature with regard to the following variables: age, kind of therapy, cytogenetic and molecular characteristics (ELN-risk groups). Furthermore, additional factors with impact on long-term survival in AML patients should be identified.

Materials and methods: Using the Kaplan-Meier method, 931 patients with newly diagnosed AML (1st January 2000 through 31st December 2014) who were treated at CVK were analyzed with regard to their long-term survival. Patients were subdivided according to age, comorbidity, kind of therapy, ELN-risk group, cytogenetic and molecular characteristics. Survival analysis was performed accordingly. Further prognostic factors were identified using uni- and multivariate cox regression.

Results: 5-, 10- and 15-year-OS of all patients was 32.5 %, 27.0 % and 20.0 %, respectively. Median OS was 18.8 months, median follow-up was 72.7 months. In accordance with international literature, substantial prognostic differences were found within clinical and biological subgroups. Additionally, the following variables were found to have an independent and adverse impact on overall survival: pulmonary infiltrates or increased serum ferritin levels at initial diagnosis and delay between diagnosis and treatment initiation of more than four days in patients aged ≥ 60 years.

Conclusion: Our results allow for an estimation of long-term survival in AML patients treated at CVK over the past 15 years. Treatment outcome was in the upper range of results from the international literature, both for the whole group and within subgroups. Furthermore, additional variables with prognostic impact in AML patients could be identified. Owing to the rapidly advancing molecular characterization of AML subgroups, an even more detailed classification of AML is likely to be introduced in the near future.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild der AML

Bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) handelt es sich um eine maligne myeloische Neoplasie [1]. Der Entstehung der AML liegt nach derzeitigem Verständnis eine genetische Transformation unreifer hämatopoetischer Progenitorzellen zugrunde. In Folge dessen kommt es zu einer Differenzierungsstörung sowie zu einer massiv deregulierten Proliferation einer aberranten Zellpopulation, die morphologisch als Blastenpopulation bezeichnet wird [2].

Das expansive Wachstum der leukämischen Blasten im Knochenmark verdrängt die physiologische Hämatopoese zunehmend, sodass sich Folgen einer Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie einstellen. Im peripheren Blut liegt meist eine Leukozytose vor, es können aber auch normale Leukozytenwerte oder Leukopenien bestehen. Die Symptomatik ist dabei häufig unspezifisch und entwickelt sich entweder akut oder auch schleichend innerhalb von Wochen bis Monaten. Die fortschreitende Panzytopenie kann sich klinisch in Form von Fieber und Infektionen, Abgeschlagenheit, Dyspnoe, Blässe oder Blutungen äußern [3, 4]. Im Extremfall kann sich bei stark erhöhten Leukozytenwerten das Vollbild einer Leukostase entwickeln, bei der lebensbedrohliche Mikrozirkulationsstörungen mit neurologischen Ausfällen und respiratorischer Insuffizienz auftreten [4]. Bei der körperlichen Untersuchung werden gelegentlich auch extramedulläre Manifestationen der AML, beispielsweise in Form von Chloromen oder einer Gingivahyperplasie, nachgewiesen. In sehr seltenen Fällen manifestiert sich die AML auch ausschließlich außerhalb des Knochenmarks als sogenannte extramedulläre AML (Myelosarkom) [4, 5].

Mit einer Inzidenz von ungefähr 3,5 Neuerkrankungen / 100.000 im Jahr in Deutschland ist die AML die häufigste akute Leukämie des Erwachsenenalters [2, 6]. Die Erkrankung betrifft etwas häufiger Männer (60 %) als Frauen (40 %). Patienten im Alter von über 65 Jahren sind dabei im Vergleich zu jüngeren Patienten bis zu fünfmal so häufig von einer AML betroffen. Die Inzidenz steigt dabei auf ungefähr 20 Neuerkrankungen / 100.000 im Jahr. Das mediane Erkrankungsalter liegt in Deutschland aktuell bei circa 65 Jahren, was die AML zu einer Erkrankung des höheren Lebensalters macht [3, 6].

1.2 Ursachen und Entstehung der AML

1.2.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Derzeit sind nur sehr wenige Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer AML führen, bekannt. Daher lässt sich in den meisten Fällen kein eindeutiges Karzinogen identifizieren [3, 4, 7]. Bei der Entstehung einer AML wird zwischen der primären AML („De-novo-AML“) und der sekundären AML (sAML) unterschieden. Ein hohes Lebensalter, regelmäßiger Kontakt mit Benzol, die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen sowie ein langjähriger Nikotinkonsum gelten als Risikofaktoren für eine primäre AML bei Erwachsenen [2, 4, 7].

Die sekundäre AML (sAML) wird durch eine Schädigung der physiologischen Hämatopoese als Folge einer vorangegangenen myeloischen Neoplasie hervorgerufen. In den aberranten hämatopoetischen Progenitorzellen finden sich dabei gehäuft Trisomien des Chromosoms 8, unvollständige oder vollständige Deletionen der Chromosomen 5, 7 und 20 oder komplex aberrante Karyotypen mit mindestens drei zytogenetischen Alterationen. Dadurch induzierte Störungen der Zelldifferenzierung und -proliferation werden unter dem Begriff „Myelodysplastisches Syndrom“ zusammengefasst [8, 9].

Die therapieassoziierte AML (tAML) stellt eine eigene Gruppe innerhalb der WHO-Klassifikation dar [1]. Die initiale Schädigung hämatopoetischer Progenitorzellen basiert bei der tAML auf einer vorangegangenen Strahlen- oder Chemotherapie. Bisher sind für die Gruppe der Alkylantien (z.B. Busulfan oder Cyclophosphamid) und die Gruppe der Topoisomerase-II-Inhibitoren (z.B. Anthrazykline oder Etoposid) myelotoxische Effekte bewiesen, welche die Entstehung einer AML begünstigen. Mit einem zeitlichen Intervall von maximal fünf Jahren tritt eine tAML nach Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren deutlich früher auf als eine tAML nach Alkylantientherapie. Letztere kann fünf bis zehn Jahre nach Exposition gegebenenfalls in Folge eines myelodysplastischen Vorlaufs in Erscheinung treten und mit Deletionen der Chromosomen 5 und 7 vergesellschaftet sein [2, 3, 10]. Bei einer durch Topoisomerase-II-Inhibitoren hervorgerufenen tAML finden sich dagegen häufiger balancierte Aberrationen, wie zum Beispiel t(8;21), t(15;17) oder inv(16) sowie Rearrangements an den Chromosomen 11q23 und 21q22 [2, 3, 10, 11].

1.2.2 Pathogenese der AML

1.2.2.1 Pathologie der Hämatopoese bei der AML

Der Begriff „adulte Hämatopoese“ bezeichnet die ab der Geburt einsetzende Neubildung von Blutzellen und findet im Extravasalraum des roten Knochenmarks statt. Innerhalb eines menschlichen Organismus stammen sämtliche Zellen des Blutes von einer einzigen Population multipotenter hämatologischer Stammzellen (HSC) ab [12-14]. HSC befinden sich im Knochenmark, aber auch im peripheren Blut (PBSC) [14]. Bei der Teilung von HSC wird zwischen einem symmetrischen und einem asymmetrischen Prozess unterschieden. Während bei der symmetrischen Teilung zwei identische Tochter-HSC entstehen, wird bei der asymmetrischen Teilung eine der beiden Tochter-HSC für die weitere Zelldifferenzierung rekrutiert. Aufgrund der beiden Teilungsarten besitzen HSC die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, Proliferation und zur weiteren Zelldifferenzierung [13]. Meist befinden sie sich allerdings im G₀-Stadium, einer Art Ruhezustand des Zellzyklus, bei dem keinerlei Teilung stattfindet. Dieses Stadium wird auch als Quieszenz bezeichnet [15]. Durch ein Zusammenspiel aus Quieszenz, Apoptose, Differenzierung und Migration befindet sich der HSC-Pool eines Gesunden in einem stabilen Gleichgewicht [14].

Im Rahmen der Teilungsprozesse der HSC entstehen sowohl unreifere Langzeit- als auch reifere Kurzzeit-HSC. Während die Langzeit-HSC die Hämatopoese lebenslang aufrechterhalten, sind die Kurzzeit-HSC der Ausgangspunkt für die weitere Differenzierung zu multi- und schließlich oligopotenten Progenitorzellen der lymphatischen oder myeloischen Reihe [14]. Von den oligopotenten Progenitorzellen, deren Differenzierungsmöglichkeiten zunehmend eingeschränkt sind, geht letztendlich die Ausreifung in eine der Zelllinien des Blutes aus (s. Abb. 1.1). Der Differenzierungsprozess wird dabei hauptsächlich durch Zytokine und Wachstumsfaktoren bestimmt [12, 14].

Der AML liegt eine morphologisch heterogene, klonale Proliferation unreifer myeloischer Progenitorzellen (Blasten) zu Grunde. Bisher besteht kein Konsens, auf welcher hämatopoetischen Stufe die leukämische Transformation stattfindet. Man geht davon aus, dass die AML entweder direkt in multipotenten HSC oder auf einer beliebigen Stufe zwischen HSC und myeloischer Progenitorzelle entsteht. Anhand von Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Pathogenese der AML um einen

mehrstufigen Prozess handelt [16]. Dabei entsteht zunächst ein „präleukämischer Zellklon“, der an sich noch keine klinisch apparente AML auslösen kann. Erst wenn im zweiten Schritt zusätzlich ein Proliferationsvorteil der präleukämischen Zelle eintritt, kommt es zu einer Manifestation der AML [17-19].

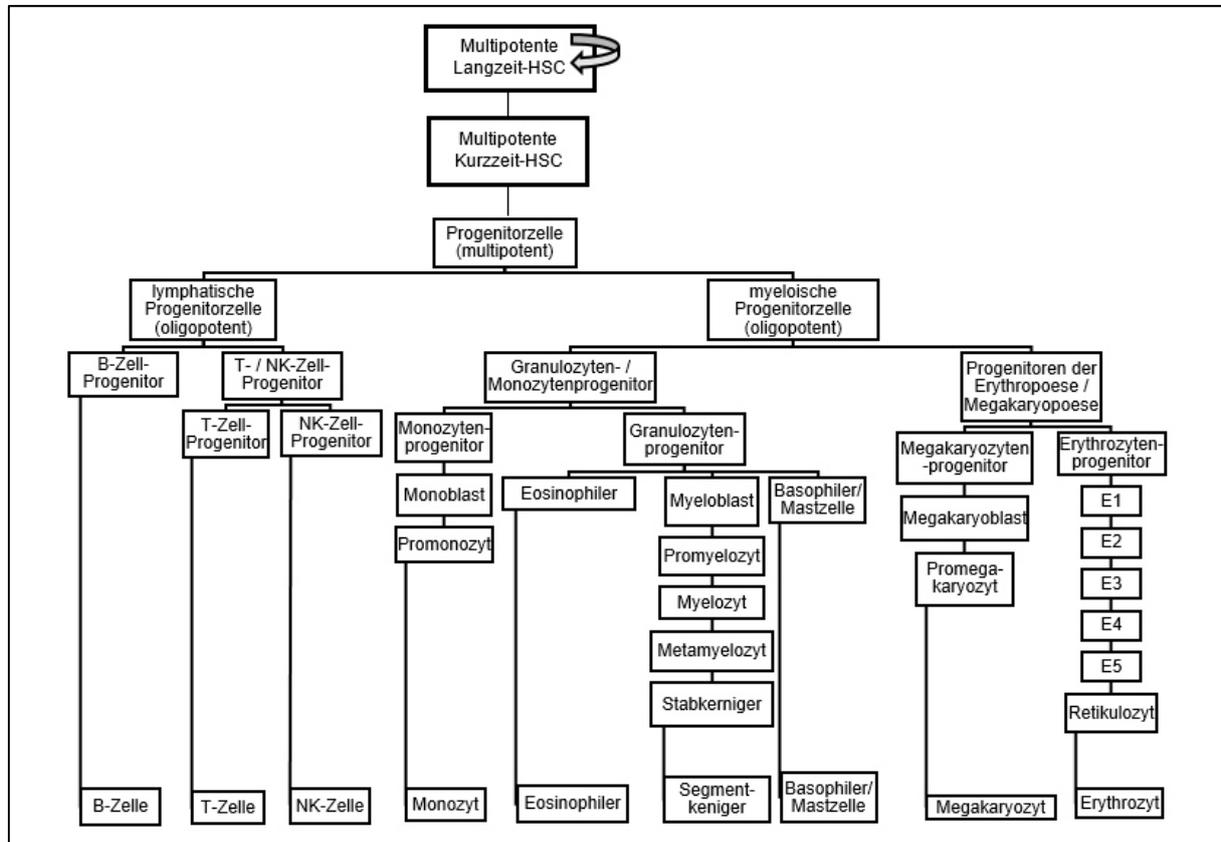


Abbildung 1.1: Physiologische Hämatopoese (modifiziert nach [12])

1.2.2.2 Molekulare Pathogenese der AML

Die Konstellation, unter der es zur leukämischen Transformation kommt, basiert auf dem Modell kooperierender genetischer Mutationen [17, 18]. Aktuell geht man davon aus, dass HSC mit zunehmendem Alter zwischen 100 und 1000 genetische Hintergrundmutationen (Bystander-Mutationen) ansammeln. Bei der AML-Entstehung kommt es durch das zeitlich versetzte Auftreten einer initiierenden Mutation (Driver-Mutation) und mindestens einer kooperierenden Mutation zu einem Proliferationsvorteil der betroffenen HSC (s. Abb. 1.2). Währenddessen können sich zahlreiche weitere Mutationen im präleukämischen Zellklon anhäufen (Passenger-Mutationen) [18]. Durch das Verfahren des „Next Generation Sequencing“ wurde die „Genkarte“ der AML-verursachenden Mutationen in den letzten Jahren merklich erweitert. Auf diese Weise

konnte noch eine dritte Gruppe von Treibermutationen identifiziert werden. Diese beeinflusst die Genese der AML durch epigenetische Wirkmechanismen [18, 20, 21].

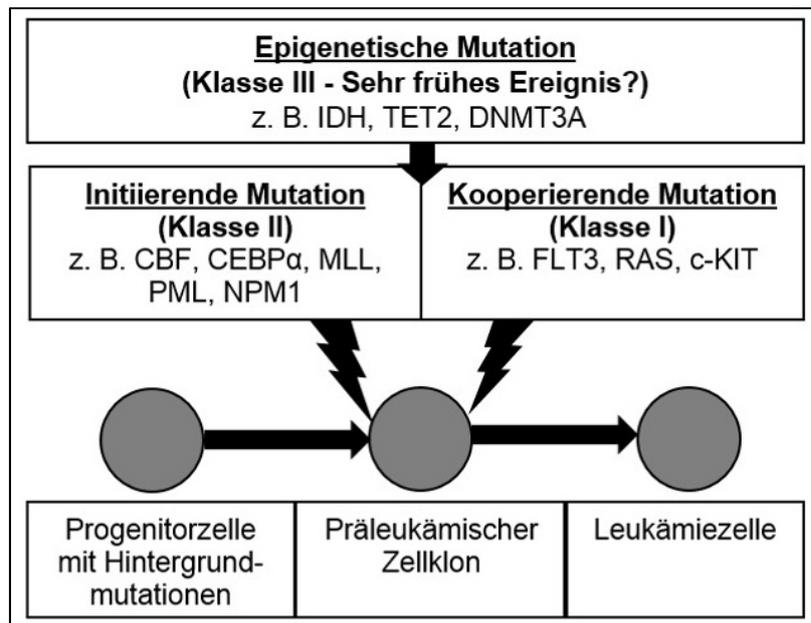


Abbildung 1.2: Modell der molekularen AML-Pathogenese (modifiziert nach [18])

a) Mutationen der Klasse I

Mutationen der Klasse I beeinflussen die Signaltransduktionswege der Progenitorzelle in der Regel mittels Tyrosinkinaseaktivität. Zu den Klasse-I-Mutationen zählen unter anderem FLT3-ITD-, FLT3-TKD-, c-KIT- und RAS-Mutationen [22, 23].

Ungefähr 25 - 30 % aller AML- Patienten weisen Mutation des FLT3-Gens auf [24]. Das FLT3-Gen ist auf dem Chromosom 13q12 lokalisiert und codiert die aus zwei funktionellen Domänen bestehende FMS-like Rezeptortyrosinkinase. Diese befindet sich auf der Oberfläche hämatopoetischer Progenitorzellen [25]. Rezeptortyrosinkinasen wirken über den Mechanismus der Autophosphorylierung durch Ligandenbindung auf die Proliferationsprozesse einer Zelle [26]. FLT3 besitzt zudem autoinhibitorische Abschnitte, zu denen die juxtamembranäre Komponente und die Tyrosinkinasedomäne (Aktivierungsschleife) zählen [27]. Die FLT3-ITD-Mutation (internal tandem duplication) betrifft die juxtamembranäre Komponente und ist bei AML-Patienten häufiger vertreten (20 - 30 %) als die Tyrosinkinasedomäne betreffende FLT3-TKD-Mutation (6 - 8 %) [28, 29]. Beide Mutationen haben einen Verlust der Autoinhibition mit konstitutiver Aktivierung des Rezeptors zur Folge, sodass es zur ligandenunabhängigen Proliferation der unreifen hämatopoetischen Progenitorzelle kommt [25]. Ähnlich wirkt auch eine Mutation des c-

KIT-Proto-Onkogens, da dieses ebenfalls eine Rezeptortyrosinkinase codiert [17]. Die c-KIT-Mutation tritt vorzugsweise in Kombination mit der Core-Binding-Factor-Leukämie auf (s. Mutationen der Gruppe II) und ist dort in etwa in 30 - 35 % der Fälle vorhanden [24].

Bei der RAS-Familie (Rat Sarcoma) handelt es sich um Proto-Onkogene, die ein monomeres, membranassoziertes GTP-bindendes Protein codieren [30, 31]. Dieses stellt ein wesentliches Bindeglied verschiedener Signaltransduktionswege dar und wirkt zusammen mit den Rezeptortyrosinkinasen auf die Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Progenitorzellen [26, 31]. Eine RAS-Mutation tritt bei circa 25 % aller AML-Patienten auf [30].

b) Mutationen der Klasse II

Klasse-II-Mutationen verursachen eine Störung im Zelldifferenzierungsprozess. Zu diesen zählen NPM1-, CBF-, CEBP α -, MLL- und PML-Mutationen [22, 23].

Das NPM1-Gen codiert Nucleophosminproteine, die sowohl als Shuttle zwischen Zellkern und Zytoplasma als auch als Chaperone-Proteine dienen [32]. Durch diese beiden Eigenschaften steuern sie zahlreiche zelluläre Funktionen, zu denen unter anderem die Stabilisierung der Tumorsuppressorgene ARF und p53 zählen. Eine NPM1-Mutation resultiert in einer vermehrten Akkumulation von Nucleophosminproteinen im Zytoplasma, wodurch der ARF / p53 Signalweg inhibiert wird [33]. Die NPM1-Mutation macht ungefähr die Hälfte aller zytogenetisch normalen AML-Fälle aus und besteht insgesamt bei circa 30 % aller AML-Patienten [34, 35].

CBF steht für den so genannten „Core-Binding-Factor“, einen Transkriptionsfaktor, der eine Gengruppe von entscheidender Bedeutung für die hämatopoetische Differenzierung reguliert. Die CBF-Familie besteht aus einer DNA-bindenden Alpha- und einer nicht-DNA-bindenden Beta-Gruppe [36]. Zur CBF α -Gruppe zählt unter anderem das RUNX1 / AML1-Gen, das im Rahmen der AML durch die Translokation t(8;21) mit dem CBFA2T1 / ETO-Gen fusioniert [37]. Der CBF β -Gruppe (Core-binding-factor subunit beta) gehört das CBF β -MYH11-Fusionsgen an, das durch die Inversion 16, beziehungsweise die Translokation t(16;16) entsteht [38, 39]. Die Bildung der Fusionsgene AML1-ETO und CBF β -MYH11 tritt bei 15 - 20 % aller AML-Patienten auf und hat zahlreiche Auswirkungen auf die Transkriptions- und Signaltransduktionsprozesse einer hämatopoetischen Progenitorzelle. Beide Fusionsgene führen unter anderem zu einer Aktivitätssteigerung

der Histondeacetylase mit nachfolgender Repression von Tumorsuppressorgenen [16]. Davon ist unter anderem der p14 / ARF-Tumorsuppressorsignalweg betroffen [36, 40].

Eine CEBP α -Mutation (CCAAT enhancer binding protein α) kann mono- oder biallelisch vorliegen und tritt bei der AML mit einer Häufigkeit von circa 15 % auf [41]. CEBP α reguliert die Promotoren zahlreicher granulozytenspezifischer Gene, zu denen zum Beispiel der G-CSF-Rezeptor und die Neutrophilen-Elastase zählen. Seine Mutation verursacht daher eine gestörte Differenzierung neutrophiler Granulozyten [42, 43].

Das MLL-Gen (Mixed-lineage leukemia) ist auf dem langen Arm des Chromosoms 11 lokalisiert. Aberrationen des MLL-Gens werden daher auch als 11q23-Rearrangements bezeichnet. Sie treten im Rahmen von DNA-Reparaturmechanismen nach Strangbrüchen in einer Teilregion des MLL-Gens auf, welche als Bruchpunktregion bezeichnet wird. Da der MLL-Komplex für Gene mit Histonmethyl- und -acetyltransferaseaktivität codiert, ist er maßgeblich an der Chromatinregulation beteiligt. Im Falle eines Rearrangements kommt es über verschiedene Signalwege zu einer Hemmung der Zelldifferenzierung. 11q23-Aberrationen treten gehäuft im Zusammenhang mit der tAML (10 %) auf, wenngleich sie bei der De-novo-AML eher selten sind (3 %) [44].

Das PML-RAR α -Fusionsgen ist mit der Translokation t(15;17) und der akuten Promyelozytenleukämie (APL) assoziiert, die etwa 5 % aller AML-Fälle ausmacht [45]. Die physiologische Funktion des RAR α (Retinoic acid receptor alpha) besteht in der Transkriptionsregulation in hämatopoetischen Progenitorzellen. In Abwesenheit des Liganden RA (retinoic acid) kommt es über eine Bindung zwischen RAR α und DNA mit nachfolgender Rekrutierung von Histondeacetylase zur Transkriptionshemmung. Die Bildung des PML-RAR α -Fusionsgens hat zur Folge, dass dieser Prozess auch in Anwesenheit des RA-Liganden erfolgt, sodass ein Differenzierungsblock in den Progenitorzellen entsteht [46].

c) Mutationen der Klasse III

Zu den Mutationen der Klasse III zählen zum Beispiel IDH-, TET2-, DNMT3A- und ASXL1-Mutationen. Da ihr Wirkmechanismus auf epigenetischer und somit frühester Ebene liegt, unterscheiden sie sich von den bisher klassifizierten Mutationen. [20-22, 47].

Die Rolle der IDH1 / 2 (Isocitratdehydrogenase 1 und 2) in der molekularen Pathogenese der AML wurde vor allem in den letzten Jahren zunehmend entschlüsselt. Die IDH ist ein Enzym des Citratzyklus. Ihre Funktion besteht normalerweise in der Umwandlung von Isocitrat in alpha-Ketoglutarat (α -KG). Mutationen im IDH-Gen führen zu einer Aktivitätsänderung des Enzyms, welche die mutierte IDH zusätzlich zu einer Reduktion des α -KG in 2-Hydroxyglutarat (2-HG) befähigt. Steigende 2-HG-Spiegel führen zur Inhibition α -KG-abhängiger demethylierender Enzyme in der hämatopoetischen Progenitorzelle. In Folge der DNA-Hypermethylierung kommt es zum Silencing von Tumorsuppressorgenen (s. Abb. 1.3). Ein derartiger Zusammenhang wurde bereits für TET2, ein Proto-Onkogen der TET-Familie (Ten-Eleven-Translocation), gesichert [21, 48, 49]. IDH-Mutationen treten bei 15 - 30 % aller AML-Patienten auf [49].

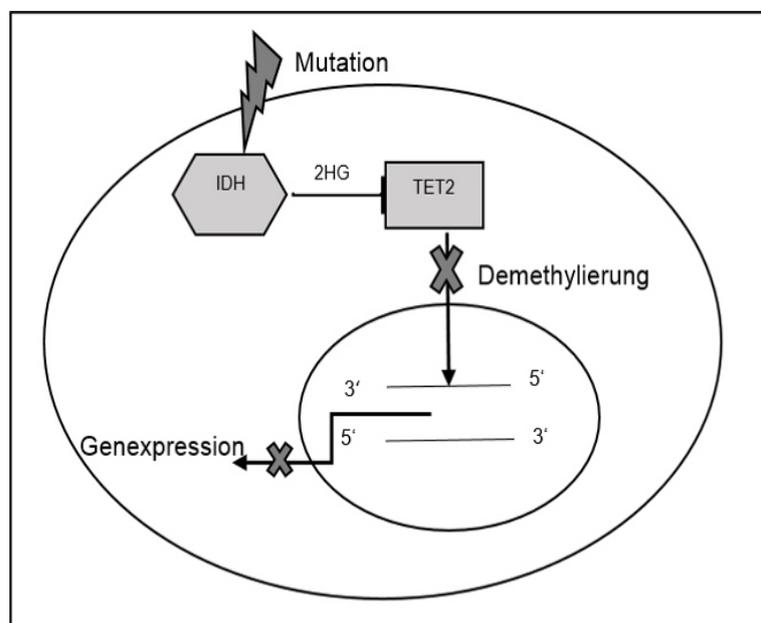


Abbildung 1.3: Pathogenetischer Mechanismus epigenetischer Mutationen bei der Entstehung der AML am Beispiel der IDH-Mutation (modifiziert nach [48])

Die DNMT3A ist eine Methyltransferase, die in die DNA-de-novo-Methylierung involviert ist. DNMT3A-Mutationen sind in bis zu 20 % aller AML-Fälle vertreten, ihr Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Ähnlich wie bei der IDH-Mutation wird auch für die DNMT3A ein Missverhältnis zwischen Hyper- und Hypomethylierung angenommen [22, 47, 48]. Es gibt Hinweise darauf, dass sich eine DNMT3A-Mutation präleukämisch innerhalb eines sehr langen Zeitraums entwickelt [50].

ASXL1-Mutationen (additional sex combs-like 1) führen zu einer Störung des Chromatin-Remodelings und der DNA-Methylierung. Derzeit geht man davon aus, dass eine weitere Funktion des ASXL1-Gens in der Regulation eines Signalwegs zur Tumorsuppression besteht. ASXL1-Mutationen betreffen ungefähr 6,5 % der Patienten mit De-novo-AML und bis zu 30 % der Patienten mit sAML [22, 51].

1.3 Diagnostik der AML

1.3.1 Morphologie und Zytochemie

Die Diagnose „Akute Myeloische Leukämie“ ist laut WHO 2016 durch das Vorliegen von mindestens 20 % Blasten im Knochenmark oder einer der folgenden zytogenetischen Aberrationen definiert: t(8;21), t(15;17), t(16;16), inv(16). Eine isolierte, der Knochenmarksinfiltration vorausgehende extramedulläre blastäre Manifestation rechtfertigt ebenfalls die Diagnose einer AML [52].

Zur Sicherung der Diagnose sind die Durchführung einer Knochenmarkspunktion sowie die Bestimmung eines peripheren Differenzialblutbildes notwendig. In den meisten Fällen kann das Knochenmarksaspirat zur Diagnosestellung verwendet werden. Bei Patienten mit „punctio sicca“ sollte zusätzlich eine Beckenkammstanze für die histologische Begutachtung entnommen werden. Die Blastenzählung erfolgt anhand der Myeloblasten und der Blastenäquivalente. Dazu zählen je nach morphologischem Subtyp Promyelozyten, Monoblasten, Promonozyten und Megakaryoblasten [53]. Für die morphologische Untersuchung der Blut- und Knochenmarksausstriche wird die May-Grünwald-Giemsa-Färbung verwendet. Mittels zytochemischer Färbungen kann der morphologische Subtyp der AML weiter klassifiziert werden. Dabei kommen folgende Färbungen zum Einsatz: die Myeloperoxidase (MPO)- und die weniger spezifische Sudanschwarz-B-Färbung (SBB) zum Nachweis einer myeloischen Linienzugehörigkeit, die Nichtspezifische-Esterase-Färbung (NSE) als Marker für Monoblasten oder Monozyten und die (wenig spezifische) Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) zur morphologischen Typisierung der akuten Erythroleukämie. Sind in der MPO-Färbung mindestens 3 % der Blasten positiv, beweist dieses Ergebnis das Vorliegen einer myeloischen Leukämie. Ein negatives MPO-Ergebnis schließt eine myeloische Leukämie allerdings nicht aus [53]. Bei einigen morphologischen Subtypen, vor allem aber bei der akuten Promyelozytenleukämie, lassen sich Granulierungen und Auerstäbchen

nachweisen. Dabei handelt es sich um azurophile Granula, die vermutlich aus fusionierten Lysosomen bestehen [54, 55].

1.3.2 Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung erfolgt parallel zur morphologischen und zytochemischen Diagnostik mittels Durchflusszytometrie (FACS, Fluorescence Activated Cell Sorting). Das Knochenmarksaspirat bzw. das periphere Blut wird mit fluoreszierenden Antikörpern versehen, die an membrangebundene oder intrazytoplasmatische Antigene binden. Anhand dieser Markierung erfolgt eine Fluoreszenzmessung, deren Ergebnis die Bestimmung von Linienzugehörigkeit und Differenzierungsgrad einer akuten Leukämie ermöglicht (s.Tab. 1.1) [53, 56]. Ein Marker wird als positiv gewertet, wenn er bei membrangebundenen Antigenen zu mindestens 20 % oder bei intrazytoplasmatischen Antigenen zu mindestens 10 % exprimiert wird [53]. Im Rahmen der durchflusszytometrischen Diagnostik ist es möglich, ein leukämieassoziiertes linienspezifisches Antigenprofil zu erstellen, das im Verlauf der Therapie zur Beurteilung einer lichtmikroskopisch nicht nachweisbaren minimalen Resterkrankung (MRD) dienen kann [4, 53, 57]. Liegt eine akute undifferenzierte Leukämie (AUL) vor, fehlen die in der Tabelle 1.1 aufgeführten linienspezifischen Marker. Bei einer biphänotypischen beziehungsweise biliniären (mixed phenotype acute leukemia, MPAL) werden sowohl myeloische als auch lymphatische Antigene exprimiert. Dabei kann es sich entweder um zwei verschiedene Blastenpopulationen handeln oder um eine Blastenpopulation, die verschiedene linienspezifische Marker gleichzeitig exprimiert. Um die Diagnose einer AUL oder MPAL stellen zu können, muss eine Immunphänotypisierung durchgeführt werden. Dasselbe gilt auch bei Verdacht auf AML mit minimaler Differenzierung oder bei Verdacht auf Megakaryoblastenleukämie, da die Durchflusszytometrie in diesen Fällen eine genauere Bestimmung ermöglicht als die zytochemischen Untersuchungen [4, 53].

Tabelle 1.1: Immunphänotypische Marker zur Bestimmung der akuten Leukämie und der akuten Leukämie mit gemischtem Phänotyp modifiziert nach [53]

Linie	Antigene
Myeloische Reihe	MPO oder mindestens zwei Marker für monozytäre Differenzierung (NSE, CD11c, CD14, CD64, Lysozym)
T-Zell-Reihe	CD3, cCD3
B-Zell-Reihe	CD19 und min. einer der folgenden Marker: CD10, CD79a, cCD22
Progenitorzellen	CD34, CD38, CD117, HLA-DR
Granulozytär	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, cMPO
Monozytär	NSE, CD4, CD11b, CD 11c, CD14, CD36, CD 64, Lysozym NG2-Homolog
Megakaryozytär	CD41, CD42, CD61
Erythrozytär	CD235a

1.3.3 Zytogenetik

Die zytogenetische Untersuchung hat große prognostische Relevanz und ist daher ein wesentlicher Bestandteil der AML-Diagnostik. In der Regel wird die zytogenetische Analyse lichtmikroskopisch anhand von Metaphasekernen durchgeführt. Für eine aussagekräftige Beurteilung des chromosomalen Bandenmusters werden mindestens 20 Metaphasen benötigt. Sollten nicht genug Metaphasekerne vorliegen, ist eine ergänzende Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) indiziert. Diese ermöglicht die zytogenetische Diagnostik auch in Interphasekernen [4, 53]. Ungefähr 55 % aller AML-Patienten entwickeln eine zytogenetisch abnormale AML (CA-AML). In diesen Fällen lassen sich numerische oder strukturelle chromosomale Aberrationen nachweisen [53]. Können mindestens drei Aberrationen detektiert werden, wird ein aberranter Karyotyp als komplex-aberrant eingestuft. Eine Konstellation von mindestens zwei Monosomien oder einer Monosomie in Kombination mit mindestens zwei strukturellen Aberrationen wird als monosomaler Karyotyp bezeichnet. Liegt ein normaler Karyotyp vor, spricht man von einer zytogenetisch normalen AML (CN-AML) [58].

1.3.4 Molekulargenetik

Neben der Bestimmung des Karyotyps sollte anhand des Knochenmarks oder peripheren Blutes zusätzlich eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden, da diese ebenfalls einen bedeutenden prognostischen und mittlerweile auch therapeutischen Stellenwert einnimmt. Molekulargenetische Aberrationen treten sowohl bei CA- als auch bei CN-AML-Fällen auf. Die Detektion einer Mutation erfolgt mittels Kettenabbruch-PCR (polymerase chain reaction) nach Sanger aus DNA oder RNA [34, 53]. Liegt eine rekurrente genetische Mutation vor, kann diese auch im Rahmen des Krankheitsverlaufs zur MRD-Analyse verwendet werden [34]. Aus dem Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung können sich therapeutische Konsequenzen im Sinne einer „Targeted Therapy“ ergeben [53, 59]. Aufgrund der bedeutenden, aber teils noch ungeklärten Rolle genetischer Mutationen in der Genese, Prognose und Therapie der AML hat das „Next Generation Sequencing“ einen hohen Stellenwert eingenommen. Es löst die konventionelle Einzelgenanalyse nach Sanger zunehmend ab und ermöglicht eine parallele Genanalyse mit höherem Durchsatz. Die flächendeckende Einführung dieser Methode wird mit großer Sicherheit zur endgültigen molekularen Typisierung der AML führen [19, 34, 53, 60].

1.4 Klassifikation der AML

Die WHO-Klassifikation von 2016 gilt derzeit als übliches System zur Eingruppierung der AML. Sie gliedert die AML nach biologischen, das heißt prognostisch relevanten zyto- und molekulargenetischen Merkmalen [52]. Die WHO-Klassifikation wurde erstmals im Jahr 2001 veröffentlicht [61]. Sie löste die Klassifikation nach FAB (French-American-British Cooperation) ab, welche allein auf morphologischen und zytochemischen Kriterien beruht [62]. Die FAB-Klassifikation spiegelt sich allerdings in der WHO-Subgruppe „AML not otherwise specified“ wider. Dieser werden De-novo-AML-Fälle mit unauffälliger Zyto- und Molekulargenetik zugeordnet und anschließend in Analogie zu den FAB-Kriterien klassifiziert. Sieben Jahre nach der Veröffentlichung der ersten AML-WHO-Klassifikation erfolgte eine Revision, bei der weitere Entitäten eingeschlossen wurden [1]. Im April 2016 wurde eine erneute Adaption der WHO-Klassifikation vorgenommen (s. Tab. 1.2) [52].

Tabelle 1.2: WHO-Klassifikation der AML von 2016 [52]

WHO-Klassifikation
AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen
• AML mit t(8;21)(q22;q22) / RUNX1-RUNX1T1 / AML1-ETO
• AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22) / CBFβ-MYH11
• APL mit t(15;17)(q22;q12) / PML-RARα (FAB M3)
• AML mit t(9;11)(p21.3;q23) / MLLT3-KMT2A
• AML mit t(6;9)(p23;q34) / DEK-NUP214
• AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2) / GATA2, MECOM
• AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13) / RBM15-MKL1
• AML mit BCR-ABL1 (provisorische Entität)
• AML mit mutiertem NPM1
• AML mit biallelisch mutiertem CEBPA
• AML mit mutiertem RUNX1 (provisorische Entität)
AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen
• AML nach MDS / MPN
• AML mit MDS-verwandten zytogenetische Veränderungen
• Multilineäre Dysplasie (50 % der Zellen in mindestens zwei Linien ohne MDS / MPN)
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasie
AML, nicht anderweitig kategorisiert (NOS)
• AML minimal differenziert (FAB M0)
• AML ohne Ausreifung (FAB M1)
• AML mit Ausreifung (FAB M2)
• AML myelomonozytär (FAB M4)
• AML monoblastisch / monozytär (FAB M5)
• Akute Erythroleukämie (FAB M6)
• Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB M7)

<ul style="list-style-type: none"> • Akute Basophilenleukämie
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myeloisches Sarkom
Myeloische Proliferation bei Down- Syndrom
<ul style="list-style-type: none"> • Transient Abnormale Myelopoese (TAM)
<ul style="list-style-type: none"> • Myeloische Leukämie mit Down-Syndrom assoziiert
Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit
<ul style="list-style-type: none"> • Akute undifferenzierte Leukämie
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(9;22)(q34; q11.2) / BCR-ABL1
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp und t(v;11q23); KMT2A-Rearrangement
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B / myeloisch, NOS
<ul style="list-style-type: none"> • Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T / myeloisch, NOS

1.5 Therapie der AML

Die Therapie der AML erfolgt risikoadaptiert und ist von Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditätenprofil der erkrankten Patienten abhängig. Für Patienten zwischen dem 18. und 60. Lebensjahr werden, intensive, kurativ intendierte zytostatische Behandlungskonzepte angestrebt, sofern keine Kontraindikation besteht. Auch ältere Patienten können mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden, wobei diese Entscheidung stark vom genetischen Phänotyp der AML und vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig ist. Die Aussicht auf eine eventuelle Heilung muss dabei stets in Relation zum Therapierisiko sowie zur verbleibenden Lebensqualität stehen [24, 53, 63-65]. Es existieren zudem zahlreiche palliative Therapieansätze, die einerseits der Symptomkontrolle dienen und andererseits in gewissem Umfang eine Lebensverlängerung ermöglichen [24, 53, 66].

Die intensive Therapie der AML besteht aus einer Induktions- und einer Konsolidierungsphase, bei der gegebenenfalls auch eine allogene Stammzelltransplantation erfolgt. Als grundlegendes Konzept für die Induktionstherapie gilt zurzeit die Behandlung nach dem Cytarabin-Daunorubicin / Idarubicin 7+3-Schema [53]. Cytarabin ist ein

Cytidinmoer, das als Antimetabolit wirkt [67]. Es wird für sieben Tage intravenös in einer Dosis von 100 - 200 mg / m² verabreicht. Zusätzlich wird intravenös für drei Tage ein Anthrazyklin appliziert (z.B. Daunorubicin 60 mg / m², Idarubicin oder Mitoxantron 10 -12 mg / m²) [53, 68-70]. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder höherem Alter kann die Therapie dosisreduziert verabreicht werden [53, 66]. Das Ziel der Induktionstherapie besteht in einer Blasteneradikation mit anschließender Regeneration des Knochenmarks. Liegt der Blastenanteil im Knochenmark nach der Therapie bei gleichzeitig regeneriertem Blutbild (Neutrophile $\geq 1,0$ / nl und Thrombozyten $\geq 100,0$ / nl) unter fünf Prozent, spricht man von einer kompletten hämatologischen Remission (CR) [53]. Mit dem 7+3-Schema lassen sich CR-Raten von bis zu 80 % erzielen [53, 71]. Bislang konnte keine eindeutige Überlegenheit für andere Therapiekonzepte gezeigt werden [72-80]. Zusätzlich zur konventionellen Chemotherapie nehmen Substanzen, die eine spezifische antigenbezogene Therapie („Targeted Therapy“) ermöglichen, einen immer größeren Stellenwert ein. Sie befinden sich zum Teil noch in der klinischen Prüfung. Zu den zielgerichteten Therapeutika zählen Antikörper (z.B. Gemtuzumab-Ozogamicin) und Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Midostaurin und Quizartinib) [59, 60, 81]. Für den oral applizierbaren Multikinaseinhibitor Midostaurin, der unter anderem als FLT3-Inhibitor wirksam ist, konnte kürzlich im Rahmen der Phase-III-Studie „RATIFY“ ein Überlebensvorteil für jüngere AML-Patienten mit FLT3-Mutation bewiesen werden [82]. Weitere Substanzen wie Arsenitrioxid (ATO) oder die All-trans-Retinoidsäure (ATRA) gelten ebenfalls als zielgerichtete Therapeutika. ATRA gilt neben der Basistherapie mit Anthrazyklinen als Standard in der Behandlung der APL [83, 84]. Die APL, bei der es im Rahmen der Translokation t(15;17) zu einer Mutation des Retinsäurerezeptors kommt, stellt einen Sonderfall dar [53, 84]. Aktuelle Studienergebnisse einer sehr effektiven Kombination aus ATO und ATRA zeigen, dass sie als erste AML-Form chemotherapiefrei behandelbar ist [85].

Die Konsolidierungstherapie erfolgt mit hochdosiertem Cytarabin (1 - 3 g / m²) [53, 86]. Für Patienten mit intermediärer oder hoher Risikokonstellation sollte eine allogene Stammzelltransplantation angestrebt werden, um die Chance einer dauerhaften Remission zu erhöhen [53]. Die Durchführung notwendiger Supportivmaßnahmen trägt entscheidend zum Therapieerfolg und zur Senkung der therapieassoziierten Mortalität bei. Neben gründlicher Hygienevorkehrungen stehen dabei die Infektionskontrolle mittels antibiotischer und antimykotischer Therapeutika, die kontrollierte Transfusion von

Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und die Prophylaxe des Tumorlysesyndroms mittels Hydrierung und Urikostatika im Vordergrund [53, 87-90].

Zu den palliativen Therapiekonzepten zählen neben der Therapie des „Best Supportive Care“ auch medikamentöse Strategien. Meist kommen verschiedene palliative Therapeutika parallel zum Einsatz, für eine Monotherapie haben sich allerdings niedrig dosiertes Cytarabin sowie demethylierende Substanzen bewährt. Besonders die Zulassungen von 5-Azacytidine (2008 innerhalb EU) und Decitabine (2012 innerhalb der EU) haben bei älteren Patienten, die für eine intensive Therapie nicht in Frage kommen, zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit im Rahmen der palliativen Therapie geführt [24, 66, 91-93].

1.6 Prognose der AML

Das Fünf-Jahres-Überleben aller AML-Patienten beträgt derzeit ungefähr 25 - 35 % [94, 95]. Es unterscheidet sich allerdings altersabhängig und innerhalb verschiedener prognostischer Gruppen beträchtlich [2, 94]. Unbehandelt verläuft die AML innerhalb weniger Wochen bis Monate tödlich [96]. Eine allgemeingültige Aussage über die Prognose kann nicht getroffen werden, da es sich bei der AML um eine heterogene Erkrankung handelt, bei der verschiedene Faktoren eine prognostische Rolle spielen. Diese lassen sich in patienten- und krankheitsbezogene Faktoren unterteilen [81, 97].

Die patientenbezogenen Prognosefaktoren geben Auskunft über die zu erwartende therapieassoziierte Mortalität [81]. Obwohl diese in den letzten Jahren aufgrund der Weiterentwicklung supportiver Maßnahmen stetig gesunken ist, gilt sie dennoch als limitierender Faktor in der Therapie der AML [81, 98]. Eine wesentliche Rolle innerhalb der patientenbezogenen Prognosefaktoren spielen der Performance-Status und das Komorbiditätsprofil der Patienten bei Erstdiagnose (s. Kap. 3.3.2). Es existieren verschiedene Scoring-Systeme, um den Allgemeinzustand und die Komorbidität individuell zu quantifizieren. Dazu zählen unter anderem der ECOG Performance-Status, der Charlson-Index und der HCT-CI-Score [99-102]. Multimorbidität und ein schlechter Allgemeinzustand sind ungünstige Risikofaktoren für das Langzeitüberleben bei der AML [81, 103-106]. Ein vorangegangenes MDS oder MPN, das nicht selten bei älteren Patienten auftritt, beeinflusst die Prognose der AML ebenfalls negativ [53, 107]. Auch das Vorliegen einer tAML gilt als ungünstiger Risikofaktor [10, 11]. Mit steigendem

Patientenalter wurde zwar eine Zunahme schlechter Performance- und Komorbiditätenscores beobachtet, allerdings scheint dieser Zusammenhang nicht die alleinige Ursache für ein reduziertes Gesamtüberleben älterer Patienten zu sein. Das Patientenalter stellt einen der wichtigsten eigenständigen Risikofaktoren für das Langzeitüberleben bei Patienten mit AML dar [103, 108]. Patienten, die älter als 60 Jahre sind, haben ein wesentlich schlechteres Langzeitüberleben, als jüngere Patienten. Die Langzeitüberlebensraten unterscheiden sich dabei drastisch: für Patienten, deren Lebensalter bei Erstdiagnose einer De-novo-AML unter 60 Jahren liegt, besteht eine etwa 40-prozentige Heilungschance, während für Patienten, die älter als 60 Jahre sind, maximal eine 15-prozentige Heilungschance zu erwarten ist [66].

Neben dem Alter bei Erstdiagnose gelten zytogenetische und molekularbiologische Aberrationen als wichtigste Risikofaktoren im Rahmen des Langzeitüberlebens der AML (s. Kap. 3.5.3, Tab. 3.4) [53, 81, 109, 110]. Patienten mit aberrantem oder komplexem Karyotyp haben eine ungünstige Prognose, ebenso wie Patienten, deren Karyotyp ein 11q23-Rearrangement oder Aberrationen der Chromosomen 5 und 7 aufweist [53, 60]. Für diese Aberrationen wurde eine Zunahme im Zusammenhang mit steigendem Patientenalter beobachtet [103]. Aberrationen der Gene CEBP α , CBF β -MYH11 (inv(16) oder t(16;16)), RUNX1-RUNX1T1 (t(8;21)), PML-RARA (APL, t(15;17)) und NPM1 (bei normalem Karyotyp und ohne begleitende FLT3-ITD-Mutation) sind mit einer günstigen Prognose assoziiert. Mutationen des FLT3-Gens (FLT3-ITD) und des MLLT3-MLL-Gens (t(9;11) (p22; q23)) sind bei normalem Karyotyp mit einer intermediären Prognose assoziiert [53, 60]. Zytogenetische und molekularbiologische Alterationen werden zu den krankheitsbezogenen Risikofaktoren gezählt, die derzeit die größte Herausforderung in der Therapie der AML darstellen [81]. Klinische Marker einer hohen Leukämieast bei Erstdiagnose, wie erhöhte LDH- oder Leukozytenwerte haben zusätzlich einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose [2, 111-113]. Als prognostisch günstiger Faktor für das rezidivfreie Überleben gilt eine vollständige Blastenclearance zum Zeitpunkt der Frühpunktion [97, 114].

2. Ziele der Arbeit

Das Ziel der Arbeit besteht darin, für die zwischen Januar 2000 und Dezember 2014 am CVK therapierten AML-Patienten eine Aussage hinsichtlich des Langzeitüberlebens in Abhängigkeit von biologischen und patientenbezogenen Risikofaktoren zu treffen. So soll ein Vergleich zu Daten aus der internationalen Literatur ermöglicht werden. Die Arbeit gliedert sich dabei in folgende Fragestellungen:

1. Welches Langzeitüberleben ergibt sich für alle Patienten, die innerhalb der letzten 15 Jahre mit einer „Akuten Myeloischen Leukämie“ diagnostiziert und am CVK therapiert wurden?
2. Welchen Einfluss haben die folgenden Faktoren auf das Langzeitüberleben?
 - Alter
 - Therapiemodalität
 - ELN-Risikogruppen
 - Einzelne zytogenetische und molekulargenetische Merkmale
3. Können weitere klinische oder biologische Faktoren identifiziert werden, welche die AML-Langzeitprognose beeinflussen?

3. Patientenkollektiv, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen dem 01. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2014 wurden 949 Patienten mit einer Akuten Myeloischen Leukämie erstdiagnostiziert, die während ihres Krankheitsverlaufes in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie des CVK therapiert wurden. Es handelt sich dabei ausschließlich um Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Mindestalter von 18 Jahren erreicht hatten.

3.2 Datenerfassung

Die Erfassung der klinischen Daten erfolgte mit Hilfe des Programmes IBM SPSS Statistics®, Version 22 (IBM® 2013, Armonk, NY, USA) anhand von Krankenakten und der am CVK vorhandenen internen Datenbanken. Die Akten- bzw. Informationsbeschaffung gelang bei 18 Patienten nicht. Somit wurden für insgesamt 931 Patienten weitestgehend folgende Daten dokumentiert:

- Erstdiagnose und Baseline-Untersuchung:
 - Geburtsdatum, Alter, Ethnizität, Größe, Gewicht,
 - Datum der Erstdiagnose und Datum des Therapiebeginns,
 - ECOG Performance-Status,
 - sämtliche Vorerkrankungen des Patienten, Charlson Komorbiditäts-Index,
 - Röntgen-Thorax Befund,
 - Initialer Laborbefund (klinische Chemie und peripheres Blutbild)
 - Ergebnis der Knochenmarkspunktion,
 - Extramedulläre Manifestationen,
 - Klassifikation der AML nach WHO 2016,
 - Zytogenetische und molekularbiologische Charakteristika,
 - Einteilung nach ELN-Risikogruppen,
 - Einschluss in eine Studie.

- Therapiephase:
 - Therapiemodalität (intensive, kurativ intendierte Therapie, palliative Chemotherapie, „Best Supportive Care“),
 - Verabreichte chemotherapeutische Substanzen und Ansprechen innerhalb der einzelnen Therapiephasen,
 - Informationen zur Stammzelltransplantation (Datum, Remissionsstatus vor Transplantation, Ergebnis),
 - Zeitpunkt des Erreichens der ersten CR / CRi (sofern eingetreten),
 - Zeitpunkt des Therapieversagens (sofern eingetreten),
 - Auftreten und Zeitpunkt eines oder mehrerer Rezidive,
 - Komplikationen (Sepsis / schwerwiegende Infektionen und Hepatotoxizität).

- Post-Therapiephase:
 - Zeitpunkt der letzten bekannten Rezidivfreiheit (im Falle einer CR /CRi),
 - Letzter bekannter Remissionsstatus,
 - Follow-up-Daten (Überlebensstatus und Zeitpunkt des letzten Kontakts).

Bei extern erstdiagnostizierten Patienten, die im Laufe ihrer Therapie zur Postremissions- oder Rezidivtherapie in die Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie des CVK überwiesen wurden, erfolgte die Erfassung der Daten zur Erstdiagnose und zum bisherigen klinischen Verlauf anhand der in den Patientenakten archivierten Arztbriefe und Vorbefunde. Bei Unklarheiten bezüglich des Überlebens und des weiteren klinischen Verlaufs wurde der Datensatz mit Hilfe der betreuenden Hausärzte und ambulanten Hämatologen vervollständigt.

3.3 Scoring-Systeme für Performance und Komorbidität

3.3.1 ECOG Performance-Status

Der ECOG Performance-Status wurde 1982 von der Eastern Cooperative Oncology Group als Sechs-Punkte-System zur vereinfachten Ersteinschätzung für den Allgemeinzustand und die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten eingeführt (s. Tab. 3.1) [99]. In der Hämatologie wird er regelmäßig angewendet, so auch bei der Einschätzung von Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie. Der ECOG Performance-Status bei Erstdiagnose hat direkte Auswirkungen auf die Therapieentscheidung und

einen potentiellen Studieneinschluss. Er gilt vor allem bei älteren Patienten mit AML als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität [103, 115].

Tabelle 3.1: ECOG Performance-Status [99]

Grad	Beschreibung
0	Normale Aktivität ohne Einschränkungen, wie vor Beginn der Erkrankung
1	Kann sich selbst versorgen; gehfähig; Einschränkung bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten; leichte körperliche Aktivität und Arbeit im Sitzen möglich
2	Kann sich selbst versorgen; gehfähig; mobil in mehr als 50 % der Wachzeit; nicht arbeitsfähig
3	Selbstversorgung nur eingeschränkt möglich; ≥ 50 % der Zeit bettlägerig; pflegebedürftig
4	Selbstversorgung nicht möglich; bettlägerig; völlig pflegebedürftig
5	Tod

3.3.2 Charlson-Index für Komorbidität

Die zusammenfassende Bewertung des Komorbiditätenprofils erfolgte anhand des Charlson Komorbiditäts-Indexes (CCI), der 1987 erstmals von Mary E. Charlson publiziert wurde [102] (s. Tab. 3.2). Der CCI dient als Mittel zur Einschätzung von Patienten, bei denen zusätzlich zu einer bestimmten Indexerkrankung weitere Vorerkrankungen vorliegen. Er findet vor allem Anwendung bei onkologischen Krankheitsbildern, ist allerdings ebenfalls zur prognostischen Evaluation für Patienten verschiedener Altersklassen mit hämatologischen Neoplasien mit und ohne geplante Stammzelltransplantation nützlich [100, 115-118]. Je höher die Punktsumme im CCI, desto größer ist das Ausmaß der Komorbidität eines Patienten einzuschätzen. Der Punktwert „Null“ wurde an Patienten vergeben, bei denen keine der unten aufgeführten Komorbiditäten vorlag. Für die Indexerkrankung AML wurden keine Punkte berechnet [102].

Tabelle 3.2: Vorlage zur Berechnung des Charlson Komorbiditäts-Indexes nach [119].

Komorbidität	Anmerkungen	Punktwert
Herzinfarkt	Elektrokardiografisch oder enzymatisch bewiesen	1
Herzinsuffizienz	Nächtliche oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung unter Therapie	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Claudicatio intermittens; peripherer Bypass; akuter arterieller Verschluss; Gangrän; unversorgtes Aortenaneurysma > 6 cm	1
Cerebrovaskuläre Ereignisse	TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen	1
Demenz	Chronisch kognitives Defizit	1
Chronische Lungenerkrankung	Pulmonal bedingte Dyspnoe bei leichter oder mäßiger Belastung ohne Therapie oder anfallsweise Dyspnoe (Asthma)	1
Kollagenose	Polymyalgia rheumatica; Lupus erythematodes schwere rheumatoide Arthritis; Polymyositis	1
Magenulcus	Ulcus oder Ulcus-Therapie in der Vergangenheit	1
Leichte Lebererkrankung	Leberzirrhose ohne portale Hypertension	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	Diabetes mellitus mit medikamentöser Therapie	1
Hemiplegie	-	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin > 3 mg / dl	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	Auch zurückliegende Krankenhausaufnahmen durch hyperosmolares Koma oder Ketoazidose	2
Tumorerkrankung	Sämtliche solide Tumore ohne Metastasen-nachweis innerhalb der letzten fünf Jahre	2
Leukämie	Akute und chronische Leukosen	2
Lymphom	Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung oder Varizenblutung	3
Metastasierter solider Tumor	-	6
AIDS	-	6

3.4 Klinische Endpunkte

Als klinischer Endpunkt für die Berechnung der CR / CRi-Rate wurde das Erreichen einer kompletten bzw. inkompletten hämatologischen Remission festgelegt. CR und CRi wurden dabei zusammengefasst. Bei der Bewertung des Therapieergebnisses wurde nach den ELN-Responsekriterien vorgegangen (s. Tab. 3.3).

Tabelle 3.3: Responsekriterien nach ELN [53]

Remissionskriterien	Erläuterung
Komplette Remission (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Im peripheren Blut keine Blasten im Ausstrich oder in der FACS-Analyse nachweisbar • Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten > 100,0 / nl und Neutrophilen > 1,0 / nl • Ausreifung aller Zelllinien • Blastenanteil im Knochenmark < 5 % • Kein Nachweis von Auerstäbchen • Keine extramedulläre Manifestation nachweisbar
Komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi)	<ul style="list-style-type: none"> • Wie CR, jedoch ohne volle Regeneration der Neutrophilen (Neutrophile < 1,0 / nl) oder Thrombozyten (Thrombozyten < 100,0 / nl) im peripheren Blut
Partielle Remission (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Oben genannte Kriterien für eine CR müssen erfüllt sein, außer: • bei initialem Blastenanteil von 50 - 100 %: Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark auf 5 - 25 %, • bei initialem Blastenanteil im von 20 - 49 %: Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark um mindestens 50 % • bei Vorliegen von Auerstäbchen oder abnormaler Morphologie: Blastenanteil im Knochenmark \leq 5 %
Refraktäre AML (RD)	<ul style="list-style-type: none"> • Keine CR, CRi oder PR
Frühtodesfall (Early Death, ED)	<ul style="list-style-type: none"> • Tod während der Chemotherapie oder spätestens sieben Tage nach Abschluss der Chemotherapie
Hypoplastischer Todesfall (Hypoplastic Death, HD)	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle später als sieben Tage nach Abschluss der Chemotherapie ohne Regeneration der Hämatopoese, keine erneute Chemotherapie
Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der Blasten im Knochenmark auf \geq 5 % oder • Wiederauftreten von Blasten im peripheren Blut oder • Ausbildung einer extramedullären Erkrankung

Die Berechnung der Überlebenszeit erfolgte vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für Patienten, bei denen ein Kontaktverlust vorlag, wurde die Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des letzten Kontakts berechnet. Als rezidivfreie Zeit (Relapse-free Survival, RFS) wurde das Intervall zwischen erster CR / CRi und Datum des ersten Rezidivs, beziehungsweise, bei nicht vorhandenem Rezidiv, dem Tod jeglicher Ursache oder dem Datum des letzten Kontakts bestimmt. Demzufolge wurden hierbei nur Patienten in die Berechnung mit einbezogen, welche eine CR / CRi erreicht hatten. Bei Kontaktverlust wurde für die Berechnung jenes Datum als letzter Kontakt gewertet, bei dem der Patient noch sicher rezidivfrei war. Für die Berechnung des ereignisfreien Überlebens (Event-free Survival, EFS) wurden alle Patienten berücksichtigt. Als ereignisfreie Zeit wurde das Intervall zwischen Erstdiagnose und Zeitpunkt des Therapieversagens (sofern CR / CRi bei intensiver Therapie nicht erreicht), Zeitpunkt des Rezidivs (sofern CR / CRi erreicht) oder Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache (restliche Fälle) definiert. Analog zu den Berechnungen des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens wurde auch hier für Patienten mit Kontaktverlust das Datum des letzten Kontakts bzw. bei Patienten mit CR / CRi der Zeitpunkt der letzten sicher bekannten Rezidivfreiheit als Endpunkt gewählt.

3.5 Unterteilung des Patientenkollektivs in Gruppen

Für die differenzierte retrospektive Analyse erfolgte die Aufteilung des Patientenkollektivs nach den im Folgenden aufgeführten Kriterien.

3.5.1 Einteilung in zwei Altersgruppen

Aufgrund des medianen Erkrankungsalters der AML und des damit verbundenen Risikos wurde die Grenze für die Einteilung der Altersgruppen auf 60 Jahre festgelegt. Anhand dieser Einteilung erfolgte die statistische Auswertung der Überlebensdaten.

3.5.2 Einteilung nach Therapiemodalität

Hier wurde zwischen Patienten mit einer intensiven, kurativ intendierten Therapie, Patienten mit einer palliativen Therapie und Patienten, die ausschließlich eine Therapie in Form von „Best Supportive Care“ erhalten haben, unterschieden. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Überlebensdaten für das gesamte Patientenkollektiv und die

beiden Altersgruppen < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre. Im Rahmen der intensiven, kurativ intendierten Therapie wurden außerdem stammzelltransplantierte von nichttransplantierten Patienten unterschieden. Zusätzlich erfolgte die Untergliederung des gesamten Beobachtungszeitraums in zwei gleich große Intervalle (01. Januar 2000 bis 31. Juni 2007 und 01. Juli 2007 bis 31. Dezember 2014).

3.5.3 Einteilung nach Risikogruppen

Die Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Risikogruppen erfolgte anhand der Risikostratifizierung des „European Leukaemia Net“ (s. Tab. 3.4). Diese stuft zytogenetische und molekulargenetische Charakteristika anhand der damit verbundenen Prognose ein [53].

Tabelle 3.4: Risikogruppeneinteilung nach ELN [53]

Risikogruppe	Merkmal
favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22; q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1; q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 normaler Karyotyp mit NPM1^{mut} / FLT3-ITD^{neg}. normaler Karyotyp mit CEBPA^{mut} (biallelisch)
intermediate I	<ul style="list-style-type: none"> normaler Karyotyp mit NPM1^{mut} / FLT3-ITD^{pos} normaler Karyotyp mit NPM1^{WT} / FLT3-ITD^{pos} normaler Karyotyp mit NPM1^{WT} / FLT3-ITD^{neg}
intermediate II	<ul style="list-style-type: none"> t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL alle nicht-klassifizierten zytogenetischen Veränderungen, welche nicht zur Gruppe „favorable“ oder „adverse“ zählen
adverse	<ul style="list-style-type: none"> inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL-Rearrangements del(5) / del(5q); del(7); abn(17p); komplex-aberranter Karyotyp

Patienten mit APL und vorliegender PML-RAR α -Mutation bzw. Translokation t(15;17) wurden innerhalb der Risikostratifizierung als eigenständige Gruppe erfasst, da sie von der ELN-Risikogruppenklassifikation ausgenommen sind [53]. Die Risikoeinteilung für Patienten mit APL erfolgte zusätzlich anhand des Sanz-Scores. Dieser stellt einen eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidives dar (s. Tab. 3.5) [120].

Tabelle 3.5: Sanz-Score für akute Promyelozytenleukämie [120]

Parameter	niedriges Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
Leukozyten / nl	< 10	≤ 10	> 10
Thrombozyten / nl	> 40	≥ 40	

3.5.4 Einteilung nach zytogenetischen und molekulargenetischen Aspekten

Anhand der Häufigkeiten wurde die Verteilung der zytogenetischen und molekulargenetischen Merkmale innerhalb des Patientenkollektivs ermittelt. Die Häufigkeiten folgender zytogenetischer Merkmale wurden bestimmt:

- Normaler Karyotyp,
- Komplexer Karyotyp,
- -7 / 7q,
- -5 / -5q,
- -17 / -17p,
- -21 / -21q,
- +8,
- +22,
- +11,
- 11q23-Rearrangement,
- inv(16) / t(16;16),
- t(15;17),
- t(8;21),
- t(10;11),
- t(6;11),
- t(9;22).

Zudem erfolgte die Bestimmung des Overall Survivals für Patienten mit folgenden molekular- und zytogenetischen Merkmalen:

- Komplexer Karyotyp,
- Monosomaler Karyotyp,
- RUNX1-RUNX1T1 / AML1-ETO- Fusionsgen / t(8;21),

- CBF β -MYH11-Fusionsgen / t(16;16) / inv(16),
- PML-RAR α -Fusionsgen / t(15;17) / APL,
- MLL- / 11q23-Rearrangements,
- NPM1-Mutation,
- FLT3-ITD-Mutation.

Die Überlebenszeitanalysen für NPM1- und FLT3-ITD-positive Patienten wurden analog zur ELN-Risikogruppenklassifikation nur für CN-AML-Fälle durchgeführt. Aufgrund geringer Fallzahlen konnte keine Analyse für CEBP α - Mutationen durchgeführt werden. Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit wurden bei der prozentualen Verteilung zytogenetischer Merkmale mitbestimmt, allerdings von sämtlichen zyto- und molekulargenetischen Überlebensanalysen ausgeschlossen.

3.6 Identifikation weiterer prognostisch relevanter Faktoren

Um weitere, potentiell prognostisch relevante Faktoren zu bestimmen, wurden Vorerkrankungen des Patienten und zu deren Quantifizierung auch Laborparameter bei Erstdiagnose untersucht. Als Vorerkrankungen wurden dabei ausschließlich ärztlich gesicherte Diagnosen gewertet. Folgende Parameter wurden dabei hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausgewertet:

- Pulmonale Faktoren (COPD, pulmonale Infiltrate bei Erstdiagnose),
- Kardiovaskuläre Faktoren (Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung),
- Vorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Leberzirrhose, Steatosis Hepatis, chronische Pankreatitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen),
- Chronische Niereninsuffizienz,
- Endokrinologische Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperthyreose),
- Body-Mass-Index,
- Immundefekte (angeboren, erworben),
- Lymphoproliferative Vorerkrankungen (Hodgkin-Lymphom, B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, Akute Lymphatische Leukämie),

- Laborparameter bei Erstdiagnose:
 - Erhöhte ALT (Frauen > 34 U / l; Männer > 45 U / l),
 - Erhöhte AST (Frauen > 35 U / l; Männer > 50 U / l),
 - Erhöhte GGT (Frauen > 38 U / l, Männer > 55 U / l),
 - Erhöhtes und erniedrigtes TSH (< 0,27 mU / l; > 4,2 mU / l),
 - Erhöhtes Kreatinin (Frauen > 1 mg / dl; Männer > 1,2 mg / dl),
 - Verminderte GFR (< 90 ml / min; < 60 ml / min; < 30 ml / min; < 15 ml / min),
 - Stark erhöhtes Ferritin bei Erstdiagnose (> 1000 µg / l).

Aufgrund inhomogener anamnestischer Angaben wurde keine Überlebenszeitanalyse für Patienten mit Alkohol- oder Nikotinabusus durchgeführt. Der Einfluss erhöhter LDH- und Leukozytenwerte wurde nicht getestet, da dieser bereits bekannt und hinreichend untersucht worden ist (s. Kap. 1.6).

Für im CVK erstdiagnostizierte Patienten wurde zusätzlich die Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als möglicher Einflussfaktor auf die Prognose geprüft. Patienten mit externer Initialdiagnostik und anschließender intensiver Therapie im CVK wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen, da sich innerhalb dieses Kollektivs trotz vorliegendem Erstdiagnosedatum nicht für alle Patienten das exakte Datum des Therapiebeginns ermitteln ließ.

3.7 Datenauswertung und statistische Verfahren

Die retrospektive Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dipl.-Math. Olga Jakob und Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz aus dem Institut für Biometrie an der Charité Universitätsmedizin Berlin. Der Datensatz wurde kongruent zur Datenerfassung mit dem Programm IBM SPSS Statistics®, Version 22 (IBM® 2013, Armonk, NY, USA) analysiert. Zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Diese berechnet im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zu einem gewissen Zeitpunkt überlebt hat. Dabei werden Fälle, für die das Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch nicht eingetreten ist, zensiert. Da die mittlere Überlebensdauer stark vom Muster der Zensierungen innerhalb der Kaplan-Meier-Schätzung abhängig ist, wurde für die Überlebenszeiten stets der Median angegeben. Als zensierte Fälle galten alle Patienten,

deren letzter Kontakt im Jahr 2015 oder später erfolgte. Patienten mit Kontaktverlust wurden für die Berechnung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Für Patienten mit erreichter CR / CRi, deren Remissionsstatus zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes unklar war, erfolgte die Zensierung zur Berechnung des rezidiv- und ereignisfreien Überlebens zum Zeitpunkt der letzten sicher bekannten Rezidivfreiheit. Zur Berechnung der medianen Nachbeobachtungszeit wurde die „Reverse Kaplan-Meier-Methode“ verwendet, die der Abschätzung der potentiellen Nachbeobachtungszeit dient.

Der statistische Vergleich zwischen den Überlebenszeiten erfolgte anhand des Logrank-Tests. Zur Bestimmung des Sterberisikos (Hazard-Ratio, HR) wurde die Methode der univariaten Cox-Regression verwendet, mit deren Hilfe die Sterbewahrscheinlichkeiten zweier oder mehrerer Gruppen verglichen und hinsichtlich des Unterschiedes quantifiziert werden können. Um die Identifikation unbekannter prognostischer Faktoren zu ermöglichen, wurden alle Variablen, für die im Unterpunkt 4.3 in der univariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis vorlag, zusätzlich einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen. In diese wurden bereits bekannte Risikofaktoren einbezogen (Alter, Therapiemodalität, ECOG Performance-Status, Charlson-Index, zytoogenetische Risikogruppe, Hyperleukozytose).

Die Übereinstimmung zwischen unverbundenen, nicht normalverteilten Stichproben wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Im Einzelnen handelte es sich dabei um Vergleiche zwischen zwei Patientengruppen hinsichtlich der Variablen „Patientenalter bei Erstdiagnose“, „ECOG Performance-Status“ und „Charlson-Index“. Der Zusammenhang zwischen den Transplantationsraten zweier Gruppen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft und anhand des Kontingenzkoeffizienten eingestuft, da es sich hier jeweils um nominale Variablen handelte. Sofern nicht anders gekennzeichnet, beschreiben die Begriffe „mittleres“ oder „durchschnittliches“ den Median. Mit den Begriffen „Overall Survival (Gesamtüberleben, OS)“, „Relapse-free Survival“ (rezidivfreies Überleben, RFS) und „Event-free Survival“ (ereignisfreies Überleben, EFS) sind im Folgenden stets die geschätzten Überlebensangaben nach Kaplan-Meier gemeint. Das Signifikanzniveau wurde für alle genannten statistischen Testverfahren als $p < 0,05$ festgelegt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde darauf verzichtet, die Zahlen von eins bis zwölf in Wortform auszusprechen. Die Literaturverwaltung erfolgte mit Hilfe des Programms EndNote X7.2 (Thomsen Reuters, 2014, NYC, NY, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv

4.1.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv bestand aus 931 Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2014 mit einer AML erstdiagnostiziert und im Rahmen dieser Diagnose in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie des CVK therapiert wurden. Für 865 Patienten konnten aktuelle Statusinformationen ermittelt werden, sodass sich eine Follow-up-Rate von 93 % ergab (s. Tab. 4.1). Trotz intensiver Recherche ließ sich für 66 Patienten keine aktuelle Statusinformation in Erfahrung bringen. Ferner blieb bei 63 Patienten der weitere Krankheitsverlauf unbekannt, obwohl Informationen zum Überleben vorlagen. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag insgesamt bei 72,7 Monaten [95%-KI 63,4 - 82,1 Monate]. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit betrug 24 Stunden, die längste 186,6 Monate (15,6 Jahre).

Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern betrug 1 : 1,14. Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose lag bei 58 Jahren. Die Altersverteilung reichte dabei von minimal 18 bis zu maximal 89 Jahren (s. Abb. 4.1 und Tab. 4.1). Das mediane Alter für weibliche Patienten lag mit 57 Jahren [25. Perzentil: 47 Jahre; 75. Perzentil: 67 Jahre] etwas unter dem der männlichen Patienten. Dieses betrug 59 Jahre [25. Perzentil: 46 Jahre; 75. Perzentil: 67 Jahre]. Bei der Unterteilung des Patientenkollektivs anhand der Erstdiagnose in zwei gleich große Zeitintervalle fiel ein Anstieg des medianen Patientenalters um 3 Jahre im späten Zeitintervall auf. Während das mediane Patientenalter im Zeitraum vom 01. 01. 2000 bis zum 30. 06. 2007 56 Jahre betrug [25. Perzentil: 42 Jahre; 75. Perzentil: 65 Jahre], lag das mediane Patientenalter im Zeitraum vom 01. 07. 2007 bis 31. 12. 2014 bei 59 Jahren [25. Perzentil: 49 Jahre; 75. Perzentil: 68 Jahre] (s. Abb. 4.1). Zwischen 2007 und 2014 wurden also ältere Patienten behandelt als im Zeitraum 2000 bis 2007. Der Altersunterschied war dabei signifikant ($p < 0,001$).

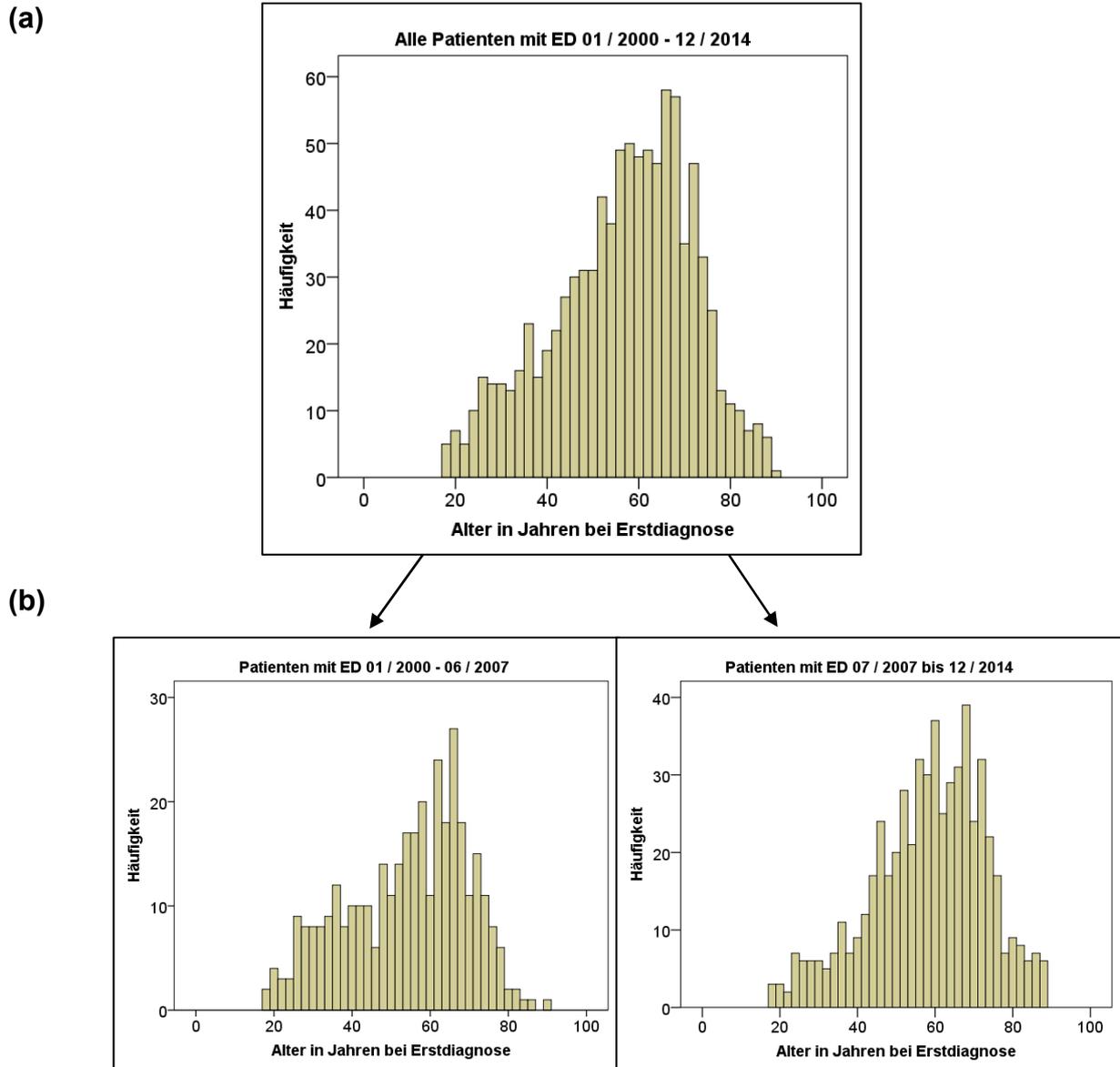


Abbildung 4.1: Altersverteilung der AML-Patienten; (a) Erstdiagnosezeitraum 01. 01. 2000 bis 31. 12. 2014 (n = 931); (b) Erstdiagnosezeitraum 01. 01. 2000 bis 30. 06. 2007 (n = 359); (c) Erstdiagnosezeitraum 01. 07. 2007 bis 31. 12. 2014 (n = 572)

Für das gesamte Patientenkollektiv ergab sich ein medianer ECOG Performance-Status von 1, wobei die Spanne zwischen den ECOG-Werten 0 bis 4 variierte (s. Tab 4.1). Patienten < 60 Jahre wiesen einen medianen ECOG-Score von 0 auf. Für Patienten \geq 60 Jahre zeigte sich ein medianer ECOG-Score von 1. Der Median des Charlson Komorbiditäts-Indexes betrug insgesamt 0 (s. Tab 4.1). Für Patienten < 60 Jahre lag der mediane Charlson-Index bei 0. Patienten \geq 60 Jahre hatten einen medianen Charlson-Index von 1.

Tabelle 4.1: Patientencharakteristika für Patienten mit AML am CVK 2000 - 2014

Statusinformationen	Anzahl Patienten (n = 931)	Prozent
Anzahl Patienten	931	100
Follow-up-Rate	865	93
Lost to Follow-up	66	7
Geschlecht	Anzahl Patienten (n = 931)	Prozent
männlich	495	53,2
weiblich	436	46,8
Alter bei ED	Jahre	Prozent
Median	58	-
25-%-Perzentil	46	-
75-%-Perzentil	67	-
Mittelwert	56,13	-
Minimum	18	-
Maximum	89	-
Standardabweichung	15,16	-
Altersgruppen	Anzahl Patienten (n = 931)	Prozent
18 - 29	63	6,8
30 - 39	83	8,9
40 - 49	134	14,4
50 - 59	222	23,8
60 - 69	247	26,5
70 - 79	143	15,4
80 - 89	39	4,2

ECOG-Status	Punktwert	Prozent
Median	1	-
25-%-Perzentil	0	-
75-%-Perzentil	1	-
Verteilung ECOG-Status	Anzahl Patienten (n = 931)	Prozent
ECOG 0	357	38,3
ECOG 1	376	40,4
ECOG 2	74	7,9
ECOG 3	16	1,7
ECOG 4	2	0,2
fehlend	106	11,4
Charlson-Index	Anzahl Patienten (n = 931)	Prozent
bestimmt	928	99,7
fehlend	3	0,3
Verteilung Charlson-Index	Punktwert	Prozent
Median	0	-
25-%-Perzentil	0	-
75-%-Perzentil	2	-
Spanne < 60 Jahre	0 - 9	-
Spanne ≥ 60 Jahre	0 - 10	-

917 Patienten konnten anhand der WHO-Klassifikation von 2016 eingestuft werden (s. Abb. 4.2). 23,1 % aller Patienten gehörten der Subgruppe „AML mit rekurrenten zytogenetischen Veränderungen“ an (n = 215 / 931). Häufigster Vertreter innerhalb dieser Gruppe war mit 43,7 % die Entität „AML mit NPM1-Mutation“ (n = 94 / 215). 25,5 % aller Patienten zählten zur Gruppe der AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (n = 237). Die meisten dieser Patienten wiesen eine sAML nach MDS / MPN auf (n = 187 / 237). Die Subgruppe „AML nach MDS / MPN“ machte mit 20,1 % auch den größten Anteil unter allen Patienten aus. In die Kategorie „AML NOS“ fielen insgesamt

38,7 % (n = 360) der Patienten, wobei die meisten dieser Fälle der Subgruppe „AML ohne Ausreifung“ angehörten (n = 92 / 370). 5,9 % (n = 55) aller Patienten wiesen eine therapieassoziierte AML (tAML) auf. 10 (1,0 %) Patienten hatten eine reine extramedulläre AML (myeloisches Sarkom) ohne Knochenmarksmanifestation. Eine Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit wurde bei 4,3 % (n = 40) aller Patienten diagnostiziert. Für insgesamt 14 Patienten (1,5 %) war aufgrund fehlender molekular- bzw. zytogenetischer sowie widersprüchlicher morphologischer Befunde keine Einordnung nach WHO-Klassifikation möglich.

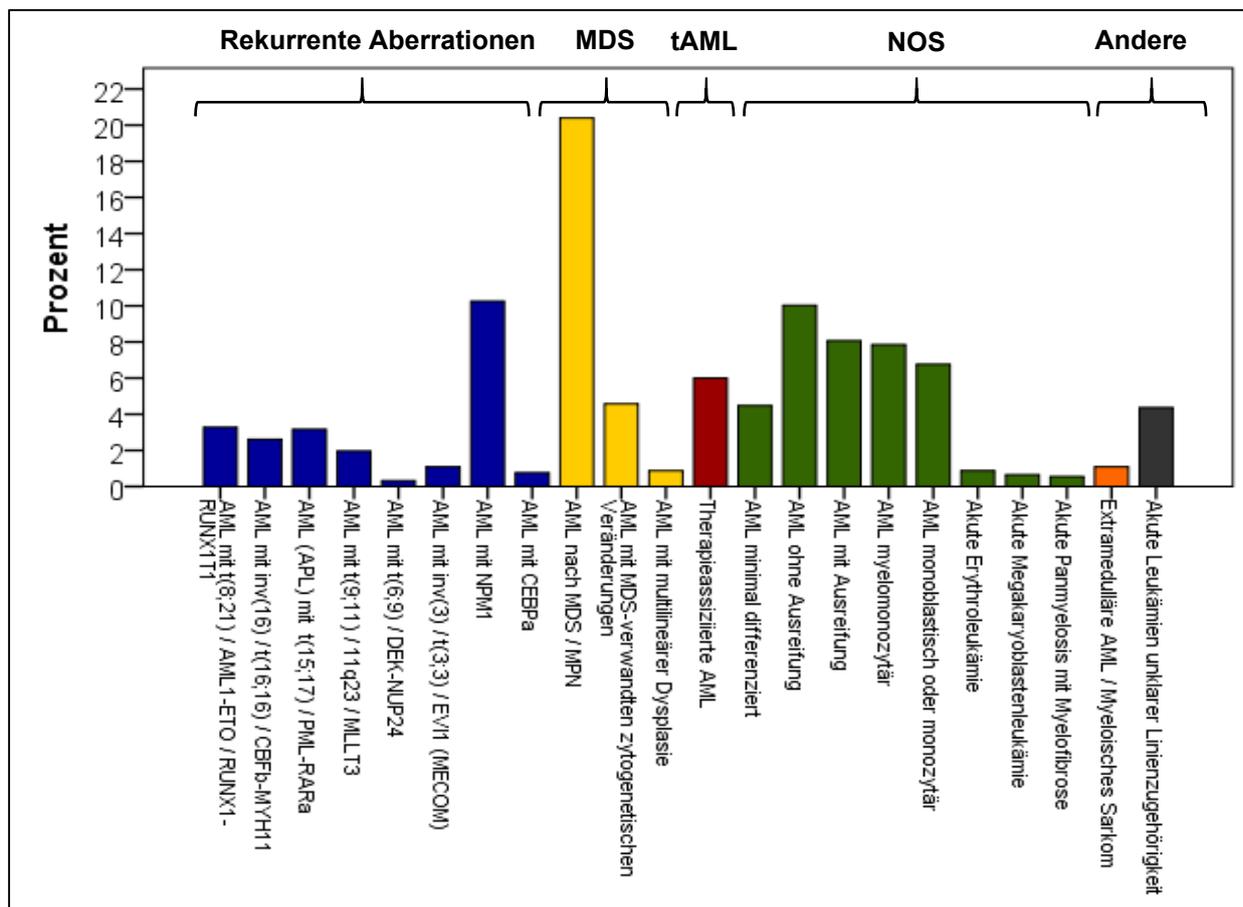
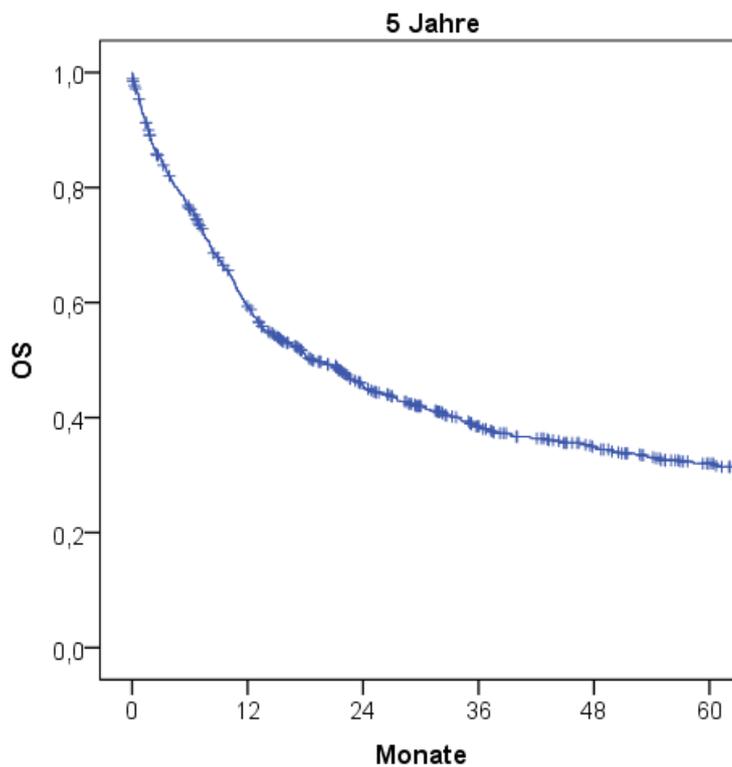


Abbildung 4.2: WHO-Klassifikation für 917 AML-Patienten im Zeitraum 2000 - 2014 (NOS = Not otherwise specified)

4.1.2 Gesamtüberleben

In der Kaplan-Meier-Schätzung ergab sich für alle Patienten ($n = 931$) ein 5-Jahres-Überleben von 32,5 %, ein 10-Jahres-Überleben von 27 % und ein 15-Jahres-Überleben von 20 % (s. Abb. 4.3). Das mediane Gesamtüberleben (OS, Overall Survival) betrug für das komplette Patientenkollektiv 18,8 Monate [95%-KI 15,5 - 22,0 Monate].

(a)



(b)

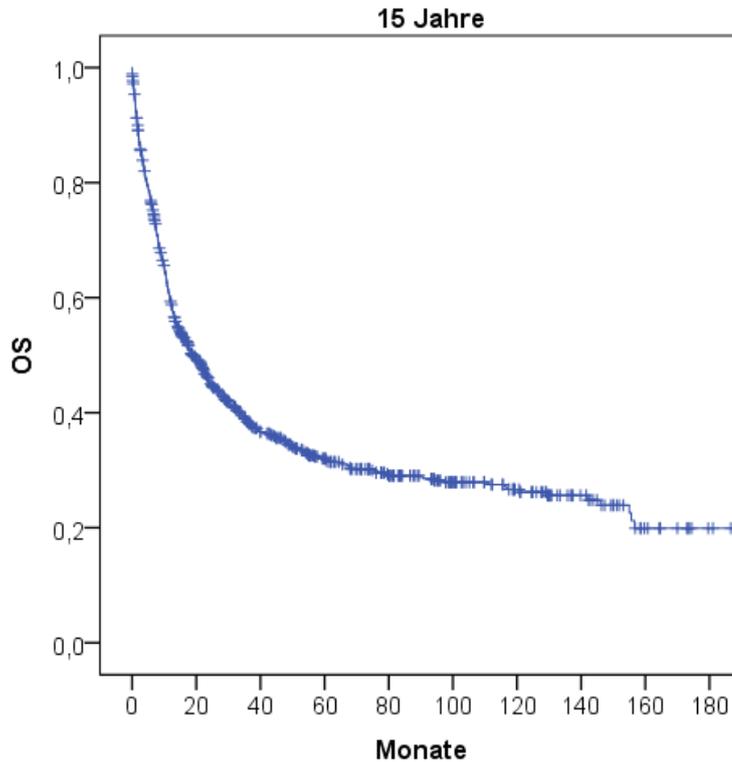
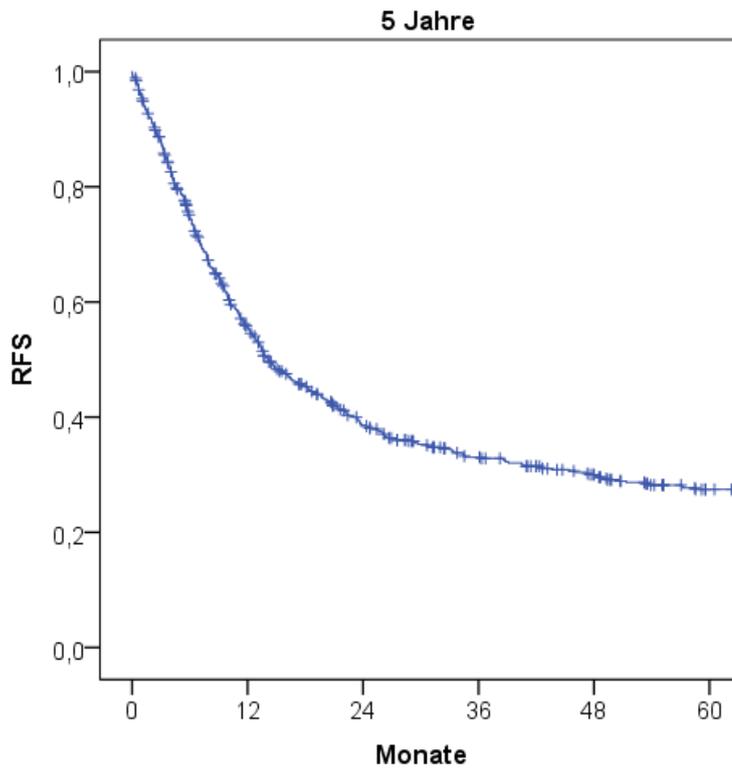


Abbildung 4.3: OS aller AML-Patienten am CVK 2000 - 2014 (n = 931); (a) 5-Jahres-OS; (b) 15-Jahres-OS

4.1.3 Rezidivfreies Überleben

Insgesamt erreichten 703 Patienten, also 75,5 % aller Patienten, eine CR / CRi. Diese wurden in die Berechnung des rezidivfreien Überlebens einbezogen. Das mediane rezidivfreie Überleben (RFS, Relapse-free Survival) lag bei 14,2 Monaten [95%-KI 11,9 - 16,4 Monate]. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab ein 5-Jahres-RFS von 28 %, ein 10-Jahres-RFS von 23 % und ein 15-Jahres-RFS von 16,5 % (s. Abb. 4.4). 48,5 % aller Patienten mit erreichter CR / CRi (n = 341 / 703) entwickelten ein Rezidiv. Von diesen erlitten 24,3 % (n = 83 / 341) anschließend ein zweites Rezidiv. Bei 18 % dieser Patienten (n = 15 / 83) konnte das Auftreten eines dritten Rezidivs ermittelt werden.

(a)



(b)

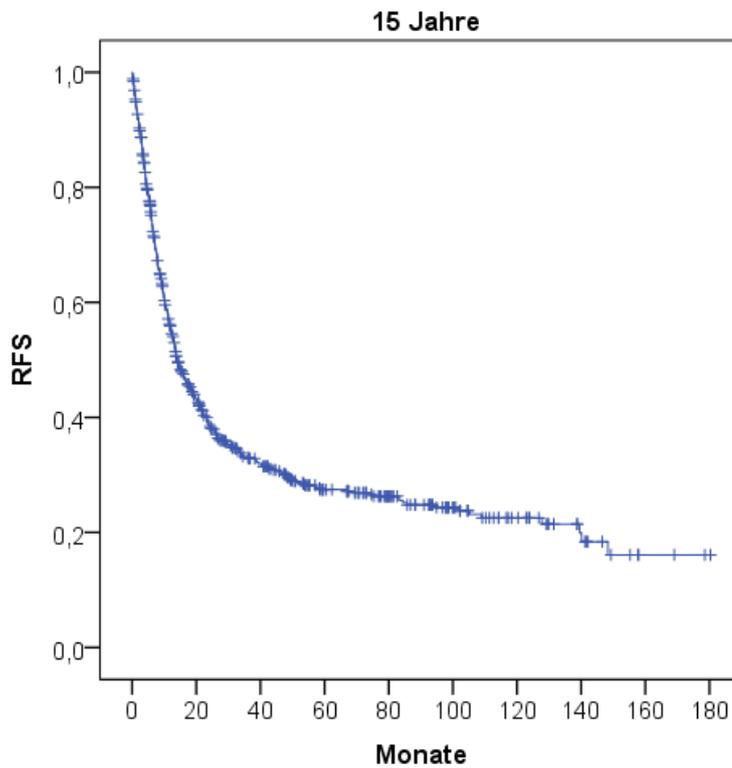
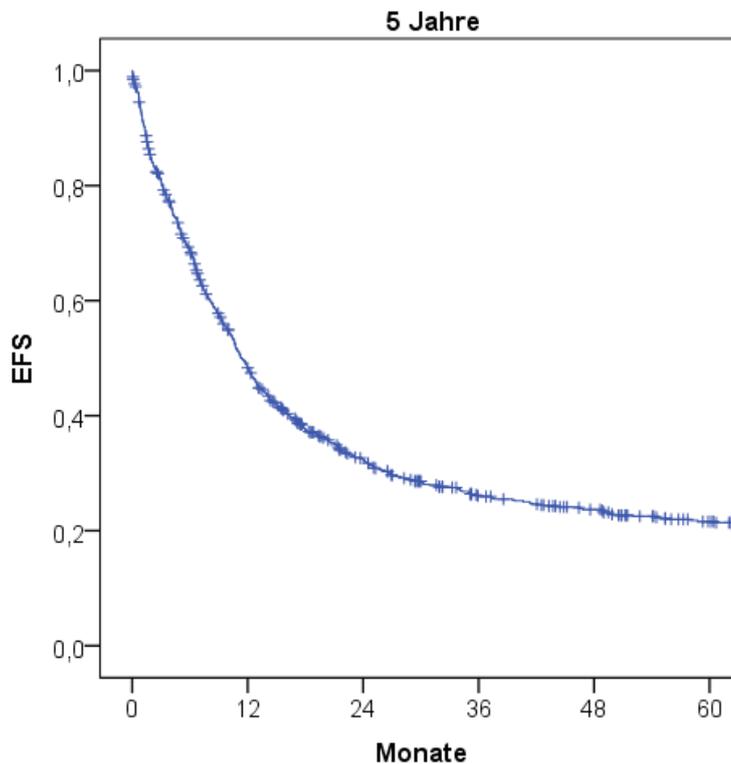


Abbildung 4.4: RFS aller AML-Patienten am CVK 2000 - 2014 (n = 703); (a) 5-Jahres-RFS; (b) 15-Jahres-RFS

4.1.4 Ereignisfreies Überleben

In die Berechnung des ereignisfreien Überlebens (EFS, Event-free Survival) ging das gesamte Patientenkollektiv ein ($n = 931$). Insgesamt zeigte sich ein 5-Jahres-EFS von 22 %, ein 10-Jahres-EFS von 19,5 % und ein 15-Jahres-EFS von 12,5 %. Das mediane EFS betrug 11,4 Monate [95%-KI 10,4 - 12,5 Monate] (s. Abb. 4.5).

(a)



(b)

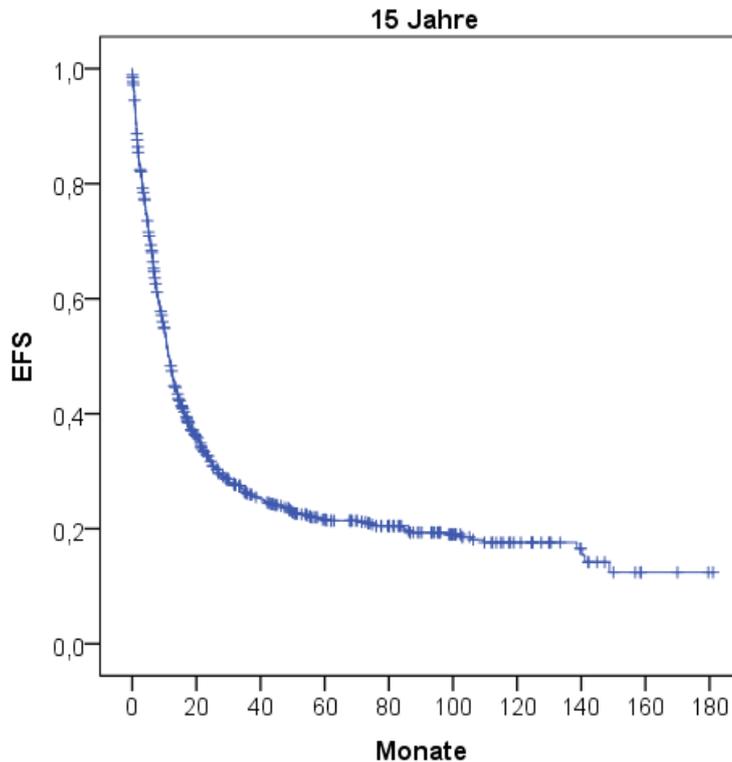


Abbildung 4.5: EFS aller AML-Patienten am CVK 2000-2014 (n = 931); (a) 5-Jahres-EFS; (b) 15-Jahres-EFS

4.2 Einfluss von patienten- und krankheitsbezogenen Risikofaktoren

4.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Insgesamt wurden 502 Patienten vor und 429 Patienten ab dem 60. Lebensjahr behandelt. Für die < 60-jährigen Patienten zeigte sich im Vergleich zu den ≥ 60 -jährigen Patienten ein signifikant besseres OS ($p = 0,000$; s. Abb. 4.6; und Tab. 4.2). Während nach 5 Jahren noch 43,5 % der < 60-Jährigen lebten, betrug die Überlebensrate bei den ≥ 60 -Jährigen 18 %. Nach 10 Jahren lebten noch 40 % der < 60-jährigen Patienten und 10 % der ≥ 60 -jährigen Patienten. Das 15-Jahres-OS lag für < 60-jährige Patienten bei 31,5 %, für ≥ 60 -jährige Patienten hingegen bei 6 %.

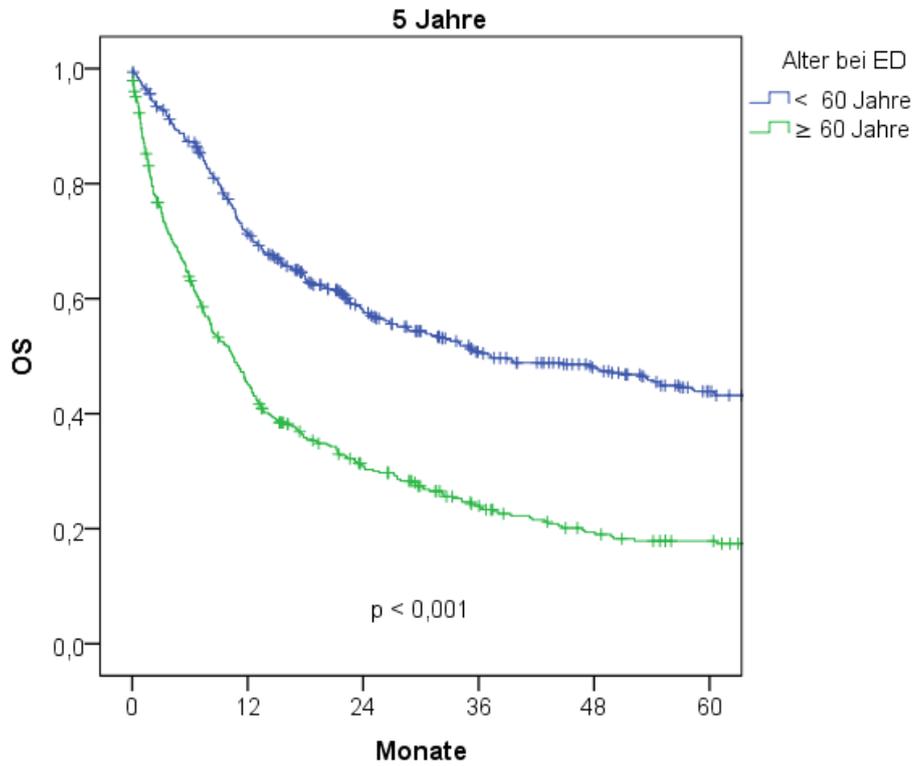
Auch für das RFS zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten der jüngeren Patientengruppe (n = 460 / 703). Für Patienten < 60 Jahre (n = 460 / 703) ergab sich insgesamt ein 5-Jahres-RFS von 33 %, ein 10-Jahres-RFS von 30 % und ein 15-Jahres-RFS von 23,5 %. Patienten ≥ 60 Jahre (n = 243 / 703) hatten ein 5-Jahres-RFS von 17 %, ein 10-Jahres-RFS von 8 % und ein 15-Jahres-RFS von 4 %.

Ähnliche Resultate waren auch für das EFS zu verzeichnen (s. Tab 4.2). Hier zeigte sich für alle Patienten < 60 Jahre (n = 502 / 931) ein 5-Jahres-EFS von 31 %, ein 10-Jahres-EFS von 28,5 % und ein 15-Jahres-EFS von 22,5 %. Im Vergleich dazu hatten Patienten ≥ 60 Jahre (n = 429 / 931) ein 5-Jahres-EFS von 11 %, ein 10-Jahres-EFS von 5,5 % und ein 15-Jahres-EFS von 2,5 %.

Tabelle 4.2: Medianes Überleben für 931 am CVK therapierte AML-Patienten im Zeitraum 2000 - 2014 getrennt nach Altersgruppen

Überleben	Alter < 60 Jahre [95%-KI]	Alter ≥ 60 Jahre [95%-KI]	p (Logrank-Test)
OS in Monaten	37,3 [24,9 - 49,6]	10,5 [8,6 - 12,3]	p = 0,000
RFS in Monaten	17,7 [13,4 - 22,0]	10,4 [8,2 - 12,7]	p = 0,000
EFS in Monaten	16,0 [12,9 - 19,2]	7,0 [5,9 - 8,2]	p = 0,000

(a)



(b)

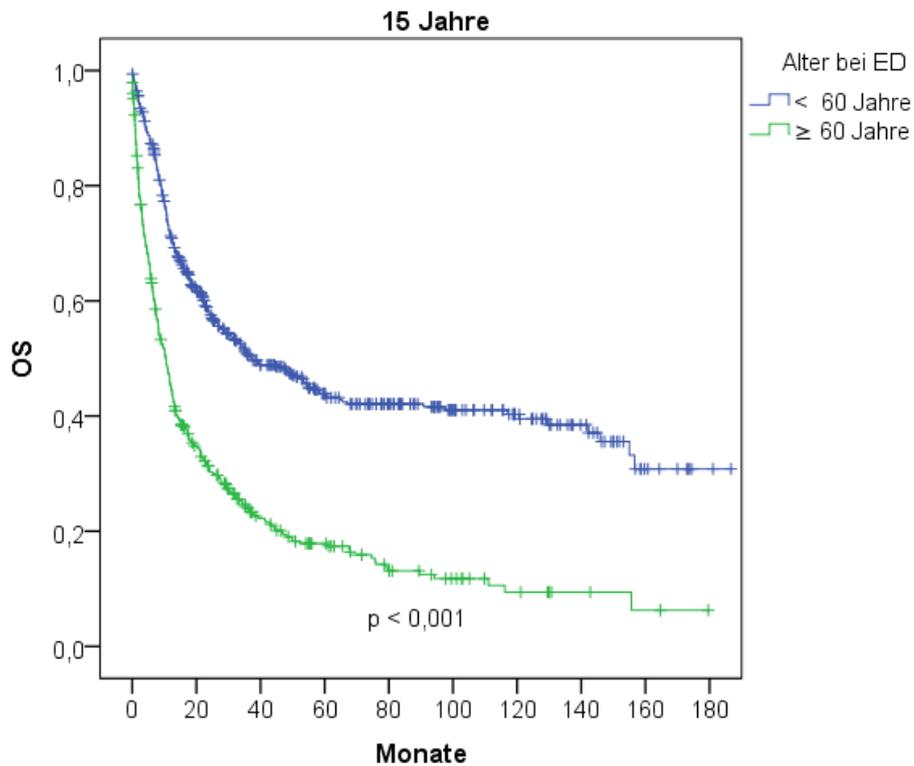


Abbildung 4.6: OS aller AML-Patienten getrennt nach Altersgruppen (< 60 Jahre n = 502; ≥ 60 Jahre n = 429); (a) 5-Jahres-OS; (b) 15-Jahres-OS

4.2.2 Überleben in Abhängigkeit von der Therapiemodalität

874 Patienten wurden chemotherapeutisch behandelt. Davon erhielten 769 Patienten (82,6 % aller Patienten) eine intensive Chemotherapie mit kurativer Intention und 105 Patienten (11,3 % aller Patienten) eine palliative Chemotherapie. 54 Patienten (5,8 % aller Patienten) wurden mittels supportiver Maßnahmen („Best Supportive Care“) palliativ therapiert. Davon verstarben 14 Patienten bereits direkt nach der Erstdiagnose. Für 3 Patienten existierten nur bruchteilhafte Informationen zur weiteren Therapie, da diese verzogen.

a) Überleben nach intensiver, kurativ intendierter Chemotherapie

98,6 % aller intensiv therapierten Patienten (n = 758 / 769) erhielten einen ersten Induktionszyklus, 63,6 % (n = 482 / 758) davon eine Doppelinduktion. Von allen Patienten < 60 Jahre (n = 502), wurden 491 intensiv behandelt (97,8 %). In der Gruppe ≥ 60 Jahre betrug der Anteil intensiv Therapierter 64,8 % (n = 278 / 429). Insgesamt wurde bei 73,9 % der < 60-jährigen (n = 363 / 491) und 42,8 % der ≥ 60-jährigen (n = 119 / 278) intensiv therapierten Patienten eine Doppelinduktion durchgeführt. 81,9 % (n = 620 / 758) der Patienten mit Induktionsbehandlung erhielten eine konsolidierende Therapie. 1,4 % der intensiv therapierten Patienten (n = 11 / 769) wurden mittels Stammzelltransplantation ohne vorherige Induktionschemotherapie therapiert. 91,3 % aller intensiv behandelten Patienten erreichten eine erste CR / CRi (n = 702 / 769). Aufgrund der nicht durchgehend vollständigen Angabe eines peripheren Blutbildes bei extern erstdiagnostizierten Patienten (n = 363 / 931) wurden CR und CRi zusammengefasst. Der Anteil extern erstdiagnostizierter Patienten, die im CVK eine Stammzelltransplantation erhielten, betrug dabei 81 % (n = 294 / 363). Bei 17 intensiv behandelten Patienten (2,2 %) blieb das Outcome ungeklärt. Insgesamt wurden 50,4 % aller Patienten (n = 470) in Studien eingeschlossen.

Das 5-Jahres-OS aller intensiv therapierten Patienten betrug 38 %, das 10-Jahres-OS 31,5 % und das 15-Jahres-OS 24 %. Die intensiv therapierte Patientengruppe überlebte insgesamt durchschnittlich 28,7 Monate [95%-KI 23,4 - 34,0 Monate]. Die < 60-jährigen Patienten erreichten ein 5-Jahres-OS von 44 %, ein 10-Jahres-OS von 40 % und ein 15-Jahres-OS von 32 %. In der Gruppe der ≥ 60-Jährigen betrug das 5-Jahres-OS 26 %, das 10-Jahres-OS 13,5 % und das 15-Jahres-OS 9 %. Für Patienten < 60 Jahre war ein

signifikant besseres medianes OS zu verzeichnen (39,6 Monate [95%-KI 27,1 - 52,1 Monate] vs. 18,1 Monate [95%-KI 12,5 - 23,7 Monate]; $p = 0,000$, s. Abb. 4.7).

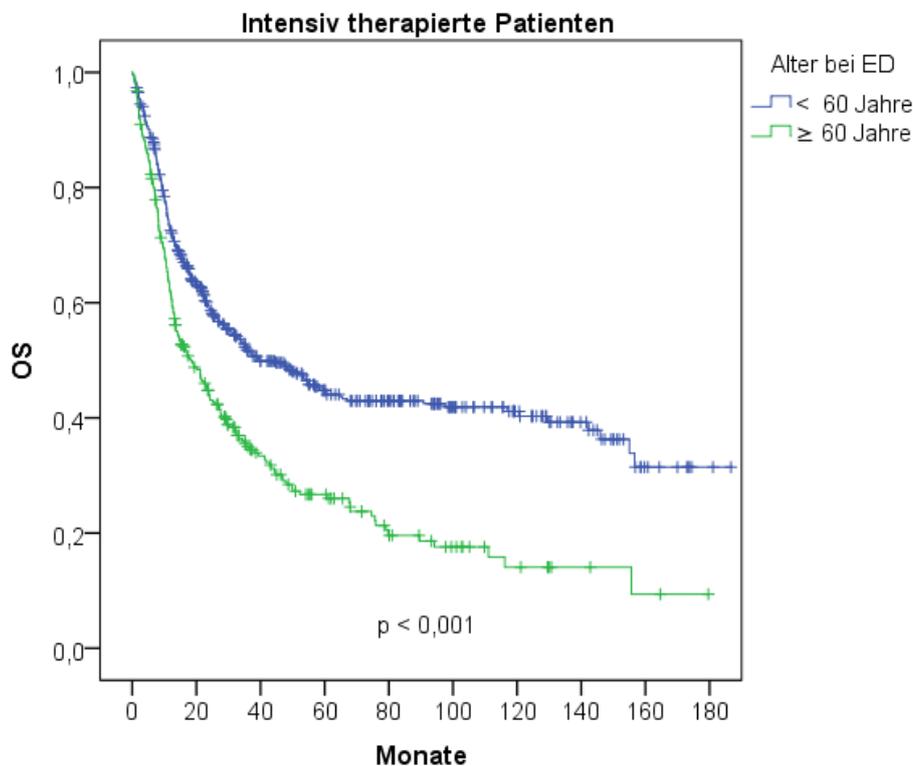


Abbildung 4.7: 15-Jahres-OS aller intensiv behandelten AML-Patienten getrennt nach Altersgruppen (< 60 Jahre $n = 491$; ≥ 60 Jahre $n = 278$)

58,9 % aller intensiv therapierten Patienten ($n = 453 / 769$) erhielten im Laufe ihrer Behandlung eine allogene Stammzelltransplantation. Für dieses Patientenkollektiv zeigte sich im Vergleich zu den intensiv behandelten Patienten ohne Stammzelltransplantation ($n = 307 / 769$) ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p = 0,000$). Bei den restlichen 9 Patienten (1 %) lag durch einen Kontaktverlust keine Angabe bezüglich der Durchführung einer Stammzelltransplantation vor. Das Überleben für Patienten mit und ohne Stammzelltransplantation wurde in Tabelle 4.3 nach Altersgruppen aufgeschlüsselt. Das Überleben transplantiertter Patienten unterschied sich sowohl bei < 60-jährigen als auch bei ≥ 60 -jährigen Patienten signifikant voneinander ($p = 0,000$ für beide Altersgruppen).

Tabelle 4.3: OS für 769 intensiv therapierte AML-Patienten im Zeitraum 2000 - 2014 mit und ohne allogene Stammzelltransplantation getrennt nach Alter

Patientengruppe	5-Jahres-OS in Prozent	10-Jahres-OS in Prozent	Medianes OS [95%-KI] in Monaten
Transplantierte			
• gesamt (n = 453)	46	38,5	49,8 [34,2 - 65,4]
• < 60 Jahre (n = 343)	49	44	57,0 [15,5 - 98,4]
• ≥ 60 Jahre (n = 110)	38	22	35,2 [24,1 - 46,3]
Nicht-Transplantierte			
• gesamt (n = 307)	24	20	12,2 [9,5 - 14,9]
• < 60 Jahre (n = 142)	32	32	14,1 [4,0 - 24,2]
• ≥ 60 Jahre (n = 165)	18,5	10	12,3 [9,3 - 15,2]

b) Überleben nach nicht-intensiver, palliativer Chemotherapie

Für Patienten mit palliativer Chemotherapie (n = 105) zeigte sich ein 1-Jahres-OS von 22 %, ein 2-Jahres-OS von 6 % und ein 4-Jahres-OS von 2 %. Das mediane OS lag bei 3,5 Monaten [95%-KI 1,8 - 5,1 Monate], wobei die längste Überlebenszeit 55,4 Monate betrug. Bei der zeitlichen Unterteilung der Patientengruppe nach Erstdiagnose fiel für Patienten im Zeitraum Juli 2007 bis Dezember 2014 im Vergleich zu Patienten im Zeitraum Januar 2000 bis Juni 2007 ein signifikant verbessertes OS auf. Patienten mit Erstdiagnose im Zeitraum Januar 2000 bis Juni 2007 hatten ein 1-Jahres-OS von 8 %. Die längste Überlebensdauer lag hier bei 13,0 Monaten. Im Vergleich dazu betrug die maximale Überlebensdauer bei Patienten, die im Intervall Juli 2007 bis Dezember 2014 erstdiagnostiziert wurden, 55,4 Monate. Für diese Patienten ergab sich ein 1-Jahres-OS von 22 %, ein 2-Jahres-OS von 8 % und ein 4-Jahres-OS von 2 %. Die zwischen Januar 2000 und Juni 2007 erstdiagnostizierte Patientengruppe mit palliativer Chemotherapie (n = 27 / 105) hatte ein medianes OS von 1,8 Monaten [95%-KI 0,4 - 3,3 Monate], während die später diagnostizierte Gruppe (n = 78 / 105) ein durchschnittliches OS von 4,0 Monaten [95%-KI 2,3 - 5,7 Monate] aufwies (p = 0,026; s. Abb. 4.8).

Zwischen den zeitlichen Intervallen gab es weder hinsichtlich des ECOG Performance-Status (p = 0,403) noch in Bezug auf den Charlson-Index (p = 0,196) einen signifikanten Unterschied. Allerdings konnte innerhalb der beiden Zeiträume ein signifikanter Altersunterschied beobachtet werden (p = 0,008). Das mediane Patientenalter lag im frühen Zeitintervall (01. 01. 2000 - 30. 06. 2007) bei 71 Jahren [25. Perzentil: 42 Jahre;

75. Perzentil: 65 Jahre] und im späten Zeitintervall (01. 07. 2007 - 31. 12. 2014) bei 75 Jahren [25. Perzentil: 49 Jahre; 75. Perzentil: 68 Jahre]. Im zeitlichen Intervall von Januar 2000 bis Juni 2007 wurde kein Patient mit demethylierenden Substanzen (Decitabine, Azacytidine) behandelt. Im Intervall von Juli 2007 bis Dezember 2014 erhielten insgesamt 18 % (n = 14 / 78) der Patienten demethylierende Substanzen.

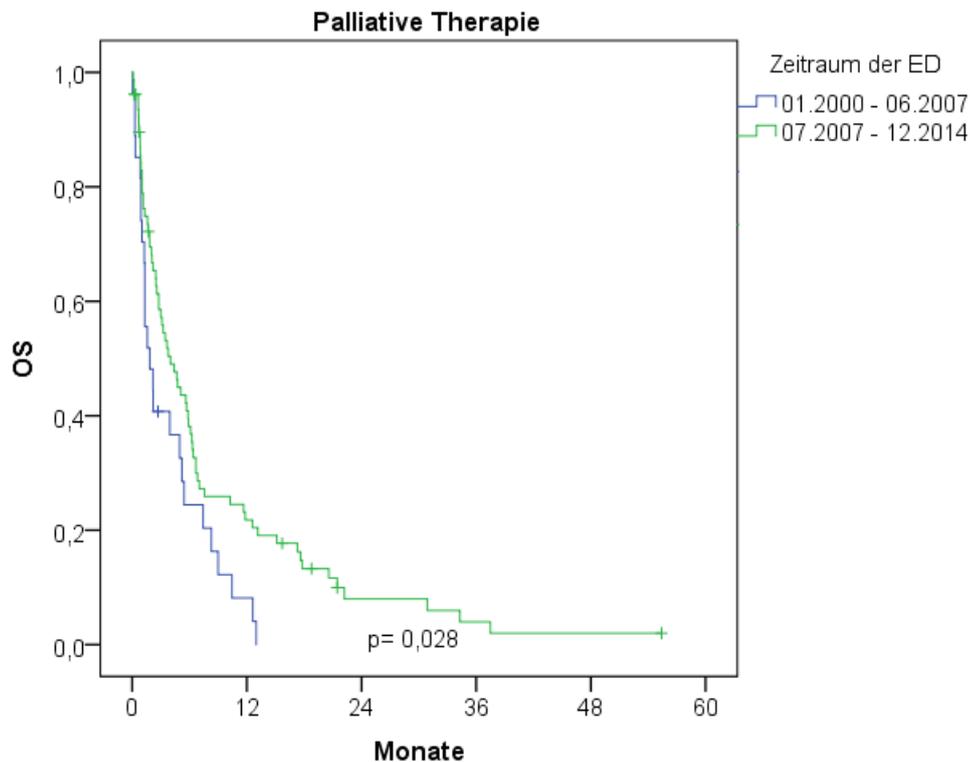


Abbildung 4.8: OS der AML-Patienten mit palliativer Chemotherapie getrennt nach Zeitintervallen Januar 2000 bis Juni 2007 (n = 27) vs. Juli 2007 bis Dezember 2014 (n = 78)

c) Überleben mit „Best Supportive Care“

Das mediane OS der Patienten, die ausschließlich mittels supportiver Maßnahmen therapiert worden waren (n = 54), lag bei 1,3 Monaten [95%-KI 0,5 - 2,0 Monate] und unterschied sich signifikant vom medianen OS der Patientengruppe mit palliativer Chemotherapie (p = 0,000). Die längste Überlebensdauer lag hier bei 36,1 Monaten, wobei sowohl das 1-Jahres-OS als auch das 2-Jahres-OS 3,5 % betragen. Das 3-Jahres-OS lag bei 1,5 %.

4.2.3 Überleben in Abhängigkeit von Risikogruppen

792 Patienten konnten einer Risikogruppe zugeordnet werden. Die Verteilung der Risikogruppen kann der Tabelle 4.4 entnommen werden. Für Patienten mit dem Attribut „Fehlend“ konnte keine Einordnung in eine spezifische Risikogruppe getroffen werden. Dabei handelt es sich um Patienten mit fehlendem oder größtenteils unvollständigem zytogenetischen Befund (n = 99) und Patienten mit biphänotypischer oder bilineärer Leukämie (n = 40).

Tabelle 4.4: Verteilung der Risikogruppen für 931 Patienten mit AML am CVK 2000 - 2014

Merkmal	Anzahl (n = 931)	Prozent
APL	31	3,3
< 60 Jahre	20	2,1
≥ 60 Jahre	11	1,2
ELN-favorable	79	8,5
< 60 Jahre	52	5,6
≥ 60 Jahre	27	2,9
ELN-intermediate I	249	26,7
< 60 Jahre	138	14,8
≥ 60 Jahre	111	11,9
ELN-intermediate II	195	20,9
< 60 Jahre	112	12
≥ 60 Jahre	83	8,9
ELN-adverse	238	25,5
< 60 Jahre	128	13,7
≥ 60 Jahre	110	11,8
Fehlend	139	14,9
< 60 Jahre	52	5,6
≥ 60 Jahre	87	9,3

Das 5- und 10-Jahres-OS der einzelnen Risikogruppen wurde für alle Patienten und getrennt nach Altersgruppen in Tabelle 4.5 und Abbildung 4.9 a) bis f) aufgeschlüsselt. Die Überlebenszeiten unterschieden sich größtenteils signifikant voneinander (s. Abb. 4.9). Keine Signifikanz zeigte sich beim direkten Vergleich der Gruppen „APL“ und „ELN-favorable“ ($p = 0,226$) sowie beim Überlebenszeitvergleich der beiden intermediären Risikogruppen ($p = 0,072$).

Tabelle 4.5: OS für 792 AML-Patienten getrennt nach Risiko- und Altersgruppen im Zeitraum 2000 - 2014

Risikogruppe	5-Jahres-OS in Prozent	10-Jahres-OS in Prozent	Medianes OS [95%-KI] in Monaten
APL			
• gesamt (n = 31)	64	53,5	nicht erreicht
• < 60 Jahre (n = 20)	58	58	nicht erreicht
• ≥ 60 Jahre (n = 11)	72	54	nicht erreicht
ELN-favorable			
• gesamt (n = 79)	53,5	51	nicht erreicht
• < 60 Jahre (n = 52)	61	57	nicht erreicht
• ≥ 60 Jahre (n = 27)	38	38	23,9 [0,0 - 55,5]
ELN-intermediate I			
• gesamt (n = 249)	40	30	29,4 [17,7 - 41,1]
• < 60 Jahre (n = 138)	53	50,5	nicht erreicht
• ≥ 60 Jahre (n = 111)	24	10	16,7 [6,9 - 26,5]
ELN-intermediate II			
• gesamt (n = 195)	33	23	22,5 [14,2 - 30,9]
• < 60 Jahre (n = 112)	42,5	37	47,4 [22,5 - 72,3]
• ≥ 60 Jahre (n = 83)	20	8	12,5 [10,2 - 14,8]
ELN-adverse			
• gesamt (n = 238)	18	16	10,7 [9,2 - 12,1]
• < 60 Jahre (n = 128)	26	23	13,5 [8,7 - 18,3]
• ≥ 60 Jahre (n = 110)	10	-	7,4 [5,4 - 9,3]

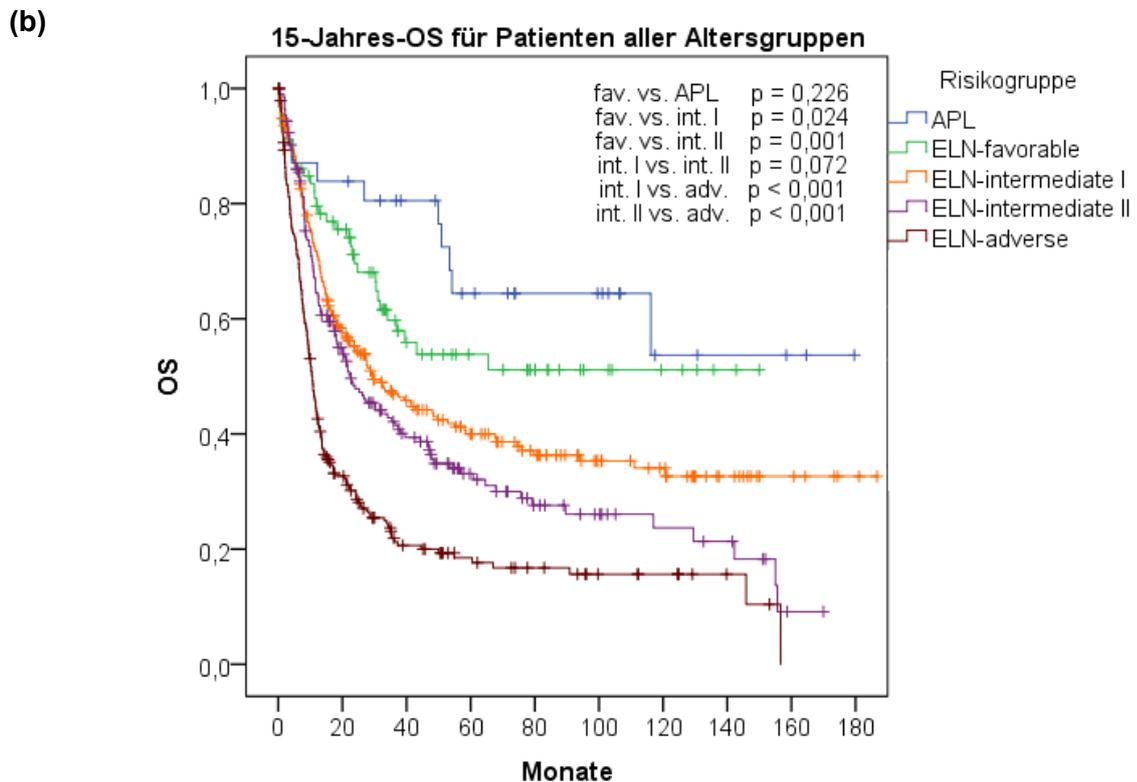
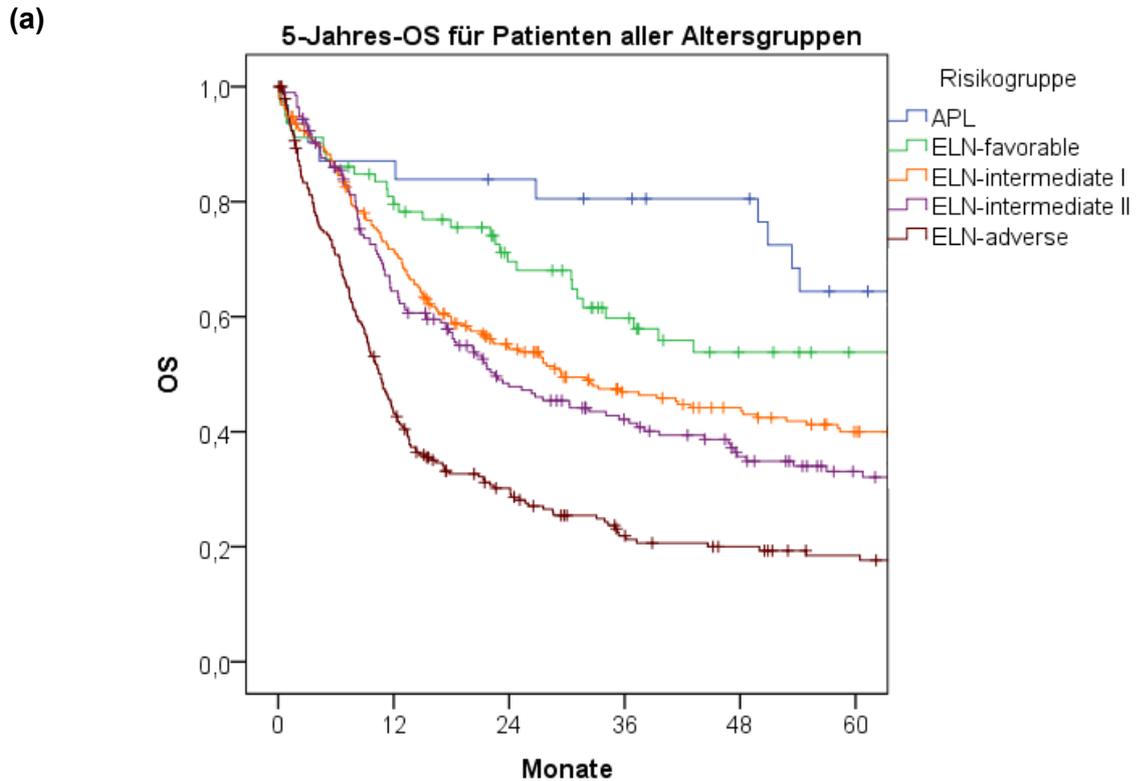
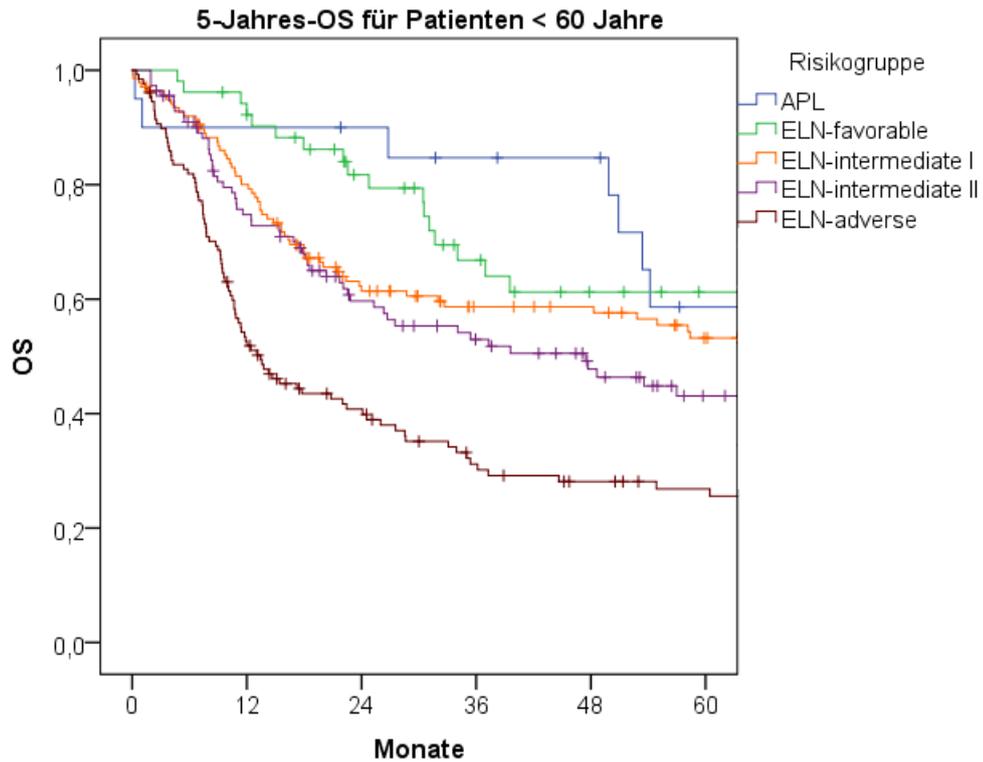


Abbildung 4.9: OS aller AML-Patienten getrennt nach Risikogruppen ($n = 792$);
 (a) 5-Jahres-OS; (b) 15-Jahres-OS

(c)



(d)

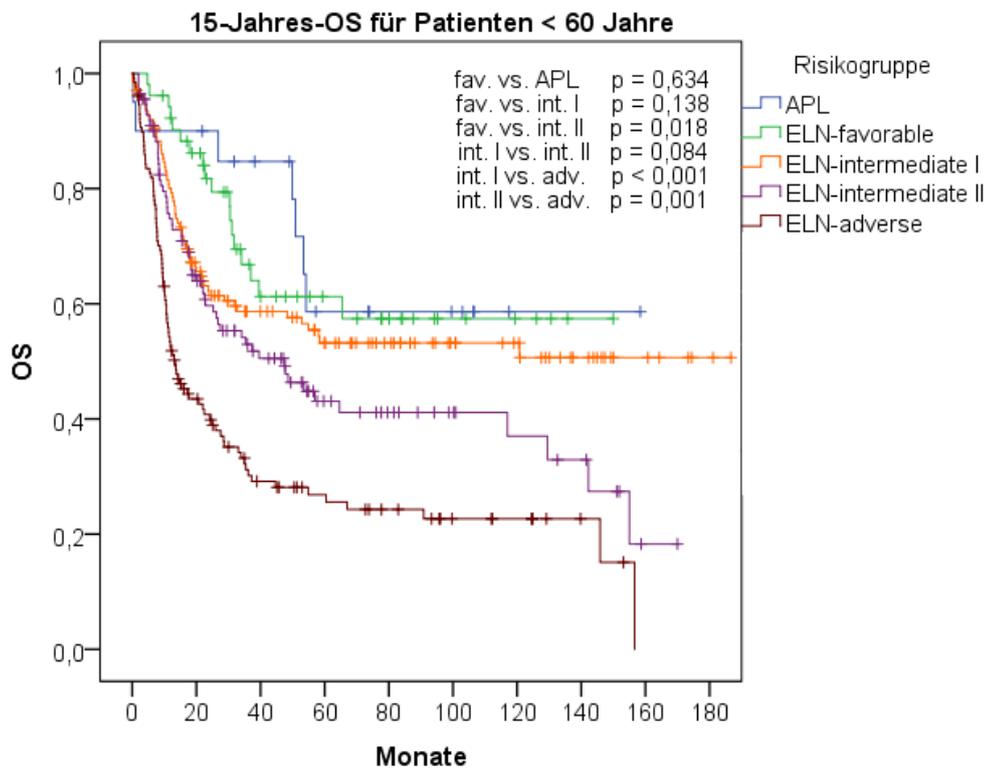
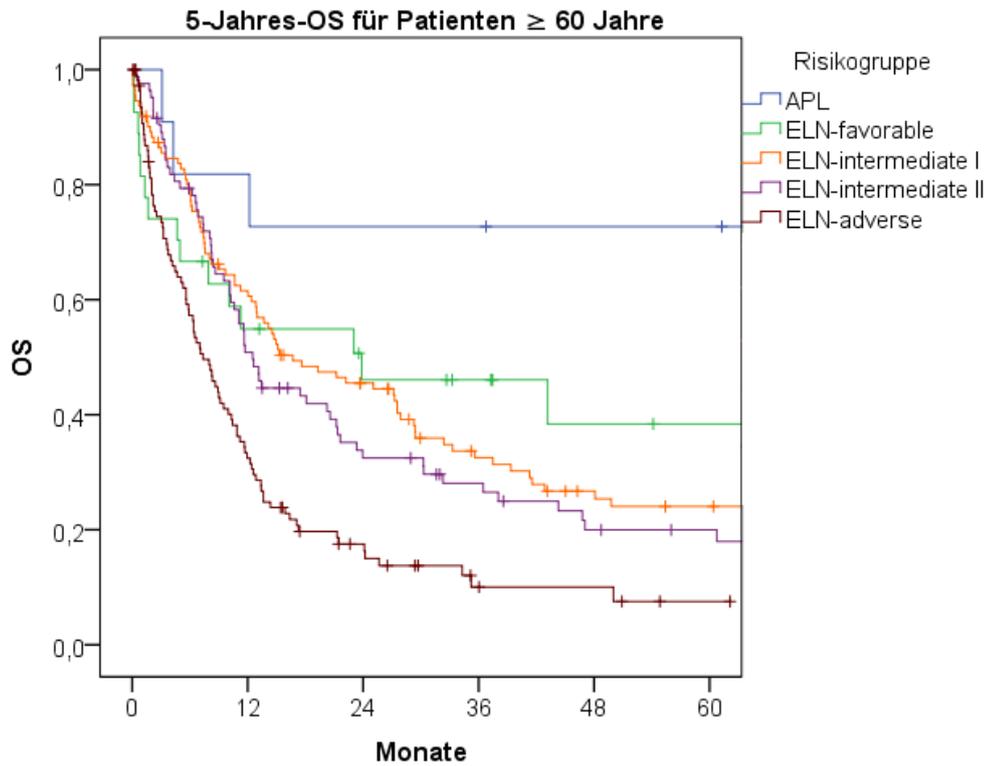


Abbildung 4.9: OS der AML-Patienten < 60 Jahre getrennt nach Risikogruppen (n = 450); (c) 5-Jahres-OS; (d) 15-Jahres-OS

(e)



(f)

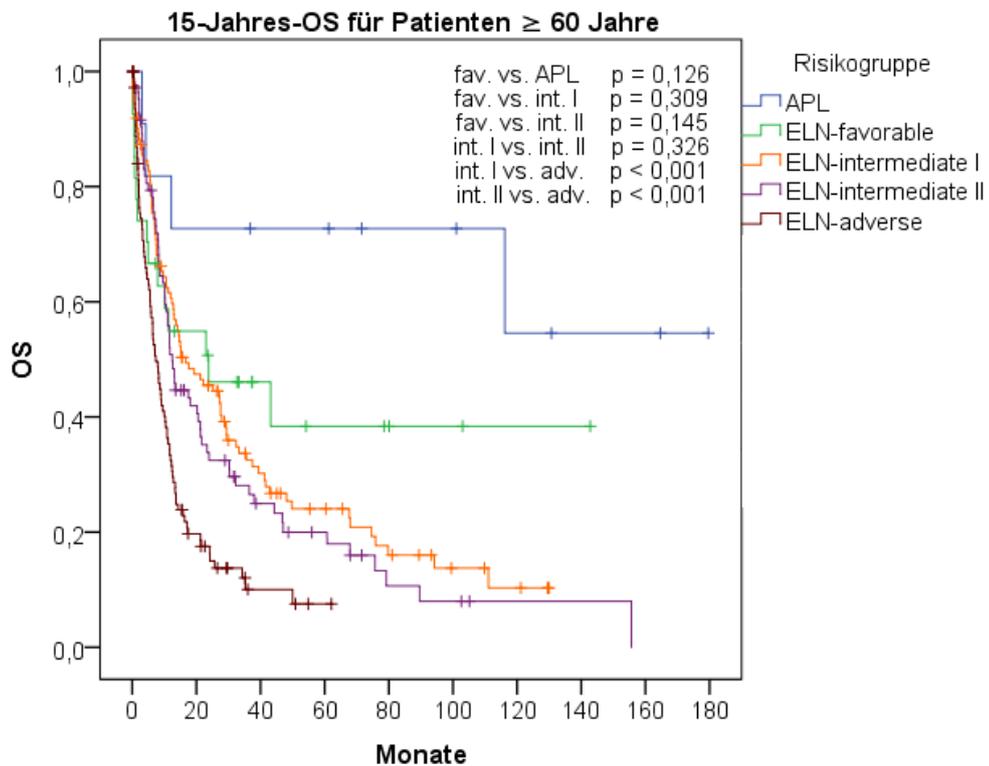


Abbildung 4.9: OS der AML-Patienten ≥ 60 Jahre getrennt nach Risikogruppen (n = 342); (e) 5-Jahres-OS; (f) 15-Jahres-OS

4.2.4 Zytogenetische und molekulargenetische Subgruppen

a) Verteilung zytogenetischer Merkmale

Ein zytogenetischer Befund lag für 92,8 % der < 60-jährigen Patienten (n = 466 / 502) und 83,9 % der ≥ 60-jährigen Patienten (n = 360 / 429), also für insgesamt 88,7 % aller Patienten (n = 826 / 931) inklusive BAL- und AUL-Fällen (n = 40 / 931) vor. BAL- und AUL-Fälle wurden von den ab Punkt 4.2.4 b folgenden Überlebensanalysen ausgeschlossen. In der prozentualen Verteilung fiel für ≥ 60-jährige Patienten eine Zunahme prognostisch ungünstiger Alterationen, wie z. B. del 7 / 7q, del 5 / 5q sowie eine Abnahme prognostisch günstiger Aberrationen (z.B. t(8;21), inv(16)) und normaler Karyotypen auf (s. Tab. 4.6).

Tabelle 4.6: Zytogenetik für 826 AML-Patienten im Zeitraum 2000 - 2014

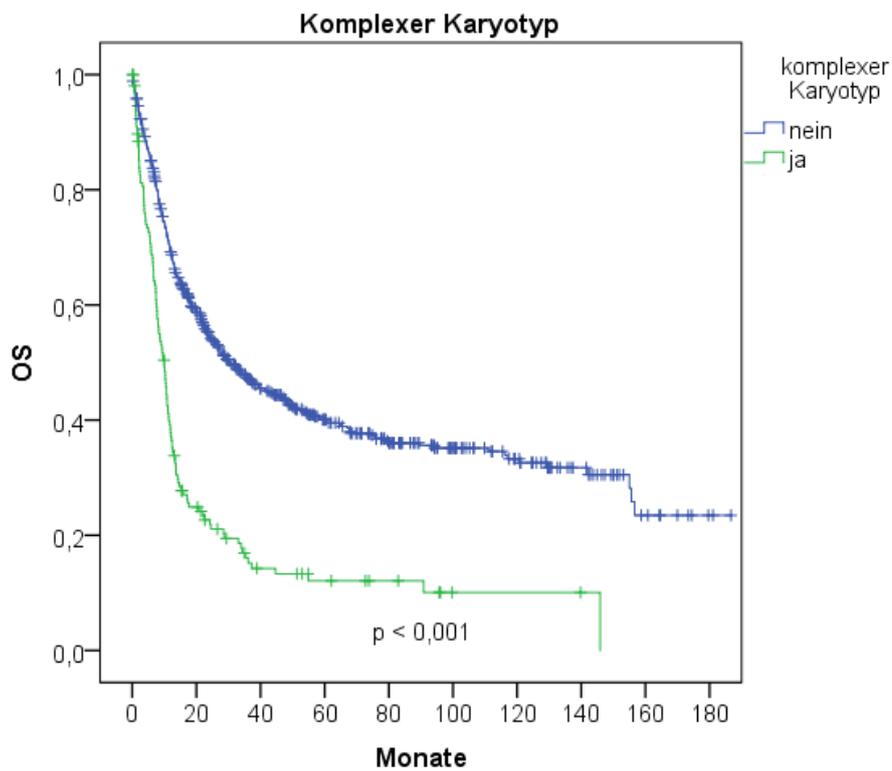
Zytogenetik	Anzahl aller Patienten mit Merkmal / getestete Patienten	Prozentuale Verteilung
normaler Karyotyp	349 / 826	42,3
• < 60 Jahre	203 / 466	43,6
• ≥ 60 Jahre	146 / 360	40,5
komplexer Karyotyp	170 / 819	20,8
• < 60 Jahre	84 / 462	18,2
• ≥ 60 Jahre	86 / 357	24,1
-7 / -7q	112 / 816	13,7
• < 60 Jahre	56 / 458	12,2
• ≥ 60 Jahre	56 / 358	15,6
-5 / -5q	85 / 814	10,4
• < 60 Jahre	38 / 458	8,3
• ≥ 60 Jahre	47 / 356	13,2
+8	76 / 815	9,3
• < 60 Jahre	33 / 459	7,2
• ≥ 60 Jahre	43 / 356	12,1
11q23	56 / 816	6,9
• < 60 Jahre	41 / 458	9,0
• ≥ 60 Jahre	15 / 358	4,2
-17 / -17p	41 / 815	5,0
• < 60 Jahre	24 / 459	5,2
• ≥ 60 Jahre	17 / 356	4,8
t(8;21)	35 / 815	4,3
• < 60 Jahre	25 / 457	5,5
• ≥ 60 Jahre	10 / 358	2,8

t(15;17) • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	31 / 819 20 / 416 11 / 358	3,8 4,8 3,1
inv(16) / t(16;16) • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	26 / 816 20 / 458 6 / 358	3,2 4,4 1,7
+22 • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	17 / 814 9 / 459 8 / 355	2,1 1,9 2,2
-21 / -21q • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	16 / 814 4 / 458 12 / 356	2,0 0,9 3,4
+11 • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	13 / 815 5 / 459 8 / 356	1,6 1,1 2,2
t(10;11) • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	11 / 814 9 / 458 2 / 356	1,4 2,0 0,6
t(6;11) • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	8 / 814 6 / 458 2 / 356	1 1,3 0,6
t(9;22) • < 60 Jahre • ≥ 60 Jahre	6 / 813 4 / 458 2 / 355	0,7 0,9 0,6

b) Überleben bei komplexem oder monosomalem Karyotyp

Patienten mit komplexem Karyotyp (n = 158 / 785) hatten ein 5-Jahres-OS von 12 %, Patienten ohne komplexen Karyotyp (n = 627 / 785) eines von 40 %. Das mediane OS lag für Patienten mit komplexem Karyotyp bei 10,0 Monaten [95%-KI 8,2 - 11,8 Monate] und für Patienten ohne komplexen Karyotyp bei 30,5 Monaten [95%-KI 23,3 - 38,1 Monate] (p = 0,000; s. Abb. 4.10 a). Ähnliche Ergebnisse waren auch für Patienten mit monosomalem Karyotyp (n = 106 / 781) zu verzeichnen. Hier betrug das 5-Jahres-OS 8 % und das mediane OS 7,8 Monate [95%-KI 5,4 - 10,1 Monate]. Verglichen dazu hatten Patienten ohne monosomalen Karyotyp (n = 675 / 781) ein 5-Jahres-OS von 38 % und ein medianes OS von 29,3 Monaten [95%-KI 23,6 - 35,0 Monate] (p = 0,000; s. Abb. 4.10 b).

(a)



(b)

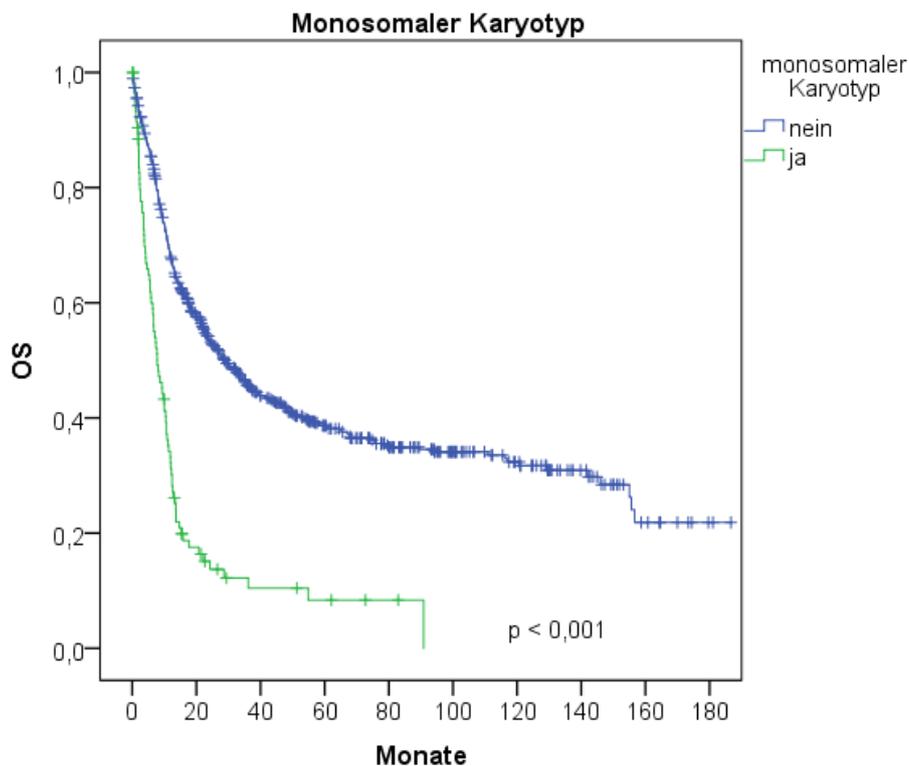


Abbildung 4.10: OS für AML-Patienten mit ungünstiger Zytogenetik im Zeitraum 2000 - 2014; (a) Patienten mit komplexem Karyotyp (n = 158) vs. Patienten ohne komplexen Karyotyp (n = 627); (b) Patienten mit monosomalem Karyotyp (n = 106) vs. Patienten ohne monosomalen Karyotyp (n = 675)

c) Überleben für Patienten mit CBF-Leukämie

Patienten mit CBF-Leukämien hatten im Vergleich zu Patienten anderer AML-Subtypen ein deutlich besseres OS (s. Abb. 4.11 und Abb. 4.12). Patienten ohne t(16;16) / inv(16) / CBFb- MYH11 Fusionsgen (n = 757 / 783) hatten insgesamt ein 5-Jahres-OS von 34 % (medianes OS 21,7 Monate [95%-KI 17,5 - 25,8 Monate]). Im Vergleich dazu hatten Patienten mit t(16;16) / inv(16) / CBFb- MYH11 Fusionsgen (n = 26 / 783) ein 5-Jahres-OS von 50 % (medianes OS bisher nicht erreicht), wobei bei 19 % dieser Patienten zusätzlich ein komplex aberranter Karyotyp (n = 5 / 26) vorlag. Abzüglich dieser Patienten betrug das 5-Jahres-OS 56 %. Die Unterteilung der Patienten mit CBF β -Leukämie ohne komplex aberranten Karyotyp (n = 21) nach Altersgruppen ergab ein 5-Jahres-OS von 66,5 % für Patienten < 60 Jahre (n = 15 / 26) und ein 5-Jahres-OS von 25,5 % für Patienten \geq 60 Jahre (n = 6 / 26) (s. Abb. 4.11 b).

RUNX1-RUNX1T1- / AML1-ETO- / t(8;21)-positive Patienten (n = 35 / 782) hatten ein 5-Jahres-OS von 50 % (medianes Überleben noch nicht erreicht; s. Abb. 4.12 a). Patienten ohne dieses zytogenetische Merkmal (n = 747) wiesen ein 5-Jahres-OS von 34 % auf (medianes OS 21,5 Monate [95%-KI 17,1 - 25,8 Monate]). Von allen RUNX1-RUNX1T1 / AML1-ETO / t(8;21)-positiven Patienten wiesen 2 Patienten einen komplex aberranten Karyotyp auf, bei einem Patienten konnte zusätzlich eine Deletion 7q nachgewiesen werden. Bei weiteren 16 Patienten konnten parallele intermediäre zytogenetische Alterationen beobachtet werden (+8, +4, +21q, -Y). Das 5-Jahres-OS aller Patienten mit t(8;21) ohne zusätzliche ungünstige oder intermediäre zytogenetische Merkmale (n = 15 / 34) betrug 68 %. Innerhalb der Altersgruppen stellte sich allerdings kein signifikanter Überlebensunterschied heraus (p = 0,899), wobei die Anzahl < 60-jähriger Patienten 12 und die Anzahl \geq 60-jähriger Patienten 3 betrug (s. Abb. 4.12 b).

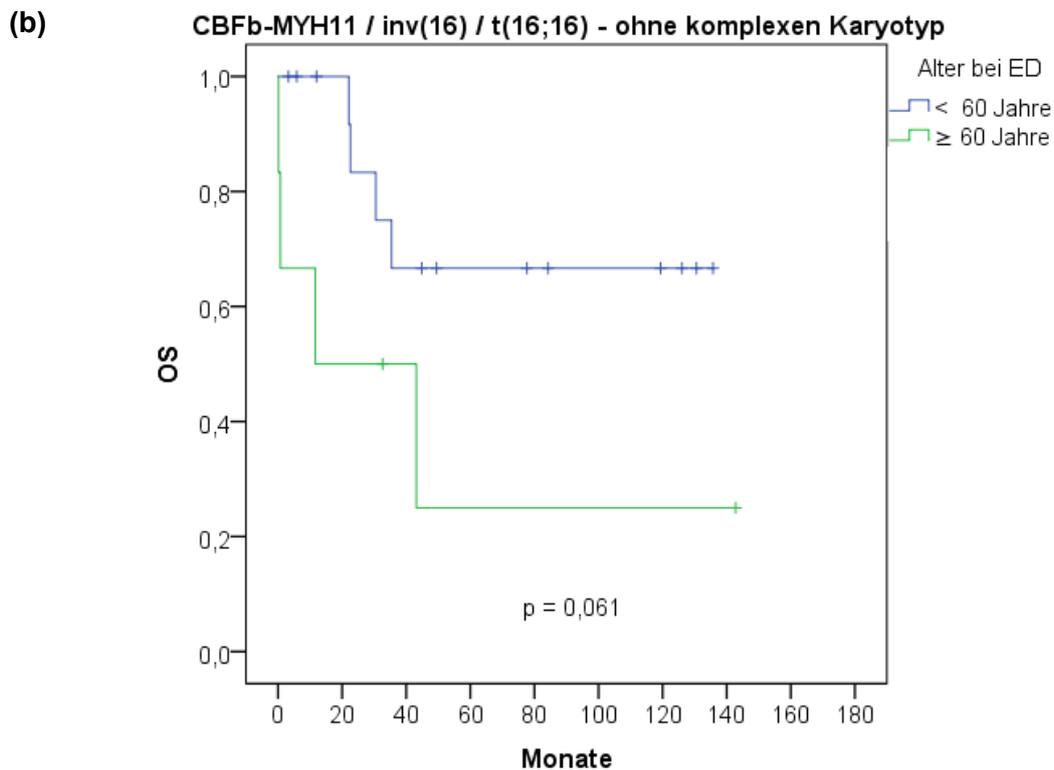
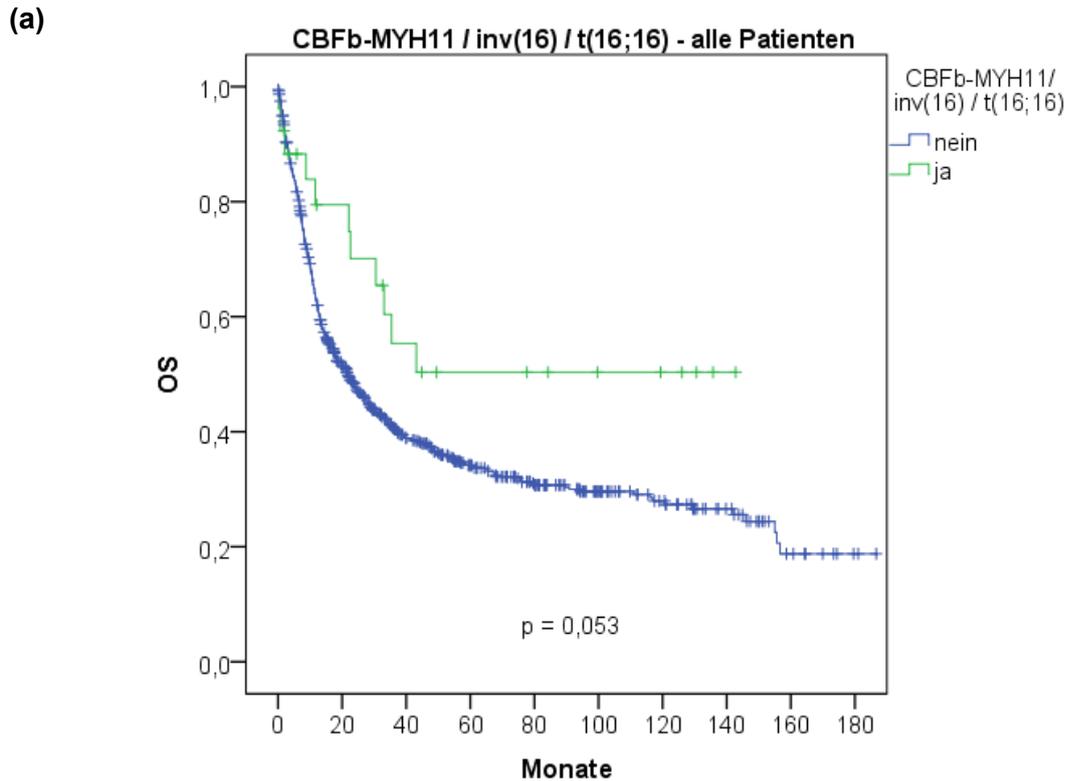


Abbildung 4.11: OS für Patienten mit CBF β -Leukämie vs. Patienten ohne CBF β -Leukämie im Zeitraum 2000 - 2014 unabhängig von der Therapiemodalität; (a) alle Patienten mit inv(16) / t(16;16) (n = 26) und ohne inv(16) / t(16;16) (n = 757); (b) Patienten mit inv(16) / t(16;16) ohne komplex-aberranten Karyotyp getrennt nach Alter (< 60 Jahre n = 15; \geq 60 Jahre n = 6).

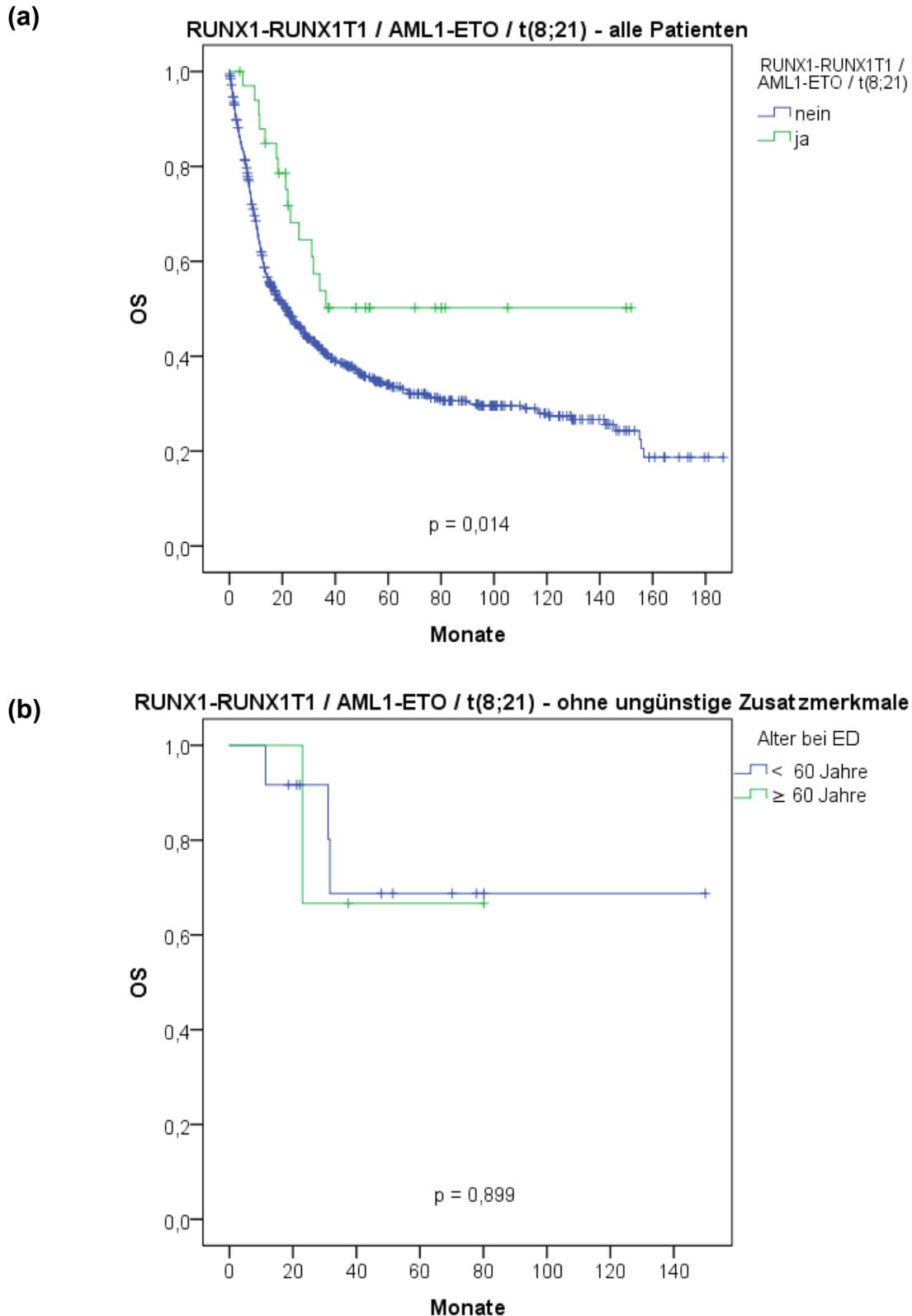


Abbildung 4.12: OS für Patienten mit CBF α -Leukämie vs. Patienten ohne CBF α -Leukämie im Zeitraum 2000 - 2014 unabhängig von der Therapiemodalität; (a) alle Patienten mit t(8;21) (n = 35) und ohne t(8;21) (n = 747); (b) Patienten mit t(8;21) ohne zusätzliche ungünstige oder intermediäre zytogenetische Merkmale getrennt nach Alter (< 60 Jahre: n = 12; ≥ 60 Jahre n = 3)

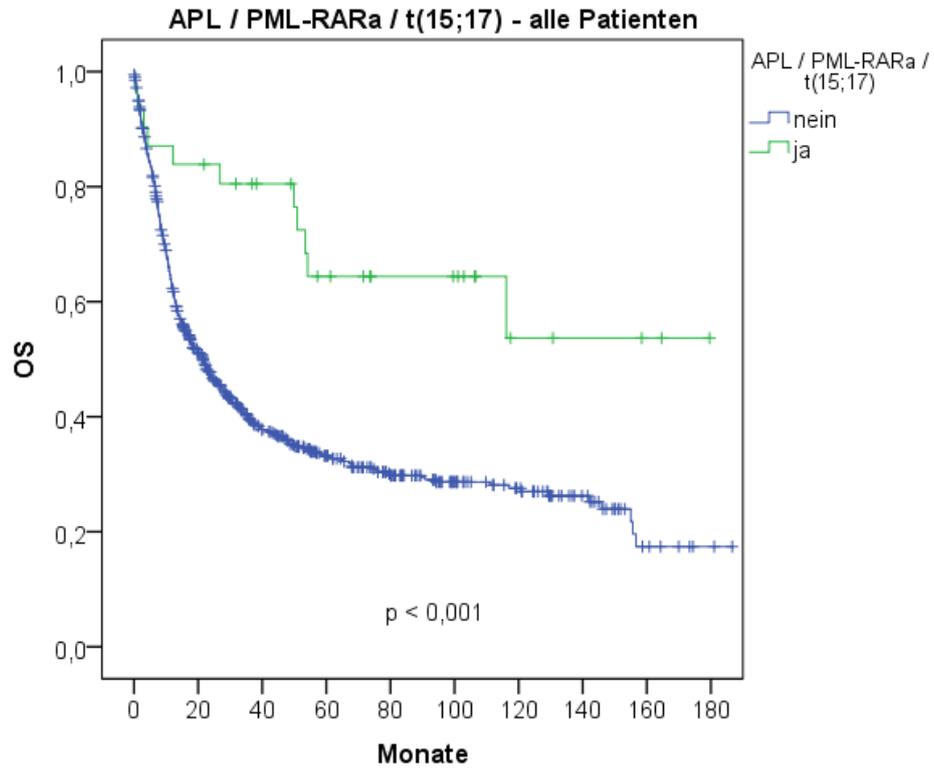
d) Überleben für Patienten mit APL

Innerhalb des Patientenkollektivs mit APL / PML-RAR α -Fusionsgen / t(15;17) (n = 31 / 786) betrug das 5-Jahres-OS 64,5 % (medianes OS bisher nicht erreicht, s. Abb. 4.13 a). Patienten anderer AML-Subgruppen (n = 755 / 786) hatten im Vergleich ein 5-Jahres-OS von 33 % (medianes OS 21,5 [95%-KI 17,3 - 25,6 Monate]). Zwischen < 60-jährigen und \geq 60-jährigen Patienten mit APL / PML-RAR α / t(15;17) zeigte sich allerdings kein signifikanter Überlebensunterschied (p = 0,852, s. Abb. 4.13 b). Patienten \geq 60 Jahre (n = 11 / 31) hatten dabei ein besseres 5-Jahres-OS (73 %) als < 60-jährige Patienten (n = 20 / 31; 5-Jahres-OS 58 %).

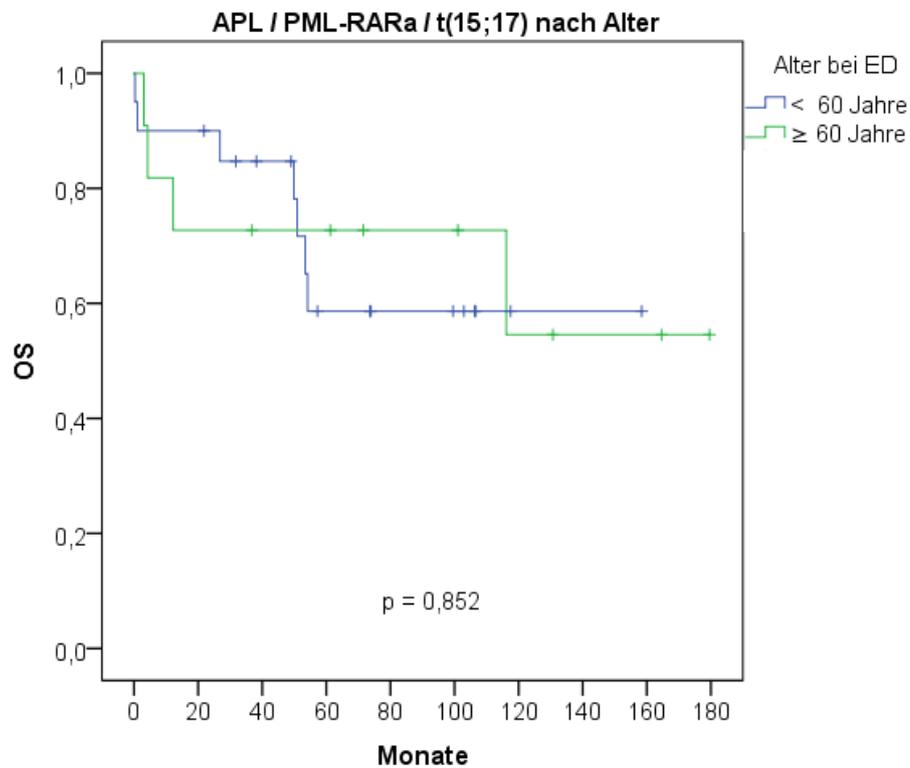
Die Stratifizierung der Patienten mit APL / PML-RAR α -Fusionsgen / t(15;17) nach Sanz-Score ergab folgende Verteilung: 25,8 % niedriges Risiko (n = 8 / 31), 41,9 % intermediäres Risiko (n = 13 / 31), 19,3 % hohes Risiko (n = 6 / 31), 12,9 % fehlend (n = 4 / 31). Patienten mit niedrigem Risiko nach Sanz hatten eine 5-Jahres-OS-Rate von 75 %. Bei Patienten mit hohem Risiko nach Sanz war eine 5-Jahres-OS-Rate von 50 % zu beobachten (s. Abb. 4.13 c). Die Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen unterschieden sich bei insgesamt kleiner Gesamtanzahl innerhalb der Aufteilung nach Sanz-Score allerdings nicht signifikant voneinander (p = 0,155). Die Verteilung der Sanz-Scores lautete innerhalb der beiden Altersgruppen folgendermaßen:

- Niedriges Risiko: Patienten < 60 Jahre 20 % (n = 4 / 20) vs. Patienten \geq 60 Jahre 36 % (n = 4 / 11),
- Intermediäres Risiko: Patienten < 60 Jahre 50 % (n = 10 / 20) vs. Patienten \geq 60 Jahre 27 % (n = 3 / 11),
- Hohes Risiko: Patienten < 60 Jahre 20 % (n = 4 / 20); Patienten \geq 60 Jahre 18 % (n = 2 / 11),
- Fehlend: Patienten < 60 Jahre 10 % (n = 2 / 20) vs. Patienten \geq 60 Jahre 18 % (n = 2 / 11).

(a)



(b)



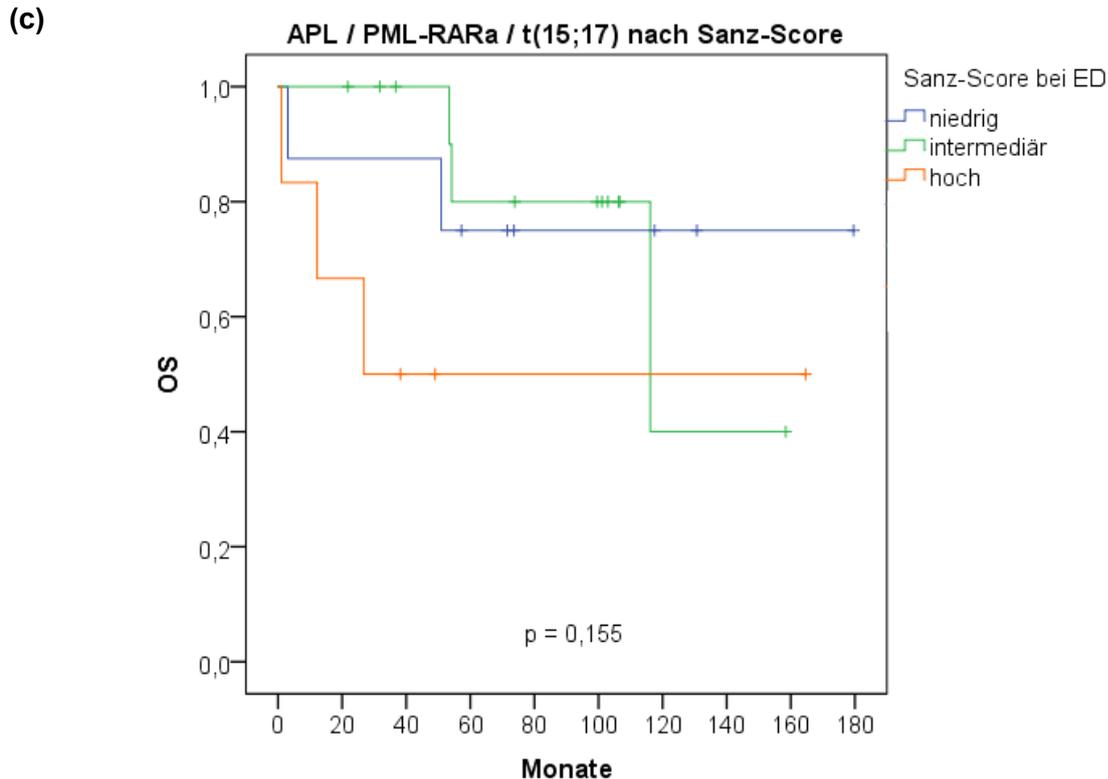


Abbildung 4.13: OS für Patienten mit und ohne APL im Zeitraum 2000 - 2014 unabhängig von der Therapiemodalität; (a) Patienten mit t(15;17) (n = 31) vs. Patienten ohne t(15;17) (n = 755); (b) Patienten mit t(15;17) getrennt nach Alter (< 60 Jahre n = 20; ≥ 60 Jahre n = 11); (c) Patienten mit t(15;17) getrennt nach Sanz-Score (niedrig = 8; intermediär n = 13; hoch n = 6)

e) Überleben für Patienten mit MLL-Rearrangement

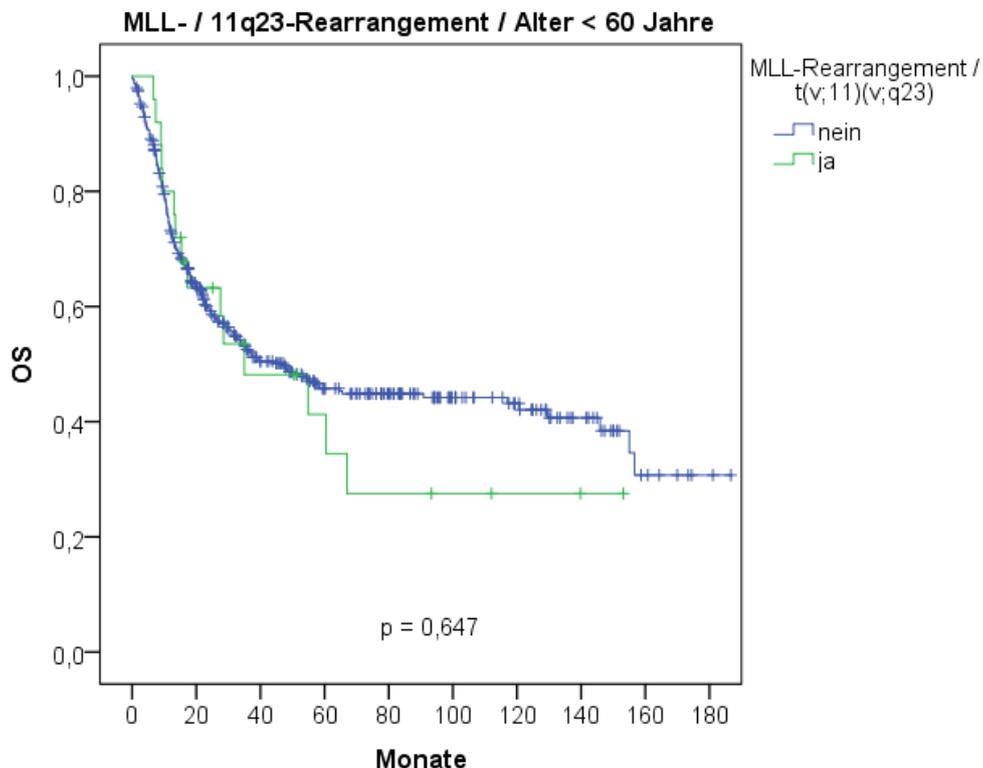
Insgesamt wurde bei 7,4 % aller Patienten, die auf das Vorliegen eines 11q23-Rearrangements getestet wurden und keine BAL / AUL aufwiesen, eine Alteration des MLL-Gens detektiert (n = 54 / 730). Davon lag bei 39 % (n = 21 / 54) der Patienten eine Translokation t(9;11)(p23; q23) bzw. ein MLLT3-MLL-Fusionsgen vor, welches laut ELN mit einer intermediären Prognose assoziiert ist (s. Kap. 3.5.3) und in der folgenden Analyse nicht aufgeführt wird. 61,1 % der Patienten (n = 33 / 54) wiesen andere, mit einer schlechteren Prognose assoziierte MLL-Rearrangements auf (t(v;11)(v;q23)).

Das 5-Jahres-OS für Patienten mit ungünstigen MLL-Alterationen (n = 33 / 763) betrug 28 % (medianes OS 27,6 Monate [95%-KI 11,2 - 43,9 Monate]), allerdings zeigte sich im Vergleich zu Patienten ohne MLL-Rearrangement (n = 730 / 763) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten (medianes OS 22,2 Monate [95%-KI 17,6 - 26,8 Monate]; p = 0,923). Für die Patientengruppe mit ungünstigem MLL-Rearrangement

ließen sich allerdings eine signifikant höhere Rate an Stammzelltransplantationen (82 % vs. 51 %; $p = 0,001$) und ein signifikant niedrigeres mittleres Patientenalter beobachten (49 Jahre vs. 58 Jahre; $p = 0,002$).

Bei der gesonderten Betrachtung intensiv therapierter Patienten mit ungünstigem MLL-Rearrangement ergab sich ein 5-Jahres-OS von 33,5 % für Patienten < 60 Jahre ($n = 25 / 423$). Dennoch zeigte sich keine Signifikanz im Überlebenszeitvergleich mit intensiv therapierten Patienten ohne MLL-Rearrangement ($n = 398 / 423$; $p = 0,647$). Deren 5-Jahres-OS betrug 45,5 % (s. Abb. 4.14 a). Allerdings war in der Subgruppe intensiv therapierter Patienten < 60 Jahre mit MLL-Rearrangement erneut die signifikant höhere Rate an Stammzelltransplantationen (96 % vs. 70 %; $p = 0,005$) zu beobachten. Bei MLL-positiven, intensiv therapierten Patienten ≥ 60 Jahre ($n = 6 / 238$) betrug die maximale Beobachtungsdauer 29,7 Monate bei einem mittleren OS von 5,3 Monaten [95%-KI 3,4-7,2 Monate]. Das Gesamtüberleben dieser Gruppe unterschied sich signifikant von der MLL-negativen Patientengruppe ≥ 60 Jahre ($n = 232 / 238$), deren medianes OS bei 21,3 Monaten [95%-KI 14,6 - 28,0 Monate] lag ($p = 0,006$; s. Abb. 4.14 b).

(a)



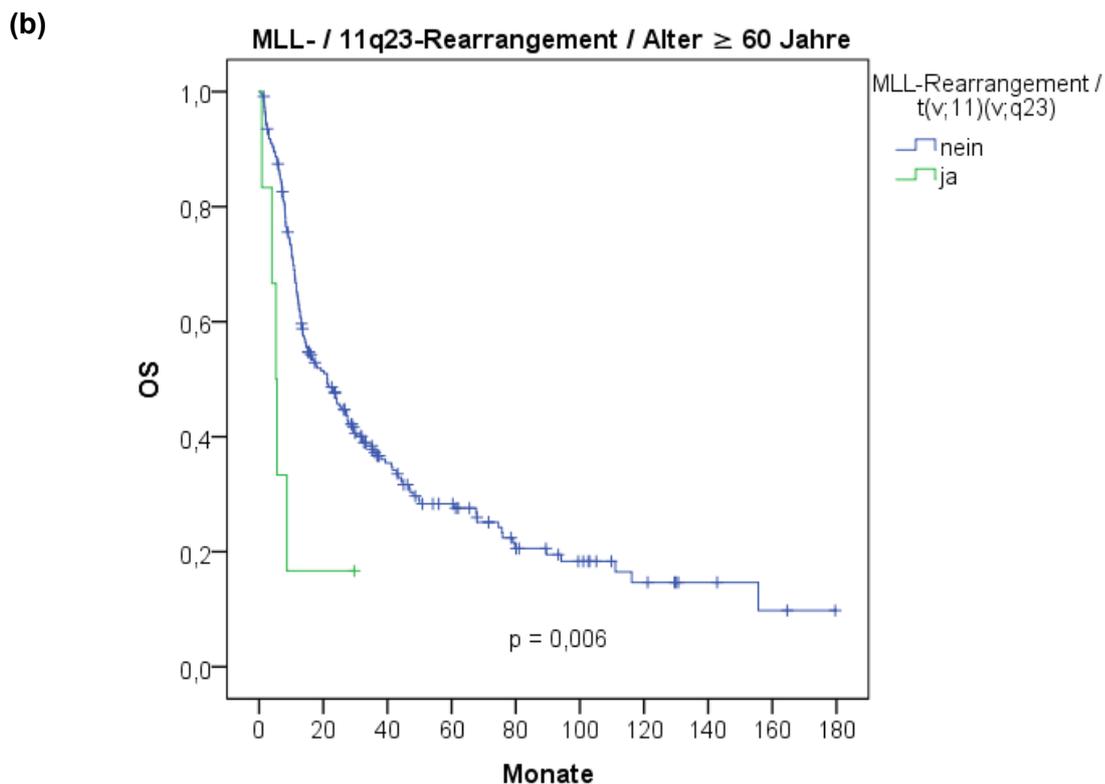


Abbildung 4.14: OS für intensiv therapierte AML-Patienten mit und ohne 11q23-Rearrangement im Zeitraum 2000 - 2014; (a) Alter < 60 Jahre (11q23-positiv n = 25; 11q23-negativ n = 389); (b) Alter \geq 60 Jahre (11q23-positiv n = 6; 11q23-negativ n = 232)

f) Verteilung molekulargenetischer Merkmale bei Patienten mit CN-AML

Bei 42,3 % (n = 349 / 826) aller Patienten mit bekanntem Karyotyp (inklusive BAL- und AUL-Fällen) wurde eine CN-AML festgestellt. Eine molekulargenetische Diagnostik erfolgte bei 67 % (n = 234) dieser Patienten (s. Abb. 4.15). Die FLT3- und NPM1-Mutationen waren insgesamt am besten evaluiert, wobei beide Merkmale im Zeitraum Januar 2000 bis Juni 2007 noch deutlich seltener bestimmt wurden (Bestimmungsraten: 16 % NPM1 und 10,6 % FLT3-ITD), als im Zeitraum Juli 2007 bis Dezember 2014 (Bestimmungsraten: 81,2 % NPM1 und 74,3 % FLT3-ITD). Aufgrund der niedrigen Bestimmungsrate im Zeitintervall Januar 2000 bis Juni 2007 wurde die folgende Überlebensanalyse auf den Zeitraum Juli 2007 bis Dezember 2014 beschränkt. Analog zur zytogenetischen Überlebensanalyse wurden auch hier BAL- und AUL-Fälle nicht eingeschlossen.

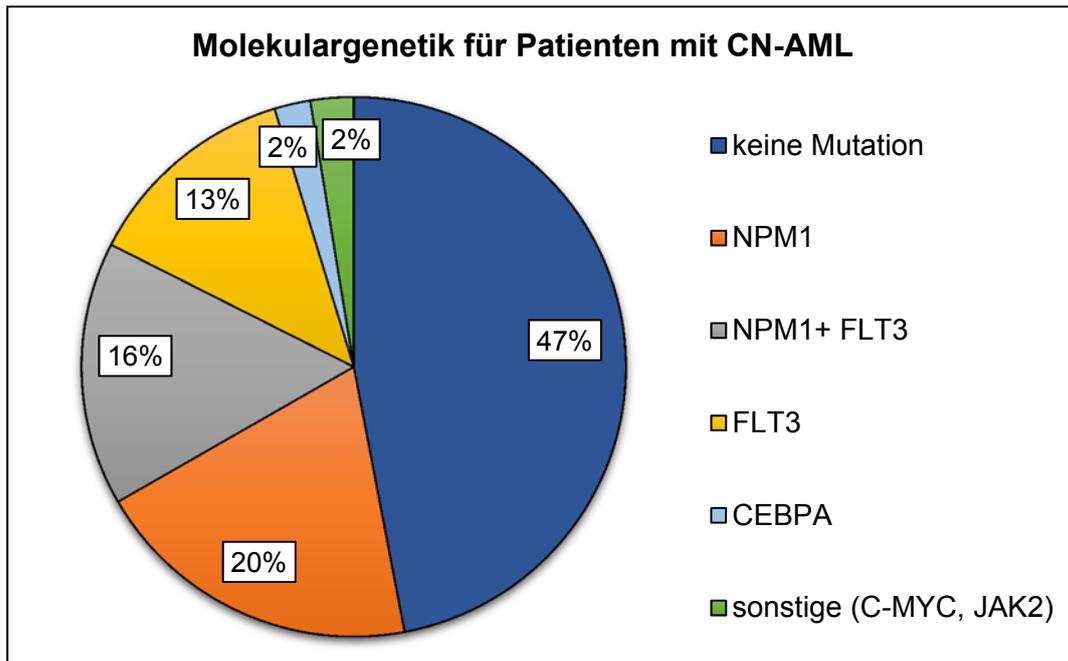
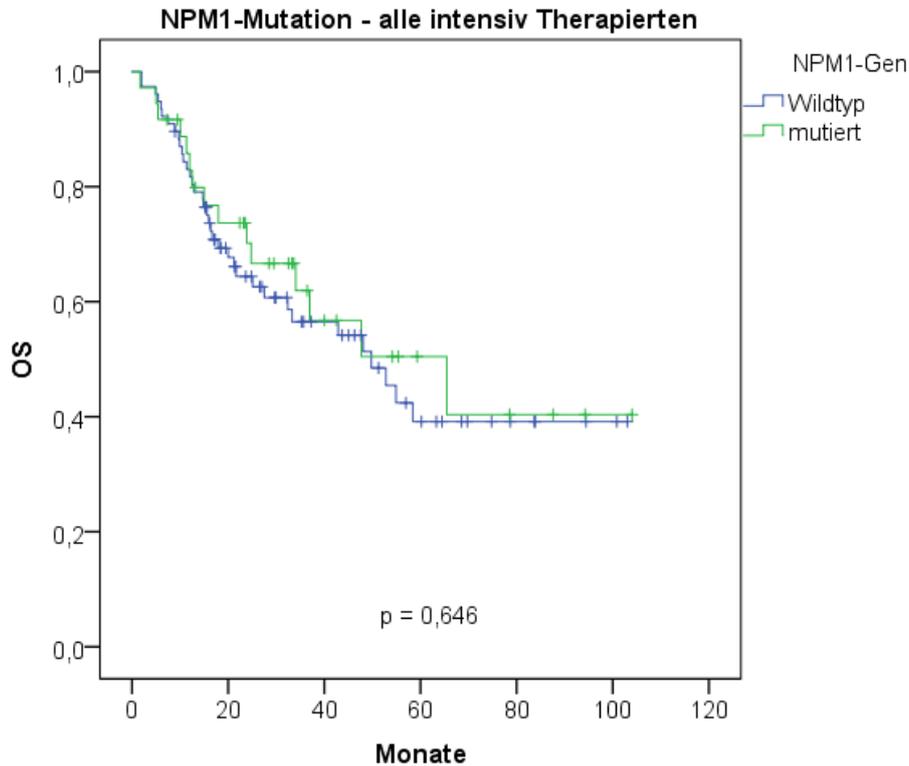


Abbildung 4.15: Molekulargenetik für 349 Patienten mit CN-AML im Zeitraum 2000 - 2014

g) AML mit NPM1-Mutation

Das 5-Jahres-OS betrug bei Patienten mit NPM1-Mutation ohne begleitende FLT3-ITD-Mutation ($n = 39 / 121$) 46 % (medianes OS 47,7 Monate [95%-KI 17,2 - 78,2 Monate]). Patienten ohne NPM1-Mutation ($n = 82 / 121$) hatten ein 5-Jahres-OS von 31 % und ein medianes OS von 42,9 Monaten [95%-KI 24,4 - 61,4 Monate]). Das Überleben beider Gruppen unterschied sich jedoch nicht signifikant ($p = 0,832$). Bei ausschließlich intensiv therapierten Patienten ($n = 113 / 121$) ließen sich ähnliche Ergebnisse beobachten (s. Abb. 4.16 a). Für intensiv therapierte Patienten mit NPM1-Mutation ($n = 36 / 113$) betrug das 5-Jahres-OS dabei 50,5 % (Median 65,5 Monate). Das 5-Jahres-OS intensiv therapierter Patienten ohne NPM1-Mutation ($n = 77 / 113$) betrug 38,5 % (Median 49,8 Monate; $p = 0,646$). Insgesamt ließ sich ein zuweisungsbedingtes Selektionsbias ausmachen. So hatten intensiv therapierte Patienten mit vorliegendem NPM1-Befund und externer Erstdiagnose im Vergleich zu Patienten mit Erstdiagnose am CVK eine signifikant höhere Transplantationsrate (86,5 % vs. 44 %; $p = 0,000$), die mit einem jüngeren medianen Patientenalter (52 Jahre vs. 67 Jahre; $p = 0,021$) und einer geringeren Komorbidität (medianer CCI 0 vs. 1; $p = 0,001$) einherging. Intensiv therapierte Patienten mit Erstdiagnose am CVK und NPM1-Mutation ($n = 25 / 64$) hatten ein 5-Jahres-OS von 61 % (Median 65,5 Monate). Bei Patienten ohne NPM1-Mutation ($n = 39 / 64$) betrug das 5-Jahres-OS hingegen 28 % (Median 48,1 Monate; $p = 0,260$; s. Abb. 4.16 b).

(a)



(b)

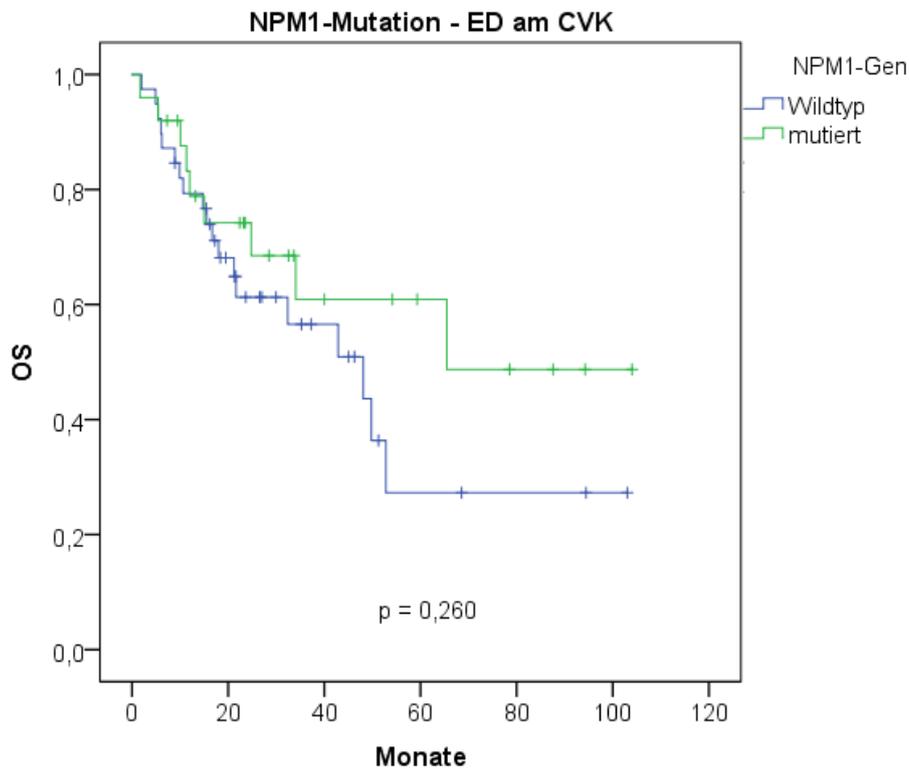


Abbildung 4.16: OS für intensiv therapierte Patienten mit CN-AML und NPM1-Mutation ohne begleitende FLT3-ITD-Mutation vs. intensiv therapierte Patienten mit CN-AML und NPM1-Wildtyp ohne begleitende FLT3-ITD-Mutation im Zeitraum Juli 2007 - Dezember 2014; (a) alle Patienten (NPM1 mutiert $n = 36$; NPM1 Wildtyp $n = 77$); (b) Patienten mit ED am CVK (NPM1 mutiert $n = 25$; NPM1 Wildtyp $n = 39$)

h) AML mit FLT3-ITD-Mutation

Die 5-Jahres-OS-Rate von FLT3-ITD-positiven Patienten mit und ohne NPM1-Begleitmutation (n = 36 / 171) betrug 46 % (medianes OS 21,4 Monate). Bei FLT3-ITD-negativen Patienten (n = 135 / 171) war eine 5-Jahres-OS-Rate von 40 % zu beobachten (medianes OS 47,7 Monate [95%-KI 31,3 - 64,1 Monate]; p = 0,481).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei der isolierten Betrachtung ausschließlich intensiv therapierter Patienten mit vorliegendem FLT3-ITD-Befund (n = 156 / 171). Das 5-Jahres-OS betrug bei FLT3-ITD-positiven intensiv therapierten Patienten 50 % (medianes OS 27,2 Monate; n = 33 / 156), bei FLT3-ITD-negativen intensiv therapierten Patienten 44,5 % (medianes OS 49,8 Monate; n = 123 / 156). Die Überlebenszeit unterschied sich erneut nicht signifikant (p = 0,515; s. Abb. 4.17 a). Allerdings fiel hier analog zu den Ergebnissen der NPM1-Analyse erneut ein zuweisungsbedingtes Selektionsbias im Sinne einer signifikant höheren Transplantationsrate auf (86 % vs. 41 %; p = 0,000).

Aus diesem Grund wurde zusätzlich eine isolierte Betrachtung für Patienten mit ED am CVK (n = 80) durchgeführt (s. Abb. 4.17 b). Bei diesen zeigte sich eine deutliche Signifikanz im Überlebenszeitvergleich (p = 0,004). FLT3-ITD-positive Patienten (n = 11 / 80) hatten dabei ein 5-Jahres-OS von 16 % (medianes OS 9,0 Monate), während FLT3-ITD-negative Patienten (n = 69 / 80) ein 5-Jahres-OS von 44 % (medianes OS 49,8 Monate) aufwiesen.

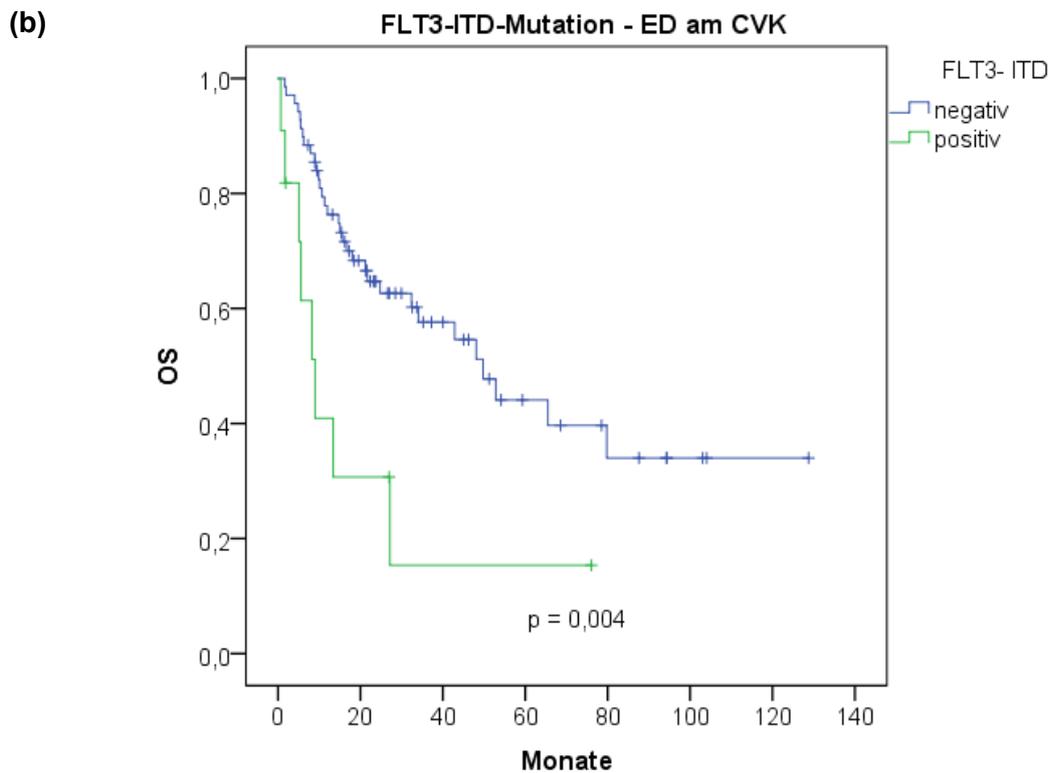
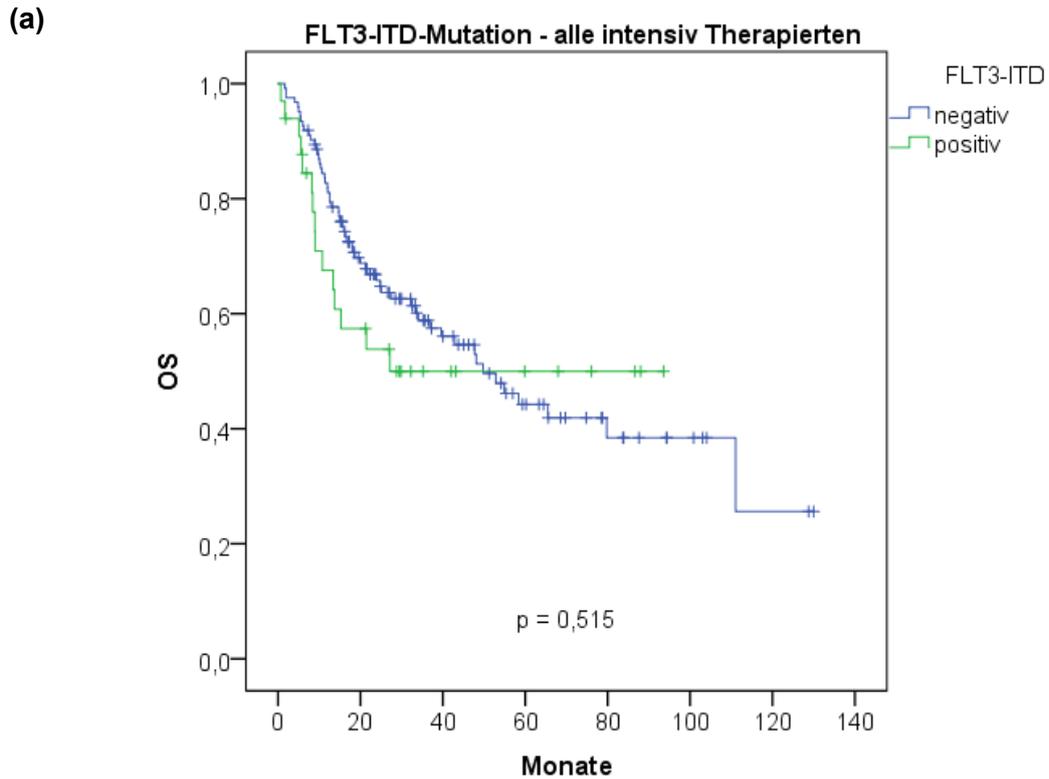


Abbildung 4.17: OS für intensiv therapierte Patienten mit CN-AML und FLT-ITD-Mutation vs. intensiv therapierte Patienten mit CN-AML ohne FLT3-ITD-Mutation im Zeitraum Juli 2007 - Dezember 2014; (a) alle Patienten (FLT3-ITD positiv n = 33; FLT3-ITD negativ n = 123); (b) Patienten mit ED im CVK (FLT3-ITD positiv n = 11; FLT3-ITD negativ n = 69)

4.3 Identifikation weiterer prognostisch relevanter Faktoren

4.3.1 Vorerkrankungen und Laborparameter

In der univariaten Analyse (Kaplan-Meier und Cox-Regression) konnte für folgende Vorerkrankungen und Laborkonstellationen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben beobachtet werden: kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen, Diabetes mellitus Typ II, chronische Niereninsuffizienz, erhöhtes Kreatinin (Frauen > 1 mg / dl; Männer > 1,2 mg / dl), verminderte GFR (< 60 ml / min), erhöhte Gamma-GT (Frauen > 38 U / l; Männer > 55 U / l), erhöhtes Ferritin (> 1000 µg / l). Aufgrund niedriger Fallzahlen konnte keine aussagekräftige Überlebensanalyse für Patienten mit Leberzirrhose (n = 5 / 931) und lymphoproliferativen Vorerkrankungen (maximal 12 Patienten pro Entität) durchgeführt werden.

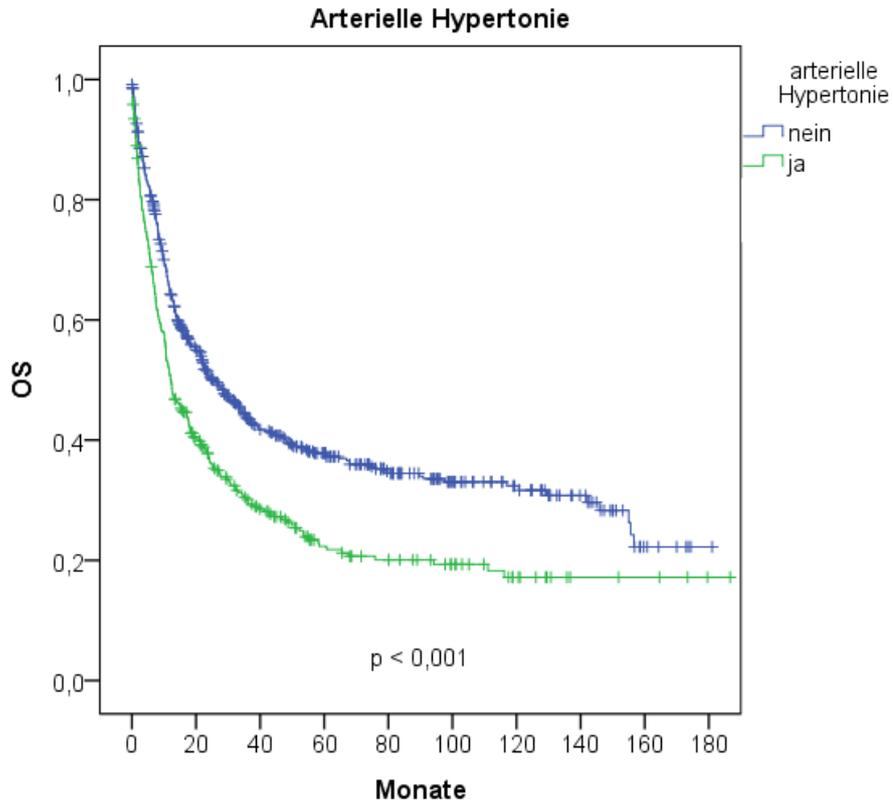
a) Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

337 von 926 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine diagnostisch gesicherte arterielle Hypertonie auf, die medikamentös eingestellt war. Dennoch zeigte sich innerhalb der Patientengruppe mit arterieller Hypertonie ein signifikant schlechteres OS ($p = 0,000$; s. Abb. 4.18 a) als in der Gruppe ohne Hypertonie (n = 589 / 926). Das mediane OS mit Hypertonus betrug 12,2 Monate [95%-KI 9,5 - 14,8 Monate] bei einer 50 % höheren Sterbewahrscheinlichkeit (s. Tab. 4.7). Patienten ohne Hypertonus überlebten im Durchschnitt 25,1 Monate [95%-KI 19,4 - 30,8 Monate].

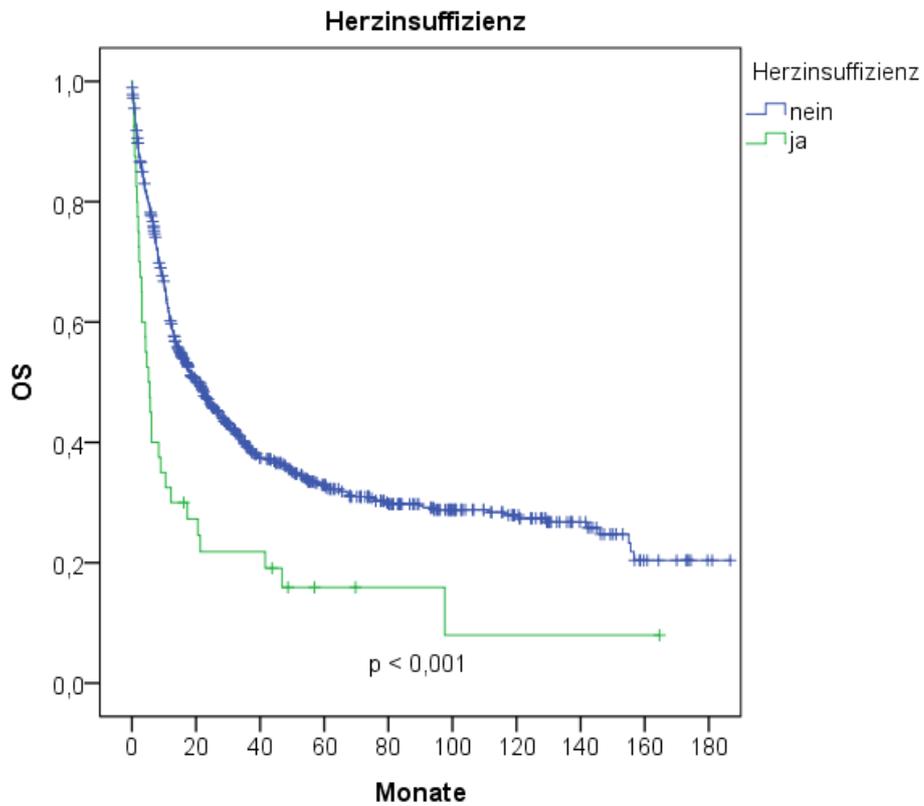
Insgesamt wiesen 40 von 911 Patienten eine diagnostisch gesicherte Herzinsuffizienz auf. Für diese Gruppe zeigte sich im Vergleich zur Gruppe ohne Herzinsuffizienz (n = 871 / 911) ein signifikant schlechteres OS (5,2 Monate [95%-KI 3,0 - 7,4 Monate] vs. 20,8 Monate [95%-KI 16,8 - 24,8 Monate] $p = 0,000$; s. Abb. 4.18 b) mit einer verdoppelten Sterbewahrscheinlichkeit (s. Tab. 4.7).

Bei 79 von 922 Patienten war eine koronare Herzerkrankung bekannt. Im Vergleich zu Patienten ohne koronare Herzerkrankung (n = 843 / 922) wiesen diese ein signifikant schlechteres OS (6,7 Monate [95%-KI 3,8 - 9,5 Monate] vs. 22,1 Monate [95%-KI 18,1 - 26,0 Monate]; $p = 0,000$; s. Abb. 4.18 c) mit einer mehr als doppelt so hohen Sterbewahrscheinlichkeit auf (s. Tab. 4.7). Das mediane Alter der Patienten mit KHK betrug 67 Jahre und unterschied sich damit signifikant zur Patientengruppe ohne KHK, deren mittleres Alter bei 57 Jahren lag ($p = 0,000$).

(a)



(b)



(c)

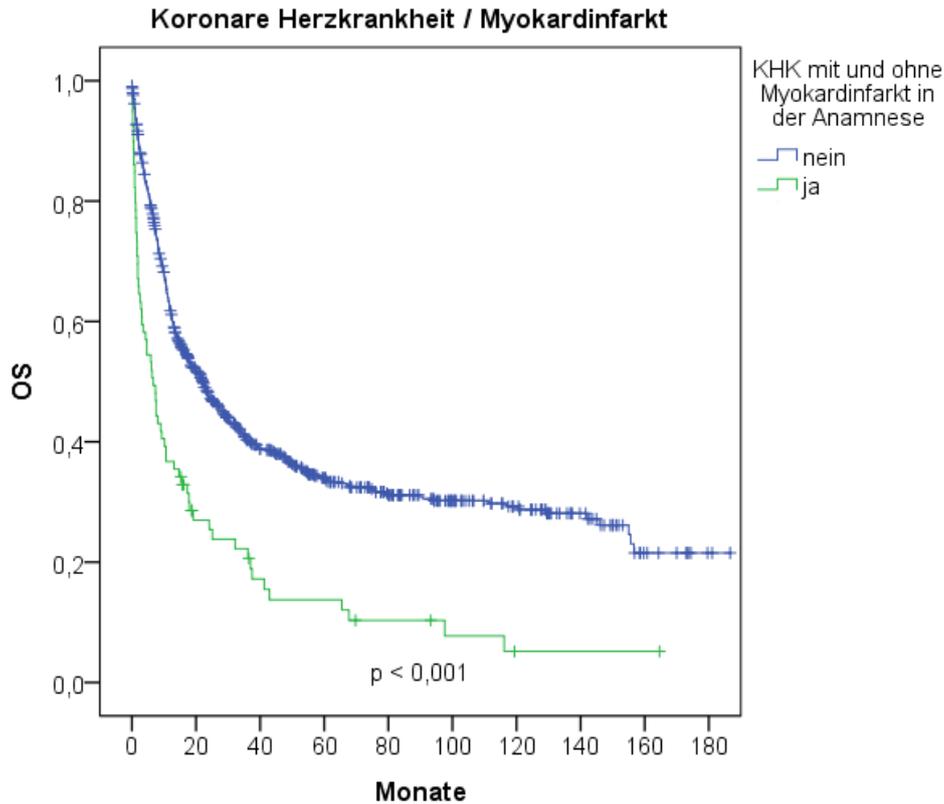


Abbildung 4.18: OS für Patienten mit AML und kardiovaskulären Vorerkrankungen vs. Patienten mit AML ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen 2000 - 2014; (a) arterielle Hypertonie (ja n = 337; nein n = 589); (b) Herzinsuffizienz (ja n = 40; nein n = 871); (c) Koronare Herzkrankheit (ja n = 79; nein n = 843)

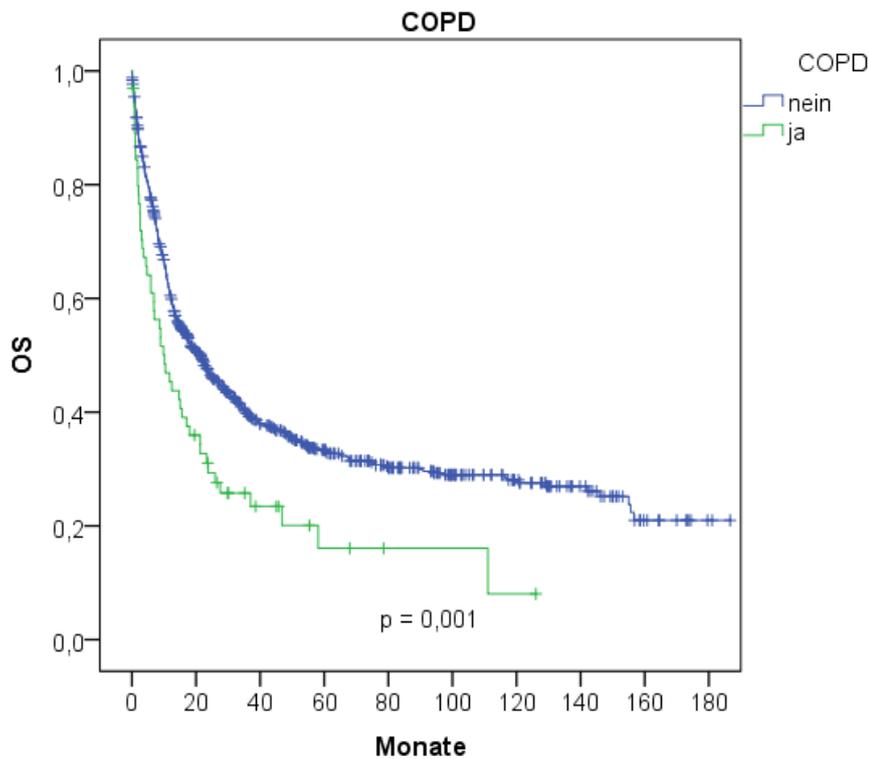
b) Pulmonale Vorerkrankungen

Insgesamt lagen für 923 Patienten Angaben bezüglich einer COPD vor. Das mediane OS der Patientengruppe mit vordiagnostizierter COPD (n = 65 / 923) betrug 10,2 Monate [95%-KI 4,8 - 15,5 Monate]. Patienten ohne COPD (n = 858 / 923) überlebten im Durchschnitt 21,42 Monate [95%-KI 17,3 - 25,5 Monate]. Das OS beider Gruppen unterschied sich signifikant ($p = 0,000$; s. Abb. 4.19 a). Patienten mit COPD hatten eine 60 % höhere Sterbewahrscheinlichkeit als Patienten ohne COPD (s. Tab. 4.7).

Für 735 Patienten lag ein Röntgen-Thorax Befund bei Erstdiagnose vor. Dieser ergab bei 103 Patienten pulmonale Infiltrate. Bei dieser Patientengruppe konnte im Vergleich zur Gruppe ohne pulmonale Infiltrate (n = 632 / 735) ein signifikant schlechteres OS beobachtet werden ($p = 0,000$; s. Abb. 4.19 b). Das mediane OS der Patientengruppe ohne pulmonale Infiltrate betrug 21,4 Monate [95%-KI 16,5 - 26,3 Monate]. Im Gegensatz dazu überlebten Patienten mit pulmonalen Infiltraten bei Erstdiagnose durchschnittlich

6,7 Monate [95%-KI 4,1 - 9,2 Monate] und wiesen ein um 116 % erhöhtes Sterberisiko auf (s. Tab. 4.7).

(a)



(b)

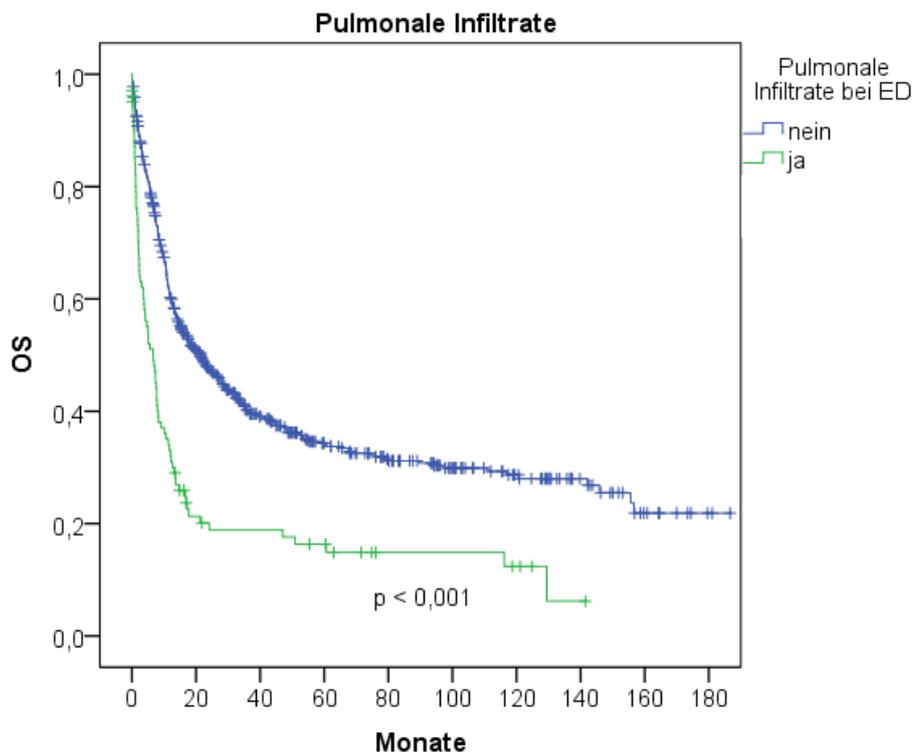


Abbildung 4.19: OS für Patienten mit AML und pulmonalen Vorerkrankungen vs. Patienten mit AML ohne pulmonale Vorerkrankungen im Zeitraum 2000 - 2014; (a) COPD (ja n = 65; nein n = 858); (b) pulmonale Infiltrate bei Erstdiagnose (ja n = 103; nein n = 632)

c) Diabetes mellitus

Insgesamt waren bei Erstdiagnose 103 von 926 Patienten an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Das mediane OS dieser Patientengruppe lag bei 10,5 Monaten [95%-KI 7,4 - 13,5 Monate] und war im Vergleich zur Patientengruppe ohne Diabetes mellitus Typ II (n = 823 / 926) signifikant vermindert (22,2 Monate [95%-KI 18,1 - 26,3 Monate]; $p = 0,000$; s. Abb. 4.20). Patienten mit Diabetes mellitus Typ II bei Erstdiagnose hatten eine auf das 1,8-Fache erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten ohne diese Erkrankung (s. Tab. 4.7).

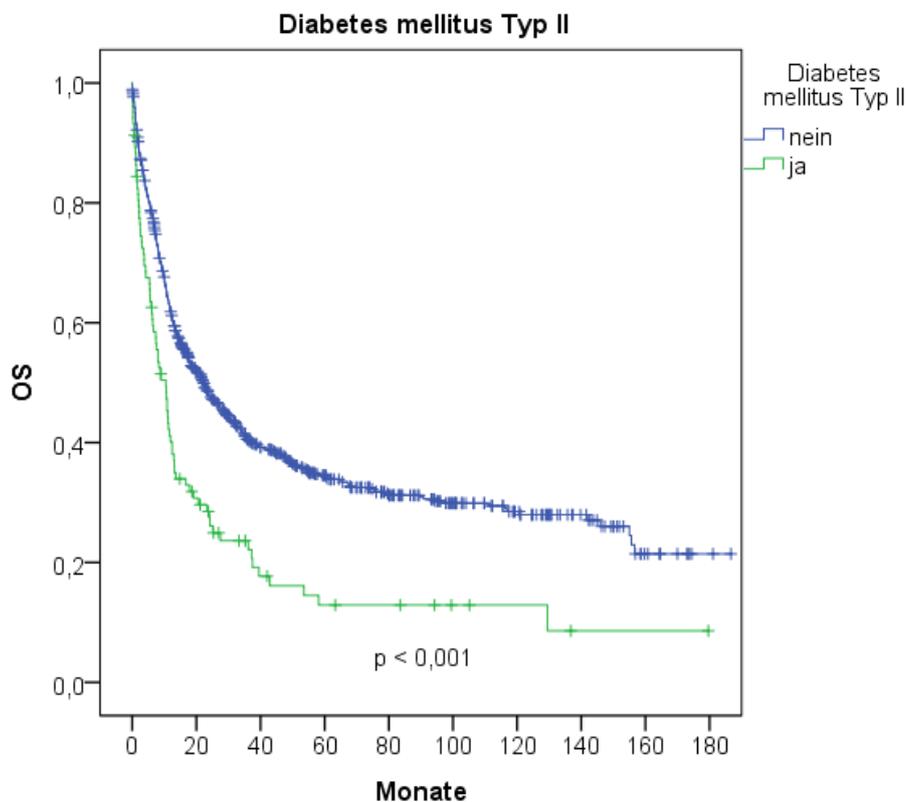


Abbildung 4.20: OS für Patienten mit AML und Diabetes mellitus Typ II (n = 103) vs. Patienten mit AML ohne Diabetes mellitus Typ II (n = 823) im Zeitraum 2000 - 2014

d) Gamma-GT

Bei 680 Patienten wurde die GGT bestimmt. Der Median lag insgesamt bei 36 U / l [25. Perzentil: 21 U / l; 75. Perzentil: 74 U / l]. 274 Patienten wiesen eine erhöhte GGT auf (Frauen > 38 U / l; Männer > 55 U / l). Das mediane OS dieser Gruppe betrug 10,7 Monate [95%-KI 8,0 - 13,4 Monate] und unterschied sich signifikant ($p = 0,004$) vom OS unter normaler GGT (n = 406 / 680; 17,3 Monate [95%-KI 12,8 - 21,8 Monate]). Die

Sterbewahrscheinlichkeit für Patienten mit erhöhter GGT war in der univariaten Cox-Regression auf das 1,3-Fache erhöht (s. Tab. 4.7).

e) Chronische Niereninsuffizienz, Kreatinin, GFR

Bei 56 von 927 Patienten war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine vordiagnostizierte chronische Niereninsuffizienz bekannt. Von diesen wurden 41 % intensiv therapiert (n = 23 / 56). Verglichen dazu erhielten 86 % der Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz eine intensive Chemotherapie (n = 744 / 927), sodass sich die Raten intensiv Therapierter signifikant voneinander unterschieden (p = 0,000). Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wiesen im Vergleich zur Gruppe ohne chronische Niereninsuffizienz (n = 871 / 927) ein signifikant schlechteres medianes OS (3,9 Monate [95-%-KI 0,8 - 7,1 Monate] vs. 21,6 Monate [95-%-KI 17,6 - 25,6 Monate]; p = 0,000; s. Abb. 4.21 a) und eine verdoppelte Sterbewahrscheinlichkeit auf (s. Tab. 4.7).

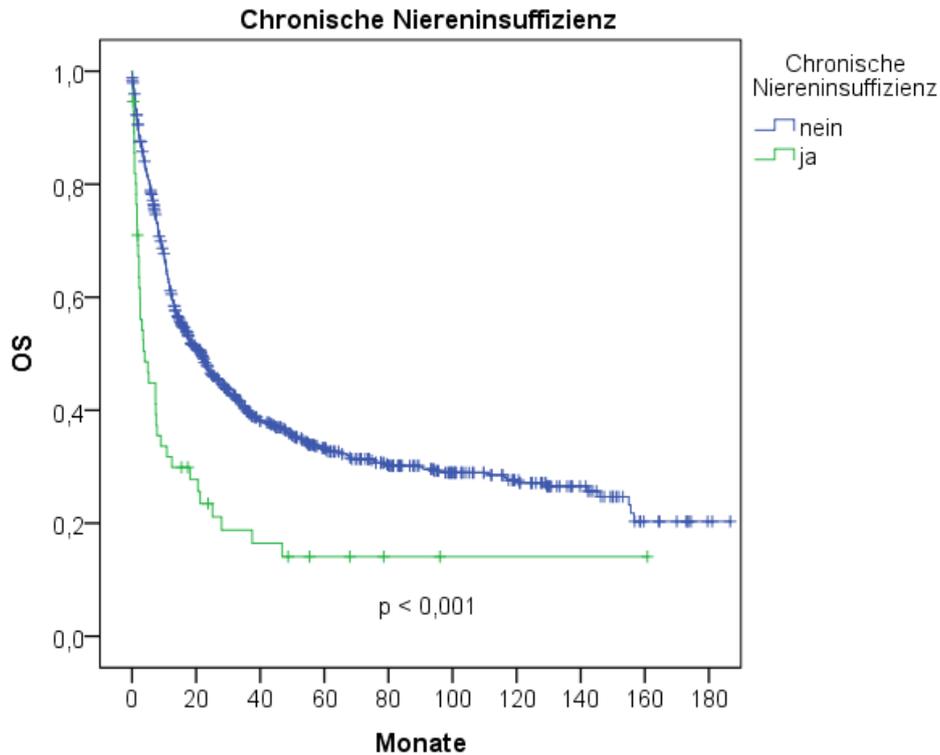
Bei 719 Patienten wurden außerdem das Serumkreatinin und die GFR bestimmt. Das mediane Kreatinin aller Patienten betrug 0,9 mg / dl [25. Perzentil: 0,73 mg / dl; 75. Perzentil: 1,12 mg / dl]. Ein erhöhtes Kreatinin (Frauen > 1,0 mg / dl; Männer > 1,2 mg / dl) lag bei 170 der bestimmten Patienten vor. Für die restlichen 549 Patienten lag das Kreatinin im Normbereich. Patienten mit erhöhtem Kreatinin bei Erstdiagnose überlebten durchschnittlich 5,0 Monate [95-%-KI 2,6 - 7,3 Monate], Patienten mit normalen Kreatininwerten durchschnittlich 18,0 Monate [95-%-KI 13,8 - 22,2 Monate] (p = 0,000).

Die mediane GFR lag bei 84 ml / min [25. Perzentil: 64 ml / min; 75. Perzentil 103 ml / min]. Die Überlebenszeit der einzelnen Subgruppen sank dabei proportional zur Verminderung der GFR (s. Abb. 4.21 b). Es zeigten sich folgende mediane Überlebenszeiten:

- GFR \geq 90 ml / min (n = 284 / 719): 21,3 Monate [95-%-KI 14,7- 27,9 Monate],
- GFR 89 - 60 ml / min (n = 291 / 719): 17,1 Monate [95-%-KI 11,8 - 22,4 Monate],
- GFR 59 - 30 ml / min (n = 111 / 719): 7,03 Monate [95-%-KI 4,1 – 9,9 Monate],
- GFR von 29 - 15 ml / min (n = 21 / 719): 1,6 Monate [95-%-KI 0,2 - 3,0 Monate],
- GFR < 15 ml / min (n = 12 / 719): 1,1 Monate [95-%-KI 0,4 - 1,7 Monate].

Die Sterbewahrscheinlichkeit erhöhte sich bei einer GFR von weniger als 30 ml / min um mehr als das Dreifache (s. Tab. 4.7).

(a)



(b)

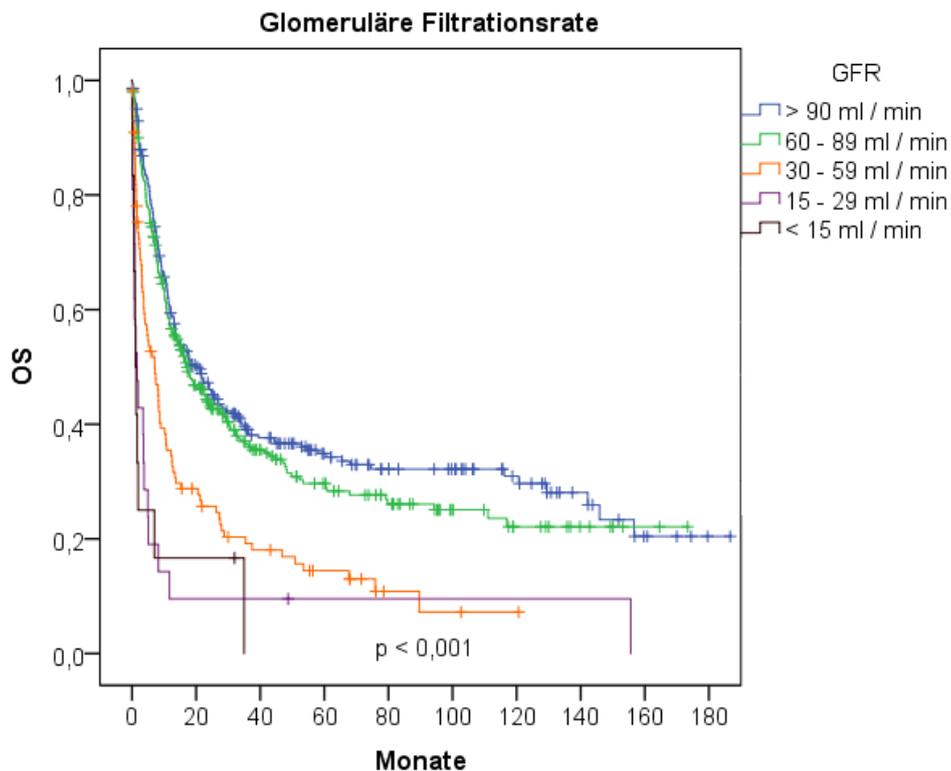


Abbildung 4.21: OS für Patienten mit AML mit und ohne chronische Niereninsuffizienz vs. Patienten mit AML ohne Niereninsuffizienz im Zeitraum 2000 - 2014; (a) vordiagnostizierte chronische Niereninsuffizienz (ja $n = 56$; nein $n = 744$); (b) Stratifizierung nach GFR (≥ 90 ml / min $n = 284$; ≥ 60 ml / min $n = 291$; ≥ 30 ml / min $n = 111$; ≥ 15 ml / min $n = 21$; < 15 ml / min $n = 12$)

f) Ferritin

Insgesamt wurden bei 207 Patienten Serumferritinwerte im Rahmen Erstdiagnose bestimmt. Das mediane Serumferritin betrug dabei $750 \mu\text{g} / \text{l}$ [25. Perzentil: $447 \mu\text{g} / \text{l}$; 75. Perzentil $1391 \mu\text{g} / \text{l}$]. 123 Patienten wiesen Ferritinwerte $\leq 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ auf. Das mediane OS dieser Gruppe betrug 17,0 Monate [95%-KI 10,8 - 23,2 Monate]. 41 % aller bestimmten Patienten ($n = 84 / 207$) hatten stark erhöhte Ferritinwerte ($> 1000 \mu\text{g} / \text{l}$). Das mediane OS der Patienten mit Ferritinwerten $> 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ betrug 9,5 Monate [95%-KI 5,9 – 13,1 Monate] und unterschied sich signifikant von dem medianen OS der Gruppe mit Ferritinwerten $\leq 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ ($p = 0,006$; s. Abb. 4.22). In der univariaten Cox-Regression war für Patienten mit Ferritinwerten $> 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ eine um 60 % erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zur Patientengruppe mit Ferritinwerten $\leq 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ zu beobachten (s. Tab. 4.7).

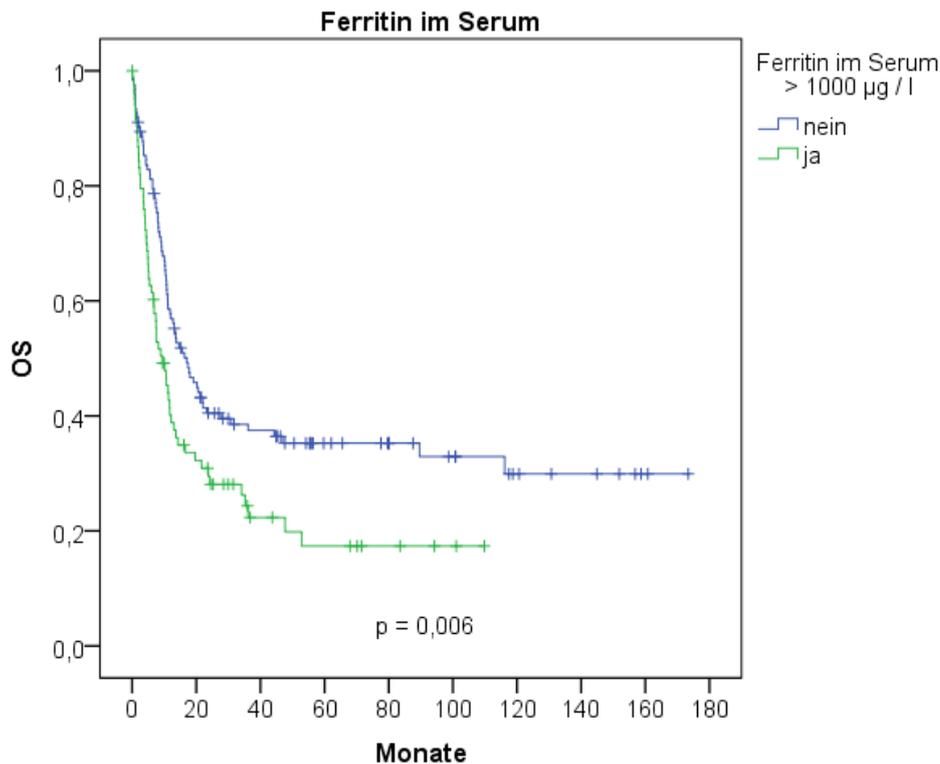


Abbildung 4.22: OS für Patienten mit AML und Serumferritin $> 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ bei ED ($n = 84$) vs. Patienten mit AML und Serumferritin $\leq 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ bei ED ($n = 123$) im Zeitraum 2000 - 2014

Tabelle 4.7: Ergebnisse der Cox-Regression für das Überleben (OS) am CVK therapierter AML-Patienten getrennt nach klinischen Parametern (Zeitraum 2000 - 2014)

Vergleich Merkmalsträger vs. Patienten ohne Merkmal / Patienten mit Normalwerten	HR univariat	95%-KI	p (Cox-Regression)
arterielle Hypertonie	1,507	1,281 - 1,772	p = 0,000
Herzinsuffizienz	2,019	1,427 - 2,856	p = 0,000
KHK	2,139	1,664 - 2,750	p = 0,000
COPD	1,626	1,219 - 2,167	p = 0,001
Pulmonale Infiltrate	2,157	1,704 - 2,730	p = 0,000
Diabetes mellitus Typ II	1,814	1,438 - 2,289	p = 0,000
chronische Niereninsuffizienz	2,174	1,604 - 2,948	p = 0,000
Kreatinin > 1,0 (w) / > 1,2 mg / dl (m)	2,070	1,702 - 2,517	p = 0,000
GFR 60 - 89 ml / min	1,121	0,915 - 1,373	p = 0,271
GFR 30 - 59 ml / min	2,060	1,601 - 2,652	p = 0,000
GFR 15 - 29 ml / min	4,082	2,565 - 6,498	p = 0,000
GFR < 15 ml / min	4,324	2,347 - 7,965	p = 0,000
GGT > 38 (w) / > 55 U / l (m)	1,316	1,096 - 1,581	p = 0,003
Serumferritin > 1000 µg / l	1,594	1,141 - 2,228	p = 0,006

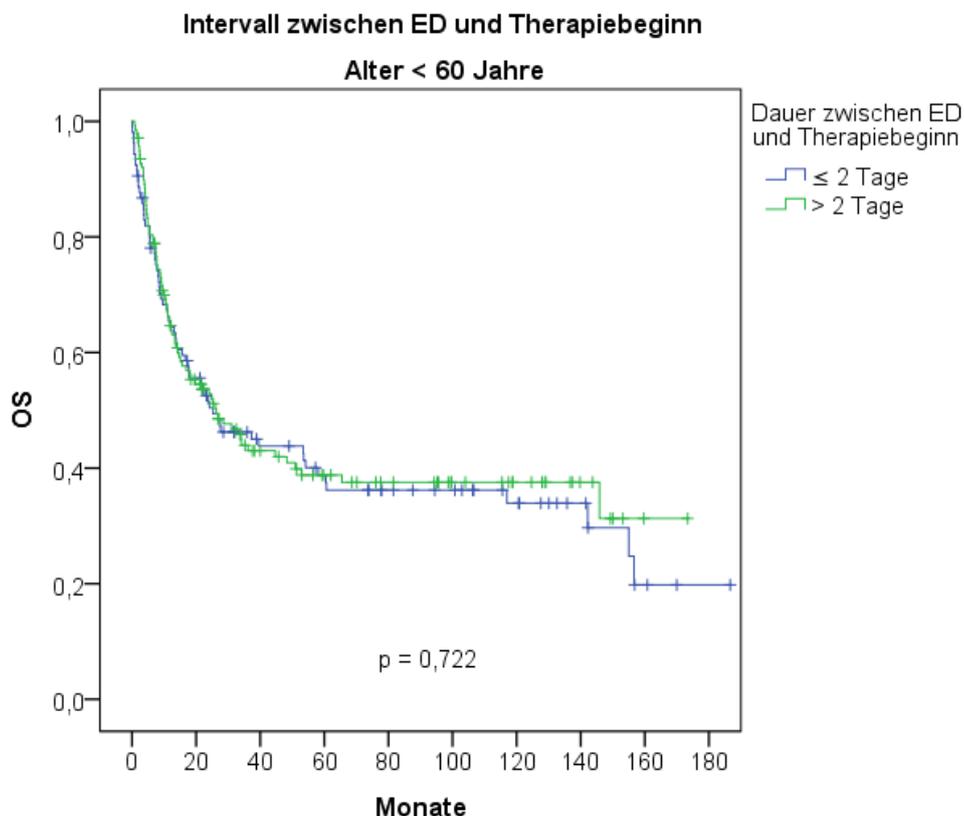
4.3.2 Intervall zwischen Erstdiagnose und Beginn der intensiven Chemotherapie

56 % aller Patienten mit verabreichter erster Induktionstherapie wurden im CVK erstdiagnostiziert (n = 423 / 758). Das Intervall zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn betrug für diese Patienten im Mittel 3 Tage [25. Perzentil: 24 Stunden; 75. Perzentil: 7 Tage]. Ab einem Intervall von 4 Tagen ließ sich in der uni- und multivariaten Analyse ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der früher therapierten Patientengruppe nachweisen (p = 0,001; HR multivariat s. Tab. 4.8). Die Sterbewahrscheinlichkeit war dabei für Patienten mit einem Intervall von > 4 Tagen um 50 % erhöht (HR univariat = 1,505 [95%-KI 1,188 - 1,906]). Patienten mit einem Intervall von ≤ 4 Tagen (n = 264 / 423) hatten ein 5-Jahres-OS von 36,5 % (medianes OS 24,8

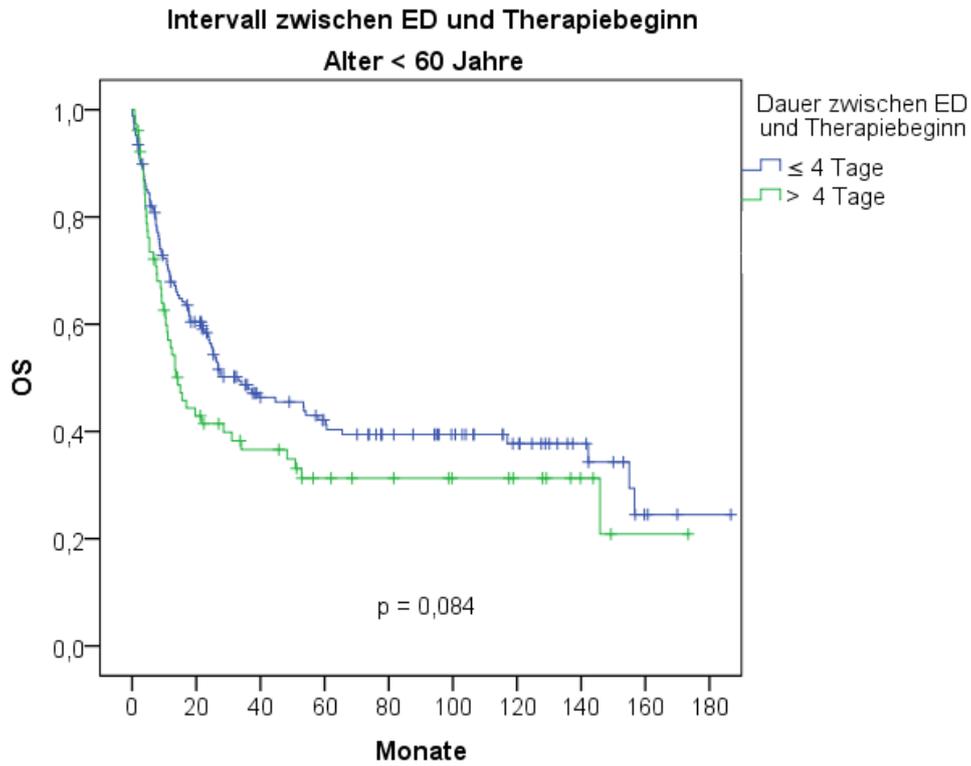
Monate [95%-KI 18,2 - 31,3 Monate]). Bei Patienten mit einem Intervall von > 4 Tagen (n = 156 / 423) lag das 5-Jahres-OS bei 21 % (medianes OS 12,5 Monate [95%-KI 10,0 - 14,9 Monate]). Der Überlebenszeitvergleich zwischen einem Intervall von beispielsweise 2 Tagen und einem Zeitraum von 4 Tagen wurde in Abbildung 4.23 für Patienten < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre dargestellt.

Innerhalb der Altersgruppen ließ sich der signifikante Überlebensunterschied für die Intervalle ≤ 4 Tage vs. > 4 Tage nur für die Patientengruppe ≥ 60 Jahre reproduzieren (p = 0,016, s. Abb. 4.23 d). Hier betrug das 5-Jahres-OS bei Patienten mit einem Intervall von ≤ 4 Tagen (n = 96 / 178) 38 % und bei Patienten mit einem Intervall von > 4 Tagen (n = 82 / 178) 21,5 % (medianes OS 16,4 Monate [95%-KI 9,4 - 23,3] vs. 11,3 Monate [95%-KI 8,7 - 13,9]). Ein ähnliches Verhältnis spiegelte sich auch bei < 60-jährigen Patienten wider (medianes OS 33,1 Monate [95%-KI 11,6 - 54,5] vs. 14,3 Monate [95%-KI 9,3 - 19,2]), allerdings konnte hier keine Signifikanz beobachtet werden (p = 0,084, s. Abb. 4.23 b).

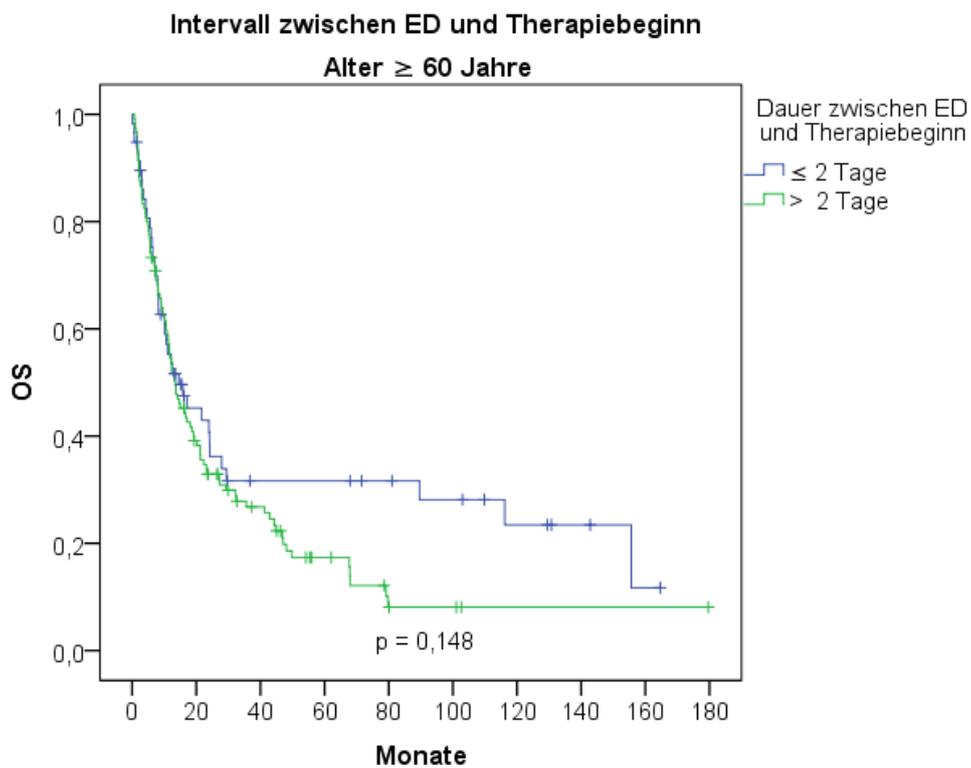
(a)



(b)



(c)



(d)

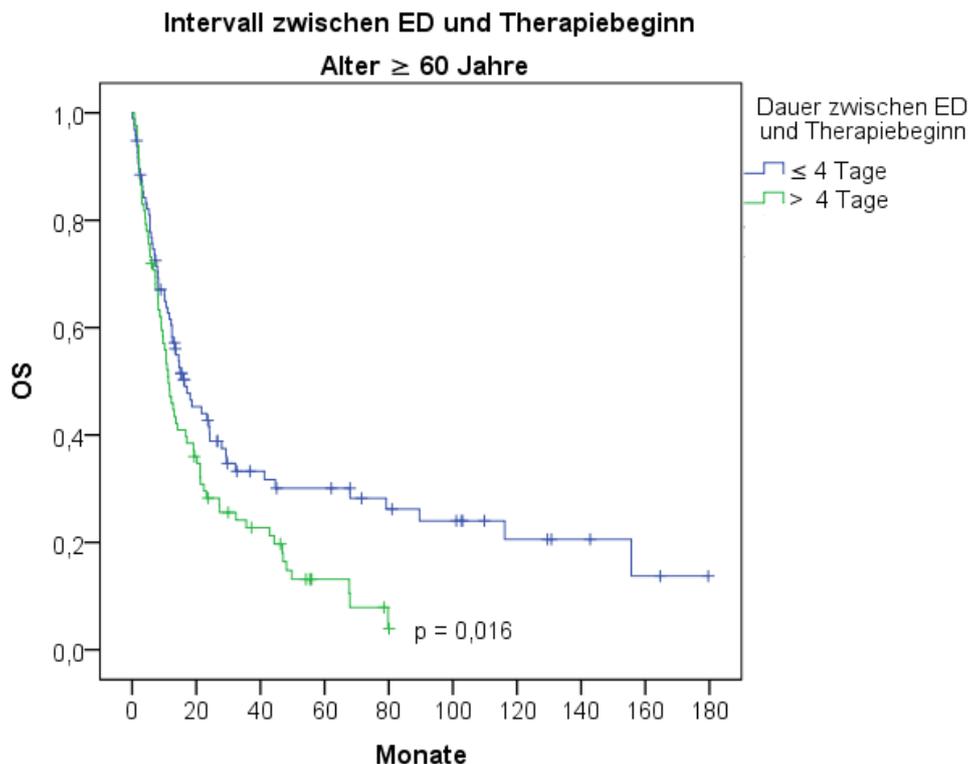


Abbildung 4.23: OS in Abhängigkeit der Dauer zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn für intensiv therapierte AML-Patienten mit Erstdiagnose am CVK im Zeitraum 2000 - 2014; (a) Alter < 60 Jahre Intervall \leq 2 Tage (n = 106) vs. > 2 Tage (n = 139); (b) Alter < 60 Jahre, Intervall \leq 4 Tage (n = 168) vs. > 4 Tage (n = 77); (c) Alter \geq 60 Jahre Intervall \leq 2 Tage (n = 58) vs. > 2 Tage (n = 120); (d) Alter \geq 60 Jahre Intervall \leq 4 Tage (n = 96) vs. > 4 Tage (n = 82)

4.3.3 Multivariate Analyse der Risikofaktoren

In der multivariaten Analyse wurde der prognostische Einfluss aller Faktoren aus Punkt 4.3.1 und 4.3.2 im Zusammenhang mit bereits bekannten Risikofaktoren analysiert. Zu den Faktoren mit signifikantem Ergebnis in der univariaten Analyse zählten kardiovaskuläre Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, KHK, Herzinsuffizienz), pulmonale Vorerkrankungen (COPD, Infiltrate), chronische Niereninsuffizienz (mit erhöhten Kreatininwerten und verminderter GFR); Diabetes mellitus Typ II, erhöhte Gamma-GT-Werte (Frauen > 38 U / l, Männer > 55 U / l), stark erhöhte Serumferritinwerte (> 1000 μ g / l) sowie ein Intervall zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn von > 4 Tagen. Alle Parameter, bei denen sich auch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss zeigte, können der Tabelle 4.8 entnommen werden.

Die einzelnen Vorerkrankungen wurden im Zusammenhang mit den folgenden Einflussfaktoren betrachtet: Alter (< 60 Jahre vs. \geq 60 Jahre), Risikogruppe (APL oder favorable vs. intermediate oder adverse), ECOG-Status (ECOG = 0 vs. ECOG > 0), Therapiemodalität (intensiv vs. palliativ oder „best supportive care“) und allogene Stammzelltransplantation (erhalten vs. nicht erhalten), Hyperleukozytose (Leukozyten im peripheren Blutbild \leq 100 / nl vs. Leukozyten > 100 / nl). Bei der multivariaten Analyse des Faktors „Ferritin > 1000 $\mu\text{g} / \text{l}$ bei ED“ wurden zusätzlich folgende bekannte Risikofaktoren einbezogen: Charlson-Score mit mindestens einer schweren oder zwei weniger schweren Begleiterkrankung (CCI \leq 1 vs. CCI > 1), Hepatotoxizität unter Therapie, Sepsis bei Erstdiagnose oder während der ersten Induktion. Die multivariate Cox-Regressionsanalyse des Faktors „Intervall zwischen Erstdiagnose“ und Therapiebeginn wurde ausschließlich für das intensiv therapierte, am CVK erstdiagnostizierte Patientenkollektiv durchgeführt. Dabei erfolgten die Analyse des Gesamtkollektivs sowie eine separate Auswertung für die Altersgruppen < 60 Jahre und \geq 60 Jahre. Das Intervall zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn wurde multivariat ebenfalls mit den folgenden Faktoren in einen Zusammenhang gesetzt: ECOG-Status, Charlson-Score, Risikogruppe, Stammzelltransplantation, Hyperleukozytose.

Tabelle 4.8: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für das Überleben (OS) am CVK therapierter AML-Patienten getrennt nach klinischen Parametern (Zeitraum 2000 - 2014); bekannte Prognosefaktoren mit multivariater Signifikanz (Alter, ungünstige Risikogruppe, Therapiemodalität, allogene Stammzelltransplantation, ECOG-Score und Charlson-Score) wurden nicht zusätzlich aufgeführt.

Parameter bei Erstdiagnose	HR multivariat	95-%-KI	p (Cox- Regression)
Pulmonale Infiltrate	1,691	1,275 - 2,242	p = 0,000
Serumferritin > 1000 $\mu\text{g} / \text{l}$	1,860	1,252 - 2,765	p = 0,002
Intervall ED - Therapiebeginn > 4 d (ED am CVK und intensiv therapiert)	1,533	1,041 - 2,256	p = 0,030
Intervall ED - Therapiebeginn > 4 d; Alter \geq 60 Jahre (ED am CVK und intensiv therapiert)	1,331	1,021 – 1,734	p = 0,034

5. Diskussion

Die AML ist die häufigste Leukämieform des Erwachsenenalters. Die Besonderheit der AML liegt in ihrem heterogenen Verlauf, der maßgeblich von patienten- und krankheitsbezogenen Prognosefaktoren bestimmt wird. In den letzten Jahren konnten große Fortschritte bei der Aufklärung der molekularen Pathogenese der AML erzielt werden, aus deren Erkenntnissen auch neue, individualisierte Therapiekonzepte entwickelt wurden („Targeted Therapy“). Dennoch sind sowohl die Pathogenese als auch der Verlauf der AML bis heute nicht vollständig geklärt, sodass sich sowohl Diagnostik als auch therapeutische Konzepte im Wandel befinden. Dieser Aspekt wurde auch aktuell im Rahmen der erneuten Revision der WHO-Klassifikation bekräftigt [52].

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit bestand in der Bestimmung des Langzeitüberlebens für alle AML-Patienten, die im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis zum 31. Dezember 2014 erstdiagnostiziert und in der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie am Campus Virchow-Klinikum therapiert wurden. Dabei erfolgten einerseits die Evaluation des Gesamtkollektivs und andererseits eine differenzierte Betrachtung einzelner prognostischer Subgruppen sowie eine Interpretation der Ergebnisse im Kontext der internationalen Literatur.

5.1 Gesamtüberleben

Aktuelle Daten des US-amerikanischen Krebsregisters (SEER-Programm des National Cancer Institute) zeigen ein 5-Jahres-Überleben von 24,0 - 26,8 % für AML-Patienten im Zeitraum 2000 - 2012 [95]. Das 5-Jahres-Überleben des am CVK therapierten Patientenkollektivs (931 Patienten) betrug 32,5 % und lag damit etwas über den vom National Cancer Institute veröffentlichten Ergebnissen. Insgesamt war nach der 5-Jahres-Grenze eine Plateaubildung des Gesamtüberlebens zu beobachten (s. Abb. 4.3). Das 10-Jahres-Überleben aller AML Patienten betrug 27 %, das 15-Jahres-Überleben 20 %. Diese Überlebensdaten liegen erneut etwas über dem international publizierten Durchschnitt (10-Jahres-Überleben circa 10 - 17 %) [121, 122].

Wie bereits aus der Literatur bekannt, war auch in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit ein etwas höherer Anteil an männlichen Patienten zu beobachten (53 % Männer und

47 % Frauen). Das mediane Patientenalter lag in dieser Arbeit allerdings bei 58 Jahren, wobei im Vergleich der Zeitintervalle ein Trend hin zu einem steigenden Patientenalter beobachtet werden konnte. Verglichen mit dem durchschnittlichen Patientenalter bereits publizierter Daten (65 - 67 Jahre) zeigte sich dennoch ein deutlicher Altersunterschied in dem am CVK therapierten Patientenkollektiv [6, 95]. Dieser ist vermutlich durch die Zuweisung durchschnittlich jüngerer AML-Patienten an das universitäre Zentrum mit Möglichkeit zur allogenen Stammzelltransplantation bedingt und hat sich möglicherweise auf die vergleichsweise hohe CR / CRi-Rate (91 %) innerhalb der intensiv therapierten Patientengruppe ausgewirkt. In der Literatur werden für intensiv therapierte AML-Patienten CR-Raten zwischen 60 % und 80 % genannt, wobei eine CR definitionsgemäß eine Regeneration des peripheren Blutbildes einschließt [53, 71, 80, 123, 124]. In der vorliegenden Arbeit wurden aufgrund der bei extern erstdiagnostizierten Patienten häufig fehlenden Information zum peripheren Blutbild CR und CRi zusammengefasst betrachtet. Auch dies erklärt die hohe Remissionsrate von 91 %. Ein direkter Vergleich zur Literatur ist somit bei diesem Aspekt nicht möglich. Das Erreichen einer CR / CRi galt in dieser Arbeit allerdings ausschließlich als Surrogatparameter, da die erfasste Überlebenszeit als wichtigster klinischer Endpunkt selektiert wurde.

In dieser Arbeit wurden sämtliche Patienten analysiert, die im Zeitraum 2000 - 2014 eine AML-Erstlinientherapie erhalten haben. Dazu zählen sowohl am CVK erstdiagnostizierte Patienten als auch Patienten, die erst im Laufe ihrer Erkrankung, beispielsweise zur Postremissionstherapie an das CVK überwiesen wurden. Da die Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie des CVK lange Zeit als eines von wenigen Zentren für die Durchführung allogener Stammzelltransplantationen im Raum Berlin-Brandenburg galt, befindet sich ein hoher Anteil stammzelltransplantierter Patienten in der von extern zugewiesenen Gruppe (81 % der von extern zugewiesenen AML-Patienten wurden anschließend im CVK allogenen stammzelltransplantiert). Die im Vergleich zur Literatur bestehenden Unterschiede im medianen Gesamtüberleben, der CR / CRi-Rate und im Patientenalter lassen sich unter anderem auch durch dieses zuweisungsbedingte Selektionsbias erklären. Zudem legt der insgesamt hohe Anteil intensiv therapierter Patienten (82,6 %) nahe, dass vor allem Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes und Komorbiditätenprofils für eine kurativ intendierte Therapie geeignet waren, an das CVK überwiesen wurden. Diese Tatsache spiegelt sich auch in

den niedrigen Performance- und Komorbiditätsindices des gesamten Patientenkollektivs wider (medianer ECOG-Status = 1 und medianer Charlson-Index = 0).

5.2 Subgruppenanalyse

Da bei der Berechnung des Gesamtüberlebens zunächst keine Unterteilung im Hinblick auf die Therapiemodalität oder patienten- und krankheitsbezogene Risikofaktoren getroffen wurde, erfolgte im zweiten Schritt die Auswertung des Gesamtüberlebens hinsichtlich spezifischer patienten- und krankheitsbezogener prognostischer Faktoren.

5.2.1 Patientenalter bei Erstdiagnose

Die Unterteilung des Patientenkollektivs in zwei verschiedene Altersgruppen (Alter < 60 Jahre vs. Alter ≥ 60 Jahre) ergab einen deutlichen Überlebensvorteil zugunsten der jüngeren Patientengruppe. Das 5-Jahres-OS unterschied sich dabei insgesamt um 25 % (s. Abb. 4.6) und bei der intensiv therapierten Patientengruppe um 12 % (s. Abb. 4.7). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der publizierten Literatur [74, 103]. Zusätzlich konnte innerhalb der intensiv therapierten Patientengruppe für beide Altersgruppen ein Überlebensvorteil für Patienten mit allogener Stammzelltransplantation beobachtet werden (s. Tab. 4.3), wobei einschränkend erwähnt werden sollte, dass Unterschiede bezüglich der Transplantationsfähigkeit bei dieser Analyse nicht berücksichtigt wurden.

5.2.2 Therapiemodalität

Innerhalb der nicht-intensiv (ohne kurative Intention) therapierten Gruppe hatten Patienten mit palliativer Chemotherapie ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit rein supportiver Therapie. Die Ursache dafür liegt zum Teil bei der durchgeführten Therapie, allerdings jedoch auch bei den Charakteristika des jeweiligen Patientenkollektivs. Ältere Patienten mit einem kritischen Allgemeinzustand bei Erstdiagnose erhalten seltener eine palliative Chemotherapie, wodurch dieses Ergebnis teilweise erklärt wird. In der Patientengruppe mit palliativer Chemotherapie zeigte sich zudem eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für im späteren Zeitintervall (Juli 2007 - Dezember 2014) erstdiagnostizierte Patienten, obwohl diese im Durchschnitt ein höheres Patientenalter mit vergleichbaren ECOG- und Charlson-Indices

aufwiesen (s. Abb. 4.8). Zu diesem wesentlichen Unterschied könnte möglicherweise der Einsatz demethylierender Substanzen im späten Zeitintervall beigetragen haben. Im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2007 wurde kein Patient mit demethylierenden Substanzen therapiert. Im Zeitraum von Juli 2007 bis Dezember 2014 wurden hingegen 18 % der nicht-intensiv therapierten Patienten mittels demethylierender Therapeutika behandelt. Die überlebensverlängernde Wirkung demethylierender Substanzen wurde vor allem für ältere AML-Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko in mehreren Studien belegt [91-93]. Ein weiterer Erklärungsansatz für das verlängerte Überleben ist sicherlich die stetige Verbesserung supportiver Maßnahmen innerhalb der letzten Jahrzehnte, die nach und nach zu einem immer besseren Management der patientenbezogenen Risikofaktoren beigetragen hat [81, 98]. Die Zulassung neuerer Antimykotika, wie zum Beispiel Posaconazol zur Prophylaxe und Therapie von Mykosen (2005 innerhalb der EU), ist unter anderem ein relevanter Teil dieses Fortschritts. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass diese Entwicklung als einzige Erklärung für die vorliegenden Ergebnisse ausreicht.

5.2.3 Risikogruppenstratifizierung

Die molekulare und zytogenetische Risikostratifizierung erfolgt international nach verschiedenen Systemen [125]. In dieser Arbeit wurde sie nach den Kriterien des European Leukemia Net vorgenommen [53]. Bis auf den Anteil der Risikogruppe „ELN-favorable“ entspricht die in dieser Arbeit dargestellte prozentuale Verteilung der ELN-Risikogruppen in etwa der Verteilung aus international bekannten Daten [126]. Der Anteil aller Patienten, die der ELN Risikogruppe „favorable“ zugeordnet werden können, lag in vorherigen Arbeiten bei 27 - 28 % [126, 127], in dieser Arbeit allerdings bei nur 8,5 %. Hauptursache dafür ist wahrscheinlich das in Punkt 5.1 beschriebene Zuweisungsbias im Rahmen der Postremissionstherapie (Zuweisung von Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Risikogruppe zur allogenen Stammzelltransplantation). Dieses bedingt einen hohen Anteil stammzelltransplantierten Patienten, der die prozentuale Risikogruppenverteilung zugunsten der intermediären und ungünstigen Subgruppen beeinflusst hat (s. Kap. 1.6 - Therapie der AML). Als weiterer Erklärungsansatz wäre die niedrige NPM1-Bestimmungsrate innerhalb des frühen Erstdiagnosezeitraums (2000 - 2007) zu nennen, die vermutlich bei einigen Patienten mit normalem Karyotyp zu einem falsch negativen NPM1-Status und somit zu einer Einordnung in die intermediäre

Risikogruppe geführt hat. Andererseits war die Bestimmungsrate für FLT3-ITD-Mutationen in diesem Zeitintervall ebenso gering, sodass die Klassifikation aufgrund einer nicht detektierten FLT3-ITD-Mutation bei einem gewissen Anteil der möglicherweise NPM1-positiven Patienten korrekt in die Risikogruppe „ELN-intermediate I“ erfolgt ist.

Die APL stellt sowohl hinsichtlich des Krankheitsverlaufs als auch im Hinblick auf die Therapie der AML einen Sonderfall dar. Zudem ist die APL mit t(15;17) in der ELN-Risikoklassifikation nicht enthalten [53]. Daher wurde in dieser Arbeit, wie international üblich, eine Trennung zwischen den AML-Risikogruppen mit günstigem Verlauf in die beiden Subgruppen „APL“ und „ELN-favorable“ vorgenommen. Zwischen den beiden Gruppen mit günstiger Prognose zeigte sich keine Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens (s. Abb. 4.9 b).

Das 5-Jahres-Überleben lag in der Gruppe „APL“ bei 64 %. Dieser Wert liegt insgesamt unter den international publizierten Ergebnissen (75 - 80 %) [124, 128, 129]. Da die Berechnung zunächst die gesamte APL-Patientengruppe betraf, erfolgte zusätzlich eine differenzierte Betrachtung der Überlebenszeiten nach Patientenalter. Bei dieser stellte sich interessanterweise die Tendenz zu einer besseren 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten ≥ 60 Jahre (74,5 % vs. 60 %) heraus (s. Abb. 4.13 b), welche allerdings nicht signifikant war ($p = 0,852$). Die Ursache liegt vermutlich in einem höheren Patientenanteil mit intermediärem und ungünstigem Sanz-Score (70 % vs. 45 %) bei den < 60 -Jährigen im Vergleich zu den ≥ 60 -Jährigen. Bei insgesamt geringer Fallzahl ($n = 20$) der < 60 -jährigen APL-Patienten wurde das Gesamtüberleben vor allem durch Fälle mit Hochrisiko-Sanz-Score und somit indirekt durch eine erhöhte Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ungünstig beeinflusst (s. Kap. 3.5.3 und Abb. 4.13 c).

Patienten der Risikogruppe „ELN-favorable“ hatten ein 5-Jahres-Überleben von 53,5 %. Für Patienten der Risikogruppe „ELN-adverse“ lag das 5-Jahres-Überleben bei 18 % (s. Abb. 4.9 a und b). Diese Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Alpermann et al. (MLL Labor München: „ELN-favorable“ circa 55 %, „ELN-adverse“ circa 20 %), wobei jedoch in unserer Kohorte im Vergleich zu der von Alpermann et al. analysierten Kohorte kein Unterschied zwischen De-novo-AML und sAML getroffen wurde [127]. Das Langzeitüberleben nach ELN-Risikoklassifikation für Patienten < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre wurde in letzter Zeit unter anderem von der SAL-Studiengruppe (Studienallianz Leukämie) in einer 1557 umfassenden Patientenkohorte

evaluiert. In unserer Patientenkohorte zeigte sich ein vergleichsweise günstigeres Gesamtüberleben für Patienten der Altersgruppe ≥ 60 Jahre, besonders für Patienten mit intermediären und ungünstigen zytogenetischen Eigenschaften. Dies könnte erneut auf das bereits in Kapitel 5.1 erläuterte Selektionsbias zurückzuführen sein, das durch die Zuweisung extern erstdiagnostizierter Patienten in vergleichsweise gutem Allgemeinzustand und bereits erreichter CR / CRi zur intensiven Postremissionstherapie oder vielmehr zur allogenen Stammzelltransplantation an das CVK bedingt wurde. Die 5-Jahres-Überlebensraten für ≥ 60 -jährige Patienten betragen an unserem Zentrum 38 % in der Gruppe „ELN-favorable“, 24 % in der Gruppe „ELN-intermediate I“, 20 % in der Gruppe „ELN-intermediate II“ und 7 % in der Gruppe „ELN-adverse“. Im Vergleich dazu lagen die 5-Jahres-Überlebensraten der SAL-Studiengruppe bei ≥ 60 -jährigen Patienten bei 30 % in der Gruppe „ELN-favorable“, 10 % in der Gruppe „ELN-intermediate I“, 5 % in der Gruppe „ELN-intermediate II“ und 1 % in der Gruppe „ELN-adverse“ [126].

Innerhalb der intermediären Risikogruppen ergab sich insgesamt ein 5-Jahres-Überleben von 40 % für Patienten der Gruppe „ELN-intermediate I“ sowie eines von 33 % für Patienten der Risikogruppe „ELN-intermediate II“ (s. Abb. 4.9 a und b). Das Gesamtüberleben der intermediären Risikogruppen liegt damit insgesamt etwas über dem publizierten Durchschnitt (25 - 30 %) [127]. Als Hauptursache dafür ist ebenfalls das oben genannte zuweisungsbedingte Selektionsbias anzunehmen. Eine statistische Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Gruppen „ELN-intermediate I“ und „ELN-intermediate II“ ließ sich nicht belegen. Die Kontroverse zur Unterteilung der Gruppen „intermediate I und II“ wird dadurch unterstrichen [126, 127]. Allerdings konnte in dieser Arbeit vor allem bei unter 60-jährigen Patienten der Risikogruppe „ELN-intermediate I“ eine plateauartige Stabilisierung des Gesamtüberlebens nach fünf Jahren beobachtet werden, die dem Verlauf der günstigen Risikogruppen ähnelte. Dieses Plateau konnte hingegen nicht von der Risikogruppe „ELN-intermediate II“ erreicht werden, deren Verlauf bei unter 60-jährigen Patienten eher der Risikogruppe „ELN-adverse“ glich. Diese Beobachtung unterstreicht wiederum die prognostische Unterteilung der beiden Risikogruppen.

5.2.4 Zytogenetische und Molekulargenetische Subgruppen

Auch die in dieser Arbeit aufgeführte Verteilung zytogenetischer Merkmale entspricht bis auf die günstigen zytogenetischen Alterationen ungefähr dem Anteil in früheren Arbeiten, wobei der Anteil an Patienten mit komplexem Karyotyp etwas über den publizierten Beobachtungen lag (20,6 % vs. 10 - 14 %) [58, 109, 124, 125]. Für Patienten ≥ 60 Jahre fiel im Vergleich zu jüngeren Patienten erwartungsgemäß eine Zunahme komplexer Aberrationen sowie eine Abnahme prognostisch günstiger zytogenetischer Veränderungen auf [103, 110, 124]. Innerhalb der letzten 15 Jahre ist der Anteil älterer Patienten, die im Rahmen einer AML in der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie des CVK therapiert wurden, gestiegen (s. Kap. 4.1). Dies dürfte ebenfalls zu einer Verringerung des Anteils zytogenetisch günstiger Aberrationen geführt haben. Ein weiteres Beispiel dafür ist auch die Verteilung nach WHO, bei der sich im Vergleich zu anderen AML-Subgruppen ein besonders hoher Anteil an Patienten mit myelodysplastischem Vorlauf fand (über 20 %). Vergleichbare Ergebnisse wurden bisher im Rahmen einer populationsbasierten dänischen Studie veröffentlicht, wobei der Anteil sekundärer AML-Fälle 19,8 % betrug. Auffällig war dabei ein ähnlich geringer Anteil zytogenetisch günstiger Merkmale, der den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit glich (Anteil der Risikogruppe „favorable“ ca. 8,5 % vs. 7,3 %) [130].

Das Langzeitüberleben lag für Patienten mit CBF-Leukämie in dieser Arbeit insgesamt bei 50 %. Dieses Ergebnis deckt sich in etwa mit internationalen Zahlen (45 % - 66 %) [124, 131, 132]. Eine im Jahr 2014 in den USA veröffentlichte Studie des National Cancer Institute (SEER-Programm) legte das Langzeitüberleben für ein gemischtes und nicht in Studien eingeschlossenes Patientenkollektiv mit CBF-AML dar. In der betreffenden Studie wurde das Langzeitüberleben einer 777 Patienten umfassenden, unselektierten CBF-AML-Kohorte, die zwischen den Jahren 2000 und 2008 erstdiagnostiziert wurde, mit insgesamt 35 % angegeben [131]. Innerhalb dieser Patientenkohorte zeigte sich auch ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der CBF-AML-Subgruppe mit $inv(16) / t(16;16)$ im Vergleich zur Gruppe mit $t(8;21)$. Dieser Unterschied ließ sich anhand des im CVK therapierten Patientenkollektivs allerdings nicht nachweisen (s. Abb. 4.11 und 4.12).

Das Gesamtüberleben beider Subgruppen wurde allerdings möglicherweise von parallel vorliegenden ungünstigen zytogenetischen Aberrationen beeinflusst (s. Abb. 4.11 b und 4.12 b). Der Einfluss zusätzlicher zytogenetischer Alterationen auf das Langzeitüberleben bei CBF-Leukämie wurde bisher nicht abschließend geklärt und ist immer wieder

Diskussionsgegenstand. Daten der Cancer and Leukemia Group B (CALGB), der Medical Research Council (MRC) sowie der deutschen AML-Intergroup-Studie haben gezeigt, dass zusätzliche zytogenetische Aberrationen das günstige Gesamtüberleben bei CBF-AML-Patienten offenbar nicht verringern [109, 124, 133]. Diese Beobachtung steht in Kontrast zu den Ergebnissen anderer Arbeiten, bei denen ungünstige Aberrationen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten [132, 134]. Zusätzlich sollte in Betracht gezogen werden, dass der Einfluss parallel vorliegender molekulargenetischer Veränderungen auf das Gesamtüberleben bei CBF-Leukämien ebenfalls nicht abschließend geklärt ist. Kürzlich publizierte Daten zur molekularen Klassifikation der AML haben erneut gezeigt, dass es sich bei den CBF-Leukämien um eine inhomogene Gruppe handelt [135]. Es ist davon auszugehen, dass eine höhere Bestimmungsrate für c-Kit, FLT3-ITD und gegebenenfalls andere Aberrationen eine differenziertere Betrachtung dahingehend ermöglichen wird [136].

Das mediane Alter aller MLL-positiven Patienten lag für das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv bei 49 Jahren. Dies deckt sich mit der Beobachtung verschiedener Arbeitsgruppen, dass MLL-Mutationen mit einem jüngeren Patientenalter einhergehen [137, 138]. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich für MLL- / 11q23-Rearrangements bei unter 60-jährigen Patienten kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben, was im Kontrast zu den bisher publizierten Daten steht (s. Abb. 4.14 a) [109, 137]. Patienten mit t(9;11) wurden aus unserer Analyse ausgenommen, da diese laut CALGB und MRC ein günstigeres Gesamtüberleben aufweisen, als Patienten mit anderen MLL- / 11q23-Rearrangements [124, 138]. Die fehlende Signifikanz war hier vermutlich erneut auf den hohen Anteil stammzelltransplantierte Patienten zurückzuführen, der zu einer Verlängerung der Überlebenszeit für MLL-positive Patienten geführt hat (s. Kap. 5.1). Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Papaemmanuil et al. bestätigte jedoch auch, dass die Prognose bei Patienten mit MLL-Mutation unter anderem durch die zusätzliche Anwesenheit der FLT3-TKD-Mutation negativ beeinflusst wird. Die Abwesenheit einer FLT3-TKD-Mutation geht laut Papaemmanuil et al. mit einem deutlich besseren Gesamtüberleben bei MLL-positiven Patienten einher und könnte somit einen weiteren Erklärungsansatz für das Gesamtüberleben MLL-positiver Patienten am CVK liefern [135]. Aufgrund niedriger Bestimmungsraten für FLT3-Mutationen im Zeitraum 2000 bis 2007 konnte der Zusammenhang zwischen MLL- und FLT3-TKD-Mutation in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht werden.

Der Anteil an CN-AML-Fällen ist in dieser Arbeit mit 42,3 % vergleichbar mit den internationalen Ergebnissen (40 - 48 %) [35, 58, 109, 124]. Bei der molekulargenetischen Verteilung für Patienten mit CN-AML fiel allerdings insgesamt eine deutliche Unterrepräsentation der Mutationen NPM1 (36 % vs. circa 50 %), CEBP α (2 % vs. circa 15 %) und FLT3 (29 % vs. circa 40 %) auf, wobei diese am wahrscheinlichsten durch die bereits diskutierte niedrigere Bestimmungsrates im frühen Erstdiagnosezeitraum hervorgerufen wurde [35].

Das Gesamtüberleben für FLT3-ITD-positive Patienten war innerhalb des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs insgesamt besser als man es der Literatur entnehmen kann [139, 140]. Bei näherer Betrachtung zeigte sich jedoch eine Akkumulation FLT3-ITD-positiver Patienten mit günstigem Gesamtüberleben und externer Erstdiagnose. Ursache dafür war erneut das Selektionsbias durch extern erstdiagnostizierte, zur allogenen Stammzelltransplantation zugewiesene Patienten (s. Kap. 5.1). In der separaten Analyse des am CVK erstdiagnostizierten Patientenkollektivs hob sich dieser Effekt auf, sodass sich bei FLT3-ITD-positiven Patienten wie in der genannten Literatur ein schlechteres Gesamtüberleben zeigte (s. Abb. 4.17).

Ein ähnlicher Selektionseffekt ließ sich auch bei der NPM1-Überlebensanalyse beobachten. NPM1-negative Patienten mit externer Erstdiagnose beeinflussten dabei das 5-Jahres-Überleben positiv. Die Ursache dafür war auch in dieser Gruppe der erhöhte Anteil stammzelltransplantierte Patienten. Diese wiesen zudem ein jüngeres Patientenalter und weniger Komorbiditäten auf. Der prognostisch günstige Einfluss der NPM1-Mutation ist für Patienten mit CN-AML ohne parallele FLT3-ITD-Mutation unumstritten [35, 141, 142]. In der Literatur werden Langzeitüberlebensraten von 40 % bis 60 % aufgeführt [35, 142]. Diese gleichen in etwa den am CVK erhobenen Langzeitüberlebensraten (46 % für das Gesamtkollektiv und 60 % für am CVK erstdiagnostizierte Patienten). Der Einfluss weiterer, parallel auftretender Mutationen ist für NPM1-positive Patienten hingegen nicht abschließend geklärt. So existieren beispielsweise Hinweise darauf, dass NRAS-Mutationen zu einer günstigen Prognose bei NPM1-positiven Patienten mit gleichzeitiger DNMT3A-Mutation führen, während ihre Abwesenheit die Prognose ungünstig beeinflusst [135]. Das Vorliegen nicht detektierter, paralleler Mutationen könnte einen möglichen Erklärungsansatz für die fehlende Signifikanz im Überlebenszeitvergleich und das unterschiedliche Gesamtüberleben NPM1-positiver Patienten liefern. Zudem lag für die Analyse der am CVK

erstdiagnostizierten Patienten nur eine geringe Fallzahl getesteter Patienten ($n = 64$) vor, welche die trotz des Ausschlusses extern erstdiagnostizierter Patienten weiterhin ausbleibende Signifikanz zwischen beiden Gruppen ebenso erklären kann (s. Abb. 4.16).

5.3 Weitere klinische Prognosefaktoren

Im Hinblick auf den patientenbezogenen Faktor Komorbidität sind bisher verschiedene risikoadaptierte Scores entworfen worden, welche einzelne Faktoren als potentielle Verursacher therapieassoziierter Komplikationen in unterschiedlichen Punktesystemen zusammenfassen. Dazu zählen unter anderem der HCT-CI-Score und der AML-Risikoscore für ältere Patienten [101, 143]. Da es sich bei der AML um eine klinisch heterogene Erkrankung mit variablem Verlauf handelt, ist es ebenso wichtig, den Einfluss einzelner Komorbiditäten zu evaluieren. Besonders ältere Patienten weisen häufig ein komplexes Komorbiditätenprofil auf, sodass für diese Patientengruppe eine gezielte Einteilung hinsichtlich prognostischer Faktoren nötig ist, um ein geeignetes Therapiekonzept auszuwählen [144]. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich sowohl uni- als auch multivariat eine erhöhte Mortalität für Patienten, die bei Erstdiagnose unter pulmonalen Infiltraten im Sinne einer Pneumonie litten (s. Tab. 4.8). Univariat zeigte sich außerdem ein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben für das Vorliegen einer COPD und eines Diabetes mellitus Typ II, der sich jedoch multivariat nicht bestätigte. Die Diagnose Diabetes mellitus Typ I hatte für das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv fallzahlbedingt ($n = 1$) keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren hatten in der univariaten Analyse ebenfalls eine erhöhte Mortalität, wobei sich dieser Effekt multivariat nicht bestätigen ließ. Die fehlende Signifikanz im multivariaten Modell ist am wahrscheinlichsten durch den Einfluss des mit kardiovaskulären Risikofaktoren einhergehenden Patientenalters zu erklären. Das mittlere Patientenalter für Patienten mit KHK lag beispielsweise mehr als zehn Jahre über dem medianen Alter des Gesamtkollektivs. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigte sich eine univariate Signifikanz, die sich allerdings multivariat nicht durchgängig bestätigen ließ. Insgesamt wurden weniger als die Hälfte aller Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz intensiv therapiert. Diese Einschränkung ist vermutlich einer der Gründe für die fehlende Signifikanz im multivariaten Modell.

Bei der untersuchten Patientenkohorte zeigte sich außerdem ein negativer prognostischer Einfluss für stark erhöhte Serumferritinwerte im Rahmen der Erstdiagnose (s. Abb. 4.22 und Tab. 4.8). Das Serumferritin dient einerseits als Maß für den Eisenspeicherstatus, andererseits aber auch als Akute-Phase-Protein. Zudem fungiert es als Mediator der Angiogenese, Proliferation und Immunsuppression [145]. Derzeit geht man davon aus, dass erhöhte Serumferritinkonzentrationen als Ausdruck einer Eisenüberladung zur Entstehung einer therapieassoziierten Hepatotoxizität bei hämatologischen Neoplasien beitragen [146, 147]. Das Problem der Eisenüberladung betrifft vor allem Leukämiepatienten mit allogener Stammzelltransplantation oder myelodysplastischem Vorlauf, die im Verlauf ihrer Therapie besonders viele Bluttransfusionen erhalten [147]. Der eigenständige, ungünstige prognostische Einfluss erhöhter Serumferritinwerte wurde allerdings kürzlich auch bei De-novo-AML-Patienten beschrieben, die häufig zum Zeitpunkt der Erstdiagnose transfusionsfrei sind [148]. Dies legt die Vermutung nahe, dass weitere Mechanismen, wie etwa entzündliche Reaktionen oder oxidativer Stress mit darauffolgender DNA-Schädigung die Toxizität einer Eisenüberladung bei der AML ausmachen [145, 148, 149]. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich selbst bei Berücksichtigung der Faktoren „Sepsis bei Erstdiagnose“ und „therapieassoziierte Hepatotoxizität“ eine signifikant erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit (um mehr als 80 %) für Patienten mit Serumferritinwerten $> 1000 \mu\text{g} / \text{l}$ bei Erstdiagnose im Vergleich zu Patienten, deren Serumferritinwerte unter dieser Grenze lagen.

Obwohl die zyto- und molekulargenetische Diagnostik für AML-Patienten unerlässlich ist, sollte im Rahmen der initialen Diagnostik stets berücksichtigt werden, dass es sich bei der AML um einen internistischen Notfall handelt [123]. Der Einfluss eines verspäteten Therapiebeginns auf das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt, wurde jedoch bereits von Sekeres et al. untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Patienten < 60 Jahre mit einer Therapieverzögerung von fünf Tagen oder länger. Für ≥ 60 -jährige Patienten konnte dieser Zusammenhang hingegen nicht nachgewiesen werden [123]. In einer von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veröffentlichten Phase-III-Studie aus dem Jahr 2004 wurden drei verschiedene Induktionstherapieregime miteinander verglichen. Anschließend wurde im Rahmen der Randomisierungsprozesse dieser Studie ebenfalls von einer Therapieverzögerung bei einem Teil der < 60 -jährigen Patientenkohorte berichtet [150]. Für diese Patienten wurde eine signifikant schlechtere Remissionsrate nachgewiesen, die allerdings keine

signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens nach sich zog. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für das im CVK therapierte Patientenkollektiv. Ein deutlicher, in den einzelnen Subgruppen reproduzierbarer Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens war ab einer Therapieverzögerung von mehr als vier Tagen nachweisbar. Allerdings zeigte sich dabei im Vergleich zu Sekeres et al. ausschließlich ein signifikanter Unterschied für Patienten ≥ 60 Jahre (s. Abb. 4. 23). Da die Komorbidität der Patienten eine mögliche Ursache für einen verspäteten Therapiebeginn darstellt, wurde diese in Form des Charlson-Scores in die multivariate Analyse einbezogen. Dennoch blieb die Signifikanz bei ≥ 60 -jährigen Patienten multivariat bestehen (s. Tab. 4.8). Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen daher die Notwendigkeit, eine Therapieverzögerung auch bei ≥ 60 -jährigen AML-Patienten zu vermeiden, sofern diese für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen. Für < 60 -jährige Patienten war hingegen ein ähnliches Ergebnis wie in der ECOG-Studie zu beobachten. So hatten < 60 -jährige Patienten mit einer Therapieverzögerung von mehr als vier Tagen zwar eine Tendenz zu einem verminderten Gesamtüberleben, allerdings mit einer knapp verfehlten Signifikanz ($p = 0,084$).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass ein Kompromiss zwischen einem zeitnahen Therapiestart und einer differenzierten Diagnostik nötig ist, um den einzelnen AML-Patientengruppen eine möglichst personalisierte Therapie zu ermöglichen. Aktuelle Daten von Papaemmanuil et al. belegen erneut die Inhomogenität innerhalb der einzelnen AML-Subgruppen und lassen vermuten, dass zukünftig eine weitaus differenziertere Unterteilung nach einzelnen zyto- und molekulargenetischen Charakteristika nötig sein wird, um eine möglichst genaue Einschätzung der Langzeitprognose vornehmen und das therapeutische Gesamtkonzept optimieren zu können [135].

6. Zusammenfassung

Die Akute Myeloische Leukämie ist eine Neoplasie hämatopoetischer Progenitorzellen, deren Pathogenese durch Methoden der modernen Molekularbiologie zunehmend verstanden wird. Das aktuelle Langzeitüberleben aller AML-Patienten beträgt circa 25 % bis 35 % und variiert abhängig von patienten- und krankheitsbezogenen Risikofaktoren. Aufgrund der klinischen Heterogenität der AML ist eine Unterteilung des betroffenen Patientenkollektivs in prognostische Subgruppen unerlässlich. In dieser Arbeit wurde die Langzeitprognose aller Patienten, die innerhalb der letzten 15 Jahre mit einer AML erstdiagnostiziert und aufgrund dieser Diagnose in der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie der Charité Berlin (Campus Virchow-Klinikum) therapiert wurden, evaluiert. Zusätzlich wurde der Einfluss prognostischer Variablen auf das Langzeitüberleben untersucht.

Das Fünf-Jahres-Überleben aller AML-Patienten betrug 32,5 %, wobei sich große prognostische Unterschiede innerhalb der einzelnen Subgruppen ergaben. Die Langzeitprognose innerhalb der etablierten Prognosegruppen nach ELN lag, verglichen mit internationaler Literatur, im oberen Bereich. Die Verteilung der einzelnen zyto- und molekulargenetischen Aberrationen sowie das Langzeitüberleben innerhalb dieser Subgruppen war im Wesentlichen vergleichbar mit den Ergebnissen der internationalen Literatur. Das Langzeitüberleben und die zytogenetische Merkmalsverteilung wurden dabei unter anderem durch die Zuweisung vergleichsweise junger Patienten mit bereits erreichter CR / CRi zur Postremissionstherapie an das CVK beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit wurde ferner der negative prognostische Einfluss bisher weniger gut untersuchter Variablen aufgezeigt: Das Vorliegen pulmonaler Infiltrate oder stark erhöhter Serumferritinwerte bei Erstdiagnose sowie eine Verzögerung des Therapiebeginns von mehr als vier Tagen nach Erstdiagnose bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr waren dabei auch in der multivariaten Analyse mit einem signifikant schlechteren Langzeitüberleben assoziiert.

Die vorliegenden Ergebnisse ermöglichen die Evaluation der Langzeitprognose von AML-Patienten am CVK, den Vergleich im Kontext der internationalen Literatur sowie darüber hinaus die Etablierung neuer klinischer Parameter als prognostische Faktoren. Es ist davon auszugehen, dass die aktuelle Dynamik in der molekularen Charakterisierung der AML zukünftig zu einer weitaus differenzierteren Klassifikation führen wird.

7. Literaturverzeichnis

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
2. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2006;368(9550):1894-907.
3. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *The Lancet*. 381(9865):484-95.
4. Bornhäuser M, Ehninger G. Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Leukämie. *Dtsch med Wochenschr*. 2009;134(39):1935-41.
5. Slomowitz SJ, Shami PJ. Management of Extramedullary Leukemia as a Presentation of Acute Myeloid Leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(9):1165-9.
6. Kompetenznetz Leukämie, 05. 10. 2015, abgerufen am 24. 03. 2016 auf <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie>
7. Strom SS, Oum R, Elhor Gbito KY, Garcia-Manero G, Yamamura Y. De novo acute myeloid leukemia risk factors. *Cancer*. 2012;118(18):4589-96.
8. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germig U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Jolm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
9. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, Larson DE, McLellan MD, Dooling D, Abbott R, Fulton R, Magrini V, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, O'Laughlin M, Fan X, Grillo M, Witkowski S, Heath S, Frater JL, Eades W, Tomasson M, Westervelt P, DiPersio JF, Link DC, Mardis ER, Ley TJ, Wilson RK, Graubert TA. Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(12):1090-8.

10. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kündgen A, Götze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF; German-Austrian AMLSG. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-45.
11. Godley LA, Larson RA. Therapy-related Myeloid Leukemia. *Seminars in oncology*. 2008;35(4):418-29.
12. Scadden DT, Longo DL. Hematopoietic Stem Cells. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds.. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed*. New York: The McGraw-Hill Company; 2015.
13. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory Mechanisms in Stem Cell Biology. *Cell*. 1997;88(3):287-98.
14. Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, Shizuru JA, Weisman IL. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: Implications for Clinical Application. *Annual Review of Immunology*. 2003;21(1):759-806.
15. Pietras EM, Warr MR, Passegué E. Cell cycle regulation in hematopoietic stem cells. *The Journal of Cell Biology*. 2011;195(5):709-20.
16. Fröhling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL. Genetics of Myeloid Malignancies: Pathogenetic and Clinical Implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(26):6285-95.
17. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2002;3(1):179-98.
18. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, Wartman LD, Lamprecht TL, Liu F, Xia J, Kandoth C, Fulton RS, McLellan MD, Dooling DJ, Wallis JW, Chen K, Harris CC, Schmidt HK, Kalicki-Veizer JM, Lu C, Zhang Q, Lin L, O'Laughlin MD, McMichael JF, Delehaunty KD, Fulton LA, Magrini VJ, McGrath SD, Demeter RT, Vickery TL, Hundal J, Cook LL, Swift GW, Reed JP, Alldredge PA, Wylie TN, Walker JR, Watson MA, Heath SE, Shannon WD, Verghese N, Nagarajan R, Payton JE, Baty JD, Kulkarni S, Kicco JM, Tomasson MH, Westervelt P, Walter MJ, Graubert TA, DiPersio JF, Ding L, Mardis ER, Wilson RK. The origin and evolution of mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Cell*. 2012;150(2):264-78.

19. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, Dooling D, Dunford-Shore BH, McGrath S, Hickenbotham M, Cook L, Abbott R, Larson DE, Koboldt DC, Pohl C, Smith S, Hawkins A, Abbott S, Locke D, Hillier LW, Miner T, Fulton L, Magrini V, Wylie T, Glasscock J, Conyers J, Sander N, Shi X, Osborne JR, Minx P, Gordon D, Chinwalla A, Zhao Y, Ries RE, Payton JE, Westervelt P, Tomasson MH, Watson M, Baty J, Ivanovich J, Heath S, Shannon WD, Nagarajan R, Walter MJ, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Wilson RK. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature*. 2008;456(7218):66-72.
20. Shen Y, Zhu YM, Fan X, Shi JY, Wang QR, Yan XJ, Gu ZH, Wang YY, Chen B, Jiang CL, Yan H, Chen FF, Chen HM, Chen Z, Chen SJ. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(20):5593-603.
21. Inoue S, Lemonnier F, Mak TW. Roles of IDH1/2 and TET2 mutations in myeloid disorders. *International Journal of Hematology*. 2016; 103(6):627-33.
22. Takahashi S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*. 2011;4:36.
23. Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(7):976-82.
24. Döhner K, Paschka P, Döhner H. Acute myeloid leukemia. *Der Internist*. 2015;56(4):354-63.
25. Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(9):650-65.
26. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(5):361-70.
27. Griffith J, Black J, Faerman C, Swenson L, Wynn M, Lu F, Lippke J, Saxenia K. The Structural Basis for Autoinhibition of FLT3 by the Juxtamembrane Domain. *Molecular Cell*. 2004;13(2):169-78.
28. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005;19(8):1345-9.
29. Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters—an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008;111(5):2527-37.

30. Hatzimichael E, Georgiou G, Benetatos L, Briasoulis E. Gene mutations and molecularly targeted therapies in acute myeloid leukemia. *American Journal of Blood Research*. 2013;3(1):29-51.
31. Bos JL. Ras Oncogenes in Human Cancer: A Review. *Cancer Research*. 1989;49(17):4682-9.
32. Falini B, Martelli MP, Bolli N, Sportoletti P, Liso A, Tiacci E, Haferlach T. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *Blood*. 2011;117(4):1109-20.
33. Grisendi S, Mecucci C, Falini B, Pandolfi PP. Nucleophosmin and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):493-505.
34. Bacher U SS, Haferlach T. Molecular genetics in acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Oncology*. 2010;22(6):646-55.
35. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Brenner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian AMLSG. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1909-18.
36. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(7):502-13.
37. Erickson P, Gao J, Chang K, Look T, Whisenant E, Raimondi S, Lasher R, Trujillo J, Rowley J, Drabkin H. Identification of breakpoints in t(8;21) acute myelogenous leukemia and isolation of a fusion transcript, AML1/ETO, with similarity to *Drosophila* segmentation gene, runt. *Blood*. 1992;80(7):1825-31.
38. Shurtleff S, Meyers S, Hiebert S, Raimondi S, Head D, Willman C, Wolman S, Slovak ML, Carroll AJ, Behm F. Heterogeneity in CBF beta/MYH11 fusion messages encoded by the inv(16)(p13q22) and the t(16;16)(p13;q22) in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1995;85(12):3695-703.
39. Liu P, Tarle S, Hajra A, Claxton D, Marlton P, Freedman M, Siciliano MJ, Collins FS. Fusion between transcription factor CBF beta/PEBP2 beta and a myosin heavy chain in acute myeloid leukemia. *Science*. 1993;261(5124):1041-4.
40. Linggi B, Muller-Tidow C, van de Locht L, Hu M, Nip J, Serve H, Berdel WE, van der Reijden B, Quelle DE, Rowley JD, Cleveland J, Jansen JH, Pandolfi PP, Hiebert SW. The t(8;21) fusion protein, AML1-ETO, specifically represses the

- transcription of the p14(ARF) tumor suppressor in acute myeloid leukemia. *Nat Med.* 2002;8(7):743-50.
41. Fasan A, Haferlach C, Alpermann T, Jeromin S, Grossmann V, Eder C, Weissmann S, Dicker F, Kohlmann A, Schindela S, Kern W, Haferlach T, Schnittger S. The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML. *Leukemia.* 2014;28(4):794-803.
 42. Smith L, Hohaus S, Gonzalez D, Dziennis S, Tenen D. PU.1 (Spi-1) and C/EBP alpha regulate the granulocyte colony- stimulating factor receptor promoter in myeloid cells. *Blood.* 1996;88(4):1234-47.
 43. Oelgeschläger M, Nuchprayoon I, Lüscher B, Friedman AD. C/EBP, c-Myb, and PU.1 cooperate to regulate the neutrophil elastase promoter. *Molecular and Cellular Biology.* 1996;16(9):4717-25.
 44. Slany RK. The molecular biology of mixed lineage leukemia. *Haematologica.* 2009;94(7):984-93.
 45. Vickers M JG, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia.* 2000;4:722-6.
 46. Puccetti E, Ruthardt M. Acute promyelocytic leukemia: PML//RARalpha and the leukemic stem cell. *Leukemia.* 2004;18(7):1169-75.
 47. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, Kandoth C, Payton JE, Baty J, Welch J, Harris CC, Lichti CF, Townsend RR, Fulton RS, Dooling DJ, Koboldt DC, Schmidt H, Zhang Q, Osborne JR, Lin L, O'Laughlin M, McMichael JF, Delehaunty KD, McGrath SD, Fulton LA, Magrini VJ, Vickery TL, Hundal J, Cook LL, Conyers JJ, Swift GW, Reed JP, Alldredge PA, Wylie T, Walker J, Kalicki J, Watson MA, Heath S, Shannon WD, Verghese N, Nagarajan R, Westervelt P, Tomasson MH, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Mardis ER, Wilson RK. DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(25):2424-33.
 48. Im A, Sehgal A, Carroll M, Smith B, Tefferi A, Johnson DE, Boyiadzis M. DNMT3A and IDH mutations in acute myeloid leukemia and other myeloid malignancies: associations with prognosis and potential treatment strategies. *Leukemia.* 2014;28(9):1774-83.

49. Figueroa ME, Wahab OA, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, Li Y, Bhagwat N, Vasanthakumar A, Fernandez HF, Tallman MS, Sun Z, Wolniak K, Peeters JK, Liu W, Choe SE, Fantin VR, Paietta E, Löwenberg B, Licht JD, Godley LA, Delwel R, Valk PJ, Thompson CB, Levine RL, Melnick A. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer cell*. 2010;18(6):553-67.
50. Yang L, Rau R, Goodell MA. DNMT3A in haematological malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(3):152-65.
51. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Herzig JK, Aulitzky T, Bullinger L, Späth D, Teleanu V, Kündgen A, Köhne CH, Brossart P, Held G, Horst HA, Ringhoffer M, Götze K, Nachbaur D, Kindler T, Heuser M, Thol F, Ganser A, Döhner H, Döhner K. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Haematologica*. 2015;100(3):324-30.
52. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
53. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwalde D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
54. Yoshida Y, Oguma S, Ohno H. John Auer and Auer rods; controversies revisited. *Leukemia Research*. 2009;33(5):614-6.
55. Shaft D, Shtalrid M, Berebi A, Catovsky D, Resnitzky P. Ultrastructural characteristics and lysozyme content in hypergranular and variant type of acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 1998;103(3):729-39.
56. Bender JG, Unverzagt KL, Walker DE, Lee W, Van Epps DE, Smith DH, Stewart CC, To LB. Identification and comparison of CD34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry. *Blood*. 1991;77(12):2591-6.

57. Al-Mawali A, Gillis D, Lewis I. The Role of Multiparameter Flow Cytometry for Detection of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;131(1):16-26.
58. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, Nieuwint A, Jotterand M, Hagemeyer A, Beverloo HB, Löwenberg B. Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4791-7.
59. Daver N, Cortes J. Molecular targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2012;17(1):59-62.
60. Schlenk RF, Döhner K, Döhner H. Acute myeloid leukemia. *Der Internist*. 2013;54(2):171-8.
61. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW; eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001: 75-107
62. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *British Journal of Haematology*. 1991;78(3):325-9.
63. Juliusson G. Older Patients With Acute Myeloid Leukemia Benefit From Intensive Chemotherapy: An Update From the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11(1):54-59.
64. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, Cauchie C, Peetermans M, Solbu G, Suciú S, Stryckmans P. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7(9):1268-74.
65. Colovic M, Colovic N, Radojkovic M, Stanisavljevic D, Kraguljac N, Jankovic G, Tomin D, Suvajdzic N, Vidovic A, Atkinson HD. Induction chemotherapy versus palliative treatment for acute myeloid leukemia in a consecutive cohort of elderly patients. *Annals of Hematology*. 2012;91(9):1363-70.
66. Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C. The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(51-52):863-70.

67. Fleming RA, Capizzi RL, Rosner GL, Oliver LK, Smith SJ, Schiffer CA, Silver RT, Peterson BA, Weiss RB, Omura GA, Mayer RJ, Van Echo DA, Bloomfield CD, Schilsky RL. Clinical pharmacology of cytarabine in patients with acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1995; 36(5):425-30.
68. Rai K, Holland J, Glidewell O, Weinberg V, Brunner K, Obrecht J, Preisler HD, Nawabi IW, Prager D, Ceray RW, Cooper MR, Haurani F, Hutchinson JL, Silver RT, Falkson G, Wiernick P, Hoagland HC, Bloomfield CD, James GW, Gottlieb A, Ramanan SV, Blom J, Nissen NI, Bank A, Ellison RR, Kung F, Henry P, McIntyre OR, Kaan SK. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. *Blood*. 1981;58(6):1203-12.
69. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(4):1154-63.
70. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper M, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Hutchinson JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Frelick R, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Leone L, Holland JF. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood*. 1982;60(2):454-62.
71. Löwenberg B, Griffin JD, Tallman MS. Acute Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia. *ASH Education Program Book. Hematology*. 2003(1):82-101.
72. Preisler H, Davis R, Kirshner J, Dupre E, Richards FD, Hoagland H, Kopel S, Levy RN, Carey R, Schulman P. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood*. 1987;69(5):1441-9.
73. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, Fonatsch C, Haase D, Schoch C, Hossfeld D, Lengfelder E, Aul C, Heyll A, Maschmeyer G, Ludwig WD, Sauerland MC, Heinecke A. Double Induction Strategy for Acute Myeloid Leukemia: The Effect of High-Dose Cytarabine With Mitoxantrone Instead of Standard-Dose Cytarabine With Daunorubicin and 6-Thioguanine: A Randomized Trial by the German AML Cooperative Group. *Blood*. 1999;93(12):4116-24.

74. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wörmann B, Schoch C, Fonatsch C, Löffler H, Haferlach T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Staib P, Aul C, Gruneisen A, Lengfelder E, Frickhofen N, Kern W, Serve HL, Mesters RM, Sauerland MC, Heinecke A; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, Cytarabine, and Daunorubicin (TAD) and High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone (HAM) for Induction, TAD for Consolidation, and Either Prolonged Maintenance by Reduced Monthly TAD or TAD-HAM-TAD and One Course of Intensive Consolidation by Sequential HAM in Adult Patients at All Ages With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Trial of the German AML Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4496-504.
75. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, Dekker AW, Berneman ZN, Thyss A, van der Lelie J, Sonneveld P, Visani G, Fillet G, Hayat M, Hagemeyer A, Solbu G, Zittoun R. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(3):872-81.
76. Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreeff M, Kolitz J, Gabrilove J. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1991;77(8):1666-74.
77. Mandelli F, Petti MC, Ardia A, Di Pietro N, Di Raimondo F, Ganzina F, Falconi E, Geraci E, Ladogana S, Latagliata R. A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. *Blood*. 1991;27(6):750-5.
78. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996;88(8):2841-51.

79. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, Whiteside MG, Kroneberg H, Ma D, Dodds A. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood*. 1990;75(1):27-32.
80. Castaigne S, Chevret S, Archimbaud E, Fenaux P, Bordessoule D, Tilly H, de Revel T, Simon M, Dupriez B, Renoux M, Janvier M, Micléa JM, Thomas X, Bastard C, Preudhomme C, Bauters F, Degos L, Dombret H. Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a "3 + 7" induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study. *Blood*. 2004;104(8):2467-74.
81. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(12):1136-52.
82. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, Geyer S, Bloomfield CD, Döhner K, Thiede C, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Nierwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehinger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin Prolongs Survival Compared with Placebo in Combination with Daunorubicin/Cytarabine Induction, High-Dose C Consolidation, and As Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Age 18-60 with FLT3 Mutations: An International Prospective Randomized P-Controlled Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). Presented at the 57th annual meeting and exposition of the American Society of Hematology, Orlando, FL, USA, 2015, December 6, and published in ASH Abstracts and Meeting Program, *Blood*. 2015; 126(23):6
83. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Büchner T, Döhner H, Burnett AK, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.
84. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, Colomer D, Amutio E, Capote FJ, Milone GA, De La Serna J, Román J, Barragán, Bergua J, Escoda L, Parody R, Negri S, Calasanz MJ, Bolufer P; Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004;103(4):1237-43.

85. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, Ferrara F, Fazi P, Cicconi L, Di Bona E, Specchia G, Sica S, Divona M, Levis A, Fiedler W, Cerqui E, Breccia M, Fioritoni G, Salih HR, Cazzola M, Melillo L, Carella AM, Brandts CH, Morra E, von Lilienfeld-Toal M, Hertenstein B, Wattad M, Lübbert M, Hänel M, Schmitz N, Link H, Kropp MG, Rambaldi A, La Nasa G, Luppi M, Ciceri F, Finizio O, Venditti A, Fabbiano F, Döhner K, Sauer M, Ganser A, Amadori S, Mandelli F, Döhner H, Ehninger G, Schlenk RF, Platzbecker U; GIMEMA; German-Austrian AMLSG; SAL. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):111-21.
86. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E 3rd. Intensive Postremission Chemotherapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(14):896-903.
87. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, Krause SW, Maschmeyer G, Neumann S, Ostermann H, Penack O, Rieger C, Ruhnke M, Sandherr M, Schweer KE, Ullmann AJ, Cornely OA. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Annals of Hematology*. 2014;93(9):1449-56.
88. Cullen M, Bajjal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *British Journal of Cancer*. 2009;101(1):S11-S4.
89. Freireich EJ. Supportive care for patients with blood disorders. *British Journal of Haematology*. 2000;111(1):68-77.
90. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, Ortí G, Algarra L, Martínez J, Moscardó, de la Rubia J, Jarque I, Sanz G, Sanz MA. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93(1):67-74.
91. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):562-9.

92. Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Kuliczowski K, Mayer J, Shelekhova T, Gau J, Chou W, Buckstein R, Cermak J, Kuo C, Rocafiguera AO, Koza V, Ravandi F, Kantarjian H. Results from a randomized phase III trial of decitabine versus supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed AML. ASCO Annual Meeting Abstract. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:A6504.
93. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, Lysák D, Minden M, Arthur C. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2670-7.
94. Zander AR, Bacher U, Finke J. Allogene Stammzelltransplantation bei der akuten myeloischen Leukämie. *Dtsch Arztebl International*. 2008;105(39):663-9.
95. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
96. McKenna SJ. Leukemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000;89(2):137-9.
97. Ferrara F, Palmieri S, Leoni F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;66(3):181-93.
98. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, Pierce S, Erba H, Faderl S, Appelbaum FR, Estey E. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014;28(2):289-92.
99. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649-56.
100. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG, Storb R. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative

- conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood*. 2004;104(4):961-8.
101. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
 102. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new Method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373- 83.
 103. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
 104. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma - a Swedish population-based study. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1-12.
 105. Alibhai SMH, Leach M, Minden MD, Brandwein J. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer*. 2009;115(13):2903-11.
 106. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults - biological significance and clinical use. *British Journal of Haematology*. 2014;165(1):17-38.
 107. Bello C, Yu D, Komrokji RS, Zhu W, Wetzstein GA, List AF, Lancet JE. Outcomes after induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2011;117(7):1463-9.
 108. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tiddefelt U, Wahlin A, Höglund M. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
 109. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD; CALGB 8461. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Presented in part at the 43rd annual meeting of the American Society of

- Hematology, Orlando, FL, December 10, 2001, and published in ASH Abstracts and Meeting Program, Blood. 2002;100(13):4325-36.
110. Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Vardiman JW, Pettenati MJ, Baer MR, Qumsiyeh MB, Koduru PR, Ning Y, Mayer RJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. Blood. 2006;108(1):63-73.
 111. Dalley CD, Lister TA, Cavenagh JD, Rohatiner AZS. Serum LDH, a prognostic factor in elderly patients with acute myelogenous leukaemia. Br J Cancer. 2001;84(1):147-.
 112. de Jonge HJM, Valk PJM, de Bont ESJM, Schuringa JJ, Ossenkoppele G, Vellenga E, Huls G. Prognostic impact of white blood cell count in intermediate risk acute myeloid leukemia: relevance of mutated NPM1 and FLT3-ITD. Haematologica. 2011;96(9):1310-7.
 113. Hug V, Keating M, McCredie K, Hester J, Bodey GP, Freireich EJ. Clinical course and response to treatment of patients with acute myelogenous leukemia presenting with a high leukocyte count. Cancer. 1983;52(5):773-9.
 114. Kern W, Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel W, Buchner T, Hiddemann W. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. Blood. 2003;101(1):64-70.
 115. Budziszewska BK, Pluta A, Sulek K, Wierzbowska A, Robak T, Giebel S, Holowiecka-Goral A, Sawicki W, Ejduk A, Patkowska E, Manko J, Gajkowska-Kulik, Piszcz J, Mordak-Domagala M, Madry K, Holowiecki J, Kyrzcz-Krzemien S, Nowakowska-Domagala M, Dmoszynska A, Calbecka M, Kloczko J, Wiktor Jedrzejczak W, Lange A, Razny M, Bilinski P, Warzocha K, Lech-Maranda E. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia adjusted for performance status and presence of comorbidities: a Polish Adult Leukemia Group study. Leukemia & Lymphoma. 2015;56(8):2331-8.

116. Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, Zimmerman T, Smith S, Godley T, Thirman M, Daugherty C, Extermann M, Larson R, Van Besien K. Performance Status and Comorbidity Predict Transplant-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(9):954-64.
117. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1582-7.
118. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci M-J, Arnoulet C, Coso D, Puig B, Gastaut JA, Maraninchi D, Vey N. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;109(7):1376-83.
119. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Charlson Komorbiditäts-Index, 26. 09. 2009, abgerufen am 10. 04. 2016 auf <https://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/geriatrische-onkologie/Charlson.pdf>.
120. Sanz MA, Coco FL, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, Díaz-Mediavilla J, Fioritoni G, González JD, Liso V, Esteve J, Ferrara F, Bolufer P, Bernasconi C, Gonzalez M, Rodeghiero F, Colomer D, Petti MC, Ribera JM, Mandelli F. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. Presented at the 41st meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 3-7, 1999, and published in *ASH Abstracts and Meeting Program, Blood*. 2000;96(4):1247-53.
121. Derolf ÅR, Kristinsson SY, Andersson TM-L, Landgren O, Dickman PW, Björkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood*. 2009;113(16):3666-72.
122. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica*. 2008;93(4):594-600.

123. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, Kantarjian HM, Estey E. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28-36.
124. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-65.
125. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *ASH Education Program Book. Hematology*. 2009(1):385-95.
126. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, Aulitzky W, Bodenstein H, Tischler HJ, Stuhlmann R, Schuler U, Stölzel F, von Bonin M, Wandt H, Schäfer-Eckart K, Schaich M, Ehinger G. Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(20):2758-65.
127. Alpermann T, Kern W, Schnittger S, Schmid C, Kreuzer K-A, Serve H, Pielken HJ, Schmitz N, Wendtner CM, Haferlach C, Haferlach T. Evaluation of the proposed reporting system of the European LeukemiaNet and recommendations for prognosis of acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*. 2013;37(2):197-200.
128. Chen Y, Kantarjian H, Wang H, Cortes J, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: A population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer*. 2012;118(23):5811-8.
129. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapanon S, Recher C, Thomas X, Rayon C, Castaigne S, Tournilhac O, de Botton S, Ifrah N, Cahn JY, Solary E, Gardin C, Fegeux N, Bourdessoule D, Ferrant A, Meyer-Monard S, Vey N, Dombret H, Degos L, Chevret S, Fenaux P; European APL Group. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010;115(9):1690-6.

130. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M, Nørgaard JM. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(31):3641-9.
131. Brunner AM, Blonquist TM, Sadrzadeh H, Perry AM, Attar EC, Amrein PC, Ballen KK, Chen YB, Neuberg DS, Fathi AT. Population-based disparities in survival among patients with core-binding factor acute myeloid leukemia: A SEER database analysis. *Leukemia Research*. 2014;38(7):773-80.
132. Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, Slovak ML, Gundacker HM, Kim HT, Dewald GW, Kantarijan HM, Pierce SR, Estey EH. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *British Journal of Haematology*. 2006;135(2):165-73.
133. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G, Schaich M, Mohr B, Niederwieser D, Krahl R, Pasold R, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Heil G. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3741-50.
134. Schoch C HD, Haferlach T, Gudat H, Büchner T, Freund M, Link H, Lengfelder E, Wandt H, Sauerland MC, Löffler H, Fonatsch C. Fifty-one patients with acute myeloid leukemia and translocation t(8;21)(q22;q22): an additional deletion in 9q is an adverse prognostic factor. *Leukemia*. 1996;Aug;10(8):1288-95.
135. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner K, Schlenk RF, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2209-21.
136. Boissel N, Leroy H, Brethon B, Philippe N, de Botton S, Auvrignon A, Raffoux E, Leblanc T, Thomas X, Hermine O, Quesnel B, Baruchel A, Leverger G, Dombret H, Preudhomme C; ALFA; LAME Cooperative Groups. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia*. 2006;20(6):965-70.

137. Schoch C, Schnittger S, Klaus M, Kern W, Hiddemann W, Haferlach T. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood*. 2003;102(7):2395-402.
138. Mrózek K, Heinonen K, Lawrence D, Carroll AJ, Koduru PRK, Rao KW, Strout MP, Hutchinson RE, Moore JO, Mayer RJ, Schiffer CA, Bloomfield CD. Adult Patients With De Novo Acute Myeloid Leukemia and t(9;11)(p22;q23) Have a Superior Outcome to Patients With Other Translocations Involving Band 11q23: A Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood*. 1997;90(11):4532-8.
139. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, Linch DC; MRC Adult Leukaemia Working Party. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776-84.
140. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, Becker H, Mrózek K, Margeson D, Holland KB, Wu YZ, Schwind S, Metzeler KH, Wen J, Baer MR, Powell BL, Carter TH, Kolitz JE, Wetzler M, Moore JO, Stone RM, Carroll AJ, Larson RA, Caligiuri MA, Marcucci G, Bloomfield CD. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 2010;116(18):3622-6.
141. Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstern H, Bornhäuser M, Platzbecker U, Stuhlmann R, Schuler U, Soucek S, Kramer M, Mohr B, Oelschlaegel U, Stölzel F, von Bonin M, Wermke M, Wandt H, Ehinger G, Schaich M; Study Alliance Leukemia. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood*. 2010;116(6):971-8.
142. Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, Ehinger G. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006;107(10):4011-20.
143. Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, Bornhäuser M, Kramer M, Röllig C, Hasford J, Schaich M; Study Alliance Leukemia. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(2):207-14.

144. Erba HP. Prognostic Factors in Elderly Patients with AML and the Implications for Treatment. *ASH Education Program Book. Hematology*. 2007(1):420-8.
145. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum Ferritin: Past, Present and Future. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1800(8):760-9.
146. Ho G-T, Parker A, MacKenzie JF, Morris AJ, Stanley AJ. Abnormal liver function tests following bone marrow transplantation: aetiology and role of liver biopsy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2004;16(2):157-62.
147. Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109(10):4586-8.
148. Lebon D, Vergez F, Bertoli S, Harrivel V, De Botton S, Micol JB, Marolleau JP, Récher C. Hyperferritinemia at diagnosis predicts relapse and overall survival in younger AML patients with intermediate-risk cytogenetics. *Leukemia Research*. 2015;39(8):818-21.
149. Sallmyr A, Fan J, Rassool FV. Genomic instability in myeloid malignancies: Increased reactive oxygen species (ROS), DNA double strand breaks (DSBs) and error-prone repair. *Cancer Letters*. 2008;270(1):1-9.
150. Rowe JM, Neuberg D, FriedenberG W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, Liesveld JL, Abboud CN, Dewald G, Hayes FA, Tallman MS, Wiernik PH; Eastern Cooperative Oncology Group. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004;103(2):479-85.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Ihlow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitprognose der Akuten Myeloischen Leukämie in Abhängigkeit von klinischen und biologischen Risikofaktoren in einem großen hämatologischen Zentrum innerhalb der letzten 15 Jahre“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 29. 11. 2016

Unterschrift

Danksagung

Zunächst bin ich allen Patienten, die mit der schwerwiegenden Diagnose einer AML konfrontiert werden, zu Dank verpflichtet. Ihr Schicksal war ausschlaggebend für meine Motivation, das Projekt zum Langzeitüberleben am CVK in Angriff zu nehmen.

Außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jörg Westermann für die Überlassung des Promotionsthemas und die intensive Betreuung der gesamten Dissertation. Von Herzen möchte ich auch Margrit Stodder danken. Ohne ihren Rückhalt wäre eine Fertigstellung des Projektes in diesem Zeitrahmen nicht möglich gewesen. Ferner bedanke ich mich bei Sophia Groß und Annabel Sick, die durch ihre Arbeit einen wesentlichen Beitrag zur Fertigstellung des Projektes geleistet haben.

Ich möchte außerdem Frau Dr. Anne Flörcken und Frau Dr. Tanja Schneider für ihr Entgegenkommen bei der Sammlung und Überlassung notwendiger Dokumente danken. Herzlicher Dank gebührt auch Herrn Sven Bischoff und Frau Dipl.-Math. Olga Jakob für ihre fundierte Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei Ulrike Kühn und Franziska Deregowski für die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit sowie bei meiner Familie für die jahrelange Unterstützung.