

DISSERTATION

Therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie:
Prognostische Faktoren und Langzeitüberleben

Therapy-related Acute Myeloid Leukemia: Prognostic factors
and long-term survival

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Auguste Sophia Groß

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Jörg Westermann

Datum der Promotion: 23.03.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit wurden als Kongressbeitrag vorgestellt.

1. Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Jesse J, Schwarz M, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapie-assoziierte AML: klinische/biologische Charakteristika und Langzeitprognose in einer großen Kohorte von AML-Patienten. 2022; Poster-Präsentation im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Wien, Österreich.
2. Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Schrezenmeier J, Jesse J, Schwarz M, Flörcken A, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Boldt V, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapy-Related AML: Clinical/Biological Features and Long-Term Outcome in a Cohort of 1133 Adult AML Patients. Vortrag auf dem 64. American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition 2022, New Orleans, USA.

Abstract veröffentlicht in:

Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Schrezenmeier J, Jesse J, Schwarz M, Flörcken A, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Boldt V, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapy-Related AML: Clinical/Biological Features and Long-Term Outcome in a Cohort of 1133 Adult AML Patients. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1):1291–1292.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	V
Abstrakt	VIII
Abstract	X
1. Einleitung	1
1.1 Akute Myeloische Leukämie (AML)	2
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	2
1.1.2 Molekulare Pathogenese	3
1.1.3 Klassifikation.....	6
1.1.4 Klinik	12
1.1.5 Diagnostik.....	12
1.1.6 Therapie und Prognose	16
1.2 Therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie (t-AML)	22
1.2.1 Ätiopathogenese.....	24
2. Zielsetzung der Arbeit	28
3. Methodik	29
3.1 Studiendesign und Datenerfassung	29
3.1.1 Studiendesign: Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.1.2 Datenerfassung und Klassifikationen	30
I. ECOG Performancestatus	32
II. Charlson-Index für Komorbidität	33
III. Genetische Risikogruppen gemäß des European LeukemiaNet (ELN)	35
IV. Remissionskriterien gemäß ELN	36
3.2 Datenauswertung	39
3.2.1 Gesamtüberleben: t-AML vs. de-novo AML	39
3.2.2 Gesamtüberleben und Prognosefaktoren bei t-AML	39
3.2.3 Statistische Verfahren	41

4. Ergebnisse	44
4.1 Patientendaten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	44
4.1.1 t-AML im Vergleich zu de-novo AML	44
I. Patientencharakteristika	44
II. Genetische Charakterisierung	48
4.1.2 t-AML: zugrunde liegende Erkrankungen / Therapien	49
4.2 Überlebensanalysen von t-AML im Vergleich zu de-novo AML	53
4.2.1 Overall Survival (OS) bei intensiver Therapie	54
I. Intensive Therapie: Einfluss des Alters auf das OS.....	55
II. Intensive Therapie: Einfluss einer allogenen Stammzelltransplantation auf das OS.....	57
III. Intensive Therapie: Einfluss der ELN-Risikogruppe auf das OS	60
IV. Intensive Therapie: t-AML als Prognosefaktor fürs OS	63
4.2.2 OS bei nicht-intensiver Therapie	64
I. Nicht-intensive Therapie: Einfluss der ELN-Risikogruppen auf das OS	65
4.3 Prognostische Faktoren bei t-AML	67
4.3.1 Einfluss der Grunderkrankung auf das OS	67
4.3.2 Einfluss der Vortherapie auf das OS	69
4.3.3 Einfluss der Latenzzeit auf das OS	71
4.3.4 Einfluss von patientenspezifischen Merkmalen auf das OS	75
4.3.5 Identifikation von Prognosefaktoren bei t-AML.....	79
5. Diskussion	81
5.1 Patientenkollektiv	81
5.2 Gesamtüberleben von t-AML im Vergleich zu de-novo AML	83
5.2.1 Intensive Therapie	83
5.2.2 Nicht-intensive Therapie	87
5.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei t-AML	89
5.4 Studiendesign	94
5.5 Fazit und Ausblick	95
6. Zusammenfassung	97

Literaturverzeichnis.....	99
Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung	XII
Lebenslauf.....	XV
Publikationsliste	XVI
Danksagung	XVIII
Bescheinigung Statistik.....	XIX

Abkürzungsverzeichnis

ACD	aktive Krebserkrankung (active cancer disease)
add	Zugewinn unbekanntem Material
alloHSCT	allogene Stammzelltransplantation (allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
AML	Akute Myeloische Leukämie
• AML-MR	Akute Myeloische Leukämie, Myelodysplasie-assoziiert (Acute Myeloid Leukemia, myelodysplasia-related)
• s-AML	sekundäre Akute Myeloische Leukämie
• t-AML	therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie
AMLSG	Akute Myeloische Leukämie Studiengruppe
APL	Akute Promyelozytenleukämie
• t-APL	therapieassoziierte Akute Promyelozytenleukämie
ATO	Arsentrioxid
ATRA	All-trans-Retinsäure (All-trans retinoic acid)
autoHSCT	autologe Stammzelltransplantation (autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant)
BMI	Body-Mass-Index
BSC	best supportive care
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCI	Charlson Komorbiditäts-Index
CHIP	klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (clonal hematopoiesis of indeterminate potential)
CHT	Chemotherapie
CR	komplette Remission (complete remission)
CR _{comb}	kombinierte Remission (combined remission)
CRi	komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (complete remission with incomplete hematologic recovery)
CVK	Campus Virchow-Klinikum
del	Deletion

dl	Deziliter
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSB	Doppelstrangbruch
ECOG-PS	Performancestatus gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
et al.	et alii
FAB	French-American-British Cooperative Group
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLT3-ITD	interne Tandemduplikation des FLT3-Gens
FLT3-TKD	Tyrosinkinasedomäne des FLT3-Gens
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
HMA	hypomethylierende Substanz (hypomethylating agents)
HR	Hazard-Ratio
• MV CS-HR	multivariater Cause-specific Hazard Ratio
HSC	hämatopoetische Stammzelle (hematopoietic stem cell)
i	Isochromosom
ICC	International Consensus Classification
idic	isodizentrisches Chromosom
inv	Inversion
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
• t-MDS	therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
MLFS	morphologisch Leukämie-freier Zustand

MN	myeloische Neoplasie
• MN-pCT	myeloische Neoplasie nach zytotoxischer Therapie (myeloid neoplasm post cytotoxic therapy)
• t-MN	therapieassoziierte myeloische Neoplasie
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MRD	minimale Resterkrankung (Measurable/Minimal Residual Disease)
MTX	Methotrexat
NGS	Next Generation Sequencing
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nl	Nanoliter
NOS	not otherwise specified
NRM	Nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalität (Non-Relapse Mortality)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP1	Poly-ADP-Ribose-Polymerase-1
PR	partielle Remission
RCT	Radiochemotherapie
RD	resistant disease
RIT	Radioiodtherapie
RR	Rezidiv-assoziierte Mortalität (Risk of Relapse)
RT	Strahlentherapie/Radiotherapie
s.	siehe
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
t	Translokation
TOP2	Topoisomerase 2
TRM	therapieassoziierte Mortalität (treatment related mortality)
u. a.	unter anderem
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

Abstrakt

Einleitung: Etwa 7% aller adulten Akuten Myeloischen Leukämien (AML) sind Folge einer vorangegangenen Chemo-/Strahlentherapie aufgrund einer Primärerkrankung (therapieassoziierte AML, t-AML). Patient*innen mit t-AML haben ein kürzeres Gesamtüberleben (OS) als mit de-novo AML. Unklar ist jedoch, inwieweit die schlechte Prognose von der t-AML per se getragen wird oder doch eher durch die oft damit einhergehenden ungünstigen patienten- und krankheitsspezifischen Eigenschaften. In dieser Arbeit werden deshalb Charakteristika von t-AML- denen von de-novo AML-Patient*innen gegenübergestellt. Ziel ist es, das OS bei t-AML unter Berücksichtigung prognostisch relevanter Subgruppen im Vergleich zur de-novo AML zu analysieren und den prognostischen Stellenwert der t-AML zu ermitteln. Ferner sollen weitere Faktoren identifiziert werden, die das OS bei t-AML beeinflussen.

Methoden: Die Daten von 225 im Zeitraum von 1995-2018 erstdiagnostizierten t-AML-Patient*innen wurden retrospektiv erfasst. Die Referenzkohorte umfasst 908 de-novo AML. Vergleiche zweier Gruppen hinsichtlich Patientencharakteristika erfolgten mittels des Pearson-Chi-Quadrat-/Exakten Fisher-Tests und Mann-Whitney-U-Tests. Das OS wurde durch die Kaplan-Meier-Methode berechnet und Unterschiede durch den Logrank-Test ermittelt. Zur Identifikation unabhängiger Prognosefaktoren wurde ein Cox-Regressionsmodell etabliert. Einflussfaktoren auf die Nicht-Rezidiv- und Rezidiv-assoziierte Mortalität (NRM, RR) wurden anhand der cause-specific hazard Methode ermittelt.

Ergebnisse: Das mediane OS der intensiv therapierten t-AML-Patient*innen betrug 13,7 Monate und war signifikant schlechter als bei de-novo AML (39,4 Monate; $p < 0,001$). T-AML-Patient*innen waren signifikant älter, hatten häufiger eine ungünstige Genetik und mehr Komorbiditäten. In der Subgruppenanalyse bestand kein Unterschied im OS mehr, wenn sich t-AML- und de-novo AML-Patient*innen in Therapiemodalität, Genetik und/oder Alter glichen. Dies galt bei intensiver Therapie für die Risikogruppen APL ($p = 0,927$) und die günstige Gruppe nach ELN ($p = 0,714$) sowie für ≥ 60 -Jährige ($p = 0,066$). Analog bestand kein Unterschied im OS bei nicht-intensiver Therapie ($p = 0,394$). Multivariat war eine t-AML kein signifikanter Einflussfaktor auf das OS, die NRM oder RR. Als weitere unabhängige Prognosefaktoren für das OS bei t-AML konnten Untergewicht (Hazard Ratio (HR) 2,7; $p = 0,029$) und Diabetes mellitus (HR 2,0; $p = 0,029$) identifiziert

werden. T-AML nach Radioiodtherapie zeigten zwar ein besseres OS, t-AML nach mehrfacher Vortherapie ein schlechteres OS als die übrigen t-AML, jedoch blieben diese Unterschiede ohne Signifikanz im Cox-Modell.

Fazit: Die t-AML ist nicht per se mit einer schlechten Prognose assoziiert, sondern das insgesamt schlechte Outcome ist eher Resultat einer Akkumulation von Risikofaktoren in dieser Subgruppe. Diese Arbeit unterstützt neue Klassifikationen und Leitlinien, wonach die Diagnose t-AML lediglich einen diagnostischen Qualifier darstellt.

Abstract

Background: Around 7 % of all adult Acute Myeloid Leukemia (AML) are caused by a previous chemotherapy/radiation therapy for a primary disease (therapy-related AML, t-AML). Overall survival (OS) is shorter in patients with t-AML than with de novo AML. There is still an ongoing debate on as to whether the inferior prognosis results from t-AML itself or rather from frequently associated unfavorable patient- and disease-related risk factors. This study therefore compares characteristics of patients with t-AML and de novo AML. The aim is to assess OS of patients with t-AML in comparison to de novo AML considering prognostic subgroups and to evaluate the prognostic impact of t-AML. Moreover, additional factors that may influence OS in t-AML patients were analyzed.

Methods: The data of 225 t-AML patients, diagnosed between 1995-2018, were retrospectively analyzed and compared to a cohort of 908 de novo AML patients. Differences in patient characteristics between the two groups were assessed using Chi square/Fisher exact test and Mann-Whitney U test. OS was estimated by the Kaplan-Meier method and the Log-rank test was applied to evaluate survival differences. A Cox model was used to identify independent prognostic factors. The impact of variables on non-relapse mortality (NRM) and the risk of relapse (RR) was calculated by using the cause-specific hazard method.

Results: Median OS in intensively treated t-AML patients was 13.7 months and with that significantly inferior compared to de novo AML (39.4 months; $p < 0.001$). T-AML patients were significantly older, had a higher frequency of adverse genetic alterations and increased comorbidity. However, in subgroup analyses OS did not differ anymore, when t-AML and de novo AML patients were comparable with regard to treatment modality, genetics and/or age. In patients treated with intensive therapy, this applied to the risk groups APL ($p = 0.927$) and ELN-favorable ($p = 0.714$) as well as to patients ≥ 60 years (0.066). Similarly, there was no difference in OS in non-intensively treated patients ($p = 0.394$). T-AML itself did not have a significant impact on OS, NRM or RR in multivariate analysis. Regarding t-AML patients only, underweight (Hazard Ratio (HR) 2.7; $p = 0.029$) and diabetes mellitus (HR 2.0; $p = 0.029$) were identified as independent prognostic factors for OS. Although OS was particularly favorable in t-AML patients after radio-iodine therapy and particularly unfavorable after pretreatment with multiple cytotoxic therapies, these differences did not reach statistical significance in the Cox model.

Conclusion: T-AML is not associated with a poor prognosis per se, the inferior long-term outcome rather results from an accumulation of risk factors in this subgroup. Our study supports new classifications and guidelines in which t-AML is solely regarded as a diagnostic qualifier.

1. Einleitung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) kann entweder de-novo, auf dem Boden einer anderen myeloischen Neoplasie (beispielsweise dem Myelodysplastischen Syndrom oder einer Myeloproliferativen Neoplasie) oder als Folge einer Chemo- und/oder Strahlentherapie entstehen [1,2]. Im letzteren Fall wird die AML als therapieassoziierte AML (t-AML) bezeichnet, was lange per se mit einer schlechten Prognose assoziiert wurde [3,4].

In den letzten Jahrzehnten konnte jedoch durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse – vor allem aus dem Bereich der Genetik und Molekularbiologie – ein tieferes Verständnis für die Komplexität der Erkrankung AML und ihrer Subentitäten erreicht werden, was sich in der stetigen Weiterentwicklung der AML-Klassifikation der World Health Organization (WHO) widerspiegelt.

Aufgrund neuerer Daten zur Pathogenese der t-AML wird nun zunehmend klar, dass es sich auch bei der t-AML um eine biologisch heterogene Erkrankung handelt.

Dem wird in der neuesten Auflage der WHO-Klassifikation von 2022 und in der kürzlich neu eingeführten International Consensus Classification (ICC) Rechnung getragen, indem die Einstufung als „therapieassoziiert“ als Krankheitsattribut verstanden wird, das eine nähere Charakterisierung der Diagnose innerhalb der genetisch definierten AML-Subgruppen ermöglicht (sogenannter „diagnostic qualifier“).

Lange wurde teils kontrovers diskutiert, ob eine t-AML einen eigenständigen Risikofaktor darstellt oder ob die insgesamt schlechtere Prognose der t-AML nur aus der Häufigkeit des Zusammentreffens ungünstiger Eigenschaften bei t-AML-Patient*innen (ungünstige Genetik, vermehrte Komorbidität durch die Vortherapie etc.) resultiert, aber keine Eigenschaft der t-AML per se darstellt [5–7]. Grundlage der neuen AML-Klassifikationen (WHO, ICC) und -Leitlinie (Europäisches Leukämie Netzwerk (European LeukemiaNet, ELN)) – aber dennoch auch noch Gegenstand von Diskussionen – ist die Annahme, dass sich t-AML und de-novo AML innerhalb einer definierten genetischen/molekularen Subgruppe prognostisch nicht wesentlich unterscheiden.

1.1 Akute Myeloische Leukämie (AML)

Die AML ist gekennzeichnet durch eine klonale Proliferation hämatopoetischer Progenitorzellen der myeloischen Zelllinie, die mit einer Differenzierungsstörung und einem Proliferationsvorteil einhergeht [8]. Diese unreifen blastären Zellklone führen durch eine gesteigerte Teilungs- und verminderte Apoptoserate zu einer Verdrängung der ursprünglichen Hämatopoese im Knochenmark und können ins periphere Blut ausgeschwemmt werden und/oder extramedulläre Organe infiltrieren. Verschiedene chromosomale Aberrationen sowie Mutationen spezifischer Gene führen zu einem heterogenen Erkrankungsbild mit unterschiedlicher Klinik, Therapieoptionen und Überlebensprognose [9].

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die AML stellt mit einem Anteil von 80 % die häufigste akute Leukämie des Erwachsenenalters dar [8]. Ihre Inzidenz liegt bei circa (ca.) 4/100.000 Einwohner pro Jahr, wobei sie mit einem medianen Erkrankungsalter von 68 Jahren vorwiegend ältere Menschen betrifft [10]. Dennoch ist ein Erkrankungsbeginn jederzeit unabhängig vom Alter möglich [8]. Männer (~54 %) erkranken dabei etwas häufiger als Frauen (~46 %) an einer AML [11].

Es sind diverse Agenzien bekannt, die über eine Induktion von genetischen Veränderungen das Leukämierisiko erhöhen. Hierzu gehören unter anderem (u. a.) die Exposition gegenüber myelotoxischen Chemikalien (Benzol, Pestizide, Herbizide), Zigarettenrauch, ionisierende Strahlung oder Chemotherapeutika [12]. Tritt eine AML als Folge einer vorausgehenden zytostatischen Chemotherapie (CHT) und/oder Strahlentherapie (Radiotherapie, RT) wegen einer anderen Primärerkrankung auf, so wird diese als t-AML bezeichnet (ca. 7 % aller AML) [13,14]. Etwa 18-20 % der AML-Fälle resultieren als sogenannte sekundäre AML (s-AML) aus einer leukämischen Transformation einer vorbestehenden hämatologischen Grunderkrankung wie dem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder einer Myeloproliferativen Neoplasie (MPN) [15]. Weiterhin ist das Auftreten einer AML mit multiplen genetischen Syndromen

assoziiert, wie etwa dem Down-Syndrom, der Neurofibromatose Typ I oder der Fanconi-Anämie [12,16].

Für etwa drei Viertel aller AML-Fälle ist die Ätiologie jedoch unbekannt (sogenannte „de-novo AML“) [15].

1.1.2 Molekulare Pathogenese

Die multipotenten hämatopoetischen Stammzellen (hematopoietic stem cell, HSC), aus denen sich in Folge durch Differenzierungsprozesse die einzelnen Blutzellen entwickeln, unterliegen in ihrem Zellzyklus einem komplexen Gleichgewicht aus Proliferation und Ruhezustand [17]. Bei einer AML kommt es aufgrund einer Dysregulation dieses Prozesses zu einer unkontrollierten, klonalen Proliferation von myeloischen Stamm- und Progenitorzellen mit einer gestörten Zelldifferenzierung. Sich schrittweise ereignende somatische genetische Veränderungen mit leukämogenem Potential sind hieran ursächlich beteiligt [18]:

Der Mensch akquiriert im Laufe seines Lebens u. a. im Stammzellkompartiment eine Vielzahl an Mutationen, die jedoch nicht per se einen Krankheitswert besitzen. Welch et alii (et al.) (2012) konnten durch Genomsequenzierung von Gesunden zeigen, dass die genetische Instabilität und damit die Mutationslast von HSC mit steigendem Lebensalter zunimmt und bis zu 1000 Hintergrundmutationen in gesunden HSC nachweisbar sind [19]. Betrifft eine dieser zufälligen Mutationen jedoch Gene, die Wachstum oder Differenzierung regulieren, kann sie als AML-initiierende Mutation fungieren und es kommt zur klonalen Expansion dieses Zellklons. Im Rahmen der leukämischen Transformation akquiriert dieser AML-initiierende Zellklon weitere Mutationen, wovon mindestens eine als kooperierende Mutation durch einen zusätzlichen Proliferationsvorteil zum AML-Gründer-Klon und damit letztlich zu einer manifesten AML führt [19,20] (siehe (s.) Abbildung 1).

Gemäß des klassischen AML-Pathogenese-Modells („2-Hit-Hypothese“) bedarf es zur AML-Transformation der Kombination aus zwei sich separat ereignenden genetischen Veränderungen. Unterteilt wird in Klasse-I-Mutationen (zum Beispiel (z. B.) FLT3, RAS, c-KIT), die dem expandierenden Zellklon einen Proliferationsvorteil bringen, und Klasse-II-Mutationen (z. B. NPM1, CEBPA), die eine Störung des Differenzierungsprozesses bewirken [21]. Aufgrund eines verbesserten Verständnisses für die molekulare

Pathogenese der AML durch moderne Techniken der Genomsequenzierung wie dem Next Generation Sequencing (NGS) wird jedoch klar, dass die AML-Transformation vielseitiger und komplexer ist als ursprünglich in der 2-Hit-Hypothese postuliert wurde, weswegen diese stetig durch neuere Ergebnisse erweitert wird.

Ley et al. (2013) konnten in einer genomweiten Assoziationsstudie mit 200 AML-Patient*innen neun funktionelle Gruppen von Mutationen identifizieren, die als Treibermutationen an einer leukämischen Transformation hin zu einer AML mitwirken (s. Tabelle 1). In > 99 % der Fälle war eine Mutation in mindestens einer dieser Kategorien nachweisbar, wobei Erkrankte im Durchschnitt fünf rekurrente Veränderungen aufwiesen [22].

Tabelle 1: An der Entstehung einer AML beteiligte Mutationen und ihre Häufigkeit (modifiziert nach [22]).

	Beispiel	Häufigkeit*
aktivierende Mutationen von Signaltransduktions-Genen	FLT3, KIT, KRAS, NRAS	59 %
Mutationen in Genen der DNA-Methylierung	TET1, TET2, IDH1, IDH2, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B	44 %
Mutationen von Chromatin-modifizierenden Genen	MLL-X Fusionen, MLL-PTD, NUP98-NSD1, ASXL1	30 %
Mutation im Nucleophosmin 1-Gen	NPM1	27 %
Mutationen von myeloischen Transkriptionsfaktor-Genen	RUNX1, CEBPA	22 %
Fusionen von Transkriptionsfaktor-Genen	PML-RARA, MYH11-CBFB, RUNX1-RUNX1T1	18 %
Mutationen in Tumorsuppressor-Genen	TP53, WT1	16 %
Mutationen in Genen des Spliceosom-Komplexes		14 %
Mutationen in Genen des Kohesin-Komplexes		13 %

*mindestens eine Mutation der Gruppe nachweisbar

Mutationen in Genen, die mit epigenetischen Veränderungen assoziiert sind, z. B. die Gene DNMT3A, ASXL1 und TET2 betreffend, treten wahrscheinlich zu Beginn der klonalen Evolution auf und sind häufig schon Jahre vor Erstdiagnose (ED) der AML nachweisbar. Isoliert auftretend führen sie nicht zu einer AML-Transformation; ihr Nachweis (ohne nachweisbare hämatologische Neoplasie) ist aber definierend für das

Vorliegen einer klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potential (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), welche vor allem Menschen höheren Lebensalters betrifft [23]. Mutationen von NPM1 oder der myeloischen Transkriptionsfaktoren (RUNX1, CEBPA) (Klasse-II-Mutationen gemäß der 2-Hit-Hypothese) stören den Zelldifferenzierungsprozess und treten häufig sekundär zu den CHIP-definierenden Mutationen auf, können aber auch am Anfang der Mutationskette stehen. Eine im Verlauf sehr spät stattfindende Mutation betrifft typischerweise die Signaltransduktion durch Beeinflussung des Aktivitätszustandes von Tyrosinkinasen (z. B. FLT3, RAS) (Klasse-I-Mutation gemäß der 2-Hit-Hypothese). Sie führt über eine gesteigerte Proliferationsrate zu einem Überlebensvorteil und rascher Expansion des Zellklons [18,24–26].

Die Ko-Existenz verschiedener Mutationen führt durch Gen-Gen-Interaktionen zur biologischen Heterogenität der AML mit prognostischer Relevanz [18]. Weiterhin trägt dazu bei, dass in über 50 % der Fälle neben dem vorherrschenden Zellklon („AML-Gründer-Klon“) durch Auftreten weiterer Mutationen bei zunehmender genetischer Instabilität mindestens ein zusätzlicher Subklon nachweisbar ist [22]. Dieses Nebeneinander verschiedener Klone kann den Erkrankungsverlauf und das Therapieansprechen beeinflussen [19].

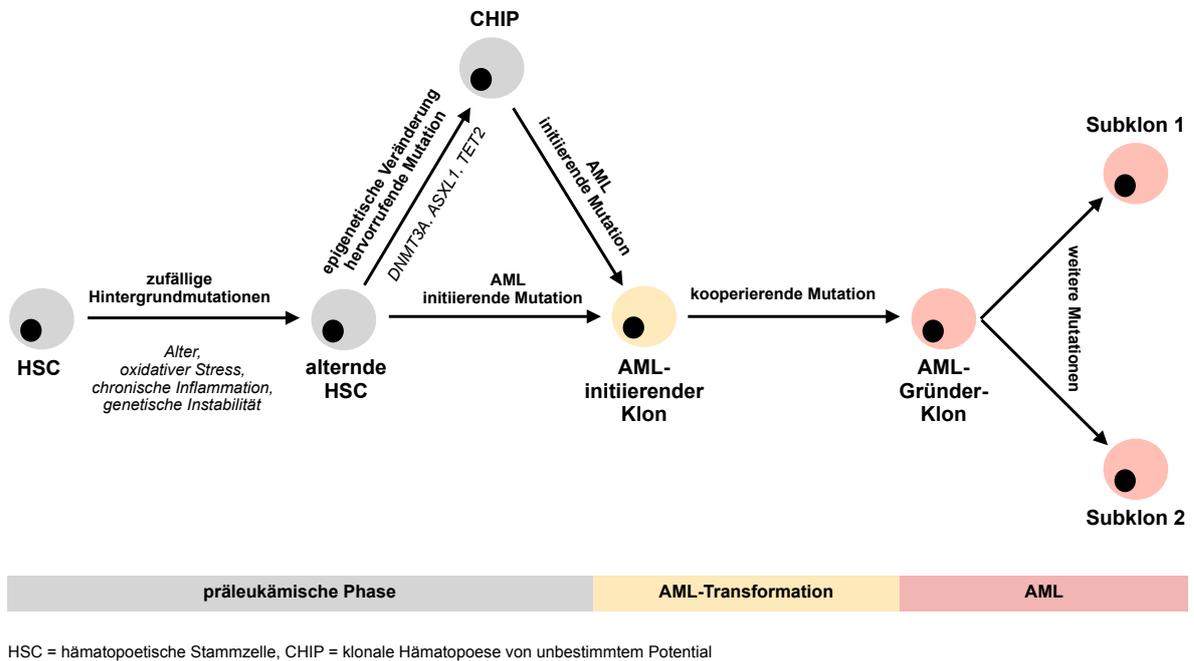


Abbildung 1: Modell zur pathogenetischen Evolution von AML (modifiziert nach [19,20]).

1.1.3 Klassifikation

Seit 1976 wurde die AML gemäß der Klassifikation der French-American-British (FAB) Cooperative Group anhand morphologischer und zytochemischer Merkmale in acht Gruppen (M0-M7) unterteilt [27]. Aufgrund zunehmender wissenschaftlicher Erkenntnisse über die klinische und prognostische Relevanz von genetischen Veränderungen entwickelte die WHO 2001 eine eigene Einteilung, die morphologische, genetische und klinische Merkmale in sich vereinte. Seit ihrer Einführung wurde die WHO-Klassifikation mehrfach überarbeitet und dem zunehmenden Wissen über die biologischen Grundlagen – insbesondere über die große genetische Heterogenität – angepasst. Dabei wurde vor allem die Kategorie „AML mit definierenden genetischen Anomalien“ stetig um neue Subgruppen erweitert, sodass sie anstatt ursprünglich vier inzwischen 13 Subgruppen enthält [2,28]. Zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses und der Datenauswertung dieser Arbeit galt die überarbeitete 4. Auflage aus dem Jahr 2016

als aktuell (s. Tabelle 2), weshalb diese der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegt wurde. Die erst kürzlich erschienene 5. Edition der WHO-Klassifikation (2022) reduziert die Anzahl der übergeordneten Gruppen von sechs (gemäß der Version von 2016) auf zwei: (1) AML mit definierenden genetischen Anomalien und (2) AML definiert nach Differenzierung (s. Tabelle 3) [1,2]. Eine Myeloische Neoplasie (MN) nach zytotoxischer Therapie findet sich nun gemeinsam mit der MN mit Keimbahnprädisposition in der neu geschaffenen Kategorie der „Sekundären Myeloischen Neoplasien“ wieder, wobei beides („nach zytotoxischer Therapie“, „mit Keimbahnprädisposition“) als Krankheitsattribut verstanden und die sekundäre MN anhand an anderer Stelle in der WHO-Klassifikation festgelegter Kriterien klassifiziert werden soll [2]. Bezüglich der Nomenklatur von genetischen Veränderungen folgt die WHO in der 5. Auflage den aktuellen Empfehlungen des Komitees der Human Genome Organization für Gen Nomenklatur und führt als neue Schreibweise für Genfusionen zwei Doppelpunkte (::) ein [2,29].

Die FAB-Klassifikation hat aufgrund ihrer limitierten Aussagekraft an klinischer Relevanz verloren, findet sich aber in der Einteilung der „AML, not otherwise specified (NOS)“ (WHO-Klassifikation von 2016) beziehungsweise (bzw.) „AML definiert nach Differenzierung“ (WHO-Klassifikation von 2022) wieder.

Im Juni 2022 führten Arber et al. darüber hinaus als neue Klassifikation die ICC der Myeloischen Neoplasien und Akuten Leukämien ein (s. Tabelle 4), die basierend auf den Empfehlungen einer interdisziplinären internationalen Expertengruppe entwickelt wurde und die im Vergleich zur 5. Edition der WHO-Klassifikation vermehrt klinische Aspekte berücksichtigt [30]. Faktoren, welche die Entstehung einer AML begünstigen (eine vorausgehende zytostatische Therapie, die Diagnose einer MN oder eine prädisponierende Keimbahnmutation), werden in der ICC ausschließlich als sogenannte „diagnostic qualifiers“ verstanden, die eine nähere Bestimmung der Diagnose ermöglichen [2,30].

Eine Gegenüberstellung der 5. Auflage der WHO-Klassifikation (2022) und der ICC findet sich in Tabelle 5. Die Zukunft wird zeigen, welche dieser beiden (konkurrierenden) Klassifikationssysteme sich international durchsetzt.

Tabelle 2: 4. überarbeitete Auflage der WHO-Klassifikation der AML von 2016 [1].

<p>Akute Myeloische Leukämie (AML) mit rekurrenten genetischen Anomalien</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML mit t(8;21)(q22;22.1);RUNX1-RUNX1T1 • AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 • Akute Promyelozytenleukämie mit PML-RARA • AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A • AML mit t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 • AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM • AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1 • <i>Provisorische Entität:</i> AML mit BCR-ABL1 • AML mit mutiertem NPM1 • AML mit biallelisch mutiertem CEBPA • <i>Provisorische Entität:</i> AML mit mutiertem RUNX1
<p>AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen</p>
<p>Therapieassoziierte myeloische Neoplasie</p>
<p>AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML mit minimaler Differenzierung (FAB M0) • AML ohne Ausreifung (FAB M1) • AML mit Ausreifung (FAB M2) • Akute myelomonozytäre Leukämie (FAB M4) • Akute monoblastische/monozytäre Leukämie (FAB M5) • Akute Erythroleukämie (FAB M6) • Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB M7) • Akute Basophilenleukämie • Akute Panmyelose mit Myelofibrose
<p>Myelosarkom</p>
<p>Myeloische Down-Syndrom-assoziierte Proliferation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transient Abnormale Myelopoese (TAM) • Myeloische Leukämie mit Down-Syndrom assoziiert

Tabelle 3: 5. Auflage der WHO-Klassifikation der Myeloischen Neoplasien von 2022 [2].

<p>Akute Myeloische Leukämie (AML)</p> <p>AML mit definierenden genetischen Anomalien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Promyelozytenleukämie mit PML::RARA Fusion • AML mit RUNX1::RUNX1T1 Fusion • AML mit CBFB::MYH11 Fusion • AML mit DEK::NUP214 Fusion • AML mit RBM15::MRTFA Fusion • AML mit BCR::ABL1 Fusion • AML mit KMT2A Rearrangement • AML mit MECOM Rearrangement • AML mit NUP98 Rearrangement • AML mit NPM1 Mutation • AML mit CEBPA Mutation • AML, Myelodysplasie-assoziiert • AML mit anderen definierten genetischen Alterationen <p>AML, definiert nach Differenzierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML mit minimaler Differenzierung • AML ohne Ausreifung • AML mit Ausreifung • Akute Basophilenleukämie • Akute myelomonozytäre Leukämie • Akute monozytäre Leukämie • Akute Erythroleukämie • Akute Megakaryoblastenleukämie <p>Sekundäre Myeloische Neoplasien (MN)*</p> <ul style="list-style-type: none"> • MN nach zytotoxischer Therapie* • MN mit prädisponierender Keimbahnmutation*

* Die Klassifikation dieser sekundären MN soll – sofern möglich – anhand an anderer Stelle in der WHO-Klassifikation definierter Kriterien für MN erfolgen und die Bezeichnung „nach zytotoxischer Therapie“ bzw. „mit prädisponierender Keimbahnmutation“ als diagnostic qualifier die Diagnose ergänzen, z. B. AML mit KMT2A Rearrangement nach zytotoxischer Therapie.

Tabelle 4: International Consensus Classification der AML mit Angabe der für die Diagnosestellung notwendigen Blastenzahl (in Prozent) [30].

<p>Akute Myeloische Leukämie (AML)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Promyelozytenleukämie (APL) mit t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA ≥ 10 % • APL mit anderem RARA Rearrangement* ≥ 10 % • AML mit(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ≥ 10 % • AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 ≥ 10 % • AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ≥ 10 % • AML mit anderem KMT2A Rearrangement* ≥ 10 % • AML mit t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 ≥ 10 % • AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1) ≥ 10 % • AML mit anderem MECOM Rearrangement* ≥ 10 % • AML mit anderer seltenen rekurrenten Translokationen* ≥ 10 % • AML mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 ≥ 20 % • AML mit mutiertem NPM1 ≥ 10 % • AML mit in-frame bZIP CEBPA Mutationen ≥10 % • AML und MDS/AML mit mutiertem TP53* 10-19 % (MDS/AML) und ≥ 20 % (AML) • AML und MDS/AML mit Myelodysplasie-verwandten Genmutationen 10-19 % (MDS/AML) und ≥ 20 % (AML) <ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch Mutationen in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 oder ZRSR2 • AML mit Myelodysplasie-verwandten zytogenetischen Anomalien 10-19 % (MDS/AML) und ≥ 20 % (AML) <ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch den Nachweis eines komplexen Karyotyps*, del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) or del(17p), del(20q), und/oder idic(X)(q13) klonale Anomalien • AML not otherwise specified (NOS) 10-19 % (MDS/AML) and ≥ 20 % (AML) • Myelosarkom
<p>Krankheitsattribute zur Konkretisierung der Diagnose („diagnostic qualifiers“)</p> <ul style="list-style-type: none"> • therapieassoziiert <ul style="list-style-type: none"> ○ vorausgegangene Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie • Progress aus einem diagnostisch gesicherten MDS • Progress aus einem diagnostisch gesicherten MDS/MPN • prädisponierende Keimbahnanomalie

MDS = Myelodysplastisches Syndrom; MPN = Myeloproliferative Neoplasie

* definiert gemäß Arber et al. (2022) [30]

Tabelle 5: Neuerungen und Gegenüberstellung der 5. Auflage der WHO-Klassifikation (2022) und der International Consensus Classification (ICC) (2022) [2,30].

WHO (2022)	ICC (2022)
Keine Mindestzahl an Blasten erforderlich für alle „AML mit definierenden genetischen Anomalien“ (Ausnahme: CEBPA und BCR::ABL1 \geq 20 %)	\geq 10 % Blasten bei Vorliegen einer AML-definierenden rekurrenten genetischen Anomalie (Ausnahme: BCR::ABL1 \geq 20 %)
„Myelodysplastisches Syndrom“ wird umbenannt in „Myelodysplastische Neoplasien“ (weiterhin abgekürzt als MDS)	MDS mit Blastenexzess 2 wird umbenannt in MDS/AML (10-19 % Blasten), um die fehlende Trennschärfe des Übergangs von MDS \rightarrow AML hervorzuheben
„AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen“ wird umbenannt in „AML, Myelodysplasie-assoziiert“ (AML-MR), definiert durch \geq 20 %Blasten und (1) das Vorhandensein definierter zyto-/molekulargenetischer Veränderungen oder (2) nach vorausgehendem MDS oder MDS/MPN. Die Diagnose einer AML-MR kann nicht mehr ausschließlich anhand des morphologischen Befundes gestellt werden.	Genauere genetische Charakterisierung der WHO-Entität „AML, Myelodysplasie-assoziiert“ durch Einführung der 3 Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • AML und MDS/AML mit Myelodysplasie-verwandten Genmutationen • AML und MDS/AML mit Myelodysplasie-verwandten zytogenetischen Anomalien • AML und MDS/AML mit mutiertem TP53
MN nach zytotoxischer Therapie oder mit zugrunde liegender Keimbahnmutation werden innerhalb der neu eingeführten Kategorie der „Sekundären MN“ zusammengefasst, wobei die Einteilung anhand an anderer Stelle in der WHO-Klassifikation genannter (genetischer) Merkmale erfolgen soll	Die AML-prädisponierenden Faktoren „therapieassoziiert“, „Transformation aus vorausgehender MN“ und „Keimbahnmutation“ werden ausschließlich als diagnostic qualifier zur Ergänzung der Diagnose verstanden und bilden keine eigene Kategorie.
„AML, NOS“ wird umbenannt in „AML, definiert nach Differenzierung“ mit Unterteilung in 8 Subgruppen.	„AML, NOS“ wird nicht länger anhand morphologischer und zytochemischer Marker subklassifiziert aufgrund der limitierten prognostischen Relevanz.
Einführung der Kategorie „AML mit anderen definierten genetischen Alterationen“ für neue seltene Genfusionen, die sich zukünftig als relevant erweisen könnten	
	Einführung der „MN mit TP53-Mutation“ als eigenständige Kategorie aufgrund der ungünstigen Prognose

1.1.4 Klinik

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen Beschwerden, die durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark durch die Blastenpopulation hervorgerufen werden. Die Symptome können sich akut innerhalb weniger Tage oder auch schleichend über Wochen und Monate entwickeln, sind häufig unspezifisch und Folge von Anämie sowie Infektionsneigung mit Fieber infolge zunehmender Neutropenie. Abhängig vom Grad der Thrombozytopenie kommt es zu einer erhöhten Blutungsneigung, die von einer verstärkten Hämatomneigung bei Traumata bis hin zu Spontanblutungen reicht. Die durch die kompromittierte Erythropoese hervorgerufene Anämie manifestiert sich mit Müdigkeit, einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit, Blässe sowie Dyspnoe und kann zu kardiovaskulären Symptomen führen, wie z. B. einer Erhöhung der Herzfrequenz als Ausdruck einer vermehrten kardialen Belastung [31].

Darüber hinaus kann es insbesondere bei neu diagnostizierter oder unbehandelter AML zu folgenden schwerwiegenden Komplikationen kommen: dem Leukostase-Syndrom durch Hyperleukozytose (Leukozyten > 100/Nanoliter (nl), bei monozytär differenzierter AML auch früher) und einer typischerweise im Rahmen einer Akuten Promyelozytenleukämie (APL) auftretenden Koagulopathie [31].

Eine seltene Manifestation der AML (bis zu 9 % aller AML betreffend) ist das Myelosarkom, bei welchem es zu einer Infiltration extramedullärer Organe durch myeloische Blasten kommt. Typischerweise präsentiert sich das Myelosarkom als solitäre Raumforderung und betrifft besonders die Haut, den Gastrointestinaltrakt, Lymphknoten und Knochen. Ebenfalls ist eine AML-Präsentation als Meningeosis leucaemica mit zentralnervöser Symptomatik möglich [31–33].

1.1.5 Diagnostik

Der klinische Verdacht auf eine akute Leukämie wird initial in der Regel durch eine Leukozytose mit Blasten im Differentialblutbild gestellt. Seltener wird auch eine Leukopenie mit oder ohne Nachweis von Blasten beobachtet. Mögliche weitere Veränderungen im Blutbild umfassen eine Anämie und eine Thrombozytopenie.

Die Diagnosestellung einer AML erfolgte in der vorliegenden Arbeit gemäß der WHO (4. überarbeitete Auflage aus dem Jahr 2016), wonach das Vorliegen eines der folgenden drei Kriterien erforderlich ist [1]:

- mindestens 20 % myeloische Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut,
- der Nachweis einer AML-definierenden genetischen Veränderung t(15;17), t(18;21), inv(16) oder t(16;16),
- der Nachweis eines Myelosarkoms (= extramedulläre AML).

In ihrer 5. Auflage (2022) weitet die WHO die AML-definierenden genetischen Veränderungen, deren Nachweis für die Diagnosestellung einer AML unabhängig von der Blastenzahl ausreicht, von drei AML-Formen (die APL mit t(15;17), AML mit t(18;21), AML mit inv(16) oder t(16;16)) gemäß der Version von 2016 auf alle AML-Entitäten der Gruppe „AML mit definierenden genetischen Anomalien“ aus (s. Tabelle 3, Seite 9). Voraussetzung hierfür ist eine Korrelation zwischen dem morphologischen und molekulargenetischen Befund. Ausgenommen von dieser Elimination der notwendigen Blastenschwelle sind lediglich die AML mit BCR::ABL1 Fusion und AML mit CEBPA-Mutation, für welche weiterhin ≥ 20 % Blasten erforderlich sind [2].

Vor Kurzem erschienen die aktualisierten Empfehlungen des ELN von Döhner et al. (2022) zur Diagnostik, der genetischen Risikostratifikation und zum therapeutischen Management bei AML. Das ELN senkte hierin in Übereinstimmung mit der ICC die notwendige Blastenzahl auf ≥ 10 % bei Vorliegen einer AML-definierenden rekurrenten genetischen Anomalie (s. Tabelle 4, S. 10). Ausgenommen hiervon ist gemäß ICC eine AML mit t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1, bei welcher zur Abgrenzung gegenüber einem fortgeschrittenen Stadium einer Chronisch Myeloischen Leukämie weiterhin mindestens 20 % Blasten für die Diagnose AML erforderlich sind – nicht aber eine AML mit CEBPA-Mutation wie in der 5. Auflage der WHO-Klassifikation (s. Tabelle 5, S. 11) [30,34].

Eine Knochenmarkspunktion ist in der Initialdiagnostik obligat. Sollte aufgrund einer Punctio sicca die Gewinnung einer Aspiration zur zytologischen und zytochemischen Analyse nicht gelingen, ist eine Knochenmarksstanze zur histologischen Untersuchung notwendig [34].

Die immunphänotypische Charakterisierung der suspekten Zellpopulation wird mittels Durchflusszytometrie (Fluorescence Activated Cell Sorting, FACS) durchgeführt. Das so ermittelte Expressionsmuster oberflächlicher und zytoplasmatischer Zellantigene erlaubt

sowohl die Zuordnung der Blasten zu einer Zelllinie (myeloisch, B-Zell-Linie, T-Zell-Linie) als auch die Bestimmung des Differenzierungsgrades der blastären Zellen und eine nähere Subklassifizierung der AML [35].

Aufgrund ihrer Relevanz sowohl in der Diagnosestellung und Klassifikation als auch in der Therapieentscheidung und Prognose hat die genetische Analyse einen zunehmend hohen Stellenwert. Hierbei kommen sowohl zytogenetische als auch molekulargenetische Untersuchungen zum Einsatz.

Als zytogenetisches Verfahren der Wahl wird die konventionelle Karyotypisierung durchgeführt und bei Bedarf, z. B. bei nicht ausreichender Metaphasenzahl (< 20 Metaphasen), um eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) Analyse ergänzt [34]. So können bei ungefähr 55 % aller AML-Patient*innen chromosomale Aberrationen nachgewiesen werden [36].

Die molekulargenetische Diagnostik sollte gemäß des ELN routinemäßig die Bestimmung des Mutationsstatus von allen Genen umfassen, die als AML-definierend gelten und die für die genetische Risikostratifikation nach ELN (günstig, intermediär, ungünstig) (s. Tabelle 6) notwendig sind [34]. Durch zunehmendes Verständnis für die molekulare Pathogenese der AML ist die Kenntnis über individuelle Mutationen zudem wichtig als möglicher Ansatzpunkt für zielgerichtete Therapien wie es z.B. im Falle einer Mutation von FLT3 bereits der Fall ist [37]. Das klassische Nachweisverfahren der Sanger-Sequenzierung zur Einzelgenanalyse wird zunehmend von modernen Verfahren wie dem NGS abgelöst, die durch Gen-Panel-Diagnostik eine gleichzeitige Untersuchung mehrerer Gene ermöglichen [38].

Tabelle 6: Molekular- und zytogenetische Risikostratifikation der AML gemäß der Empfehlung des European LeukemiaNet von 2022 [34].

Genetische Risikogruppe	Genetische Veränderung
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 mutiertes NPM1* und Wildtyp FLT3-ITD bZIP in-frame mutiertes CEBPA
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> mutiertes NPM1* und mutiertes FLT3-ITD Wildtyp NPM1 und mutiertes FLT3-ITD t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A Sonstige zytogenetische und/oder molekulare Anomalien, die nicht als günstig oder ungünstig klassifiziert sind.
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-Rearrangement t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-Rearrangement -5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p) komplexer Karyotyp**, monosomaler Karyotyp*** mutiertes ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 oder ZRSR2 mutiertes TP53****

* AML mit mutiertem NPM1 und als ungünstig klassifizierten zytogenetischen Anomalien werden der ungünstigen Risikogruppe zugeordnet.

** komplexer Karyotyp: ≥ 3 unabhängige chromosomale Anomalien in Abwesenheit anderer Klassen-definierender rekurrenter genetischer Anomalien; hyperdiploide Karyotypen mit ≥ 3 Trisomien (oder Polysomien) ohne strukturelle Anomalien sind ausgeschlossen.

*** monosomaler Karyotyp: Anwesenheit von ≥ 2 unterschiedlichen Monosomien (exklusive -X oder -Y) oder Auftreten einer autosomalen Monosomie in Kombination mit ≥ 1 weiteren strukturellen chromosomalen Anomalie (exklusive Core-Binding Factor AML).

**** TP53-Mutation mit einer Variant Allel Fraktion von $\geq 10\%$.

1.1.6 Therapie und Prognose

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung AML muss die Therapie für jeden Betroffenen anhand des individuellen Risikos für Therapieresistenz und therapieassoziierte Mortalität (treatment related mortality, TRM) entschieden werden. Grundsätzlich wird in einen intensiven, kurativ intendierten und einen nicht-intensiven, palliativ intendierten Therapieansatz unterschieden. Die Entscheidung für oder wider eine intensive Therapie orientiert sich an der medizinischen Fitness des Erkrankten, am Alter sowie an den biologischen/genetischen Eigenschaften der AML [39]. Ältere Patient*innen haben ein höheres Risiko für TRM und ein reduziertes Langzeitüberleben nach intensiver Therapie mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 15 % bei Patient*innen über 60 Jahren (im Vergleich dazu bis zu > 40 % bei Patient*innen unter 60 Jahren) [40,41]. Die schlechtere Prognose älterer Patient*innen ist zurückzuführen auf eine veränderte Tumorbilogie (durch Akkumulation ungünstiger zytogenetischer Merkmale, gesteigerte Chemotherapieresistenz durch Überexpression von „multidrug resistance“ Proteinen, häufigeres Auftreten von myelodysplastischen Veränderungen), einen schlechteren Performance Status und das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten [42–44].

Patient*innen, die aufgrund ihres Performance Status, der begleitenden Komorbiditäten und ihres Alters für eine intensive Therapie geeignet sind, erhalten zunächst eine Induktionstherapie zum Erreichen einer Remission. Als standardmäßige Induktionstherapie hat sich seit ihrer Einführung im Jahr 1973 das „7+3“-Schema etabliert [45,46]. Bei dieser intravenös applizierten CHT wird über 7 Tage kontinuierlich Cytarabin (100-200 Milligramm (mg)/Quadratmeter (m²)) gegeben, kombiniert mit einer 3-tägigen Anthrazyklingabe (z. B. Daunorubicin 60 mg/m², Idarubicin 10-12 mg/m² oder Mitoxantron 10-12 mg/m²) [9,39]. An die Induktionsphase schließt sich nach erreichter kompletter Remission (CR) eine Postremissionsphase an, mit dem Ziel, eventuell persistierende minimale Resterkrankung (Measurable/Minimal Residual Disease, MRD) zu eliminieren und eine stabile Remission zu erreichen. Risikoadaptiert an die Genetik der AML erfolgt bei günstigem Risikoprofil eine Konsolidierungstherapie basierend auf intermediär- (1000-1500 mg/m²) bis hochdosiertem (3000 mg/m²) Cytarabin [47]. Abweichungen von der dargestellten Therapie sind je nach geographischer Region oder Studiengruppe möglich, jedoch beruht sie nahezu immer auf dem „7+3“-Schema in der Induktion und auf Cytarabin in der Konsolidierung.

Für Patient*innen der ungünstigen ELN-Risikogruppe wird aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine allogene Stammzelltransplantation (allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, alloHSCT) empfohlen. Diese sollte auch bei Patient*innen mit intermediärem genetischen Risiko angestrebt werden, wenn ein*e geeignete*r Knochenmarkspender*in zur Verfügung steht. Bei Nichtvorhandensein eines*r geeigneten Spenders*in wird eine Konsolidierungstherapie analog zur günstigen ELN-Risikogruppe durchgeführt [39,47] (s. Abbildung 2).

Eine Sonderstellung hinsichtlich Therapie und Prognose hält die APL inne. Eine durch Komplikationen hervorgerufene hohe Rate an Fröhrtodesfällen macht zwar einen sofortigen Therapiebeginn notwendig [48], jedoch sind durch chemotherapiefreie Therapieregime mit All-trans-Retinsäure (ATRA) und Arsentrioxid (ATO) 5-Jahres-Überlebensraten bis zu > 80-90 % bei Patient*innen mit niedrigem oder intermediärem Risiko (stratifiziert nach Sanz) möglich [49–54]. Für Hochrisiko-APL-Patient*innen wird aktuell in der APOLLO-Studie (NCT02688140) die Kombination von ATRA und ATO mit der bisherigen Standardtherapie (ATRA plus Anthrazyklin) verglichen.

Seit 2017 wurden eine Reihe neuer Substanzen für die Therapie der AML zugelassen (s. Abbildung 3), darunter auch drei für die Erstlinientherapie.

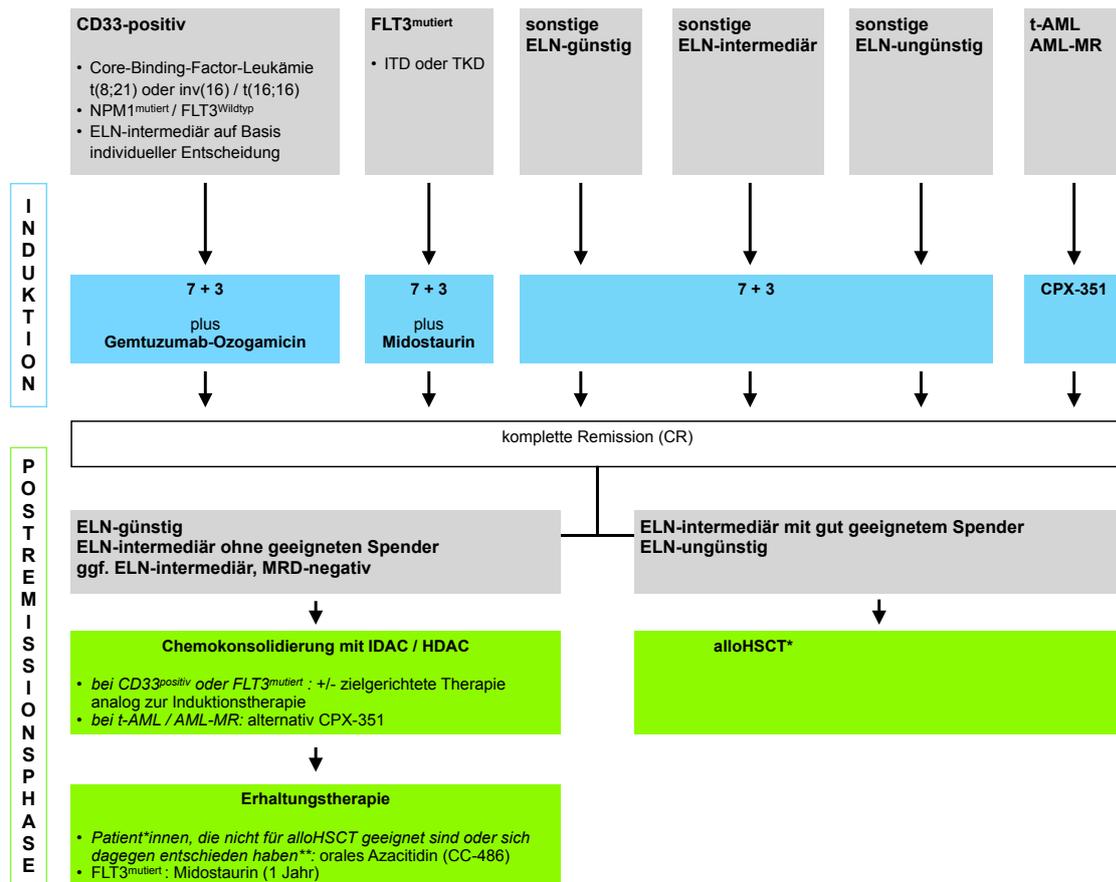
- Bei FLT3-mutierter AML zeigte die RATIFY-Studie (NCT00651261) eine Verbesserung der 4-Jahres-Überlebensraten um ~7% von 44,3% auf 51,4% durch die Hinzunahme von Midostaurin – einem oralen Tyrosinkinase-Inhibitor – zur intensiven Standardtherapie gefolgt von einer einjährigen Erhaltungstherapie mit Midostaurin [55]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Midostaurin 2017 zur Erstlinientherapie bei AML mit FLT3-Mutation zugelassen [56].
- Die Expression des Antigens CD33 auf den leukämischen Blasten ist bei > 85 % aller AML bei ED nachweisbar und als solches Ansatzpunkt für den Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin (GO) – ein CD33-Antikörper konjugiert mit dem Zytotoxin Calicheamicin [57]. Zwar wurde GO bereits im Zeitraum von 2000 bis 2010 in den USA zur AML-Therapie eingesetzt, verlor dann jedoch (aufgrund erhöhter Toxizitätsraten in einer Studie) die Zulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) [58]. 2017 erfolgte die Wiedenzulassung durch die FDA bzw. 2018 die Neuzulassung durch die European Medicines Agency (EMA) für GO in niedrigerer Dosierung als zuvor zur intensiven

Erstlinientherapie bei CD33-positiver AML kombiniert mit Chemotherapie [56]. Zur Evaluierung der Zulassung wurde maßgeblich die französische ALFA-0701-Studie (NCT00927498) herangezogen [59]. Mehrere Studien konnten den Nutzen von GO vor allem für Patient*innen der günstigen ELN-Risikogruppe belegen, wobei auch als intermediär klassifizierte Patient*innen profitierten. Kein Überlebensvorteil bestand jedoch für Patient*innen mit ungünstigem ELN-Risikoprofil, weshalb GO hier nicht angewendet werden sollte [58,60].

- Für Patient*innen mit t-AML oder AML, Myelodysplasie-assoziiert (AML, myelodysplasia-related, AML-MR) steht als neuer Wirkstoff CPX-351 (= eine liposomale Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin) für die Induktions- und Konsolidierungstherapie zur Verfügung (s. hierzu Kapitel 1.2, Seite 22-23) [9,56,61,62].

Obwohl sich eine an die Konsolidierungstherapie bzw. die alloHSCT anschließende Erhaltungstherapie lange Zeit nicht standardmäßig im AML-Therapiekonzept etablieren konnte, ist durch die Einführung zielgerichteter Therapeutika hier zukünftig mit neuen therapeutischen Möglichkeiten zu rechnen [56,63]. So kann wie oben dargestellt bei FLT3-mutierter AML im Anschluss an die Konsolidierungstherapie eine 12-monatige Erhaltungstherapie mit Midostaurin erfolgen und speziell für FLT3-ITD (interne Tandemduplikation des FLT3-Gens)-mutierte AML nach alloHSCT wird aufgrund der 2020 publizierten Ergebnisse der SORMAIN-Studie (EudraCT Nummer: 2010-018539-16) eine Erhaltungstherapie über zwei Jahre mit Sorafenib empfohlen [64].

Für Patient*innen, die nach Abschluss der Induktionstherapie eine CR/komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) erreicht haben und die nicht geeignet für eine Transplantation sind, besteht darüber hinaus die Option einer Erhaltungstherapie mit oralem Azacitidin (CC-486). Diese kann unabhängig von der Durchführung einer Konsolidierungstherapie gegeben werden und führte in der QUAZAR-Studie (NCT01757535) zu einer Verlängerung des Gesamt- und des rezidivfreien Überlebens [65].



alloHSCT = allogene Stammzelltransplantation; AML-MR = AML, Myelodysplasie-assoziiert; CR = komplette Remission; CRi = CR mit inkompletter hämatologischer Regeneration; ELN = European LeukemiaNet; HDAC = hochdosiertes Cytarabin; IDAC = intermediärdosiertes Cytarabin; ITD = interne Tandemduplikation; MRD = minimale Resterkrankung; t-AML= therapieassoziierte AML; MRD = minimale Resterkrankung; TKD = Tyrosinkinasedomäne

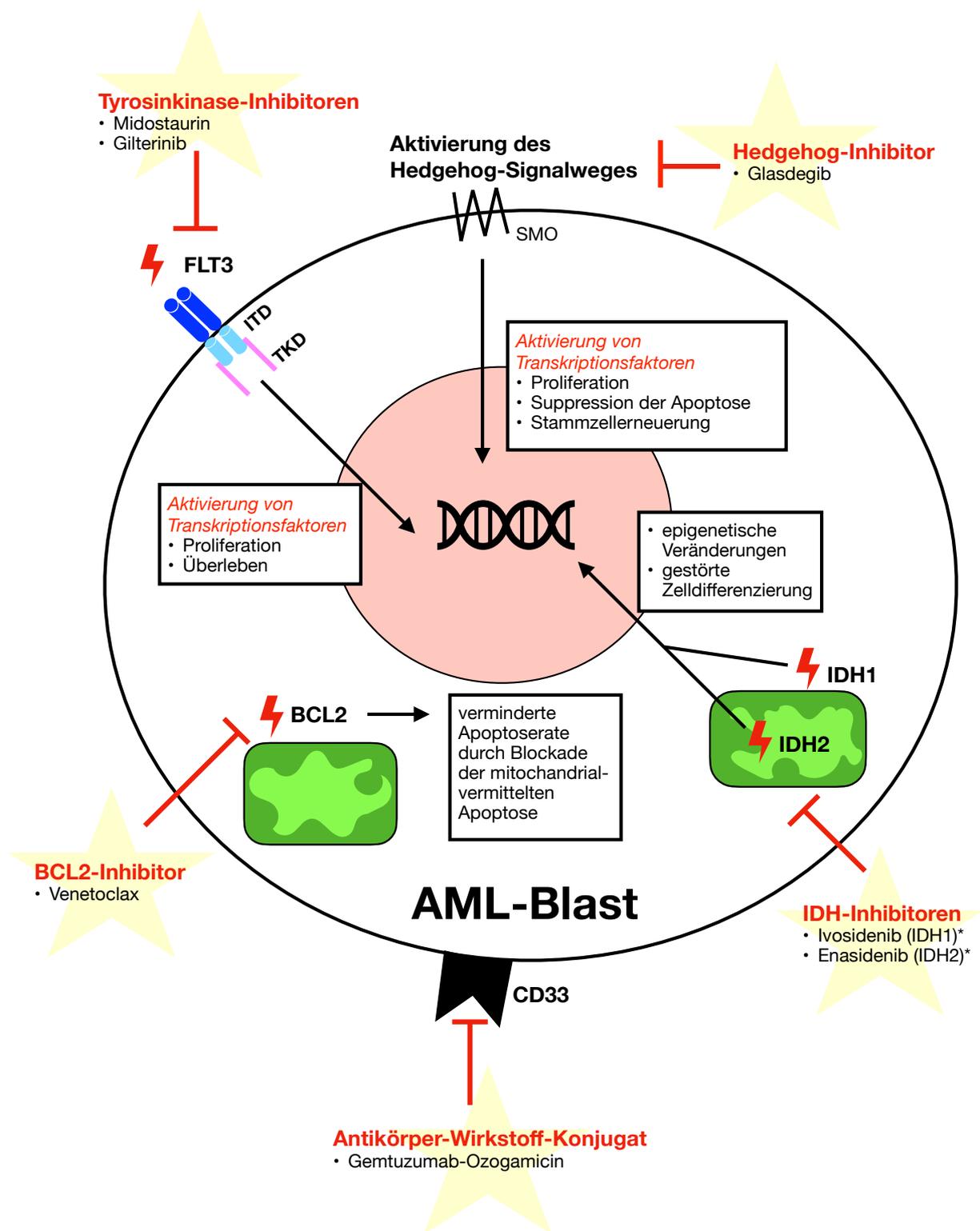
* bei FLT3^{mutiert} werden 2 Jahre Erhaltungstherapie mit Sorafenib (Off-Label) im Anschluss an die alloHSCT empfohlen

** Voraussetzung für die Anwendung von CC-486 ist das Erreichen einer CR/CRi nach Induktionstherapie +/- Konsolidierungstherapie

Abbildung 2: Genotyp-spezifische Erstlinientherapie bei AML (modifiziert nach [39]) basierend auf der genetischen Risikostratifikation des European LeukemiaNet [34].

Für Patient*innen, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Begleiterkrankungen nicht für eine intensive Erstlinientherapie in Frage kommen, findet im Rahmen einer dosisreduzierten, nicht-intensiven CHT als Therapie der ersten Wahl die Kombination aus der hypomethylierenden Substanz (Hypomethylating Agents, HMA) 5-Azacitidin mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax Anwendung. Die Zulassung von Venetoclax kombiniert mit 5-Azacitidin zur nicht-intensiven CHT bei AML erfolgte im Mai 2021 durch die EMA und löste damit die bisherige Standardtherapie bestehend aus einer HMA-Monotherapie ab, nachdem sich die Kombination von 5-Azacitidin mit Venetoclax gegenüber einer Monotherapie mit 5-Azacitidin als überlegen hinsichtlich des Erreichens einer CR/CRi (66,4 % versus (vs.) 28,3 %; $p < 0,001$) und des Gesamtüberlebens (medianes OS 14,7 vs. 9,6 Monate; Hazard Ratio für Tod = 0,66; $p < 0,001$) zeigte (VIALE-A-Studie, NCT02993523) [66].

Alle AML-Patient*innen sollten zudem unabhängig vom gewählten Therapieansatz supportive Maßnahmen („best supportive care“ (BSC)) erhalten. Diese dienen der Kontrolle der von der Krankheit selbst oder ihrer Therapie hervorgerufenen Symptome (z. B. antiemetische Therapie bei Zytostatika-induziertem Erbrechen, Infektionsprophylaxe, Gabe von Erythrozyten- und/oder Thrombozytenkonzentraten) und können dadurch nicht nur die Lebensqualität steigern, sondern auch die Prognose verbessern [67].



⚡ = Mutation, FLT3-ITD = FLT3-Interne Tandemduplikation, FLT3-TKD = FLT3-Tyrosinkinasedomäne

* = Zulassung nur durch die amerikanisch FDA erfolgt, nicht durch die EMA

Abbildung 3: Aberrante molekulare Signalwege bei AML als Ansatzpunkt für bereits zugelassene zielgerichtete Therapien (modifiziert nach [68]).

1.2 Therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie (t-AML)

Die t-AML ist definiert als AML, die nach einer zytostatischen Therapie und/oder RT wegen einer malignen oder nicht-malignen Primärerkrankung (z. B. Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen) entsteht [1,5,23,30,34,69]. Sie ist mit einem Anteil von ca. 7 % aller AML eine seltene Diagnose [13,14]. Über die letzten Jahrzehnte hinweg ist jedoch das Risiko angestiegen, eine t-AML als Spätkomplikation einer vorausgegangenen Therapie zu entwickeln. Verantwortlich hierfür werden u. a. intensivierete Chemotherapieregime (vermehrter Einsatz neoadjuvanter Therapien, Polychemotherapien etc.) sowie ein verbessertes Langzeitüberleben der Betroffenen gemacht [4,31,70,71].

Die t-AML findet sich innerhalb der WHO-Klassifikation von 2016 – welche der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegt wurde – gemeinsam mit dem therapieassoziierten MDS (t-MDS) in der AML-Subgruppe „Therapieassoziierte Myeloische Neoplasien“ (t-MN) wieder, wobei beide Krankheitsbilder aufgrund ihrer ähnlichen Pathogenese und des schnellen Progresses eines t-MDS in eine t-AML als eine verwandte Entität betrachtet werden [1,4,72]. Mit der 5. Auflage der WHO-Klassifikation wurde eine neue Kategorie eingeführt: die „sekundären Myeloischen Neoplasien“, welche Myeloische Neoplasien nach zytotoxischer Therapie (myeloid neoplasm post cytotoxic therapy, MN-pCT) sowie MN aufgrund einer prädisponierenden Keimbahnmutation umfasst [2].

Sowohl in der WHO-Klassifikation als auch der ICC soll die Bezeichnungen „nach zytotoxischer Therapie“ (WHO-Klassifikation 2022) bzw. „therapieassoziiert“ (ICC) jedoch als Krankheitsattribut verstanden werden und als sogenannter diagnostic qualifier eine Konkretisierung der Diagnose innerhalb der einzelnen genetisch definierten AML-Subgruppen ermöglichen [2,30].

Die t-AML gilt als prognostisch ungünstig und ist gekennzeichnet durch ein ungünstiges genetisches Risikoprofil mit gehäuftem Auftreten von komplexen Karyotypen, dem kompletten oder teilweisen Verlust der Chromosomen 5, 7 und/oder 17 und der t(9;11)(p21;q23). In einem Drittel aller t-AML Fälle ist eine Mutation des Tumorsuppressorgens TP53 nachweisbar, dessen Funktionsverlust das Entstehen von Neoplasien begünstigt [3,5,73–75]. Neben dem genetischen Risikoprofil tragen u. a. ein hohes Lebensalter bei Diagnosestellung (im Schnitt 70 Jahre), höhere Raten von Nicht-Rezidiv-assoziiertes Mortalität (Non-Relapse Mortality, NRM) durch kumulative Toxizität

bei wiederholter Exposition gegenüber CHT und/oder RT sowie ein hohes Maß an Therapieresistenz zur ungünstigen Prognose bei [5,13,14,69,76,77].

Die Therapie erfolgt aktuell risikoadaptiert an die ELN-Risikogruppe und folgt den in Kapitel 1.1.6 (Seite 16-21) dargelegten therapeutischen Grundsätzen [34,39]. Sie gilt aufgrund der oben genannten Umstände als schwierig. Hoffnung gibt jedoch der Einsatz neuer Substanzen in der t-AML-Therapie, insbesondere das 2018 für die Erstlinientherapie bei t-AML oder AML-MR (ab 18 Jahren) zugelassene Medikament CPX-351. CPX-351 ist eine liposomale „dual-drug“ Formulierung aus Cytarabin und Daunorubicin mit einem fixen molaren Verhältnis von 5:1, die sich präferiert in leukämischen Myeloblasten im Knochenmark anreichert. Dadurch kann eine verlängerte Expositionszeit der Blasten gegenüber dem optimalen, synergistischen Wirkstoffverhältnis von 5:1 erreicht werden [78]. Zudem konnte im Mausmodell nachgewiesen werden, dass CPX-351 aufgrund seiner liposomalen Eigenschaft zu einer besseren Anreicherung im Knochenmark mit konsekutiv erhöhter Wirkstoffkonzentration führt [79].

In der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie (NCT01696084) wurde das Therapieansprechen erhöht mit Remissionsraten von ~48 % (gegenüber 33 % nach einer Induktion mit dem „7+3“-Schema) und eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 6 auf ~10 Monate erzielt. Dieser Überlebensvorteil von CPX-351 gegenüber einer Standard-Induktionstherapie war insbesondere auch in der Gruppe der Patient*innen nachweisbar, die nach der Induktionstherapie eine alloHSCT erhalten hatten [62]. Die Gründe für die Überlegenheit von CPX-351 insbesondere in der Subgruppe nach alloHSCT sind nicht abschließend geklärt, am ehesten ist hier eine bessere Remissionsqualität (tiefere Remission) mit CPX-351 vor alloHSCT zu postulieren.

Da in der Zulassungsstudie ausschließlich ältere Patient*innen ≥ 60 Jahre eingeschlossen wurden, wird der Einsatz von CPX-351 im Vergleich zur Standardchemotherapie aktuell in der 30-18 Studie der AML-Studiengruppe (AMLSG) (AMLSG 30-18, NCT03897127) auch bei jüngeren Patient*innen untersucht. Da bisher keine ausreichende Evidenz durch prospektive randomisierte Studien für Patient*innen < 60 Jahren vorliegt und mehrere retrospektive Studien keinen Überlebensvorteil für diese Patientengruppe durch den Einsatz von CPX-351 gegenüber konventioneller Chemotherapie nachweisen konnten [80,81], wird der Einsatz von CPX-351 aktuell insbesondere für Patient*innen ≥ 60 Jahre empfohlen [39].

1.2.1 Ätiopathogenese

Im Gegensatz zur de-novo AML setzt eine t-AML definitionsgemäß ein extrinsisches Ereignis voraus, das an ihrer Entstehung ursächlich beteiligt ist: eine vorausgegangene CHT und/oder RT [23]. Die Latenzzeit von der Grunderkrankung bis zum Auftreten der t-AML ist abhängig von der Art der Vortherapie (CHT oder RT, Wirkmechanismus und Kombination der Chemotherapeutika), der applizierten Dosis und dem Alter bei ED der Grunderkrankung [5,69,82]. Das Mammakarzinom ist die am häufigste zugrunde liegende Primärerkrankung, gefolgt von den hämatologischen Neoplasien Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und Hodgkin-Lymphom [5].

Klassisch wird die t-AML anhand ihrer Ätiologie in 2 Gruppen unterteilt:

(1) Nach Exposition mit Alkylantien und/oder RT entwickelt sich die t-AML nach längerer Latenzzeit von 5 bis 10 Jahren häufig aus einem t-MDS heraus, ist assoziiert mit einem komplexen Karyotyp, unbalancierten genetischen Veränderungen (-5/-5q; -7/-7q) sowie TP53-Mutationen und weist eine schlechte Prognose auf. Dieses gilt als der häufigste Subtyp (~70 % der Fälle) [5,23,31,73,83].

Da Betroffene nach Radioiodtherapie (RIT) genetische Veränderungen und einen klinischen Verlauf analog zur Gruppe (1) aufweisen, werden sie in Studien aufgrund der kleinen Fallzahl häufig unter RT summiert [84–86].

(2) Hemmstoffe der Topoisomerase 2 (TOP2) führen nach kürzerer Latenzzeit (1-5 Jahre) ohne myelodysplastische Vorphase zu einer t-AML. Charakteristisch ist das Auftreten von balancierten Chromosomentranslokationen mit Bildung von Genfusionen (u. a. KMT2A/MLL, RUNX1) [5,23,31,73,83].

Aufgrund der Zunahme von Polychemotherapieregimen mit Einsatz von sowohl Alkylantien und Topoisomerasehemmern oder kombinierter Radiochemotherapien (RCT) sind die Subtypen nur noch schwer voneinander abzugrenzen, sodass die WHO seit ihrer revidierten Auflage von 2008 von dieser Unterteilung Abstand genommen hat [32].

Der genaue Pathomechanismus, der zur Entstehung einer t-AML führt, ist weiterhin unbekannt. Lange Zeit wurde die t-AML einzig als Resultat des mutagenen Effekts von CHT bzw. RT verstanden. Aufgrund zunehmender Erkenntnisse, vor allem aus dem

Bereich der Genomsequenzierung, haben McNerney et al. (2017) ein Modell mit vier an der t-AML-Pathogenese beteiligten Faktoren entworfen:

Exposition gegenüber genotoxischen Substanzen, genetische Veranlagung, Selektion eines präexistenten Zellklons und Veränderung der Knochenmarksnische [23].

I. Exposition gegenüber genotoxischen Substanzen

Nach einer CHT haben Betroffene ein 4,7-fach erhöhtes Risiko, an einer t-AML zu erkranken [70]. Chemotherapeutika jeder Wirkstoffklasse können hierzu führen, wobei besonders für TOP2-Hemmer und Alkylantien ein kausaler Zusammenhang beschrieben ist [23]. Es besteht ein dosisabhängiger Risikoanstieg und auch die Kombination mit einer Strahlentherapie erhöht das Leukämierisiko [87,88].

Die TOP2 ist ein wichtiges Enzym der Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Replikation. Es ist an der Entspiralisierung der DNS beteiligt, indem es temporäre Doppelstrangbrüche (DSB) bewirkt. TOP2-Hemmstoffe (u. a. Anthrazykline, Etoposid) stabilisieren diese DSB, was das Entstehen von balancierten Translokationen begünstigt. Ein so entstandenes Fusions-Onkogen (z. B. KMT2A/MLL) führt zu einem Proliferationsvorteil der geschädigten Zelle. Insbesondere KMT2A/MLL gilt als sehr leukämogen und ist vergleichsweise wenig auf Ko-Mutationen angewiesen, was die kurze Latenzzeit erklären könnte [22,23,73,89].

Für Alkylantien und ionisierende Strahlung wurde lange postuliert, dass sie beide aufgrund ihrer mutagenen Eigenschaft mit der Fähigkeit, DSB zu induzieren, zu einer genetischen Instabilität führen würden. Im Rahmen dieser genetischen Instabilität würden im Verlauf weitere genetische Aberrationen akquiriert werden, sodass letztlich eine t-AML entstünde [23,73,90,91]. Jedoch konnte mittels Genomsequenzierung festgestellt werden, dass Patient*innen mit t-AML entgegen der Erwartung keine erhöhte Mutationslast aufwiesen, sondern sowohl die Mutationsrate als auch die Anzahl der mutierten Subklone vergleichbar mit denen einer de-novo AML waren [74,92]. Deshalb wird nun eine individuelle Suszeptibilität angenommen, die auch erklären könnte, warum nur < 5 % aller CHT- bzw. RT-Exponierten ein t-MN entwickeln [93].

II. Genetische Veranlagung

Bei 16-21 % der Patient*innen mit t-MN ist eine Keimbahnmutation nachweisbar, die eine erbliche Prädisposition für neoplastische Erkrankung darstellt. Besonders betroffen sind Gene der DNS-Reparatur wie TP53. Als eine der häufigsten nachzuweisenden

Keimbahnmutationen von MN im Erwachsenenalter gilt eine Mutation des Gens DDX41, welches die RNA-Helikase DDX41 kodiert [94,95].

Es ist ungeklärt, ob das Auftreten einer MN bei diesen Betroffenen dadurch zustande kommt, dass aufgrund ihrer defekten DNS-Reparatur eventuelle durch eine genotoxische Therapie hervorgerufene Schäden der DNS nicht behoben werden können, oder ob die MN unabhängig von der Vortherapie entsteht [23,73]. Es sollte deshalb aber bei Diagnosestellung einer t-AML immer die Familienanamnese erhoben werden [1].

III. Selektion eines präexistenten Zellklons

Neben der genetischen Veranlagung eines kleinen Teils der Betroffenen mit t-MN wird aufgrund aktueller Studien von einem Selektionsvorteil eines bereits präexistenten Zellklons durch die CHT bzw. RT ausgegangen [96]. Bei < 1 % der gesunden Menschen unter 50 Jahre bis hin zu 10 % der über 65-Jährigen ist eine klonale Zellpopulation innerhalb des Pools der HSC nachweisbar, die durch somatisch akquirierte Mutationen (u. a. DNMT3A, TET2, ASXL1) entsteht [24]. In Abwesenheit einer myeloischen Neoplasie wird dieses Phänomen als klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential bezeichnet und sie erhöht das Risiko, im weiteren Leben an einer hämatologischen Neoplasie zu erkranken, um das 13-fache [73].

Takahashi et al. (2017) konnten nachweisen, dass bei 71 % der t-MN-Erkrankten bereits vor Beginn einer CHT oder RT eine CHIP vorlag [97]. Es wird angenommen, dass dieser mutierte Zellklon bei Exposition gegenüber genotoxischer Therapie aufgrund eines Überlebensvorteils gegenüber den übrigen HSC selektiert wird, anschließend präferiert expandiert und im Verlauf weitere leukämogene Mutationen akquiriert. Insbesondere eine präexistente TP53-Mutation führt durch Chemo- und/oder Strahlentherapieresistenz zu diesem Selektionsvorteil.

TP53 hat als Tumorsuppressor eine entscheidende Rolle in der Reaktion auf zellulären Stress inne, indem es u. a. Apoptose, Zellzyklusarrest und DNS-Reparaturmechanismen mediiert und genetische Stabilität aufrecht erhält. Chemo- oder Strahlentherapie-induzierte Apoptose wird u. a. durch eine Aktivierung von TP53 vermittelt, sodass bei Exposition gegenüber CHT oder RT ein Überlebensvorteil für HSC mit dysfunktionalem TP53 besteht [15,98,99].

Aufgrund des gehäuften Auftretens einer TP53-Mutation in t-AML (33-36 % vs. ~13 % in de-novo AML) wird davon ausgegangen, dass diese eine wichtige Rolle in der Pathogenese von t-AML spielt [23,74,92].

IV. Veränderung der Knochenmarknische

HSC befinden sich im Knochenmark in spezialisierten Knochenmarknischen – dem Ort der Hämatopoese. Eine zytotoxische Therapie kann die Mikroumgebung dieser Knochenmarknischen verändern, z. B. durch Induktion einer proinflammatorischen Immunantwort und Schädigung der HSC durch reaktive Sauerstoffspezies [23]. Link und Walter (2016) postulieren, dass auf dem Boden dieser Veränderungen – zu denen es z. B. auch im Rahmen von autoimmunen oder inflammatorischen Prozessen kommen kann – eine Umgebung geschaffen wird, die zu einer vorübergehenden Verkleinerung des funktionalen Stammzellpools führt und zu der Selektion einer mutierten HSC beiträgt [100].

2. Zielsetzung der Arbeit

Die übergeordnete Fragestellung dieser Arbeit ist die prognostische Bedeutung der Diagnose „t-AML“ (im Vergleich zur de-novo AML) in einer großen Kohorte von AML-Patient*innen, die in einem definierten Zeitraum an einem großen Zentrum behandelt wurden.

Eine große Kohorte von an der Charité behandelten Patient*innen mit de-novo AML (n = 908) und t-AML (n = 225) werden im Hinblick auf ihr Langzeitüberleben und die wichtigsten Prognosefaktoren vergleichend analysiert.

In einem ersten Schritt werden hierfür t-AML-Patient*innen mit de-novo AML-Patient*innen verglichen und folgende Fragestellungen adressiert:

1. Wie unterscheidet sich das Langzeitüberleben von Patient*innen mit t-AML und de-novo AML in Abhängigkeit von folgenden Faktoren:
 - Therapiestrategie (intensiv vs. nicht-intensiv)
 - Alter
 - ELN-Risikogruppe
2. Ist das Vorliegen einer t-AML ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben oder ist die insgesamt ungünstige Prognose der t-AML eher die Folge einer höheren Frequenz an prognostisch ungünstigen (genetischen und Patienten-assoziierten) Merkmalen?

In einem zweiten Schritt werden isoliert die Patient*innen mit t-AML betrachtet und es wird untersucht, welche weiteren Faktoren das Langzeitüberleben bei t-AML beeinflussen.

3. Methodik

3.1 Studiendesign und Datenerfassung

3.1.1 Studiendesign: Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Arbeit wurden alle Patient*innen, die im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 30.06.2018 mit einer t-AML erstdiagnostiziert wurden und die an einem Zentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow-Klinikum (CVK), Campus Benjamin Franklin, Campus Charité Mitte) in der jeweiligen Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie in Behandlung waren, retrospektiv erfasst. Folgende Einschlusskriterien mussten neben der in Kapitel 1.2 genannten Definition für eine t-AML erfüllt sein:

- Die Primärerkrankung musste als gesicherte Diagnose dokumentiert sein und Informationen über ihre Therapie vorliegen.
- Bei einer RT musste das bestrahlte Gebiet blutbildendes Knochenmark umfassen [4].
- Gemäß der WHO ist die Rolle von Radionukliden in der t-AML Genese unklar [4]. Patient*innen nach RIT wurden dennoch eingeschlossen, sofern sie die RIT für ein Schilddrüsenkarzinom erhalten haben aufgrund des erwiesenermaßen erhöhten AML-Risikos [5,101–103]. Eine niedriger dosierte RIT aufgrund einer anderen Indikation, z. B. einer Hyperthyreose, ist nicht mit einem erhöhten Leukämierisiko assoziiert und wurde entsprechend nicht berücksichtigt [104–106].
- Patient*innen mit einer immunsuppressiven Therapie aufgrund einer Autoimmunerkrankung wurden nur einbezogen, wenn der Wirkstoff aus der Gruppe der Chemotherapeutika stammt [13].
- Alle Personen mussten bei ED der t-AML mindestens 18 Jahre alt sein.

Nicht eingeschlossen wurden Patient*innen,

- die als Primärerkrankung bereits eine AML hatten,
- bei denen im Vorfeld an ihre t-AML eine MPN diagnostiziert worden war [4,107],
- deren zytostatische Therapie nicht systemisch gegeben wurde (z. B. Instillationstherapie bei Urothelkarzinom),
- die mit einer lokal eingebrachten Brachytherapie behandelt wurden (z. B. bei Prostatakarzinom) [108],

- deren Therapiedauer mit Immunsuppressiva im Rahmen einer autoimmunen Erkrankung weniger als 6 Monate betrug [109].

Als Vergleichskollektiv dienten alle Patient*innen ≥ 18 Jahren mit einer gesicherten de-novo AML, deren ED im selben Zeitraum (01.01.1995 – 30.06.2018) erfolgte und die am CVK in der Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie behandelt wurden.

Vorliegende Informationen über die Therapiestrategie der AML (intensiv/nicht-intensiv) wurden sowohl für Patient*innen mit t-AML als auch de-novo AML vorausgesetzt, um eingeschlossen zu werden.

Alle Patient*innen wurden im Rahmen ihrer Behandlung an der Charité über die mögliche Verwendung ihrer Daten zu wissenschaftlichen Zwecken aufgeklärt und haben dieser schriftlich zugestimmt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité bewilligt (Antragsnummer: EA4/026/23).

3.1.2 Datenerfassung und Klassifikationen

Sämtliche patientenspezifischen Daten wurden mittels der Patientenakte sowie Charité-internen Datenbanken ermittelt. Dabei erfolgte die Erfassung der Daten mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 25.0 (International Business Machines Corporation Released 2017, Armonk, New York, USA).

Die in Tabelle 7 dargestellten Parameter wurden – soweit möglich – für die einzelnen Patient*innen erhoben. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht vorliegende Informationen wurden als „fehlend“ klassifiziert.

Die Angaben über die Primärerkrankung bei Patient*innen mit t-AML wurden – sofern die Behandlung nicht an der Charité erfolgte - archivierten externen Arztbriefen und Befunden entnommen. Analog dazu erfolgte auch die Datengewinnung bei außerhalb der Charité mit AML erstdiagnostizierten und gegebenenfalls vortherapierten Patient*innen.

Tabelle 7: Im Rahmen dieser Arbeit erhobene Parameter.

<p>Bei Erstdiagnose der AML:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geburtsdatum, Alter, Geschlecht • Größe, Gewicht, Body-Mass-Index • ECOG Performancestatus • Vorerkrankungen: chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit oder abgelaufener Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenkrankheit, Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) • Charlson Komorbiditäts-Index • Datum und Ort der ED der AML • AML-Entität: t-AML oder de-novo AML • Labor bei ED: großes Blutbild, klinische Chemie • Knochenmarkuntersuchung: Zytologie, Histologie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik, Molekulargenetik • Risikogruppen gemäß ELN-Klassifikation von 2010
<p>Therapeutischer Verlauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiestrategie (intensive Therapie, nicht-intensive Therapie) • bei intensiver Therapie: Durchführung einer CHT und Ansprechen nach Induktionstherapie, Erreichen und Zeitpunkt einer 1. Remission, Durchführung einer Stammzelltransplantation mit Remissionsstatus vor Transplantation • bei nicht-intensiver Therapie: Durchführung einer nicht-intensiven CHT sowie „Best Supportive Care“ • Auftreten und Zeitpunkt eines Rezidivs
<p>Nachbeobachtungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up Daten mit Überlebensstatus, letztem bekannten Remissionsstatus und Datum des letzten Kontakts
<p>Nur die Patienten mit t-AML betreffend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärerkrankung mit Datum der ED, Therapie und Datum des Therapiebeginns • Alter bei ED der Primärerkrankung • Latenzzeit bis zum Auftreten der t-AML • Auftreten eines weiteren Malignoms bis zur ED t-AML sowie dessen Therapie • Auftreten einer weiteren nicht-neoplastischen Erkrankung bis zur ED t-AML, sofern diese immunsuppressiv entsprechend der Einschlusskriterien behandelt wurde • aktive Krebserkrankung bei ED der t-AML • Diagnose eines t-MDS vor ED der t-AML • Familienanamnese

Der Body-Mass-Index (BMI) errechnete sich als Quotient aus Körpergewicht (in Kilogramm (kg)) und dem Quadrat der Körpergröße (in Metern (m)).

Als Latenzzeit wurde das Zeitintervall vom Beginn der zytostatischen Therapie/Strahlentherapie bis zur ED der t-AML bezeichnet [110–112]. Bei den

Patient*innen mit t-AML, bei denen aufgrund unvollständig vorliegender Vorbefunde lediglich das Jahr der ED der Primärerkrankung oder des Therapiebeginns zu ermitteln war, wurde Januar angenommen.

War ein*e Patient*in aufgrund mehrerer, zeitlich versetzt aufgetretener maligner und/oder autoimmuner Erkrankungen vor der ED der t-AML wiederholt einer zytostatischen Therapie ausgesetzt, so wurde das als „> 1 Therapie erhalten“ erfasst.

Eine Stammzelltransplantation vor ED der t-AML – z. B. eine autologe Stammzelltransplantation (autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant, autoHSCT) bei NHL oder Multiplem Myelom – inklusive aller im Rahmen der Konditionierungsphase erhaltenen Therapien wurde separat dokumentiert [113].

I. ECOG Performancestatus

Der in der Hämatologie/Onkologie verbreitet angewendete Performancestatus gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) gibt Auskunft über den Allgemeinzustand und die Fähigkeit, das alltägliche Leben zu bewältigen (s. Tabelle 8). Mit sechs unterschiedlichen Ausprägungsgraden stellt der 1982 entwickelte ECOG-PS eine Vereinfachung des Karnofsky-Index dar und dient als wichtige Entscheidungsgrundlage für beispielsweise die gewählte Therapieintensität und den Einschluss in klinische Studien [114]. Im Hinblick auf die AML gilt ein höherer ECOG-PS bei ED als ungünstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben [115], insbesondere für ältere Erkrankte [116,117] und Patient*innen mit t-AML [110].

Tabelle 8: ECOG Performancestatus mit jeweils entsprechendem Karnofsky-Index [114].

ECOG Performancestatus Grad	Beschreibung	Karnofsky-Index
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung möglich	100-90
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich	80-70
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann ≥ 50 % der Wachzeit aufstehen	60-50
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; ≥ 50 % der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	40-30
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden	20-10
5	Tod	0

II. Charlson-Index für Komorbidität

1987 entwickelten Mary E. Charlson et al. den sogenannten Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) mit dem Ziel, das Risiko, aufgrund von Komorbiditäten zu versterben, abschätzen zu können. Hierbei werden für insgesamt 19 verschiedene Krankheitsbilder Punkte von 1 bis 6 vergeben, die nach Schwere der Erkrankung gewichtet sind und die sich am Ende zu einer Gesamtpunktzahl aufsummieren (s. Tabelle 9). Es werden dafür lediglich die Nebendiagnosen des Patienten bzw. der Patientin berücksichtigt, während die Hauptdiagnose nicht in die Berechnung einfließt [118]. Dementsprechend wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Punkte für die Diagnose AML vergeben, wohl aber für die einer eventuellen t-AML zugrunde liegende Erkrankung.

Obwohl ursprünglich zur Bestimmung der Komorbiditätslast bei soliden Tumoren entwickelt, findet der CCI heute auch außerhalb der Onkologie in der Hämatologie Anwendung zur Prognoseabschätzung und als Entscheidungskriterium für den Einschluss in klinische Studien [119–121].

Tabelle 9: Charlson Komorbiditäts-Index nach Charlson et al. (1987) [118].

Komorbidität	Erläuterung	Punkt(e)
Herzinfarkt	Elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesen	1
Herzinsuffizienz	Nächtliche oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung unter Therapie	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Claudicatio intermittens, Zustand nach peripherer Bypass-Versorgung, akuter arterieller Verschluss, Gangrän, unversorgtes Aortenaneurysma > 6cm	1
Cerebrovaskuläre Ereignisse	Transitorische ischämische Attacke, Apoplex ohne schwere Residuen	1
Demenz	Chronisches kognitives Defizit	1
Chronische Lungenerkrankung	Pulmonal bedingte Dyspnoe bei Belastung ohne Therapie, anfallsweise Dyspnoe (Asthma)	1
Kollagenose	Polymyalgia rheumatica, Lupus erythematoses, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis	1
Ulcerkrankheit	Patienten, die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden	1
Leichte Lebererkrankung	Leberzirrhose ohne portale Hypertonie	1
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden	Medikamentös therapierter Diabetes mellitus	1
Hemiplegie	-	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	Dialysepflichtigkeit, Kreatinin > 3 mg/dl	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	Endorganschäden, zurückliegende Krankenhausaufnahme wegen hyperosmolaren Kommas oder Ketoazidose	2
Tumorerkrankung	Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten 5 Jahre	2
Leukämie	Akute und chronische Leukosen	2
Lymphom	Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung, anamnestische Varizenblutung	3
Metastasierter solider Tumor	-	6
AIDS	-	6

III. Genetische Risikogruppen gemäß des European LeukemiaNet (ELN)

Molekular- bzw. zytogenetische Veränderungen gehören zu den wichtigsten Prognosefaktoren einer AML [3,122–124]. Deshalb wurden zur initialen genetischen Charakterisierung der Patient*innen das Auftreten verschiedener Aberrationen betrachtet und ihre Häufigkeit bei t-AML und de-novo AML gegenübergestellt:

- **Karyotyp:**
normal, aberrant, komplex, monosomal
- **balancierte Veränderungen:**
t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), inv(3) oder t(3;3), t(6;9),
t(v;11)(v;23)*
*außer t(9;11)
- **unbalancierte Veränderungen:**
-5q/-5, -7q/-7, -17p/-17, +8
- **Molekulargenetik:**
NPM1-Mutation, FLT3-ITD-Mutation, biallelische CEBPA-Mutation

Bei ≥ 3 Aberrationen wurde ein Karyotyp gemäß der in Tabelle 10 dargestellten Definition von Döhner et al. (2010) als komplex bezeichnet [36].

Als monosomaler Karyotyp galt das Vorhandensein einer autosomalen Monosomie, die entweder gemeinsam mit mindestens einer weiteren autosomalen Monosomie oder in Kombination mit mindestens einer strukturellen chromosomalen Aberration auftrat, unter Ausschluss von einer Core-Binding-Factor AML [125].

Die Korrelation von genetischen Auffälligkeiten mit dem klinischen Outcome eines*r Patient*in erfolgte gemäß ELN durch Einteilung in Risikogruppen (s. Tabelle 10) [36]. Für die Risikogruppenbestimmung wurden die ELN-Kriterien von 2010 zugrunde gelegt, da die notwendigen molekulargenetischen Daten zur Einteilung anhand der überarbeiteten ELN-Risikostratifizierung aus dem Jahr 2017 oder 2022 für viele Patient*innen nicht vorlagen [34,47], sondern nur für die Kriterien von 2010.

Für alle Auswertungen wurden die Risikogruppen intermediate I und II zu einer Risikogruppe intermediate zusammengefasst [126].

Da Patient*innen mit einer APL aufgrund ihrer therapeutischen und prognostischen Sonderstellung im Vergleich zu anderen AML-Subtypen von der Risikoklassifizierung der ELN ausgeschlossen sind, wurden sie als eigene Risikogruppe erfasst [36,54].

Tabelle 10: Molekular- und zytogenetische Risikostratifizierung gemäß der Empfehlung des European LeukemiaNet von 2010 [36].

Genetische Risikogruppe	Genetische Veränderung
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 mutiertes NPM1 und Wildtyp FLT3-ITD (normaler Karyotyp) mutiertes CEBPA (normaler Karyotyp)
Intermediate-I	<ul style="list-style-type: none"> mutiertes NPM1 und mutiertes FLT3-ITD (normaler Karyotyp) Wildtyp NPM1 und mutiertes FLT3-ITD (normaler Karyotyp) Wildtyp NPM1 und Wildtyp FLT3-ITD (normaler Karyotyp) alle normalen Karyotypen mit Ausnahme der als „favorable“ klassifizierten
Intermediate-II	<ul style="list-style-type: none"> t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL alle zytogenetischen Auffälligkeiten, die nicht als „favorable“ oder „adverse“ klassifiziert sind
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL-Rearrangement -5 oder del(5q); -7; abnl(17p); komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen)*

* In Abwesenheit einer der WHO-definierten AML-typischen Aberrationen (das heißt t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) oder t(3;3)).

IV. Remissionskriterien gemäß ELN

Für die Bewertung des Remissionsstatus nach intensiver Therapie wurden analog zur Einteilung der genetischen Risikogruppen die ELN-Kriterien von 2010 zugrunde gelegt (s. Tabelle 11) [36].

Das Erreichen einer CR, einer CRi und eines morphologisch Leukämie-freien Zustands (Morphologic Leukemia-free state, MLFS) wurden in der Auswertung der vorliegenden Arbeit gemeinsam als kombinierte Remission (combined remission, CR_{comb}) betrachtet [127]. Darunter befinden sich auch Patient*innen, von denen die notwendigen Angaben

zum peripheren Blutbild zum Zeitpunkt der Knochenmarkpunktion nicht oder nur unvollständig vorlagen.

Tabelle 11: Therapieansprechen bei AML gemäß des European LeukemiaNet von 2010 [36].

Kategorie	Definition
Komplette Remission (CR)	Alle Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - < 5 % Blasten im Knochenmark - kein Nachweis von Blasten mit Auerstäbchen - kein Nachweis von extramedullärer AML-Manifestation - Regeneration der Hämatopoese mit Thrombozyten > 100/nl und Neutrophilen > 1/nl - kein Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten
CR mit inkompletter Regeneration (CRi)	Alle Kriterien einer CR sind erfüllt mit Ausnahme einer residuellen Neutropenie (Neutrophile < 1/nl) oder Thrombopenie (Thrombozyten < 100/nl).
Morphologisch Leukämiefreier Zustand (MLFS)	Alle Kriterien einer CR sind erfüllt mit der Ausnahme, dass eine hämatologische Regeneration nicht erforderlich ist.
Partielle Remission (PR)	Alle Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - hämatologische Kriterien einer CR - 5-25 % Blasten im Knochenmark - Reduktion des Blastenanteils im Knochenmark um mindestens 50 % im Vergleich zum Ausgangswert
Therapieversagen	
<ul style="list-style-type: none"> • Resistant disease (RD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine CR, CRi oder PR erreicht (nur Patient*innen, die ≥ 7 Tage nach Ende des 1. Induktionszyklus überleben mit Nachweis von persistierender AML im peripheren Blut oder Knochenmark)
<ul style="list-style-type: none"> • Tod in Aplasie 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Tod ≥ 7 Tage nach Ende des 1. Induktionszyklus bei Zytopenie - aplastisches oder hypoplastisches Knochenmark - kein Nachweis einer persistierender AML
<ul style="list-style-type: none"> • Tod aufgrund nicht ermittelbarer Ursache 	<ul style="list-style-type: none"> • Tod unter Therapie oder < 7 Tage vor Therapieende oder Tod ≥ 7 Tage nach Ende des 1. Induktionszyklus ohne Blastennachweis im peripheren Blut, aber keine Knochenmarkuntersuchung verfügbar
Rezidiv	≥ 5 % Blasten im Knochenmark oder Wiederauftreten von Blasten im peripheren Blut oder Entwicklung einer extramedullären AML-Manifestation

3.2 Datenauswertung

3.2.1 Gesamtüberleben: t-AML vs. de-novo AML

Um eine Vergleichbarkeit des Überlebens in Abhängigkeit von der AML-Entität (t-AML vs. de-novo AML) herstellen zu können, wurde das Patientenkollektiv zu Beginn der Auswertung anhand der Therapiestrategie unterteilt:

Die Gruppe der intensiv therapierten Patient*innen umfasste alle, die initial für eine dosisintensive, kurativ intendierte CHT +/- alloHSCT im Verlauf ausgewählt wurden.

Als nicht-intensiv therapierte Patient*innen galten jene, die im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes eine nicht-intensive CHT (u. a. low-dose Cytarabin, HMA, Hydroxyurea) und/oder BSC erhalten haben.

Um das Überleben anschließend differenzierter beurteilen zu können, wurde eine Analyse von Subgruppen abgeschlossen. Anhand folgender Merkmale wurde dabei unterteilt:

- Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre) [41],
- Durchführung einer alloHSCT in 1. CR_{comb} (nur analysiert für die intensiv therapierten Patient*innen, die nach Abschluss der Induktionstherapie eine CR, CRi oder MLFS erreicht haben),
- ELN 2010-Risikogruppen.

Zusätzlich wurden die Patientencharakteristika (Alter, ECOG-PS, CCI) vergleichend analysiert.

Abschließend wurde für alle intensiv bzw. nicht-intensiv therapierten Patient*innen eine Cox-Regressions-Analyse durchgeführt zur Bestimmung des prognostischen Wertes einer t-AML auf das OS, sofern die Voraussetzung hierfür erfüllt wurde (s. Kapitel 3.2.3).

3.2.2 Gesamtüberleben und Prognosefaktoren bei t-AML

Eine Organdysfunktion aufgrund toxischer Vortherapie ist ein möglicher Einflussfaktor auf das Überleben bei t-AML [36]. Um dieses zu evaluieren sowie weitere potenzielle Einflussfaktoren auf das OS zu identifizieren, wurden die in Tabelle 12 dargestellten Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben überprüft.

Tabelle 12: Faktoren, die hinsichtlich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben bei t-AML ausgewertet wurden.

Im Rahmen der Primärerkrankung
<ul style="list-style-type: none"> • Art der Primärerkrankung (solider Tumor, hämatologische Neoplasie, Autoimmunerkrankung) • Therapiemodalität für die Primärerkrankung (Chemotherapie, Radiotherapie, Radiochemotherapie, Radioiodtherapie, Immunsuppressiva, > 1 Therapie erhalten) • Latenzzeit (< 5 Jahre, 5-< 10 Jahre, ≥ 10 Jahre)
Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der ED der t-AML
<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Body-Mass-Index (Untergewicht, Normalgewicht, Präadipositas, Adipositas)
Vorerkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Koronare Herzkrankheit oder abgelaufener Myokardinfarkt • Chronische Herzinsuffizienz • Chronisch obstruktive Lungenerkrankung • Chronische Niereninsuffizienz • Leberzirrhose • Diabetes mellitus, Typ 1 und 2 • t-MDS
Komorbiditätslast
<ul style="list-style-type: none"> • Charlson Komorbiditäts-Index

Die Faktoren „Art der Primärerkrankung“, „Therapiemodalität für die Primärerkrankung“, „Latenzzeit“ und „BMI“ ließen sich in mehrere Kategorien unterteilen. Die Analyse des OS jeder Subkategorie und alle sich anschließenden Auswertungen erfolgten jeweils im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv der t-AML-Patient*innen. So lag jede Variable bereits in dichotomisierter Form vor (z. B. solider Tumor als Primärerkrankung: ja/nein, wobei „nein“ alle Patient*innen mit einer anderen Primärerkrankung umfasste) und konnte bei signifikantem Ergebnis im Log-Rank-Test in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen werden.

Besonderer Fokus wurde auf die Analyse der Faktoren gelegt, die im direkten Zusammenhang mit der Primärerkrankung standen (Art und Therapie der Primärerkrankung, Latenzzeit), da diese im Hinblick auf die Entstehung der t-AML von großer Relevanz sind. Bei diesen Faktoren wurden auch Patientencharakteristika, genetische Auffälligkeiten inklusive Zuordnung zu den ELN-Risikogruppen sowie die Therapiestrategie untersucht.

3.2.3 Statistische Verfahren

Die statistische Analyse der Daten fand in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Herr Claus Nowak, Master of Science) statt. Es wurde analog zur Datenerfassung das Programm IBM SPSS Statistics, Version 25.0 zur Datenauswertung genutzt.

Für alle Analysen wurde ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant angesehen.

Alle Überlebensanalysen wurden anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnet und die Überlebenskurven verschiedener Gruppen mittels des Log-Rank-Tests auf Signifikanz überprüft. Mittels der Kaplan-Meier-Methode ist es möglich, aus beobachteten Überlebensdauern die Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem in der Zukunft liegenden, spezifischen Zeitpunkt zu schätzen [128]. Dabei basieren die Berechnungen auf der Zeitdauer bis zum Eintreten eines vorab definierten Ereignisses. Sollte das erwartete Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht eingetreten sein, werden diese Fälle als zensiert betrachtet.

Die Berechnung der Gesamtüberlebenszeit erfolgte definitionsgemäß vom Datum der ED der AML bis zum Ereignis „Tod jeglicher Ursache“ [47]. Dementsprechend wurden alle Fälle, bei denen die Patient*innen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit überlebt haben oder bei denen es zu Kontaktverlust gekommen ist, zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Die mediane Nachbeobachtungszeit wurde mithilfe der Reversen Kaplan-Meier-Kurve errechnet [129].

Die Unterschiede von zwei unabhängigen Stichproben wurden für die ordinalen bzw. metrischen abhängigen Variablen „Alter bei ED“, „ECOG-PS“, „CCI“, „Hämoglobinwert“, „Leukozytenzahl“, „Thrombozytenzahl“ und „Latenzzeit“ mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz getestet. Bei einer Stichprobengröße von $n > 30$ wurde die asymptotische Signifikanz berichtet und bei $n \leq 30$ die exakte Signifikanz.

Der Vergleich von nominalen Daten erfolgte mittels des Pearson Chi-Quadrat-Tests. Bei Nichterfüllen der Voraussetzungen für den Pearson Chi-Quadrat-Test wurde bei einem Freiheitsgrad von ≤ 1 oder einer Stichprobengröße von 20-50 Fällen die Yates-Korrektur (Kontinuitätskorrektur) sowie bei einer Stichprobengröße von < 20 oder einer erwarteten Zelhäufigkeit von < 5 der Exakte Test nach Fisher angewendet.

Konkret wurden so

- die Geschlechtszugehörigkeit
- das Alter bei ED gruppiert in < 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre
- einzelne genetische Veränderungen
- die genetischen Risikogruppen
- der Therapieansatz
- die CR_{comb} – Rate
- die Transplantationsrate
- die Art der Primärerkrankung
- die Therapiemodalität für die Primärerkrankung
- die Latenzzeit gruppiert in 3 Zeiträume
- das Auftreten eines t-MDS

auf eine unterschiedliche Verteilung zwischen zwei Patientengruppen überprüft.

Anschließend folgte bei signifikantem Ergebnis im Pearson Chi-Quadrat Test mit einem Freiheitsgrad > 1 zur Bestimmung der Kategorie, welche das signifikante Ergebnis hervorgerufen hat, ein Post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur [130,131]. Hierfür wurden die angepassten standardisierten Residuen in Chi-Quadrat-Werte überführt und ihre Signifikanz anhand des Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveaus bewertet, welches sich wie folgt berechnete: $0,05/\text{Anzahl der Tests}$ [132].

Um den Stellenwert der t-AML in Bezug auf die NRM und die Rezidiv-assoziierte Mortalität (Risk of Relapse, RR) zu bestimmen, wurde gemäß eines epidemiologischen Ansatzes unter allen Patient*innen, die eine CR_{comb} erreicht haben, ein multivariates Cause-spezifisches Cox proportionales Hazard-Modell etabliert [133]. NRM wurde definiert als Tod ohne Auftreten eines Rezidivs, wobei ein Rezidiv ein konkurrierendes Ereignis (competing event) darstellte. Rezidierte Patient*innen wurden deshalb in der Analyse der NRM zensiert [133]. Analog dazu wurde für die RR ein Versterben ohne Rezidiv als konkurrierendes Ereignis behandelt, wonach zensiert wurde.

Die Analysen für die NRM und RR wurden unter Einschluss der bereits etablierten Confounder Alter, ECOG-PS, CCI und ELN-Risikogruppe durchgeführt [115].

Zur Identifikation von prognostischen Faktoren auf das Gesamtüberleben wurde ein Cox-Regressions-Modell angewandt [134]. In diesem Zusammenhang beschreibt der Begriff „Hazard“ die Sterbewahrscheinlichkeit einer Patientengruppe innerhalb eines definierten

Zeitraums und der „Hazard-Ratio“ (HR) quantifiziert als Quotient aus zwei Hazards den Überlebensvor- bzw. -nachteil einer Gruppe gegenüber einer Referenzgruppe. Ein HR von 1 zeigt dabei keinen Unterschied im Überleben an, wohingegen ein $HR < 1$ einen Überlebensvorteil und ein $HR > 1$ einen Überlebensnachteil der untersuchten Gruppe im Vergleich zur Referenzgruppe angibt.

Voraussetzung für die Durchführung einer Cox-Regression ist ein über die Zeit konstantes Hazardverhältnis (sogenannte Proportional-Hazards-Annahme). Dieses wurde für den zu evaluierenden Prognosefaktor „t-AML“ sowie alle in Kapitel 4.3 untersuchten Faktoren graphisch anhand von Kaplan-Meier-Kurven überprüft. Eine Verletzung der proportionalen Hazard-Annahme wurde bei Überkreuzung der Kurven postuliert und diese Variable damit nicht in das Cox-Modell aufgenommen [135]. Die Erfüllung der proportionalen Hazard-Annahme wurde für alle im Log-Rank-Test signifikanten Faktoren als gegeben angesehen, weshalb diese unter Einschluss bereits bekannter Prognosefaktoren zunächst univariat auf Signifikanz geprüft und bei vorliegendem signifikantem Ergebnis in einem gemeinsamen multivariaten Cox-Regressionsmodell getestet wurden.

Zum einen wurde innerhalb des intensiv bzw. nicht-intensiv therapierten Patientenkollektivs der prognostische Stellenwert einer t-AML in Hinblick auf das Gesamtüberleben untersucht unter Berücksichtigung der etablierten Einflussfaktoren Geschlecht, Alter, ECOG-PS, CCI, Leukozytenzahl und ELN-Risikogruppe [3,5,115,136]. Zum anderen wurde ein Cox-Regressionsmodell zur Identifikation neuer Prognosefaktoren auf das Überleben bei t-AML angewandt. Hierin wurden folgende bereits bekannte Prognosefaktoren eingeschlossen, für die in vorherigen Studien ein signifikanter Einfluss auf das Überleben bei t-AML gezeigt werden konnte:

- Zytogenetik: ungünstige Risikogruppe [3,5,82,107,110]
- Alter ≥ 60 Jahre bei ED der t-AML [82,107,110,137]
- Therapieansatz für die t-AML [107]
- Labor bei ED der t-AML: Thrombozytopenie $< 30/\text{nl}$ [82,107,110], Leukozytenzahl [137], Hämoglobinwert [137]
- ECOG-PS > 1 [110]
- Remissionsstatus der Primärerkrankung: Therapierefraktäre Neoplasie [138]

4. Ergebnisse

4.1 Patientendaten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

4.1.1 t-AML im Vergleich zu de-novo AML

I. Patientencharakteristika

In die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden 225 Patienten und Patientinnen mit t-AML eingeschlossen, deren ED im Zeitraum vom 01.01.1995 bis 30.06.2018 erfolgte und die im Rahmen ihrer Behandlung in der Charité waren.

Nach Abschluss des Erfassungszeitraums lagen von 208 Patient*innen ausreichende Informationen bezüglich des Überlebens und Remissionsstatus der t-AML vor, woraus sich eine Follow-Up Rate von 92,4 % ergab. Von 17 Patient*innen konnten keine aktuellen Statusinformationen eruiert werden, sodass dieses als Kontaktverlust gewertet wurde.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 108,4 Monate [95 %-Konfidenzintervall [KI] 81,4-135,3 Monate].

Als Vergleichsgruppe diente eine Gruppe von 908 Patient*innen mit der Diagnose einer de-novo AML, die im Zeitraum 01.01.1995 bis 30.06.2018 an der Charité (CVK) behandelt wurden.

Die in Tabelle 13-15 dargestellten Vergleiche der Patientencharakteristika der Patient*innen mit t-AML und de-novo AML zeigen, dass die Patient*innen mit t-AML einen höheren Anteil an Frauen aufwiesen, in der Tendenz älter waren, mehr Punkte im CCI erreichten und seltener eine Leukozytose hatten. Bei der Unterteilung des Patientenkollektivs nach Therapieansatz fiel jedoch auf, dass die Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung und des Alters nicht für die nicht-intensiv therapierten Patient*innen galten.

Tabelle 13: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der ED getrennt nach t-AML und de-novo AML und unterteilt nach Therapiestrategie (intensiv vs. nicht-intensiv).

	t-AML n = 225	de-novo AML n = 908	p-Wert
Geschlecht	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
männlich			alle: <0,001
• alle	81/225 (36,0 %)	482/908 (53,1 %)	
• intensiv therapiert	56/172 (32,6 %)	435/823 (52,9 %)	intensiv therapiert: <0,001
• nicht-intensiv therapiert	25/53 (47,2 %)	47/85 (55,3 %)	
weiblich			nicht-intensiv therapiert: 0,451
• alle	144/225 (64,0 %)	426/908 (46,9 %)	
• intensiv therapiert	116/172 (67,4 %)	388/823 (47,1 %)	
• nicht-intensiv therapiert	28/53 (52,8 %)	38/85 (44,7 %)	
Alter	Jahre	Jahre	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	61,0 [19-91]	55,0 [18-89]	<0,001
• intensiv therapiert	57,5 [19-86]	53,0 [18-87]	<0,001
• nicht-intensiv therapiert	72,0 [40-91]	74,0 [51-89]	0,087
ECOG Performancestatus	Punkte	Punkte	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	1 [0-4]	1 [0-4]	0,075
• intensiv therapiert	1 [0-3]	1 [0-4]	0,524
• nicht-intensiv therapiert	1 [0-4]	1,5 [0-4]	0,123
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
fehlend	15/225 (6,7 %)	136/908 (15,0 %)	
Charlson Komorbiditäts-Index	Punkte	Punkte	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	2 [0-9]	0 [0-10]	<0,001
• intensiv therapiert	2 [0-9]	0 [0-6]	<0,001
• nicht-intensiv therapiert	3 [1-9]	1 [0-10]	<0,001
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
fehlend	0/225 (0,0 %)	5/908 (0,6 %)	
Labor			
Medianer Hämoglobinwert in g/dl			
• alle	8,9	9,1	0,781
• intensiv therapiert	8,9	9,1	0,978
• nicht-intensiv therapiert	9,3	9,0	0,523
Mediane Leukozytenzahl/nl			
• alle	4,7	12,5	<0,001
• intensiv therapiert	4,4	11,5	<0,001
• nicht-intensiv therapiert	5,2	22,7	0,003
Mediane Thrombozytenzahl/nl			
• alle	53,5	56,0	0,272
• intensiv therapiert	53,5	56,0	0,560
• nicht-intensiv therapiert	56,5	57,0	0,264

Tabelle 14: Patientencharakteristika der Patienten und Patientinnen < 60 Jahre zum Zeitpunkt der ED getrennt nach t-AML und de-novo AML und unterteilt nach Therapiestrategie (intensiv vs. nicht-intensiv).

	t-AML n = 102	de-novo AML n = 565	p-Wert
Geschlecht	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
männlich			alle: <0,001
• alle	31/102 (30,4 %)	289/565 (51,2 %)	
• intensiv therapiert	27/96 (28,1 %)	286/562 (50,9 %)	intensiv therapiert: <0,001
• nicht-intensiv therapiert	4/6 (66,7 %)	3/3 (100,0 %)	
weiblich			nicht-intensiv therapiert: 0,500
• alle	71/102 (69,6 %)	276/565 (48,8 %)	
• intensiv therapiert	69/96 (71,9 %)	276/562 (49,1 %)	
• nicht-intensiv therapiert	2/6 (33,3 %)	0/3 (0,0 %)	
Alter	Jahre	Jahre	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	51,0 [19-59]	46,0 [18-59]	0,001
• intensiv therapiert	51,0 [19-59]	46,0 [18-59]	0,002
• nicht-intensiv therapiert	55,5 [40-59]	57,0 [51-59]	0,548
ECOG Performancestatus	Punkte	Punkte	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	1 [0-3]	0 [0-3]	0,120
• intensiv therapiert	1 [0-3]	0 [0-3]	0,288
• nicht-intensiv therapiert	1 [1-2]	2 [1-2]	0,571
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
fehlend	10/102 (9,8 %)	100/565 (17,7 %)	
Charlson Komorbiditäts-Index	Punkte	Punkte	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	2 [0-9]	0 [0-5]	<0,001
• intensiv therapiert	2 [0-9]	0 [0-5]	<0,001
• nicht-intensiv therapiert	3 [2-6]	0 [0-1]	0,024
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
fehlend	0/102 (0,0 %)	4/565 (0,7 %)	
Labor			
Medianer Hämoglobinwert in g/dl			
• alle	9,2	8,9	0,200
• intensiv therapiert	9,1	9,0	0,195
• nicht-intensiv therapiert	9,3	8,9	1,000
Mediane Leukozytenzahl/nl			
• alle	4,4	11,5	<0,001
• intensiv therapiert	5,0	11,7	0,001
• nicht-intensiv therapiert	2,5	3,2	0,548
Mediane Thrombozytenzahl/nl			
• alle	47,0	56,0	0,110
• intensiv therapiert	47,5	56,0	0,269
• nicht-intensiv therapiert	14,0	21,0	0,381

Tabelle 15: Patientencharakteristika der Patienten und Patientinnen ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt der ED getrennt nach t-AML und de-novo AML und unterteilt nach Therapiestrategie (intensiv vs. nicht-intensiv).

	t-AML n = 123	de-novo AML n = 343	p-Wert
Geschlecht	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
männlich			alle: 0,004
• alle	50/123 (40,7 %)	193/343 (56,3 %)	
• intensiv therapiert	29/76 (38,2 %)	149/261 (57,1 %)	intensiv therapiert: 0,005
• nicht-intensiv therapiert	21/47 (44,7 %)	44/82 (53,7 %)	
weiblich			nicht-intensiv therapiert: 0,425
• alle	73/123 (59,3 %)	150/343 (43,7 %)	
• intensiv therapiert	47/76 (61,8 %)	112/261 (42,9 %)	
• nicht-intensiv therapiert	26/47 (55,3 %)	38/82 (46,3 %)	
Alter	Jahre	Jahre	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	68,0 [60-91]	67,0 [60-89]	0,125
• intensiv therapiert	67,0 [60-86]	66,0 [60-87]	0,221
• nicht-intensiv therapiert	72,0 [60-91]	74,5 [60-89]	0,298
ECOG Performancestatus	Punkte	Punkte	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	1 [0-4]	1 [0-4]	0,975
• intensiv therapiert	0,5 [0-3]	1 [0-4]	0,643
• nicht-intensiv therapiert	1 [0-4]	1 [0-4]	0,136
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
fehlend	5/123 (4,1 %)	36/343 (10,5 %)	
Charlson Komorbiditäts-Index	Punkte	Punkte	
Median [Minimum – Maximum]			
• alle	2 [0-9]	0 [0-10]	<0,001
• intensiv therapiert	2 [0-7]	0 [0-6]	<0,001
• nicht-intensiv therapiert	2 [1-9]	2 [0-10]	<0,001
	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	
fehlend	0 / 123 (0,0 %)	1 / 343 (0,3 %)	
Labor			
Medianer Hämoglobinwert in g/dl			
• alle	8,9	9,2	0,214
• intensiv therapiert	8,8	9,3	0,056
• nicht-intensiv therapiert	9,2	9,0	0,492
Mediane Leukozytenzahl/nl			
• alle	5,1	15,2	0,001
• intensiv therapiert	3,9	11,2	0,008
• nicht-intensiv therapiert	6,5	23,5	0,013
Mediane Thrombozytenzahl/nl			
• alle	63,5	55,0	0,991
• intensiv therapiert	66,5	55,0	0,673
• nicht-intensiv therapiert	60,5	58,0	0,586

II. Genetische Charakterisierung

Bei 196/225 (87,1 %) Patient*innen mit t-AML lag ein zytogenetischer Befund von der ED vor. Ein normaler Karyotyp wurde bei 59/196 (30,1 %) gesehen, während 137/196 (69,9 %) einen aberranten Karyotyp aufwiesen. Bei den Patient*innen mit de-novo AML waren zytogenetische Befunde von 811/908 (89,3 %) Personen vorhanden.

Im Vergleich hatten Patient*innen mit t-AML signifikant häufiger zytogenetische Aberrationen als Patient*innen mit de-novo AML ($p < 0,001$) mit einem höheren Anteil an komplexen ($p < 0,001$) und monosomalen Karyotypen ($p < 0,001$).

Während es bei prognostisch günstigen Aberrationen wie beispielsweise der $t(8;21)$ oder der $inv(16)/t(16;16)$ keinen Unterschied in der Häufigkeit ihres Auftretens bei t-AML bzw. de-novo AML gab, traten prognostisch ungünstige zytogenetische Rearrangements wie $t(v;11)(v;q23)$ oder unbalancierte Veränderungen wie $-5q/-5$ oder $-7q/-7$ signifikant häufiger bei Patient*innen mit t-AML auf (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Zyto- und molekulargenetische Veränderungen bei Patienten und Patientinnen mit t-AML und de-novo AML.

	t-AML n = 225	de-novo AML n = 908	p-Wert
Karyotyp			
normal	59/196 (30,1 %)	391/811 (48,2 %)	<0,001
aberrant	137/196 (69,9 %)	420/811 (51,8 %)	<0,001
komplex	62/195 (31,8 %)	96/806 (11,9 %)	<0,001
monosomal	48/191 (25,1 %)	85/803 (10,6 %)	<0,001
fehlend	29/225 (12,9 %)	97/908 (10,7 %)	-
Zytogenetische Auffälligkeiten			
Balancierte Veränderungen	67/190 (35,3 %)	195/802 (24,3 %)	0,003
t(15;17)	5/188 (2,7 %)	34/804 (4,2 %)	0,431
t(8;21)	10/189 (5,3 %)	38/800 (4,8 %)	0,902
inv(16) oder t(16;16)	7/187 (3,7 %)	33/800 (4,1 %)	0,974
t(9;11)	9/188 (4,8 %)	8/802 (1,0 %)	0,002
inv(3) oder t(3;3)	1/187 (0,5 %)	10/802 (1,2 %)	0,700
t(6;9)	5/187 (2,7 %)	7/800 (0,9 %)	0,058
t(v;11)(v;23)*	16/186 (8,6 %)	32/798 (4,0 %)	0,015
Unbalancierte Veränderungen	82/192 (42,7 %)	189/802 (23,6 %)	<0,001
-5q/-5	37/189 (19,6 %)	60/803 (7,5 %)	<0,001
-7q/-7	43/190 (22,6 %)	81/803 (10,1 %)	<0,001
-17/-17p	21/187 (11,2 %)	28/803 (3,5 %)	<0,001
+8	19/188 (10,1 %)	72/804 (9,0 %)	0,725
Molekulargenetische Auffälligkeiten			
NPM1 mutiert	21/125 (16,8 %)	186/530 (35,1 %)	<0,001
FLT3-ITD positiv	12/109 (11,0 %)	99/468 (21,2 %)	0,022
CEBPA biallelisch mutiert	0/49 (0,0 %)	3/225 (1,3 %)	1,000

*außer t(9;11)

4.1.2 t-AML: zugrunde liegende Erkrankungen / Therapien

Von den 225 Patient*innen mit t-AML lag bei 207 (92,0 %) eine maligne Primärerkrankung vor und 18 (8,0 %) litten an einer Autoimmunerkrankung. Eine vollständige Darstellung aller der t-AML zugrunde liegenden Erkrankungen findet sich in Tabelle 17. Bei den malignen Primärerkrankungen erfolgte zusätzlich die Unterteilung in solide Tumore und hämatologische Neoplasien. Der häufigste solide Tumor war hierbei

das Mammakarzinom, welches auch insgesamt bei Betrachtung aller malignen Primärerkrankungen am häufigsten vertreten war (74/207 Patient*innen; 35,7 %).

Innerhalb der hämatologischen Neoplasien waren die NHL am häufigsten vertreten, wobei der Anteil der NHL an den gesamten Malignomen 23,2 % (48/207 Patient*innen) ausmachte und damit dem Mammakarzinom an zweiter Stelle folgte.

Von den 207 Patient*innen mit maligner Primärerkrankung erkrankten zwei im Verlauf bis zur Diagnosestellung der t-AML an einer Autoimmunerkrankung und wurden deswegen immunsuppressiv behandelt. Zudem hatten 21 dieser 207 Patient*innen ein weiteres Malignom bis zur ED der t-AML, weshalb zwölf dieser Patient*innen vor ED der t-AML erneut einer zytotoxischen Therapie ausgesetzt waren. Bei 2/21 Patient*innen erfolgte die Diagnosestellung dieser Zweitneoplasie simultan zur Diagnose der t-AML.

Ein Patient mit Autoimmunerkrankung entwickelte zusätzlich ein Malignom, für welches er mittels RCT behandelt wurde.

Bei 37 Patient*innen lag zum Zeitpunkt der ED der t-AML eine aktive Krebserkrankung (active cancer disease, ACD) vor; die restlichen Patient*innen befanden sich in Remission.

Die Patient*innen waren bei ED der Primärerkrankung im Median 53 Jahre alt (Minimum drei Jahre bei Akuter Lymphatischer Leukämie im Kindesalter bis maximal 83 Jahre), wobei die ED im Zeitraum von Januar 1964 bis März 2017 erfolgten. Die mediane Latenzzeit vom Beginn der Exposition gegenüber Zytostatika bzw. Strahlung im Rahmen der Therapie der Primärerkrankung bis zur ED der t-AML betrug 69,2 Monate (minimal 4,4 Monate bis maximal 452,6 Monate). Von einem Patienten war das Datum der ersten CHT-/RT-Exposition nicht bekannt, weshalb die Latenzzeit hier nicht ermittelbar war.

Als Therapie im Vorfeld der t-AML fand sich am häufigsten eine kombinierte RCT (33,3 %), gefolgt von CHT allein (26,7 %) und ausschließlicher RT (22,2 %) (s. Tabelle 18). Patient*innen mit RIT (n = 9) wurden gesondert von den Patient*innen mit RT erfasst und machten 4,0 % der t-AML-Patient*innen aus. Die im Rahmen einer CHT eingesetzten Substanzen umfassten Wirkstoffe aus der Gruppe der Alkylanzien, Antimetabolite, Mitosehemmstoffe, Topoisomerasehemmstoffe und Interkylanzien.

16/225 (7,1 %) der Patient*innen erhielten aufgrund einer Autoimmunerkrankung eine immunsuppressive Therapie, wobei ausschließlich Wirkstoffe aus dem Kreis der

Zytostatika im Hinblick auf die Entwicklung einer t-AML berücksichtigt wurden. Konkret umfassten diese Cyclophosphamid, Mitoxantron, Methotrexat (MTX) und Azathioprin. Insgesamt 15/225 (6,7 %) Patient*innen waren wiederholt einer toxischen Therapie ausgesetzt, da sie an mehr als einem Malignom und/oder Autoimmunerkrankung erkrankten.

Im Rahmen der Therapie ihrer Primärerkrankung (NHL, Hodgkin-Lymphom, Multiples Myelom, Mammakarzinom, Hodentumor) unterzogen sich 17/225 Patient*innen einer Stammzelltransplantation: Alle erhielten mindestens eine autoHSCT, die bei einem Patienten mit Multiplem Myelom gefolgt von einer alloHSCT war.

Ein t-MDS wurde bei 57 Patient*innen als Vorläufer der t-AML diagnostiziert. Fünf Patient*innen erhielten deswegen eine alloHSCT. Unter diesen fünf war einer, der bereits autolog wegen eines Multiplen Myeloms transplantiert worden war.

Tabelle 17: t-AML: zugrunde liegende Erkrankungen, unterteilt nach Therapiestrategie (intensiv vs. nicht-intensiv) für die t-AML.

	Alle t-AML	Intensiv therapierte t-AML	Nicht-intensiv therapierte t-AML
	n = 225	n = 172	n = 53
Spezifizierung der Primärerkrankung	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)
Solide Neoplasie	138 (61,3 %)	99 (57,6 %)	39 (73,6 %)
Mammakarzinom	74 (32,9 %)	60 (34,9 %)	14 (26,4 %)
Prostatakarzinom	16 (7,1 %)	9 (5,2 %)	7 (13,2 %)
Schilddrüsenkarzinom	10 (4,4 %)	7 (4,1 %)	3 (5,7 %)
Hodentumor	6 (2,7 %)	5 (2,9 %)	1 (1,9 %)
Ovarialkarzinom	6 (2,7 %)	4 (2,3 %)	2 (3,8 %)
Kolorektales Karzinom	5 (2,2 %)	2 (1,2 %)	3 (5,7 %)
Bronchialkarzinom	4 (1,8 %)	1 (0,6 %)	3 (5,7 %)
Endometriumkarzinom	3 (1,3 %)	3 (1,7 %)	-
Glioblastom	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (1,9 %)
Neuroendokriner Tumor	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (1,9 %)
Uterus-Sarkom	2 (0,9 %)	2 (1,2 %)	-
Extraossäres Ewing-Sarkom	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-
Liposarkom	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-
Malignes Melanom	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-

Nasopharynxkarzinom	1 (0,4 %)	-	1 (1,9 %)
Osteosarkom	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-
Plattenepithelkarzinom der Haut	1 (0,4 %)	-	1 (1,9 %)
Tonsillenkarzinom	1 (0,4 %)	-	1 (1,9 %)
Zervixkarzinom	1 (0,4 %)	-	1 (1,9 %)
Hämatologische Neoplasie	69 (30,7 %)	58 (33,7 %)	11 (20,8 %)
Non-Hodgkin-Lymphom	48 (21,3 %)	42 (24,4 %)	6 (11,3 %)
Hodgkin-Lymphom	8 (3,6 %)	8 (4,7 %)	-
Multiples Myelom	7 (3,1 %)	4 (2,3 %)	3 (5,7 %)
Akute Lymphatische Leukämie	3 (1,3 %)	3 (1,7 %)	-
Morbus Waldenström	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (1,9 %)
Chronisch Lymphatische Leukämie	1 (0,4 %)	-	1 (1,9 %)
Autoimmunerkrankung	18 (8,0 %)	15 (8,7 %)	3 (5,7 %)
Rheumatoide Arthritis	6 (2,7 %)	5 (2,9 %)	1 (1,9 %)
Multiple Sklerose	3 (1,3 %)	3 (1,7 %)	-
Psoriasis	2 (0,9 %)	2 (1,2 %)	-
Autoimmunhämolytische Anämie	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-
ANCA-assoziierte Vaskulitis	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-
Blasenbildende Hauterkrankung	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	
Morbus Behcet	1 (0,4 %)	-	1 (1,9 %)
andere	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (1,9 %)

Tabelle 18: Therapiestrategie bei der der t-AML vorausgehenden Erkrankung.

	Alle t-AML	Intensiv therapierte t-AML	Nicht-intensiv therapierte t-AML
	n = 225	n = 172	n = 53
Therapieregimen der Grunderkrankung	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)	Anzahl (Prozent)
kombinierte Radiochemotherapie	75 (33,3 %)	58 (33,7 %)	17 (32,1 %)
Chemotherapie	60 (26,7 %)	50 (29,1 %)	10 (18,9 %)
Strahlentherapie	50 (22,2 %)	34 (19,8 %)	16 (30,2 %)
Immunsuppressiva	16 (7,1 %)	13 (7,6 %)	3 (5,7 %)
Radioiodtherapie	9 (4,0 %)	7 (4,1 %)	2 (3,8 %)
> 1 Therapie erhalten*	15 (6,7 %)	10 (5,8 %)	5 (9,4 %)

*bei > 1 Malignom und/oder Autoimmunerkrankung vor ED der t-AML

4.2 Überlebensanalysen von t-AML im Vergleich zu de-novo AML

Die in dieser Kohorte zusammengefassten Patient*innen mit t-AML und de-novo AML wurden entweder mit intensiver CHT +/- alloHSCT in kurativer Intention oder mit palliativer CHT und/oder BSC behandelt.

Bei den Patient*innen mit t-AML wurde in 172/225 (76,4 %) der Fälle eine intensive Therapie initiiert und bei 53/225 (23,6 %) ein nicht-intensiver Ansatz gewählt.

Die Vergleichsgruppe der de-novo AML umfasste 823/908 (90,6 %) intensiv therapierte und 85/908 (9,4 %) nicht-intensiv therapierte Patient*innen.

Damit wurden Patient*innen mit de-novo AML signifikant häufiger intensiv therapiert als Patient*innen mit t-AML ($p < 0,001$) (s. Abbildung 4).

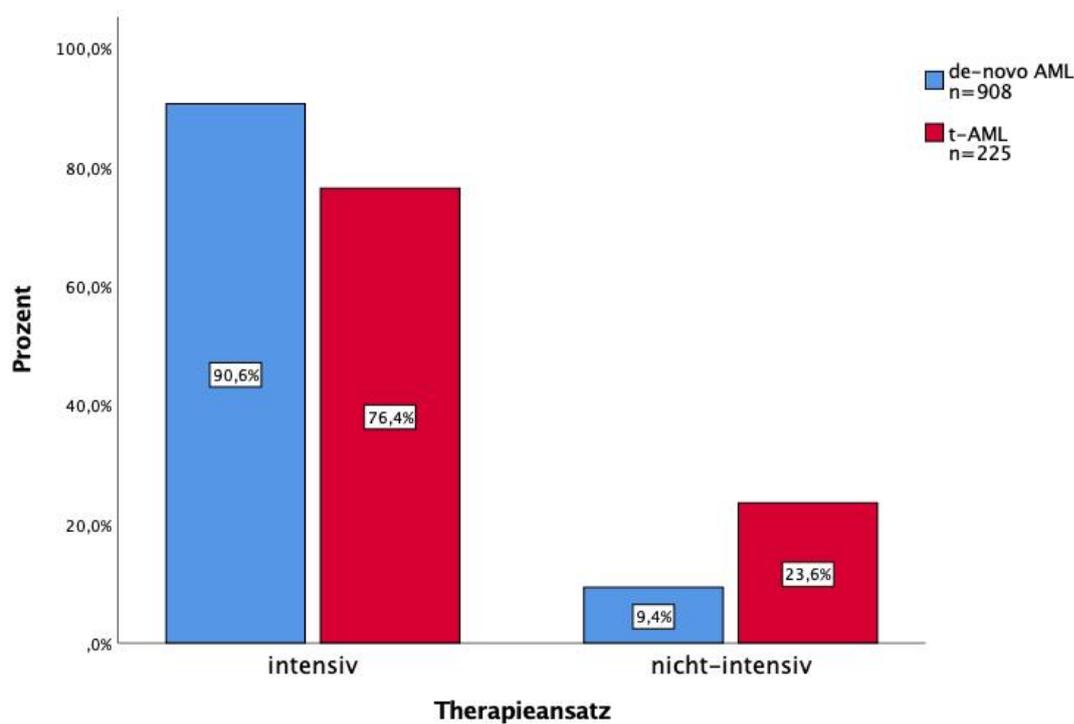


Abbildung 4: Therapiestrategien bei t-AML und de-novo AML.

4.2.1 Overall Survival (OS) bei intensiver Therapie

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patient*innen mit t-AML und Patient*innen mit de-novo AML nach intensiver Therapie ($p < 0,001$). Dabei war das mediane OS bei Patient*innen mit t-AML mit 13,7 Monaten [95 %-KI 9,2-18,2 Monate] und einem 5-/10-Jahres-OS von 27,6 %/20,9 % deutlich schlechter als das von Patient*innen mit de-novo AML (medianes OS 39,4 Monate [95 %-KI 30,1-48,6 Monate], 5-/10-Jahres-OS 44,4 %/38,9 %) (s. Abbildung 5, Seite 56). Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 13 (Seite 45) dargestellt, wobei bezüglich der Unterschiede im Gesamtüberleben auch deutliche Unterschiede in den Basischarakteristika zu berücksichtigen sind (t-AML: medianes Alter 57,5 Jahre vs. de-novo AML: 53,0 Jahre; $p < 0,001$).

Nach Abschluss der Induktionstherapie konnte bei 117/172 (68,0 %) Patient*innen mit t-AML und 672/823 (81,7 %) mit de-novo AML eine 1. CR_{comb} erreicht werden, womit ein signifikant schlechteres Therapieansprechen bei t-AML vorlag ($p = 0,001$).

Das Erreichen einer 1. CR_{comb} im gesamten Therapieverlauf vorausgesetzt, zeigte sich im multivariaten Cause-spezifischen Cox proportionalem Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Confounder Alter, Genetik, ECOG-PS und CCI kein signifikanter Einfluss einer t-AML auf die NRM ($p = 0,320$) oder RR ($p = 0,982$) (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Multivariate Analyse zum Einfluss prognostischer Faktoren auf die Non-Relapse Mortality (NRM) und das Risk of Relapse (RR).

	NRM		RR	
	MV CS-HR	p-Wert	MV CS-HR	p-Wert
Alter \geq 60 Jahre	1,735 [1,218-2,471]	0,002	1,706 [1,370-2,124]	<0,001
ELN-Risikogruppe: adverse	1,786 [1,234-2,584]	0,002	1,640 [1,291-2,082]	<0,001
ECOG-PS > 1 Punkt	1,159 [0,555-2,417]	0,695	0,736 [0,402-1,346]	0,319
CCI \geq 2 Punkte	0,908 [0,520-1,584]	0,733	0,850 [0,602-1,199]	0,354
t-AML	1,366 [0,738-2,529]	0,320	0,995 [0,663-1,494]	0,982

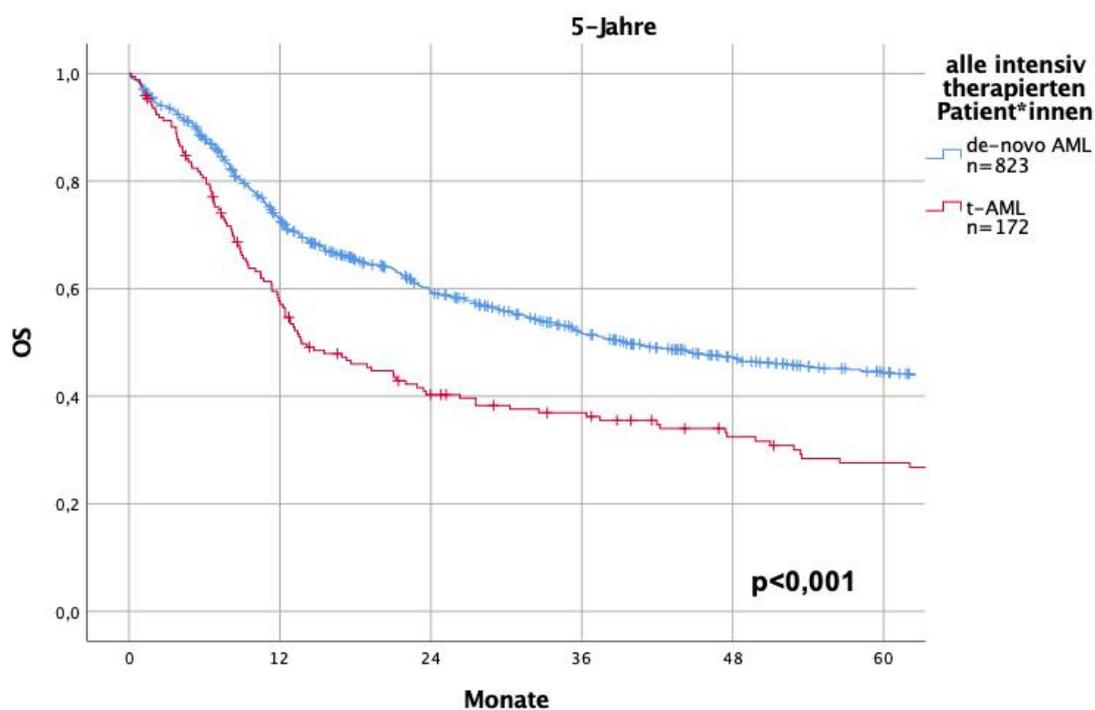
MV CS-HR = Multivariater Cause-specific Hazard Ratio

I. Intensive Therapie: Einfluss des Alters auf das OS

Das ungünstigere Gesamtüberleben bei t-AML gegenüber der de-novo AML bestätigte sich bei getrennter Betrachtung nach Alter nur für die intensiv therapierten Patient*innen unter 60 Jahren mit einem 5-Jahres-OS von 30,8 % (t-AML, n = 96) bzw. 51,0 % (de-novo AML, n = 562) ($p < 0,001$). In der Gruppe der ≥ 60 -Jährigen wiesen die t-AML (n = 76) zwar einen starken Trend zu einer kürzeren Überlebenszeit auf als de-novo AML (n = 261) (t-AML: medianes OS 12,4 Monate [95 %-KI 10,7-14,2 Monate]; 5-Jahres-OS 22,6 % vs. de-novo AML: medianes OS 23,3 Monate [95 %-KI 18,8-27,8 Monate]; 5-Jahres-OS 29,8 %), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,066$) (s. Abbildung 5).

Dabei gehörten die Patient*innen mit t-AML unabhängig vom Alter häufiger einer als prognostisch ungünstig einzustufenden ELN-Risikogruppe an: Ihr Anteil an der ELN-Gruppe „adverse“ betrug 42,7 % (n = 41/96) bei den < 60 -Jährigen und 43,4 % (n = 33/76) bei den ≥ 60 -Jährigen, während der Anteil der Patient*innen mit de-novo AML nur 18,7 % (< 60 Jahre, n = 105/562) bzw. 22,2 % (≥ 60 Jahre, n = 58/261) ausmachte. Kein Unterschied bestand bezüglich des ECOG-PS (s. Tabelle 14 und 15, Seite 46-47). Allerdings waren die t-AML-Patient*innen unter 60 Jahren im Median 5 Jahre älter als entsprechende Patient*innen mit de-novo AML ($p = 0,002$), während es keine unterschiedliche Altersverteilung bei den über 60-Jährigen gab ($p = 0,221$) (s. Tabelle 14 und 15, Seite 46-47).

(a)



< 60 Jahre

 ≥ 60 Jahre

(b)

(c)

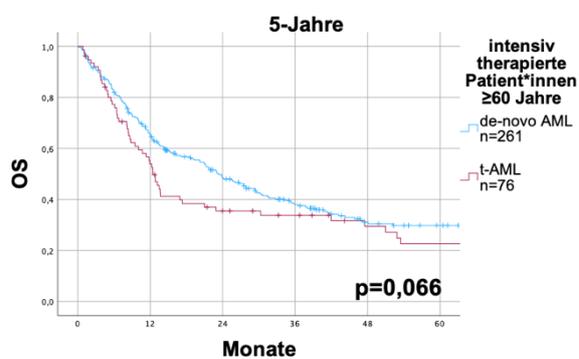
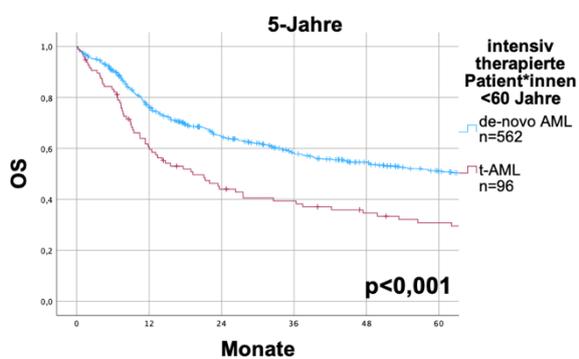


Abbildung 5: OS von intensiv therapierten Patienten und Patientinnen mit t-AML und de-novo AML; (a) alle intensiv Therapierte; (b) intensiv Therapierte < 60 Jahre; (c) intensiv Therapierte ≥ 60 Jahre.

II. Intensive Therapie: Einfluss einer allogenen Stammzelltransplantation auf das OS

Zur Berücksichtigung des positiven prognostischen Einflusses einer alloHSCT in 1. CR_{comb} auf das Überleben wurden die 789 intensiv therapierten Patient*innen mit erreichter CR_{comb} nach Induktionstherapie abhängig davon, ob eine alloHSCT angeschlossen wurde oder nicht, in weitere Subgruppen unterteilt [139,140].

43/117 (36,8 %) Patient*innen mit t-AML und 255/672 (37,9 %) Patient*innen mit de-novo AML wurden in 1. CR_{comb} transplantiert, womit sich die Transplantationsrate nicht signifikant zwischen de-novo AML und t-AML unterschied ($p=0,887$). Sowohl innerhalb der intensiv mit alloHSCT in 1. CR_{comb} therapierten Patientengruppe als auch in der intensiv ohne alloHSCT in 1. CR_{comb} therapierten Gruppe wiesen die Patient*innen mit t-AML ein schlechteres OS auf als de-novo AML ($p=0,016$; $p=0,002$) (s. Tabelle 20).

Dabei stellte die Diagnose einer t-AML weder für die Transplantierten noch für die Nicht-Transplantierten einen signifikanten Einflussfaktor auf die NRM ($p=0,190$; $p=0,878$) oder die RR ($p=0,172$; $p=0,444$) dar. Auffallend war jedoch, dass die in 1. CR_{comb} transplantierten t-AML einen Überlebensnachteil hatten, obwohl sich hinsichtlich der Altersverteilung gegenüber Patient*innen mit de-novo AML keine signifikanten Unterschiede zeigten ($p=0,175$) und die Patient*innen mit t-AML signifikant besser im ECOG-PS bei ED abschnitten ($p=0,023$) (s. Tabelle 20).

Es fand sich wiederum eine signifikant unterschiedliche Verteilung der ELN-Risikogruppen zwischen t-AML und de-novo AML (Transplantation in 1. CR_{comb}: $p=0,002$; keine Transplantation in 1. CR_{comb}: $p=0,001$): Mit einem Anteil von 53,5 % ($n = 23/43$, alloHSCT in 1. CR_{comb} erhalten) bzw. 28,4 % ($n = 21/74$, keine alloHSCT in 1. CR_{comb} erhalten) gehörten die Patient*innen mit t-AML mehr als doppelt so häufig der ungünstigen ELN-Risikogruppe an als Patient*innen mit de-novo AML. Deren Anteil an Patient*innen mit ungünstigem genetischen Risikoprofil betrug in der Gruppe der in 1. CR_{comb} Transplantierten 28,6 % ($n = 73/255$) ($p=0,001$) bzw. 10,8 % ($n = 45/417$) ($p<0,001$) bei den intensiv ohne alloHSCT in 1. CR_{comb} Therapierten (für beide Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau: $p=0,006$).

Innerhalb der einzelnen ELN-Risikogruppen bestand kein Unterschied mehr im OS zwischen t-AML und de-novo AML sowohl bei transplantierten Patient*innen (ELN-günstig: $p=0,196$ ($n=7$ t-AML, $n=31$ de-novo AML); ELN-intermediär: $p=0,178$ ($n=12$ t-

AML, n=141 de-novo AML); ELN-ungünstig: p=0,510 (n=23 t-AML, n=73 de-novo AML)) als auch bei den nicht-transplantierten Patient*innen mit Ausnahme der ELN-ungünstigen Risikogruppe (APL: p=0,526 (n=4 t-AML, n=29 de-novo AML); ELN-günstig: p=0,913 (n=13 t-AML, n=100 de-novo AML); ELN-intermediär: p=0,211 (n=28 t-AML, n=211 de-novo AML); ELN-ungünstig: p=0,016 (n=21 t-AML, n=45 de-novo AML)).

Tabelle 20: OS und Patientencharakteristika der intensiv mit bzw. ohne allogene Stammzelltransplantation in 1. CR_{comb} therapierten Patienten und Patientinnen im Vergleich von t-AML und de-novo AML.

	t-AML	de-novo AML	p-Wert
Allogene Stammzelltransplantation in 1. CR_{comb} erhalten (n = 298)			
Überleben			
Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	21,0 [6,2-35,8]	90,84 [nicht erreicht]	0,016
5-Jahres-OS in %	39,2	54,7	
MV CS-HR* [95 %-KI] für NRM: t-AML	2,063 [0,699-6,090]		0,190
MV CS-HR* [95 %-KI] für RR: t-AML	2,018 [0,737-5,528]		0,172
Patientencharakteristika			
Medianes Alter in Jahren	52,0	50,0	0,175
ECOG-PS			0,023
• 0 Punkte	28/43 (65,1 %)	109/255 (42,7 %)	
• 1 Punkt	11/43 (25,6 %)	93/255 (36,5 %)	
• 2 Punkte	1/43 (2,3 %)	10/255 (3,9 %)	
• 3 Punkte	0/49 (0,0 %)	3/255 (1,2 %)	
• fehlend	3/43 (7,0 %)	40/255 (15,7 %)	
• Mediane Punktzahl	0	0	
Keine allogene Stammzelltransplantation in 1. CR_{comb} erhalten (n = 491)			
Überleben			
Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	22,0 [11,1-32,9]	40,7 [29,2-52,3]	0,002
5-Jahres-OS in %	25,2	43,9	
MV CS-HR* [95 %-KI] für NRM: t-AML	0,940 [0,429-2,059]		0,878
MV CS-HR* [95 %-KI] für RR: t-AML	0,831 [0,517-1,335]		0,444
Patientencharakteristika			
Medianes Alter in Jahren	57,0	55,0	0,005
ECOG-PS			0,113
• 0 Punkte	27/74 (36,5 %)	164/417 (39,3 %)	
• 1 Punkt	32/74 (45,2 %)	171/417 (41,0 %)	
• 2 Punkte	4/74 (5,4 %)	8/417 (1,9 %)	
• 3 Punkte	3/74 (4,1 %)	1/417 (0,2 %)	
• fehlend	8/74 (10,8 %)	73/417 (17,5 %)	
• Mediane Punktzahl	1	1	

*Multivariater Cause-specific Hazard Ratio (MV CS-HR) analysiert unter Berücksichtigung folgender Variablen: ECOG-PS ≤ 1 vs. ECOG-PS > 1, CCI < 2 vs. CCI ≥ 2, Alter < 60 vs. Alter ≥ 60 Jahre, ELN-adverse vs. ELN-favorable/intermediate, AML-Entität: de-novo AML vs. t-AML.

III. Intensive Therapie: Einfluss der ELN-Risikogruppe auf das OS

Anhand von genetischen Merkmalen erfolgte die Zuteilung der Patient*innen in Risikogruppen gemäß der ELN-Klassifikation von 2010, wobei die Gruppen intermediate I und II gemeinsam in einer Gruppe „intermediate“ ausgewertet wurden. Patient*innen mit einer APL wurden einer separaten Gruppe zugeteilt.

Bei 14 Patient*innen mit t-AML und 60 mit de-novo AML war eine Zuordnung in eine Risikogruppe aufgrund unvollständig vorliegender Befunde zum Zeitpunkt der Dokumentation nicht möglich. Diese sind im Folgenden als „fehlend“ bezeichnet.

Die Verteilung der intensiv therapierten Patient*innen auf die einzelnen Risikogruppen unterschied sich signifikant zwischen t-AML und de-novo AML ($p < 0,001$): Der Anteil an ungünstigen Karyotypen war mit 43,0 % ($n = 74/172$) innerhalb der Gruppe der t-AML ca. doppelt so hoch wie bei entsprechenden Patient*innen mit de-novo AML (19,8 %, $n = 163/823$) ($p < 0,001$), während Patient*innen mit de-novo AML signifikant häufiger der Risikogruppe „intermediate“ angehörten ($p < 0,001$) (für beide: Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau von 0,006) (s. Abbildung 6).

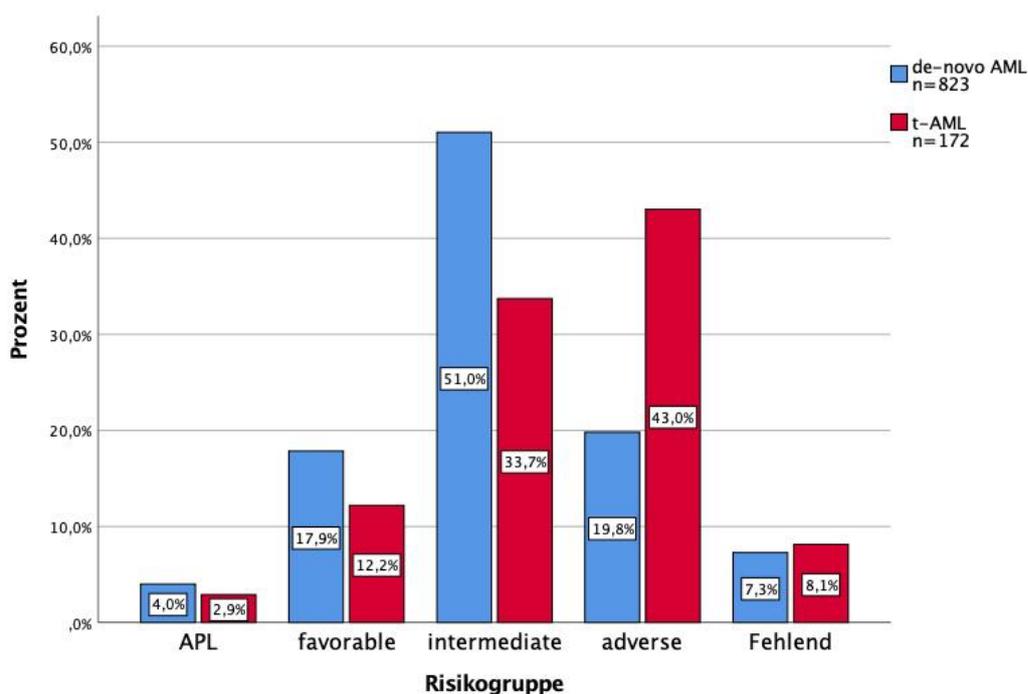


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der einzelnen ELN-Risikogruppen im Vergleich von Patienten und Patientinnen mit t-AML und de-novo AML.

Dabei lebten Patient*innen mit t-AML zugehörig zur Gruppe

- APL (n = 5) im Median 107,9 Monate [95 %-KI nicht erreicht] mit einem 5-Jahres-OS von 75,0 % (vs. de-novo AML, n = 33: medianes OS 198,3 Monate [95 %-KI 81,3-315,3 Monate]; 5-Jahres-OS 70,1 %; p=0,927),
- favorable (n = 21) im Median 53,5 Monate [95 %-KI nicht erreicht] mit einem 5-Jahres-OS von 48,7 % (vs. de-novo AML, n = 147: medianes OS 168,4 Monate [95 %-KI 35,5-301,3 Monate]; 5-Jahres-OS 55,8 %; p=0,714),
- intermediate (n = 58) im Median 21,3 Monate [95 %-KI 4,4-38,2 Monate] mit einem 5-Jahres-OS von 27,6 % (vs. de-novo AML, n = 420: medianes OS 41,3 Monate [95 %-KI 27,5-55,1 Monate]; 5-Jahres-OS 44,3 %; p=0,009),
- adverse (n = 74) im Median 10,1 Monate [95 %-KI 7,4-12,7 Monate] mit einem 5-Jahres-OS von 19,5 % (vs. de-novo AML, n = 163: medianes OS 14,3 Monate [95 %-KI 10,3-18,2 Monate]; 5-Jahres-OS 28,2 %; p=0,016).

Zwar konnte im Kapitel 4.2.1 (S. 54) gezeigt werden, dass bei Betrachtung aller intensiv Therapierten die Patient*innen mit t-AML ein schlechteres OS hatten als Patient*innen mit de-novo AML, jedoch konnte dieses nach Berücksichtigung sowohl des Therapieansatzes als auch der genetischen Risikogruppe nur für die als intermediate oder adverse klassifizierten Patient*innen bestätigt werden (intermediate p=0,009; adverse p=0,016). Innerhalb der intensiv therapierten Patient*innen mit APL oder günstigem Risikoprofil nach ELN zeigte sich jedoch mit einem 5-Jahres-OS von 75,0 % vs. 70,1 % (APL, t-AML vs. de-novo AML) bzw. 48,7 % vs. 55,8 % (ELN-favorable) kein signifikanter Überlebensvorteil der de-novo AML gegenüber der t-AML (p=0,927; p=0,714) (Abbildung 7).

Dabei ist zu beachten, dass sich insbesondere in der günstigen Risikogruppe nach ELN mit einem medianen Erkrankungsalter von 54 Jahren vs. 52 Jahren (t-AML vs. de-novo AML) kein signifikanter Unterschied im Alter bei ED feststellen ließ (p=0,878), während in den anderen Risikogruppen die Patient*innen mit t-AML jeweils signifikant älter waren. Das mediane Alter betrug in der Gruppe „APL“ 64 vs. 46 Jahre (p=0,031), in der Gruppe „intermediate“ 60 vs. 53 Jahre (p=0,001) und in der Gruppe „adverse“ 58 vs. 55 Jahre (p=0,029). Die Patient*innen unterschieden sich nicht hinsichtlich des ECOG-PS bei ED (APL p=0,931; favorable p=0,148; intermediate p=0,569; adverse p=0,292).

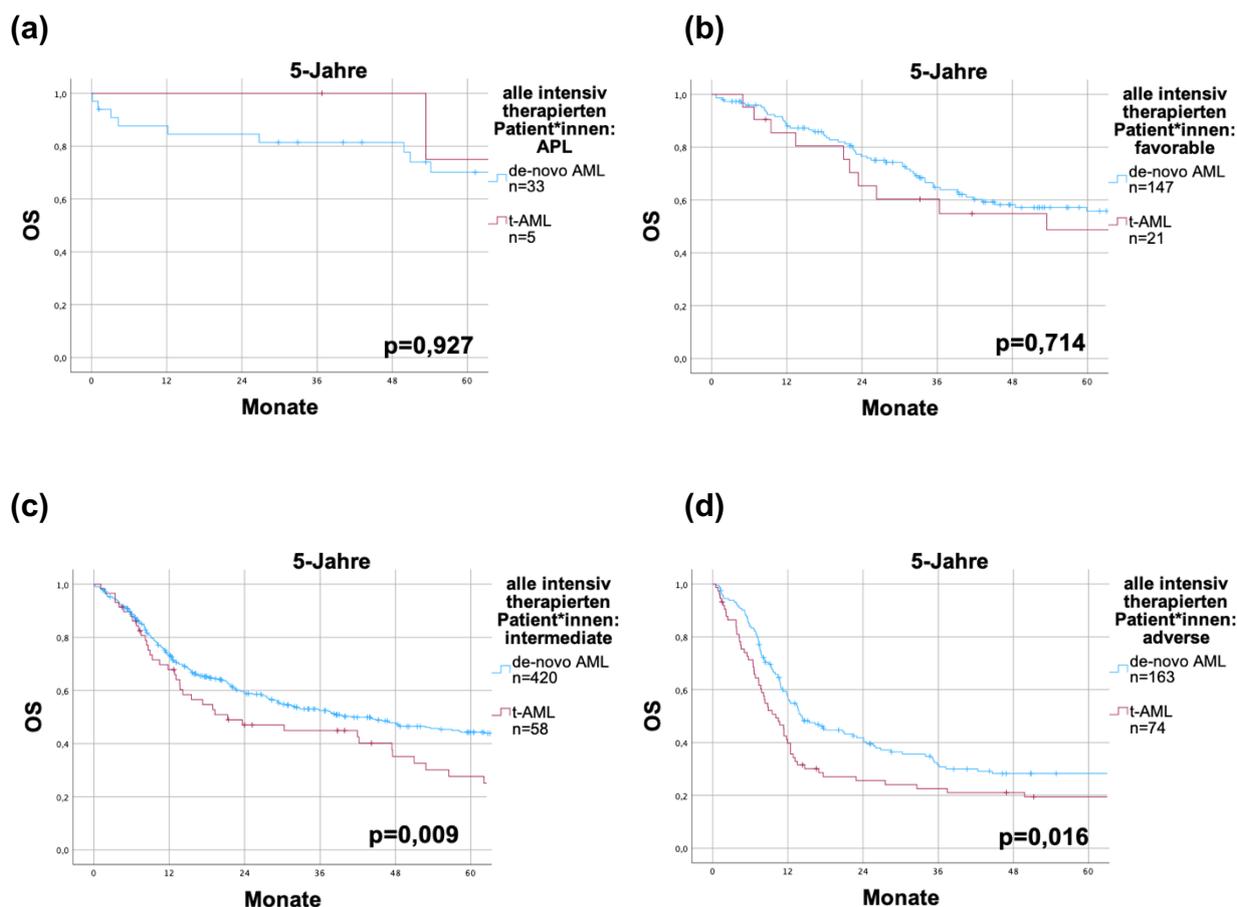


Abbildung 7: OS der intensiv therapierten Patienten und Patientinnen innerhalb der einzelnen ELN-Risikogruppen getrennt nach t-AML und de-novo AML; (a) Risikogruppe APL; (b) ELN-Risikogruppe favorable; (c) ELN-Risikogruppe intermediate; (d) ELN-Risikogruppe adverse.

Für die intensiv Therapierten konnte somit gezeigt werden, dass die Patient*innen mit t-AML bei höherem Erkrankungsalter und größerem Anteil an ungünstigen genetischen Risikokonstellationen ein schlechteres OS aufwiesen als mit de-novo AML. Die Diagnose einer t-AML stellte allerdings keinen Risikofaktor für die NRM oder RR dar. Wenn sich die Patientengruppen allerdings nicht hinsichtlich ihres Alters und der Risikogruppe unterschieden – wie es für die ELN-Risikogruppe „favorable“ der Fall war – konnte kein signifikanter Überlebensnachteil für Patient*innen mit t-AML mehr beobachtet werden.

IV. Intensive Therapie: t-AML als Prognosefaktor fürs OS

Aufgrund der Ergebnisse aus Kapitel 4.2.1 wurde bei signifikantem Unterschied im Überleben zwischen intensiv therapierten Patient*innen mit t-AML und de-novo AML die proportionale Hazard-Annahme als erfüllt angesehen und die t-AML auf ihre prognostische Relevanz hin in einem Cox-Regressions-Modell untersucht. Während in der univariaten Analyse unter Einschluss etablierter Einflussfaktoren auf das OS (Geschlecht, Alter, ECOG-PS, CCI, Leukozytenzahl, ELN-Risikogruppe) alle Variablen signifikant waren und damit gemeinsam multivariat untersucht wurden, konnte die Diagnose einer t-AML in Gegenwart dieser anderen Faktoren nicht als unabhängiger Prognosefaktor für das OS identifiziert werden ($p=0,103$) (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Cox-Regression zur Identifikation von Prognosefaktoren auf das OS bei AML. Das untersuchte Merkmale ist jeweils entweder als kontinuierlicher Parameter oder im Vergleich zu Nicht-Ausprägung des Merkmals zu interpretieren.

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	p-Wert	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	Hazard Ratio [95 %-KI]
Geschlecht: weiblich	0,004	0,784 [0,666-0,923]	0,004	0,759 [0,629-0,917]
Alter \geq 60 Jahre	<0,001	1,742 [1,472-2,061]	<0,001	1,688 [1,391-2,048]
ECOG-PS $>$ 1	<0,001	1,972 [1,404-2,771]	0,227	1,290 [0,854-1,948]
CCI \geq 2	<0,001	1,459 [1,220-1,745]	0,653	1,072 [0,792-1,452]
Leukozytenzahl (kontinuierlich)	0,001	1,002 [1,001-1,004]	0,003	1,002 [1,001-1,004]
ELN-Risikogruppe: ungünstig	<0,001	2,012 [1,676-2,416]	<0,001	1,961 [1,605-2,396]
t-AML	<0,001	1,629 [1,336-1,986]	0,103	1,321 [0,945-1,846]

4.2.2 OS bei nicht-intensiver Therapie

Von den Patient*innen mit t-AML erhielten 53 eine nicht-intensive CHT und/oder unterstützende Maßnahmen im Rahmen einer BSC. Beide Therapiemodalitäten wurden in der Auswertung des Überlebens als nicht-intensiver Therapieansatz zusammengefasst.

Sechs (11,3 %) t-AML-Patient*innen waren bei ED unter 60 Jahre alt, die restlichen 47 (88,7 %) Patient*innen 60 Jahre oder älter. In der Vergleichsgruppe der Patient*innen mit de-novo AML (n = 85) ergab sich bezüglich des Alters bei ED, dass drei (3,5 %) Patient*innen < 60 Jahre alt waren und 82 (96,5 %) \geq 60 Jahre. Es wurde damit kein signifikanter Unterschied in der Verteilung auf die Altersgruppen < 60 bzw. \geq 60 Jahre zwischen den Patient*innen mit t-AML und de-novo AML gesehen ($p=0,086$). Aufgrund der kleinen Subgruppengröße wurde hier auf eine Analyse des OS getrennt nach Alter verzichtet.

Im Vergleich des OS zeigte sich zwischen den Patient*innen mit t-AML und de-novo AML kein signifikanter Unterschied ($p=0,394$) (s. Abbildung 8). Im Median lebten die Patient*innen 2,6 Monate [95 %-KI 1,6-3,6 Monate] bei einer t-AML und 1,8 Monate [95 %-KI 1,3-2,4 Monate] bei einer de-novo AML. Das 1-Jahres-OS betrug 18,9 % (t-AML) vs. 7,6 % (de-novo AML).

Da die proportionale Hazard-Annahme als Voraussetzung für die Durchführung eines Cox-Regressionsmodells für den Faktor t-AML somit nicht erfüllt wurde, wurde für die nicht-intensiv therapierten Patient*innen auf eine Cox-Regressionsanalyse verzichtet.

Im Gegensatz zu den intensiv Therapierten zeigte sich innerhalb der Gruppe nicht-intensiv Therapierten kein Unterschied in der Geschlechterverteilung ($p=0,451$), in der Altersverteilung ($p=0,087$) und im ECOG-PS bei ED ($p=0,123$) (s. Tabelle 13, Seite 45).

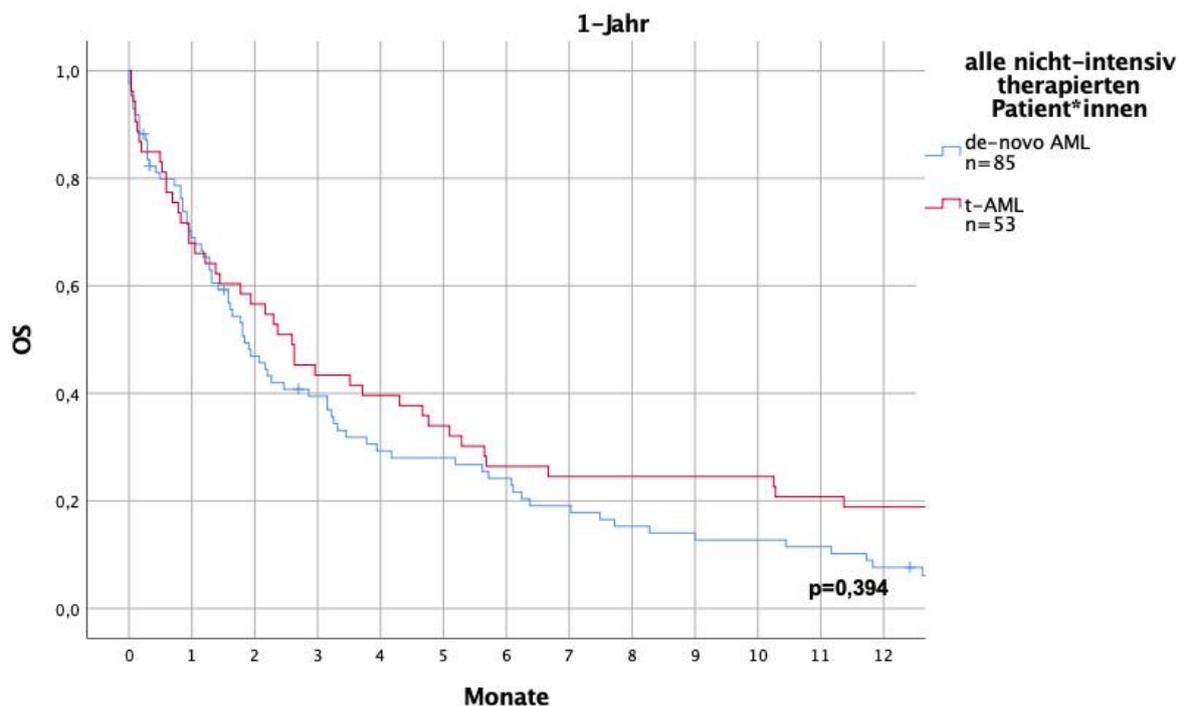


Abbildung 8: 1-Jahres-OS von nicht-intensiv therapierten Patienten und Patientinnen mit t-AML und de-novo AML im Vergleich.

I. Nicht-intensive Therapie: Einfluss der ELN-Risikogruppen auf das OS

Es fand sich innerhalb der nicht-intensiv therapierten Patient*innen keine unterschiedliche Verteilung auf die Risikogruppen APL, favorable, intermediate oder adverse in Abhängigkeit von der AML-Subgruppe (t-AML vs. de-novo AML) ($p=0,098$). Zudem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Patient*innen mit t-AML und de-novo AML innerhalb der einzelnen Risikogruppen (favorable $p=0,957$; intermediate $p=0,112$; adverse $p=0,523$). Auch waren die Patient*innen hinsichtlich Alter bei ED und ECOG-PS in jeder Gruppe vergleichbar, ohne dass sich signifikante Unterschiede ergaben (s. Tabelle 22).

Tabelle 22: OS und Patientencharakteristika der nicht-intensiv therapierten Patienten und Patientinnen getrennt nach t-AML und de-novo AML und aufgeschlüsselt nach Risikogruppen.

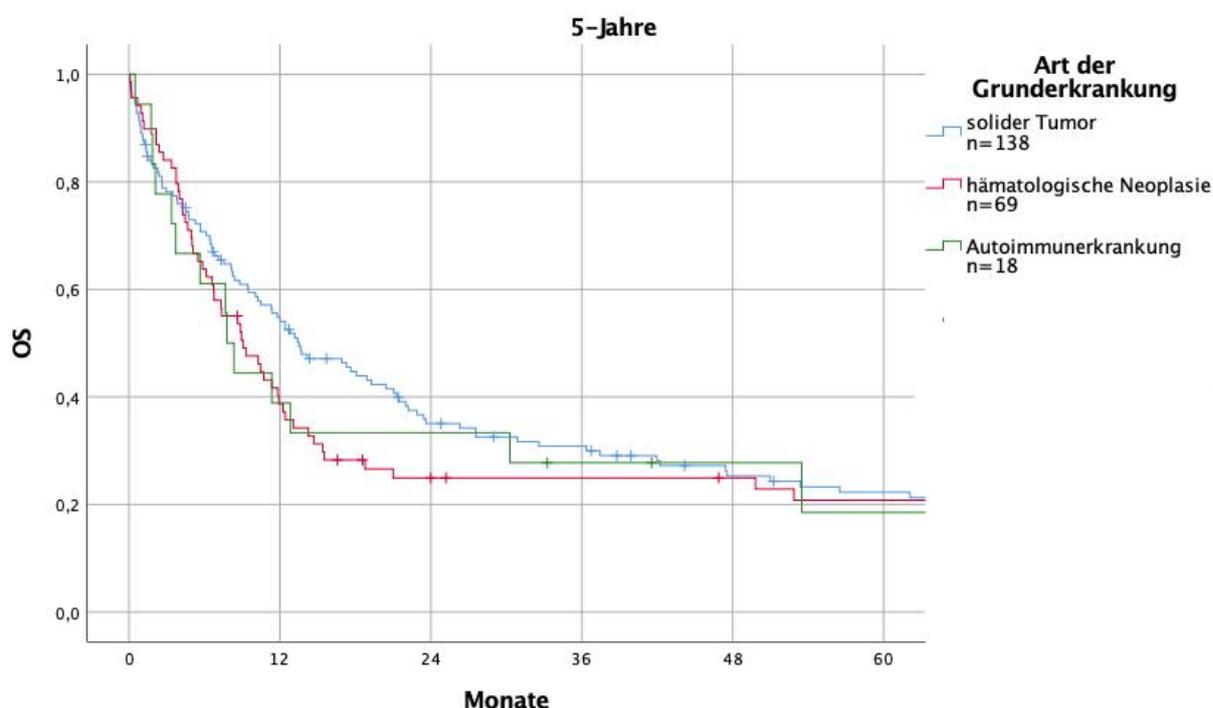
		t-AML	de-novo AML	p-Wert
APL	Anzahl	0/53	1/85	-
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	-	0,3 [nicht erreicht]	-
	1-Jahres-OS in %	-	0,0	
	Medianes Alter in Jahren	-	51,0	-
	Medianer ECOG-PS	-	1,0	-
favorable	Anzahl	8/53	6/85	-
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	1,0 [0,0-3,9]	0,9 [0,3-1,4]	0,957
	1-Jahres-OS in %	0,0	0,0	
	Medianes Alter in Jahren	71,0	77,0	0,282
	Medianer ECOG-PS	1,0	1,5	0,950
intermediate	Anzahl	15/53	32/85	-
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	5,3 [2,6-8,0]	2,3 [0,1-4,5]	0,112
	1-Jahres-OS in %	33,3	11,0	
	Medianes Alter in Jahren	72,0	74,0	0,277
	Medianer ECOG-PS	1,0	1,0	0,152
adverse	Anzahl	21/53	19/85	-
	Medianes OS in Monaten [95 %-KI]	2,4 [1,7-3,1]	3,2 [0,6-5,7]	0,523
	1-Jahres-OS in %	19,0	16,7	
	Medianes Alter in Jahren	68,0	72,0	0,139
	Medianer ECOG-PS	1,0	1,0	0,845
Fehlend	Anzahl	9/53	27/85	-

4.3 Prognostische Faktoren bei t-AML

4.3.1 Einfluss der Grunderkrankung auf das OS

T-AML ist definiert als AML nach zytostatischer Therapie und/oder Bestrahlung aufgrund einer der AML vorausgegangenen Primärerkrankung [1,5,69]. Die Art der Primärerkrankung (solider Tumor, hämatologische Neoplasie, Autoimmunerkrankung) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das OS der t-AML (s. Abbildung 9). Das Überleben betrug

- nach solidem Tumor (n = 138) im Median 13,5 Monate [95 %-KI 8,6-18,4 Monate] mit einem 5-Jahres-OS von 22,3 %,
- nach hämatologischer Neoplasie (n = 69) im Median 9,1 Monate [95 %-KI 5,6-12,6 Monate] mit einem 5-Jahres-OS von 20,8 %,
- nach Autoimmunerkrankung (n = 18) im Median 7,8 Monate [95 %-KI 6,4-9,2 Monate] mit einem 5-Jahres-OS von 18,5 %.



solider Tumor vs. hämatologische Neoplasie und Autoimmunerkrankung $p=0,300$, hämatologische Neoplasie vs. solider Tumor und Autoimmunerkrankung $p=0,348$, Autoimmunerkrankung vs. solider Tumor und hämatologische Neoplasie $p=0,777$.

Abbildung 9: OS in Abhängigkeit von der Grunderkrankung.

Alle im Folgenden genannten p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der genannten Gruppe in Gegenüberstellung zu den übrigen Patient*innen (s. Kapitel 3.2.2).

Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Latenzzeit bis zum Auftreten der t-AML (solider Tumor $p=0,608$, hämatologische Neoplasie $p=0,422$, Autoimmunerkrankung $p=0,657$) oder des ECOG-PS (solider Tumor $p=0,448$, hämatologische Neoplasie $p=0,497$, Autoimmunerkrankung $p=0,836$).

Bei ED der t-AML waren die Patient*innen nach hämatologischer Neoplasie im Median 59 Jahre, nach Autoimmunerkrankung 61 Jahre und nach solider Tumorerkrankung 62,5 Jahre alt. Damit waren die Patient*innen mit einer hämatologischen Neoplasie signifikant jünger ($p=0,047$) und die Patient*innen nach solidem Tumor signifikant älter ($p=0,035$) als die übrigen t-AML-Patient*innen. Patient*innen mit einer Autoimmunerkrankung erreichten im Median einen Punkt weniger im CCI (1 Punkt) als Patient*innen mit einer neoplastischen Vorerkrankung (2 Punkte). Dies ist im Zusammenhang mit der höheren Gewichtung neoplastischer im Gegensatz zu autoimmunen Vorerkrankungen im Punktesystem des CCI zu betrachten (s. Kapitel 3.1.2, Absatz II, Seite 33-34).

Es ließ sich keine unterschiedliche Verteilung der Therapiestrategie (intensiv vs. nicht-intensiv) (solider Tumor $p=0,053$, hämatologische Neoplasie $p=0,105$, Autoimmunerkrankung $p=0,575$), der ELN-Risikogruppen (solider Tumor $p=0,135$, hämatologische Neoplasie $p=0,406$, Autoimmunerkrankung $p=0,468$) oder zytogenetischer Veränderungen in Abhängigkeit von der Primärerkrankung eruieren. Zwar traten aberrante Karyotypen (hämatologische Neoplasie: $n = 44/69$ (63,8 %); solider Tumor: $n = 83/138$ (60,1 %); Autoimmunerkrankung: $n = 10/18$ (55,6 %)) und unbalancierte Veränderungen (hämatologische Neoplasie: $n = 29/69$ (42,0 %); solider Tumor $n = 46/138$ (33,3 %); Autoimmunerkrankung: $n = 7/18$ (38,9 %)) in der Tendenz häufiger nach hämatologischen Neoplasien auf, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (aberranter Karyotyp: solider Tumor $p=0,730$, hämatologische Neoplasie $p=0,443$, Autoimmunerkrankung $p=0,571$; unbalancierte Veränderungen: solider Tumor $p=0,194$, hämatologische Neoplasie $p=0,184$, Autoimmunerkrankung $p=1,000$; balancierte Veränderungen: solider Tumor $p=0,223$, hämatologische Neoplasie $p=0,678$, Autoimmunerkrankung $p=0,242$).

Die 37 Patient*innen, bei denen zum Zeitpunkt der ED der t-AML eine aktive Krebserkrankung vorlag, hatten ein 5-Jahres-OS von 2,7 % und überlebten damit

signifikant kürzer als Patient*innen ohne ACD, von denen nach 5 Jahren noch 25,6 % lebten ($p < 0,001$).

4.3.2 Einfluss der Vortherapie auf das OS

Die zur Therapie der Primärerkrankung angewandten Modalitäten umfassten CHT, RT, kombinierte RCT, RIT sowie immunsuppressive Therapie.

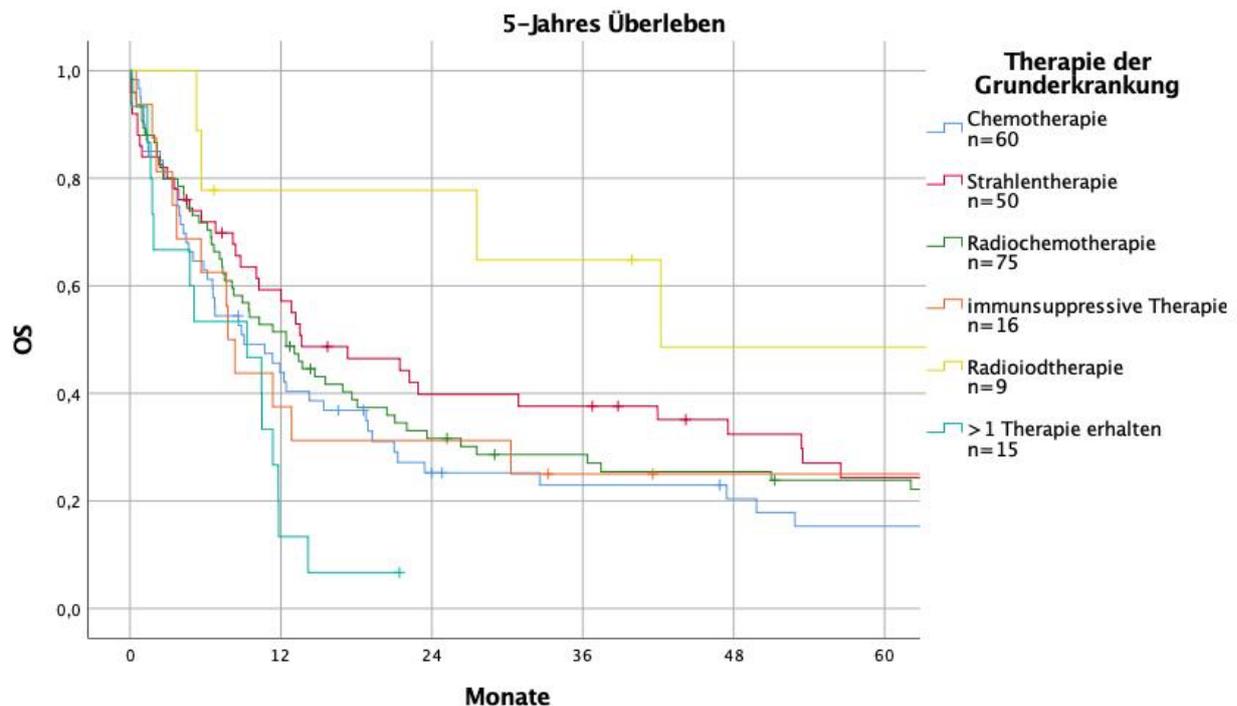
15 Patient*innen haben nach der Therapie ihrer Primärerkrankung eine weitere neoplastische oder autoimmune Erkrankung entwickelt und wurden dafür erneut zytotoxisch therapiert, weshalb sie der Gruppe „> 1 Therapie erhalten“ zugeordnet wurden. Gegenüber Patient*innen, die in der Vergangenheit nur wegen einer Erkrankung therapiert wurden, ergab sich für diese 15 mehrfach vortherapierten Patient*innen ein Überlebensnachteil mit einem medianen OS von 9,3 Monaten und einem 1-Jahres-Überleben von 13,3 % ($p = 0,009$) (s. Abbildung 10).

Dahingegen fiel ein Überlebensvorteil für die mit RIT behandelten Patient*innen ($n = 9$) auf ($p = 0,042$). Sie erreichten ein medianes OS von 42,2 Monaten, wobei nach 5 Jahren noch 48,6 % der Betroffenen lebten.

Im Vergleich dazu erreichten die Patient*innen nach immunsuppressiver Therapie ein medianes OS von 7,8, nach CHT von 9,1, nach RCT von 12,4 und nach RT von 13,7 Monaten. Ihre 5-Jahres-Überlebenszeiten erstreckten sich von minimal 15,3 % (nach CHT) bis maximal 25,0 % (nach Immunsuppressiva).

Das mediane Erkrankungsalter bei ED der t-AML reichte von 54,0 Jahren nach RIT bis 70,0 Jahren nach RT. Damit waren die Patient*innen nach RIT zwar in der Tendenz jünger als die übrigen Patient*innen, jedoch war dieser Altersunterschied nicht signifikant ($p = 0,174$). Signifikant jünger als die restlichen Betroffenen waren jedoch die Patient*innen nach RCT mit einem medianen Alter von 58,0 Jahren ($p = 0,016$) und signifikant älter die Patient*innen nach RT ($p < 0,001$). Keine Unterschiede ergaben sich für Patient*innen nach CHT ($p = 0,115$), nach Immunsuppression ($p = 0,541$) und für Patient*innen, die > 1 Vortherapie erhalten haben ($p = 0,718$).

Alle Patient*innen erreichten eine mediane Punktzahl von 1 im ECOG-PS und mit Ausnahme der Patient*innen nach Immunsuppression (0,5 Punkte) und der mehrfach Vortherapierten (4 Punkte) betrug ihr CCI 2 Punkte.



Chemotherapie vs. Radio-, Radiochemo-, Radioiod-, immunsuppressive und > 1 Therapie $p=0,250$, Radiotherapie vs. Chemo-, Radiochemo-, Radioiod-, immunsuppressive und > 1 Therapie $p=0,428$, Radiochemotherapie vs. Chemo-, Radio-, Radioiod-, immunsuppressive und > 1 Therapie $p=0,627$, **Radioiodtherapie vs. Chemo-, Radio-, Radiochemo-, immunsuppressive und > 1 Therapie $p=0,042$** , immunsuppressive Therapie vs. Chemo-, Radio-, Radiochemo-, Radioiod- und > 1 Therapie $p=0,843$, **> 1 Therapie vs. Chemo-, Radio-, Radiochemo-, Radioiod- und immunsuppressive Therapie $p=0,009$** .

Abbildung 10: OS in Abhängigkeit von der Vortherapie.

Die Patient*innen wurden je nach Vortherapie nicht häufiger intensiv oder nicht-intensiv für ihre t-AML behandelt (CHT $p=0,197$, RT $p=0,160$, RCT $p=0,956$, RIT $p=1,000$, immunsuppressive Therapie $p=0,768$, > 1 Vortherapie erhalten $p=0,354$).

Hinsichtlich der ELN-Risikogruppen zeigte sich zunächst für die Patient*innen nach RIT ($p=0,021$) und RT ($p=0,011$) eine signifikant auffällige Verteilung, jedoch konnte im anschließenden Post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur nur für die Patient*innen nach RT eine genetische Risikogruppe als signifikant seltener oder häufiger auftretend identifiziert werden: Nach RT gehörten Patient*innen mit nur 26,0 % ($n = 13/50$) signifikant seltener der ungünstigen ELN-Risikogruppe an (vs. übrige Patient*innen im Schnitt 46,9 % ($n = 82/175$), $p=0,005$ bei Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau von 0,006).

Nach diesen beiden Vortherapien (RT und RIT) kam es jedoch signifikant seltener zum Auftreten von unbalancierten Veränderungen (RIT 0,0 % (n = 0/9) vs. übrige Patient*innen im Schnitt 38,0 % (n = 82/216), $p=0,021$; RT 24,0 % (n = 12/50) vs. übrige Patient*innen im Schnitt 40,0 % (n = 70/175), $p=0,029$). Patient*innen nach RT hatten zudem mit 42,0 % (n = 21/50) signifikant häufiger einen normalen Karyotyp als der Rest der Patient*innen ($p=0,010$) (vs. übrige Patient*innen im Schnitt 21,7 % (n = 38/175)). Keine Unterschiede in Bezug auf die ELN-Risikogruppe ergaben sich für Patient*innen nach immunsuppressiver Therapie ($p=0,685$), nach RCT ($p=0,091$), nach CHT ($p=0,068$) oder nach > 1 Vortherapie ($p=0,721$). Patient*innen nach CHT hatten jedoch einen signifikant höheren Anteil an aberranten Karyotypen ($p=0,012$) (CHT 73,3 % (n = 44/60) vs. übrige Patient*innen im Schnitt 56,4 % (n = 93/165)). Auch kam es bei diesen Patient*innen bereits nach einer signifikant kürzeren Latenzphase zum Auftreten der t-AML. Im Median vergingen 52,1 Monate nach Beginn der CHT bis zur ED der t-AML, während es bei den übrigen Therapiemodalitäten durchschnittlich 81,8 Monate dauerte ($p=0,004$). Dahingegen dauerte die Latenzphase bei mehrfach Vortherapierten signifikant länger (im Median 120,8 Monate) ($p=0,049$).

4.3.3 Einfluss der Latenzzeit auf das OS

Im Median trat die t-AML mit einer Latenz von 5,8 Jahren nach Beginn einer zytostatischen Therapie und/oder Bestrahlung im Rahmen der Therapie der Primärerkrankung auf. Um den Einfluss dieser Latenzzeit auf das OS zu untersuchen, wurden drei Zeiträume definiert:

- < 5 Jahre mit 105 Patienten und Patientinnen,
- 5 bis < 10 Jahre mit 63 Patienten und Patientinnen,
- ≥ 10 Jahre mit 56 Patienten und Patientinnen.

Patient*innen, deren Latenzzeit weniger als 5 Jahre betrug, hatten mit einem medianen OS von 17,6 Monaten [95 %-KI 7,9-27,4 Monate] gegenüber den restlichen Patient*innen einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,002$) (s. Abbildung 11). Bei einer Latenzzeit von 5 bis < 10 Jahren betrug das mediane OS nur 7,3 Monate [95 %-KI 5,2-9,4 Monate] und bei einer Latenzzeit ≥ 10 Jahren 10,5 Monate [95 %-KI 7,3-13,6 Monate].

Mit zunehmender Latenzzeit stieg das mediane Erkrankungsalter bei ED der t-AML von 57 Jahren (Latenzzeit < 5 Jahren) über 62 Jahre (Latenzzeit 5-< 10 Jahre) auf 67,5 Jahre (Latenzzeit \geq 10 Jahre). Analog dazu konnte ein zunehmender Anteil nicht-intensiv Therapierter gesehen werden mit nur 14,3 % in der Gruppe derer mit einer Latenzzeit < 5 Jahren auf 33,9 % der Betroffenen mit einer Latenzzeit \geq 10 Jahre. Damit waren Patient*innen mit einer Latenzzeit unter 5 Jahren signifikant jünger ($p < 0,001$) und wurden häufiger intensiv therapiert ($p = 0,005$) als die übrigen Patient*innen, während Patient*innen mit einer Latenzzeit von über 10 Jahren gegenüber jenen mit einer kürzeren Latenzzeit signifikant älter waren ($< 0,001$) und häufiger eine nicht-intensive Therapie erhielten ($p = 0,044$).

Im Median erreichten alle 2 Punkte im CCI und 1 Punkt im ECOG-PS.

Weiterhin unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der Primärerkrankung (Latenzzeit < 5 Jahre $p = 0,966$, Latenzzeit 5-< 10 Jahre $p = 0,436$, Latenzzeit \geq 10 Jahre $p = 0,251$). Allerdings fand sich bei einer Latenzzeit \geq 10 Jahren eine Häufung mehrfach Vortherapierter ($n = 8/56$ (14,3 %) vs. Latenzzeit < 10 Jahren $n = 7/168$ (4,2 %)), die jedoch im Post-hoc-Test nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikant war ($p = 0,009$ bei Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau von 0,004).

Die ELN-Risikogruppen waren in Abhängigkeit von der Latenzzeit nicht auffällig verteilt (Latenzzeit < 5 Jahre $p = 0,162$, Latenzzeit 5-< 10 Jahre $p = 0,709$, Latenzzeit \geq 10 Jahre $p = 0,392$), jedoch verdoppelte sich das Auftreten von komplexen Karyotypen nahezu ab einer Latenzzeit von über 5 Jahren und war damit signifikant häufiger ($p = 0,021$): Patient*innen mit einer Latenzzeit unter 5 Jahren wiesen in 19,0 % der Fälle ($n = 20/105$) drei oder mehr genetische Aberrationen auf, wohingegen deren Anteil bei einer Latenzzeit von 5 bis 10 Jahren 34,9 % ($n = 22/63$) bzw. bei einer Latenzzeit über 10 Jahren 35,7 % ($n = 20/56$) betrug. Auch das Vorkommen unbalancierter Veränderungen zeigte signifikante Unterschiede: Patient*innen mit einer Latenzzeit < 5 Jahren hatten signifikant seltener unbalancierte Rearrangements als die übrigen Erkrankten ($p = 0,016$), insbesondere die Chromosomen -5/-5q ($p = 0,003$) und -7/-7q ($p = 0,007$) betreffend.

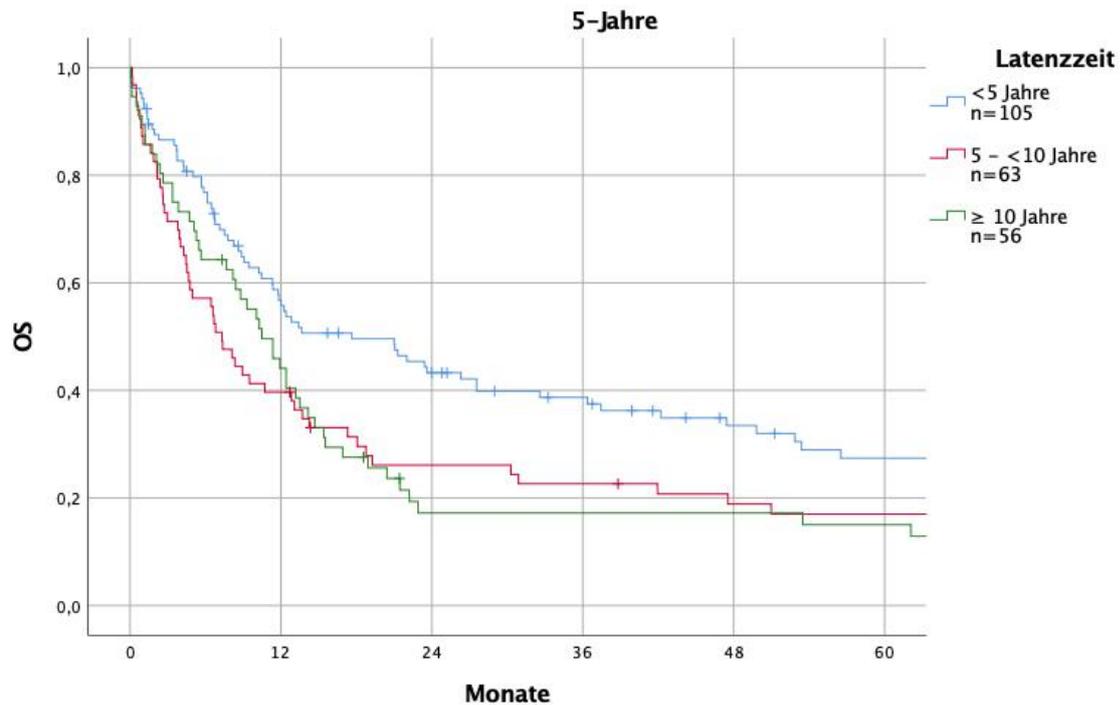
Konkret fanden sich in der Gruppe

- Latenzzeit < 5 Jahre: 26,7 % ($n = 28/105$) unbalancierte Veränderungen, 7,6 % ($n = 8/105$) -5/-5q, 10,5 % ($n = 11/105$) -7/-7q,

- Latenzzeit 5-< 10 Jahre: 41,3 % (n = 26/63) unbalancierte Veränderungen,
17,5 % (n = 11/63) -5/-5q,
25,4 % (n = 16/63) -7/-7q,
- Latenzzeit ≥ 10 Jahre: 50,0 % (n = 28/56) unbalancierte Veränderungen,
32,1 % (n = 18/56) -5/-5q,
28,6 % (n = 16/56) -7/-7q.

Damit zeigte sich nicht nur nach 5 Jahren ein signifikanter Anstieg der oben genannten unbalancierten Veränderungen, sondern es konnte zudem bei Patient*innen mit einer Latenzzeit ≥ 10 Jahren signifikant öfter ein teilweiser oder kompletter Verlust des Chromosoms 5 beobachtet werden (unbalancierte Veränderungen: $p=0,041$, -5/-5q: $p=0,001$, -7/-7q: $p=0,099$).

Ein t-MDS ging bei 19/105 (18,1 %) Patient*innen mit einer Latenzzeit < 5 Jahren, bei 22/63 (34,9 %) Patient*innen mit einer Latenzzeit 5 bis 10 Jahren und bei 16/56 (28,6 %) Patient*innen mit einer Latenzzeit ≥ 10 Jahren der t-AML voraus. Die Tendenz, dass es bei einer Latenzzeit über 5 Jahren häufiger zu einer leukämischen Transformation aus einem t-MDS heraus zu kommen scheint als bei einer kürzeren Latenzzeit, bestätigte sich als signifikant ($p=0,026$).



< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre $p=0,002$, 5-< 10 Jahre vs. < 5 Jahre und ≥ 10 Jahre $p=0,065$, ≥ 10 Jahre vs. < 10 Jahre $p=0,064$.

Abbildung 11: OS getrennt nach Latenzzeit definiert als Intervall von Beginn einer zytostatischen Therapie und/oder Bestrahlung im Rahmen der Primärerkrankung bis zur ED der t-AML.

4.3.4 Einfluss von patientenspezifischen Merkmalen auf das OS

I. Einfluss des Geschlechts auf das OS

Die 144 Frauen hatten mit einem 5-Jahres-OS von 24,0 % (medianes OS 13,2 Monate [95 %-KI 10,3-16,0 Monate]) gegenüber den 81 Männern (medianes OS 7,4 Monate [95 %-KI 4,7-10,0 Monate]; 5-Jahres-OS von 16,2 %) einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,043$) (s. Abbildung 12).

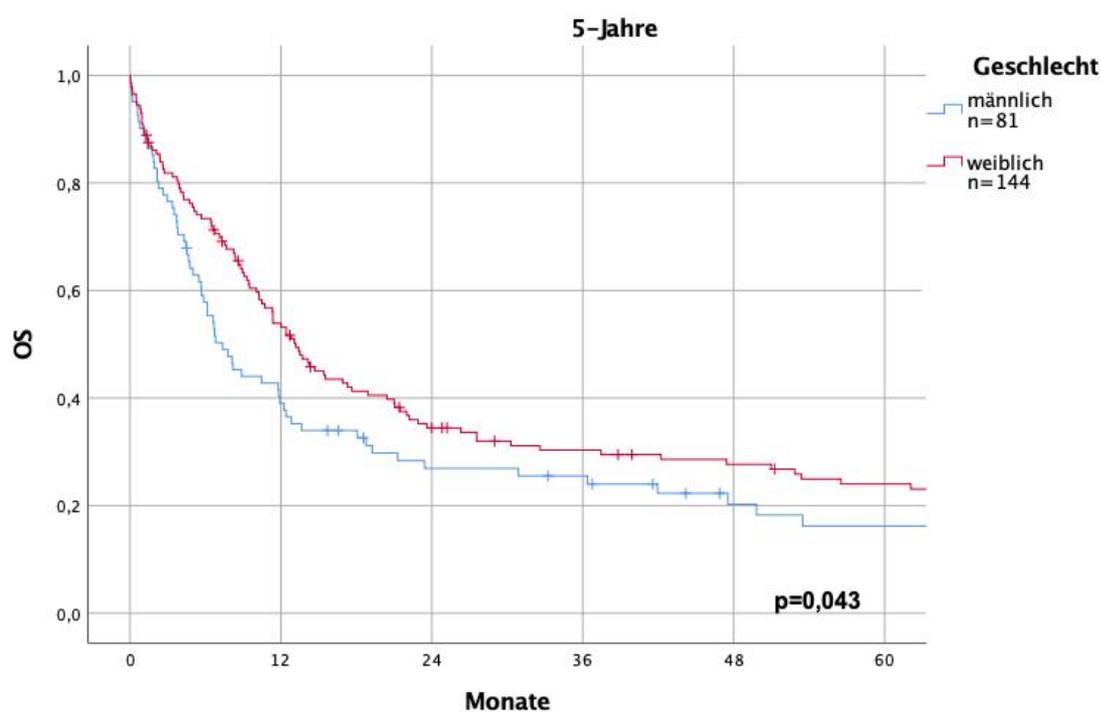
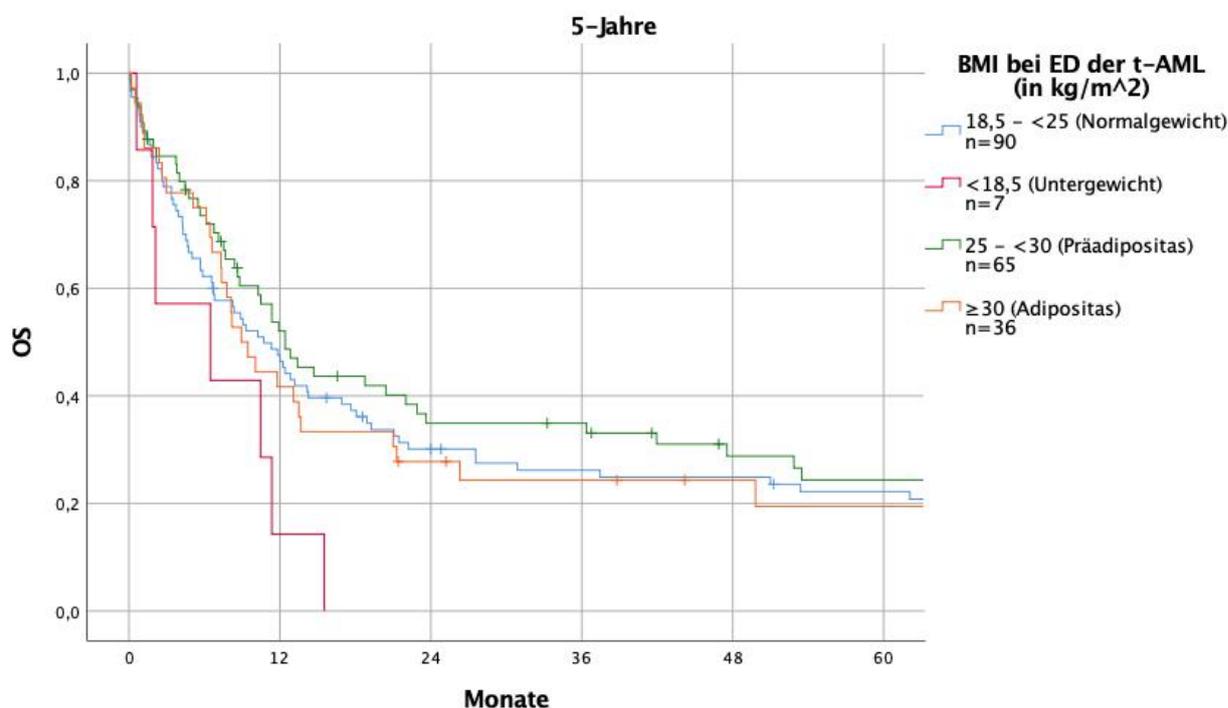


Abbildung 12: OS in Abhängigkeit vom Geschlecht.

II. Einfluss des Body-Mass-Index auf das OS

Von 198/225 Patient*innen lagen Körpergröße sowie -gewicht bei ED der t-AML vor, sodass sich daraus der BMI ermitteln ließ. Während 90 Personen dabei als normalgewichtig einzustufen waren, unterschritten sieben den Untergewicht-definierenden BMI von $18,5 \text{ kg/m}^2$ und 101 waren als übergewichtig anzusehen (65 Präadipositas, 36 Adipositas).

Das schlechteste Überleben wurde für die Patient*innen mit einem BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ gesehen, deren medianes OS 6,5 Monate betrug mit einem 1-Jahres-Überleben von nur 14,3 %. Vergleichsweise länger lebten dagegen Normalgewichtige (medianes OS 10,7 Monate, 1-Jahres-OS 47,5 %), Präadipöse (medianes OS 12,4 Monate, 1-Jahres-OS 52,0 %) und Adipöse (medianes OS 8,9 Monate, 1-Jahres-OS 41,7 %). Damit ergab sich in Hinblick auf das Langzeitüberleben ein signifikanter Nachteil für Untergewichtige gegenüber Personen mit einem höheren BMI ($p=0,027$), aber kein Nachteil für übergewichtige Patient*innen (s. Abbildung 13).



BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ vs. BMI $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ $p=0,027$, BMI $18,5 < 25 \text{ kg/m}^2$ vs. BMI $< 18,5$ und $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ $p=0,705$, BMI $25 < 30 \text{ kg/m}^2$ vs. BMI < 25 und $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ $p=0,173$, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ vs. BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ $p=0,695$.

Abbildung 13: OS in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI) bei ED der t-AML.

III. Einfluss von weiteren Vorerkrankungen auf das OS

Es wurden aus den Bereichen kardiovaskuläre, pulmonale, renale, hepatische, endokrine und hämatologische Erkrankungen die in Tabelle 12 (Seite 40) genannten Diagnosen hinsichtlich ihres Einflusses auf das OS untersucht.

Ein signifikanter Überlebensnachteil konnte für Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz ($p=0,004$), koronarer Herzkrankheit (KHK) oder abgelaufenem Myokardinfarkt ($p=0,012$) und Diabetes mellitus ($p<0,001$) gesehen werden (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: OS in Abhängigkeit von Vorerkrankungen.

	ja		nein	p-Wert
	Anzahl	5-Jahres-OS	5-Jahres-OS	
arterielle Hypertonie	71/225	20,3 %	21,8 %	0,546
KHK/abgelaufener Myokardinfarkt	14/225	10,7 %	22,0 %	0,012
chronische Herzinsuffizienz	9/221	22,2 %	21,2 %	0,395
chronisch obstruktive Lungenkrankheit	10/224	20,0 %	21,1 %	0,172
chronische Niereninsuffizienz	20/225	7,5 %	22,8 %	0,004
Leberzirrhose	0/223	-	-	-
Diabetes mellitus (Typ I und II)	21/225	nicht erreicht	22,8 %	<0,001
t-MDS	57/225	14,1 %	23,6 %	0,056

Da bei keinem Patienten eine gesicherte Leberzirrhose zum Zeitpunkt der ED der t-AML vorlag, konnte deren Einfluss auf das OS nicht untersucht werden.

IV. Einfluss der Komorbiditätslast quantifiziert anhand des Charlson Komorbiditäts-Index auf das OS

Im Median erreichten Patient*innen mit t-AML 2 Punkte im CCI. Das Patientenkollektiv wurde anhand dessen in zwei Gruppen unterteilt: 143 Erkrankte erhielten maximal 2 Punkte, während bei 82 Patient*innen 3 oder mehr Punkte vergeben wurden. Patient*innen mit einer höheren Komorbiditätslast (≥ 3 Punkte im CCI) hatten mit einem medianen OS von 7,1 Monaten [95 %-KI 5,2-9,1 Monate] ein signifikant schlechteres OS als Patient*innen mit geringerer Punktzahl (medianes OS 13,7 Monate [95 %-KI 10,0-17,4 Monate]; $p=0,001$) (s. Abbildung 14).

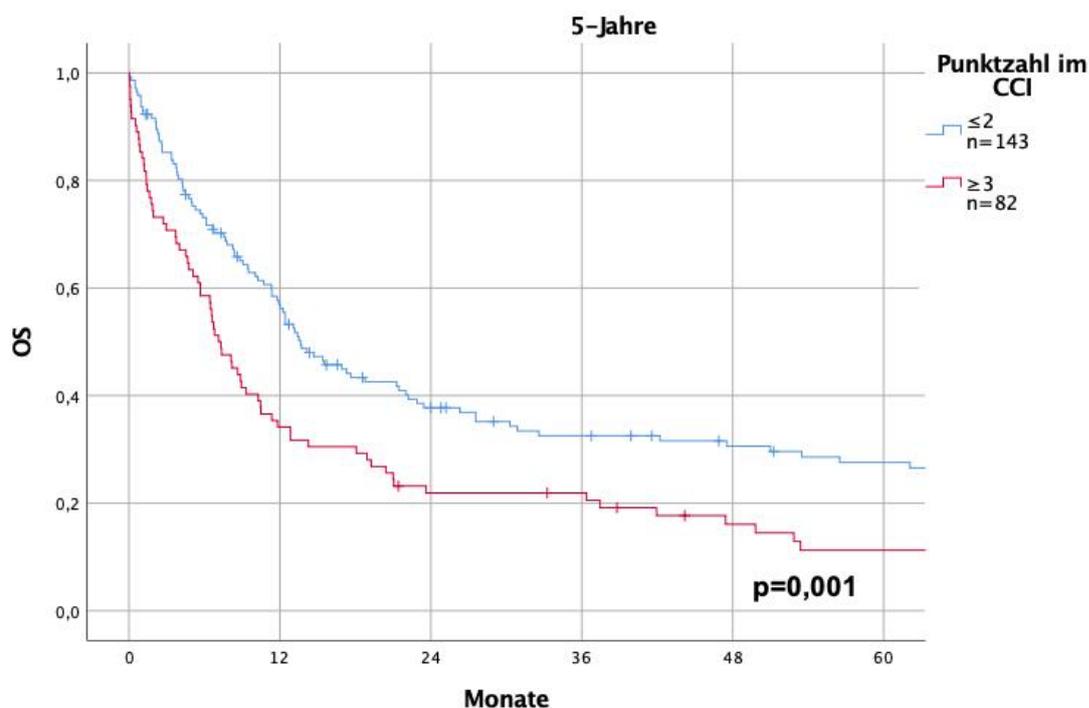


Abbildung 14: OS in Abhängigkeit von der Punktzahl im Charlson Komorbiditäts-Index (CCI).

4.3.5 Identifikation von Prognosefaktoren bei t-AML

Es ergab sich in den Analysen der Kapitel 4.3.1 bis 4.3.4 ein Überlebensvorteil für die Merkmale weibliches Geschlecht, Latenzzeit < 5 Jahre und RIT sowie ein Überlebensnachteil für die Merkmale > 1 Vortherapie erhalten, BMI < 18,5 kg/m², chronische Niereninsuffizienz, KHK oder abgelaufener Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und CCI ≥ 3 Punkte. Deshalb wurden diese zur Überprüfung ihres prognostischen Wertes in ein Cox-Regressions-Modell integriert unter Einschluss der in Kapitel 3.2.3 (Seite 41-43) dargestellten, bereits bekannten Prognosefaktoren Alter, ECOG-PS, Blutbild bei ED, Genetik, Therapiestrategie und Remissionsstatus der Primärerkrankung.

In der univariaten Analyse erwiesen sich bis auf die RIT, die Thrombo- und Leukozytenzahl und den Hämoglobinwert alle Parameter als signifikant, weshalb sie im nächsten Schritt gemeinsam multivariat untersucht wurden (s. Tabelle 24). Hierbei konnten die Prognosefaktoren Untergewicht (p=0,029) und Diabetes mellitus (p=0,029) identifiziert werden. Diese erhöhten das Sterberisiko um das

- 2,0-fache (Diabetes mellitus),
- 2,7-fache (Untergewicht)

gegenüber den übrigen Patient*innen.

Tabelle 24: Cox-Regression zur Identifikation von Prognosefaktoren auf das OS bei t-AML. Das untersuchte Merkmale ist jeweils entweder als kontinuierlicher Parameter oder im Vergleich zu Nicht-Ausprägung des Merkmals bzw. dem Normalwert zu interpretieren.

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	p-Wert	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	Hazard Ratio [95 %-KI]
Merkmale im Rahmen der Grunderkrankung				
Remissionsstatus der Grunderkrankung: Active cancer disease (ACD)	<0,001	2,169 [1,496-3,145]	0,341	1,284 [0,767-2,150]
Vortherapie: Radioiodtherapie	0,050	0,371 [0,138-1,002]	-	-
Vortherapie: > 1 Therapie erhalten	0,010	2,067 [1,186-3,602]	0,228	1,490 [0,779-2,851]
Latenzzeit < 5 Jahre	0,002	0,618 [0,456-0,837]	0,234	0,783 [0,523-1,172]
Merkmale bei ED t-AML				
Geschlecht: weiblich	0,044	0,730 [0,538-0,992]	0,398	0,854 [0,592-1,232]
Alter ≥ 60 Jahre	<0,001	1,738 [1,282-2,357]	0,316	1,232 [0,819-1,854]
BMI < 18,5 kg/m ²	0,032	2,312 [1,076-4,969]	0,029	2,742 [1,108-6,786]
ECOG-PS > 1	<0,001	2,906 [1,982-4,261]	0,002	2,250 [1,338-3,784]
CCI ≥ 3	0,002	1,626 [1,202-2,200]	0,212	1,314 [0,856-2,019]
Thrombozyten < 30/nl	0,536	1,112 [0,794-1,559]	-	-
Hämoglobin (kontinuierlich)	0,468	0,973 [0,903-1,048]	-	-
Leukozyten (kontinuierlich)	0,147	1,003 [0,999-1,006]	-	-
chronische Niereninsuffizienz	0,005	2,030 [1,244-3,313]	0,916	0,964 [0,489-1,901]
KHK oder abgelaufener Herzinfarkt	0,014	2,094 [1,163-3,772]	0,391	0,688 [0,293-1,617]
Diabetes mellitus	0,001	2,336 [1,442-3,782]	0,029	2,041 [1,074-3,879]
ELN 2010: adverse	0,001	1,726 [1,257-2,370]	0,003	1,707 [1,193-2,442]
Therapieansatz: intensiv	<0,001	0,258 [0,183-0,364]	<0,001	0,333 [0,203-0,545]

5. Diskussion

Die Entwicklung einer t-AML stellt eine bedeutende und oft prognosebestimmende Spätkomplikation einer CHT/RT dar und betrifft bis zu 5 % aller CHT- oder RT-exponierten Patient*innen [93]. Aufgrund des verbesserten Langzeitüberlebens von Karzinompatient*innen sowie der demographischen Entwicklung mit steigendem Lebensalter und konsekutiv erhöhter Krebsinzidenz ist es über die letzten Jahrzehnte zu einer Zunahme von t-AML-Fällen gekommen und eine weitere Zunahme wird postuliert [70,71,141]. Mit einem 5-Jahres-Überleben von ~10 % stellt eine t-AML eine prognostisch ungünstige Diagnose dar [23]. Dabei ist die Frage, inwieweit die t-AML per se ein ungünstiger Risikofaktor ist oder ob es eher die damit assoziierten ungünstigen (genetischen) Merkmale sind, weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion [23]. Das Ziel dieser Arbeit ist es, das Langzeitüberleben von Patient*innen mit t-AML, die zwischen dem 01.01.1995 und dem 30.06.2018 an der Charité behandelt wurden, mit dem von de-novo AML-Patient*innen innerhalb eines großen Zentrums zu vergleichen. Durch eine Analyse prognostisch relevanter Subgruppen wird der Stellenwert der Diagnose t-AML im Hinblick auf das Gesamtüberleben evaluiert. Weiterhin erfolgt eine Identifikation von Prognosefaktoren, die das Langzeitüberleben bei t-AML beeinflussen.

5.1 Patientenkollektiv

Diese Studie umfasst 225 t-AML-Patient*innen und als Vergleichskollektiv 908 Patient*innen mit de-novo AML. Im Einklang mit der internationalen Literatur lag in der vorliegenden Arbeit als häufigste Primärerkrankung in einem Drittel aller t-AML-Fälle ein Mammakarzinom vor, wodurch auch der hohe Frauenanteil unter den t-AML-Patient*innen begründet ist [5,13,70,142]. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass das Mammakarzinom laut der aktuellen Krebsstatistik für Deutschland den höchsten Anteil (14,2 %) aller Krebsneuerkrankungen im Jahr 2018 ausmachte (nicht-melanotischer Hautkrebs ausgeschlossen), wobei 99 % der Brustkrebsfälle auf Frauen entfielen [143]. Zudem weist das Mammakarzinom eine insgesamt relativ gute Langzeitprognose auf, welche die Entwicklung einer t-AML als Spätkomplikation begünstigt [142,143]. Dem Mammakarzinom folgte das NHL bei jedem*r fünften Patienten*in als Primärerkrankung,

was sich mit anderen Publikationen deckt [5,13]. Damit ist es innerhalb des t-AML-Patientenkollektivs im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, in der das NHL lediglich < 4 % aller Krebsneuerkrankungen im Jahr 2018 ausmachte, überrepräsentiert [143]. Morton et al. (2013) konnten in einer populationsbasierten Studie anhand des amerikanischen Krebsregisters (Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programm der Vereinten Nationen) einen über die letzten drei Jahrzehnte konstanten Anstieg des t-AML-Risikos nach NHL feststellen, was sie auf den intensivierten Einsatz von Polychemotherapieprogrammen zurückführten [70].

Bei Betrachtung der Zytogenetik fand sich im Einklang mit der publizierten Datenlage eine Häufung von komplexen und monosomalen Karyotypen sowie der prognostisch ungünstigen Aberrationen t(9;11), -5/-5q, -7/-7q bei t-AML-Patient*innen [5,112,142]. Dies trägt dazu bei, dass in der Literatur mit 40-46 % etwa doppelt so viele t-AML-Patient*innen wie de-novo AML-Patient*innen im Rahmen einer genetischen Risikostratifizierung der Hochrisikogruppe zugeordnet werden, während der Anteil innerhalb der Gruppe der de-novo AML nur 19-26 % beträgt [13,14]. Diese Verteilung konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (42 % t-AML vs. 20 % de-novo AML mit ungünstiger Risikogruppe nach ELN).

Die mediane Latenzzeit vom Therapiebeginn der Primärerkrankung bis zum Auftreten der t-AML betrug 5,8 Jahre und die Patient*innen waren bei ED der t-AML im Schnitt 61 Jahre alt, was im Einklang mit anderen Studien steht [5,13,107,142].

Kayser et al. (2011) verglichen anhand von Daten der AMLSG klinische Charakteristika sowie Überlebensdaten von t-AML-Patient*innen (n = 200) mit denen von de-novo AML-Patient*innen (n = 2653) [5]. Analog zu den Ergebnissen dieser Publikation wurde auch in der vorliegenden Arbeit ein Altersunterschied bei ED der AML mit signifikant höherem Erkrankungsalter innerhalb der Gruppe der t-AML festgestellt (55 vs. 61 Jahre, p<0,001).

5.2 Gesamtüberleben von t-AML im Vergleich zu de-novo AML

5.2.1 Intensive Therapie

Bei intensiver Therapie betrug das 5-Jahres-Überleben in der vorliegenden Arbeit bei t-AML 27,6 % und bei de-novo AML 44,4 %, womit t-AML-Patient*innen im Einklang mit anderen publizierten Daten signifikant schlechter abschnitten ($p < 0,001$) [3,5,13,111]. Die Überlebensdaten liegen dabei geringgradig über dem 4-Jahres-OS der Studie von Kayser et al. (t-AML 25,5 % vs. de-novo AML 37,9 %), was durch den 10 Jahre längeren Erfassungszeitraum der vorliegenden Arbeit (1995 bis 2018 vs. Kayser et al. 1993 bis 2008) mit stetiger Optimierung der (supportiven) Therapie und insbesondere auch der über die letzten Jahrzehnte konstant zunehmenden Transplantationsrate erklärbar ist [5,144].

Das Therapieansprechen – definiert als das Erreichen einer kombinierten Remission ($CR_{\text{comb}} = CR, CRi$ und MLFS) nach Induktionstherapie – war in der Gruppe der t-AML schlechter als bei de-novo AML (68 % bei t-AML vs. 82 % bei de-novo AML; $p = 0,001$), was im Einklang mit den Ergebnissen zweier großer Registerstudien aus Schweden ($n = 3363$ AML-Patient*innen, davon $n = 259$ t-AML) bzw. Dänemark ($n = 3055$ AML-Patient*innen, davon $n = 203$ t-AML) steht [13,14]. Mögliche Gründe hierfür sind das höhere Lebensalter der t-AML-Patient*innen und/oder eine erhöhte Chemotherapieresistenz bei t-AML aufgrund von genetischen Merkmalen (z. B. durch TP53-Dysfunktion).

Es fiel bei allen Überlebensanalysen der intensiv therapierten Patient*innen auf, dass der Anteil der t-AML-Patient*innen aus der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ ca. doppelt so hoch war wie bei entsprechenden Patient*innen mit de-novo AML (43 % t-AML vs. 20 % de-novo AML, $p < 0,001$).

Deshalb wurde das Gesamtüberleben getrennt nach genetischer Risikogruppe (APL, ELN-günstig, ELN-intermediär, ELN-ungünstig) untersucht mit der Frage, inwieweit das OS von t-AML- und de-novo AML-Patient*innen mit ähnlicher Genetik vergleichbar ist: Für Patient*innen mit einer prognostisch günstigen AML (APL, ELN-günstig) konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen t-AML und de-novo AML bestand (APL $p = 0,927$; ELN-günstig $p = 0,714$). Dahingegen war weiterhin ein Überlebensnachteil für t-AML-Patient*innen der intermediären ($p = 0,009$) oder

ungünstigen Risikogruppe ($p=0,016$) im Vergleich zu de-novo AML-Patient*innen nachweisbar.

Dabei waren t-AML-Patient*innen mit APL sowie der intermediären und ungünstigen Risikogruppe signifikant älter als die jeweiligen de-novo AML-Patient*innen, während in der günstigen Risikogruppe nach ELN kein Altersunterschied bestand. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die in der intermediären und ungünstigen ELN-Risikogruppe beobachteten Überlebensnachteile von t-AML- gegenüber de-novo AML-Patient*innen mit korrespondierender Genetik maßgeblich mit auf das höhere Erkrankungsalter der t-AML-Patient*innen zurückzuführen sind.

Erst kürzlich veröffentlichten Nilsson et al. (2023) eine der größten Publikationen zu t-AML überhaupt mit 686 t-AML-Patient*innen, die im Rahmen einer schwedischen populationsbasierten Studie erfasst wurden. Diese Studie unterstützt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit: In den prognostisch günstigen Risikogruppen (APL, ELN-günstig) gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben, während t-AML-Patient*innen der intermediären und der ungünstigen Risikogruppe gegenüber de-novo AML-Patient*innen ein signifikant schlechteres Outcome hatten. Dies bestätigte sich insbesondere auch in einer weiterführenden multivariaten Analyse unter Berücksichtigung von u. a. dem Patientenalter. Da viele genetische Daten in dieser Studie nicht vorlagen, vermuteten die Autoren u. a. genetische Differenzen insbesondere in der ungünstigen ELN-Risikogruppe als Ursache. Auffallend im Kontrast zu der vorliegenden Arbeit war eine sehr niedrige Transplantationsrate in erster Remission (7 % der t-AML-Patient*innen bzw. 12 % der de-novo AML-Patient*innen vs. in der vorliegenden Arbeit 37 % bzw. 38 %) [145].

In der Vergangenheit konnten mehrere Studien zeigen, dass bei Betrachtung spezifischer Subgruppen (z. B. nur mit alloHSCT konsolidierte Patient*innen) t-AML-Patient*innen ein vergleichbares OS zu de-novo AML-Patient*innen hatten, wenn die genetischen Risikogruppen berücksichtigt wurden [76,146,147].

Insbesondere für die therapieassoziierte APL (t-APL) gibt es im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vermehrte Evidenz, dass sie sich hinsichtlich biologischer Charakteristika (z. B. Anzahl begleitender sekundärer Chromosomenaberrationen, Morphologie und Immunophänotyp der abnormen Promyelozyten) sowie des klinischen Outcomes der betroffenen Patient*innen wie eine de-novo APL verhält [3,111,148–154]. In den letzten Jahren profitieren t-APL-Patient*innen speziell von der chemotherapiefreien Kombinationstherapie mit ATRA und ATO, da dabei weniger therapieassoziierte Toxizität beobachtet wird als unter

Therapieregimen mit CHT [52,153]. Kayser et al. (2017) beobachteten in einer international angelegten Studie mit 103 t-APL-Patient*innen nach ATRA-basierter Therapie ein 2-Jahres-OS von 88 % [153] und die von Adès et al. (2010) publizierten Langzeitergebnisse der APL93-Studie (NCT00599937) zeigten 10-Jahres-Überlebensraten von sogar 77 % bei APL nach Therapie mit ATRA und CHT [155]. Damit ist das Überleben bei APL in der vorliegenden Arbeit mit einem 5-Jahres-OS von 70 % (de-novo APL) bis 75 % (t-APL) etwas unterhalb der publizierten Daten anzusiedeln, wobei die geringen Fallzahlen (t-APL n = 5, de-novo APL n = 33) bei der Interpretation als limitierend zu berücksichtigen sind.

Die kürzlich erschienen Daten von Othman et al. (2023) zu NPM1-mutierten AML bestätigen das ähnliche klinische und biologische Verhalten von t-AML und de-novo AML auch innerhalb dieser genetischen Subgruppe [156].

In Übereinstimmung mit weiteren Studien konnte in der vorliegenden Arbeit eine t-AML nicht als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden (multivariate Analyse: HR 1,32 [95 %-KI 0,95-1,85]; $p=0,103$) [76,108,147,157,158].

Hierzu sind jedoch auch abweichende Ergebnisse publiziert worden [3,111,136]: Sowohl bei Schoch et al. (2004) als auch bei Herold et al. (2020) war die Diagnose einer t-AML multivariat mit einem schlechten OS assoziiert, wobei darüber hinaus in beiden Studien Genetik, Alter und Leukozytenzahl weitere Einflussfaktoren auf das Überleben waren [3,136]. Diese Faktoren (Genetik, Alter, Leukozytenzahl) waren auch in der vorliegenden Arbeit signifikant, was prinzipiell für die Güte des Modells spricht. Das abweichende Ergebnis in Bezug auf die t-AML ist dadurch erklärbar, dass in der vorliegenden Arbeit zusätzlich die patientenassoziierten Risikofaktoren ECOG-PS sowie CCI in die Analyse eingeschlossen wurden, was die Trennschärfe der Analyse insgesamt verbessert.

Die Ergebnisse mehrerer Studien legen nahe, dass das Vorliegen einer t-AML nur für jüngere Patient*innen einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, während es für ältere Patient*innen keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt [5,13]. Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass das Erkrankungsbild t-AML genetische und biologische Parallelen zu einer de-novo AML des älteren Menschen aufweist, wie z. B. einen erhöhten Anteil ungünstiger Zytogenetik – insbesondere Aberrationen der Chromosomen 5, 7 und 17 betreffend – sowie eine vermehrte Chemotherapieresistenz durch erhöhte Expression von Multidrug Resistance Proteinen [13,23,42].

Bei Unterteilung des Patientenkollektivs anhand des Erkrankungsalters in zwei Gruppen (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) konnte auch in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen t-AML und de-novo AML in der Gruppe der ≥ 60-Jährigen festgestellt werden, obwohl dennoch eine Tendenz zu einem besseren OS bei de-novo AML bestand (5-Jahres-OS bei de-novo AML 30 % vs. t-AML 23 %; $p=0,066$). Dabei blieb der Anteil der Patient*innen aus der ungünstigen ELN-Risikogruppe bei t-AML unabhängig vom Alter auf gleich hohem Niveau (43 %), während bei de-novo AML ein leichter altersabhängiger Anstieg von 19 % (< 60 Jahre) auf 22 % (≥ 60 Jahre) zu verzeichnen war. Das vergleichbare Langzeitüberleben der älteren Patient*innen mit t-AML und de-novo AML lässt sich in der vorliegenden Arbeit damit nicht auf die in der Literatur postulierten Ähnlichkeiten in der Genetik zurückführen, da in der vorliegenden Studie der Anteil von t-AML-Patient*innen ≥ 60 Jahren mit ungünstigem genetischen Risikoprofil nahezu doppelt so hoch war wie bei de-novo AML.

Es war jedoch auffällig, dass bei der Analyse der Patient*innen ≥ 60 Jahre keine unterschiedliche Verteilung hinsichtlich des Erkrankungsalters zwischen den beiden AML-Entitäten bestand (medianes Erkrankungsalter bei t-AML 67 Jahre vs. de-novo AML 66 Jahre; $p=0,221$), während in der jüngeren Gruppe die t-AML-Patient*innen im Median 5 Jahre älter waren als entsprechende Patient*innen mit de-novo AML.

Da das Alter einen starken prognostischen Wert in Bezug auf das Überleben hat [47], ist anzunehmen, dass die Homogenität im Erkrankungsalter in der Gruppe der ≥ 60-Jährigen in der vorliegenden Arbeit neben den postulierten Ähnlichkeiten hinsichtlich der Biologie der AML zu dem vergleichbaren Gesamtüberleben von älteren de-novo AML- und t-AML-Patient*innen beigetragen hat.

Das deckt sich mit dem oben dargestellten Ergebnis für die günstige Risikogruppe nach ELN, in welcher Patient*innen mit t-AML und de-novo AML ohne signifikante Altersunterschiede ein vergleichbares Überleben aufwiesen.

Neben dem Alter ist die Durchführung einer alloHSCT in der Postremissionstherapie für Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem genetischen Risikoprofil prognosebestimmend. Nach Erreichen einer 1. CR_{comb} durch die Induktionstherapie wurden 37 % (t-AML) bzw. 38 % (de-novo AML) der Patient*innen transplantiert ($p=0,887$). Im Hinblick auf das Gesamtüberleben ist das schlechtere Abschneiden der t-AML-Patient*innen (gesamte Kohorte) in der vorliegenden Studie damit nicht durch eine niedrigere Transplantationsrate erklärbar.

In einem nächsten Schritt wurde isoliert das OS der Patient*innen, die in 1. CR_{comb} transplantiert wurden, untersucht: Es bestand weiterhin ein signifikanter Überlebensnachteil von t-AML- gegenüber de-novo AML-Patient*innen ($p=0,016$). Verantwortlich hierfür war am ehesten eine Häufung ungünstiger Karyotypen in der Gruppe der t-AML. Das deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer großer Studien [76,77,159]. Innerhalb der einzelnen genetischen Risikogruppen bestand in der vorliegenden Arbeit für die transplantierten Patient*innen kein Überlebensunterschied mehr zwischen t-AML und de-novo AML.

In einer Studie der Universität Leipzig mit 644 Patient*innen (davon $n = 57$ t-AML) haben Jentzsch et al. klinische Verläufe von t-AML-, s-AML- und de-novo AML-Patient*innen, die mit alloHSCT konsolidiert wurden, vergleichend untersucht [76]. Sie machten die erhöhten Raten von NRM als Ausdruck kumulativer Toxizität infolge der Vortherapie für das schlechtere Überleben der t-AML-Patient*innen nach Transplantation verantwortlich, was auch andere Studien bestätigten [5,76,77,160].

Inwieweit die Diagnose einer t-AML ein unabhängiger Risikofaktor für die NRM oder RR ist, wird in mehreren Studien kontrovers diskutiert [5,76,77,146,161]. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind Ausdruck der zahlreichen und unterschiedlichen Co-Variablen, die jeweils in das multivariate Modell eingeschlossen wurden, und erschweren die Vergleichbarkeit.

In der vorliegenden Arbeit war in einer multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der Confounder Alter, Genetik, ECOG-PS sowie CCI das Vorliegen einer t-AML weder für die NRM noch RR ein unabhängiger Risikofaktor, während für Alter und Genetik ein Einfluss nachgewiesen werden konnte. Limitierend könnte sich in der vorliegenden Arbeit ausgewirkt haben, dass im Kontext der alloHSCT keine transplantationsbezogenen Risikofaktoren berücksichtigt wurden, wie z. B. die HLA-Kompatibilität des*r Spenders*in oder das Konditionierungsregimen [77].

5.2.2 Nicht-intensive Therapie

Das mediane Überleben der 138 Patient*innen, die mit nicht-intensiver Chemotherapie und/oder supportiver Therapie im Rahmen einer BSC behandelt wurden, betrug 2,6 Monate bei t-AML ($n = 53$) und 1,8 Monate bei de-novo AML ($n = 85$) ($p=0,394$). Das

entspricht den von Österroos et al. (2020) publizierten Überlebensdaten von älteren palliativ therapierten schwedischen AML-Patient*innen (medianes OS 1,8 Monate) [162]. T-AML- und de-novo AML-Patient*innen glichen sich über das beschriebene OS hinaus hinsichtlich des Patientenalters bei ED, des ECOG-PS und der Verteilung auf die ELN-Risikogruppen.

Da in der vorliegenden Arbeit nur drei von 85 de-novo AML-Patient*innen unter 60 Jahren alt waren und somit ~97 % der nicht-intensiv therapierten de-novo AML-Patient*innen ≥ 60 Jahre, stützen diese Ergebnisse die oben skizzierte These, dass sich die de-novo AML des älteren Menschen und die t-AML in AML-Biologie und klinischem Outcome ähneln.

Darüber hinaus scheinen für nicht-intensiv therapierte Patient*innen die klassischen Prognosefaktoren nicht in dem Ausmaß relevant zu sein wie bei intensiv Therapierten: Ihlow et al. (2022) konnten z. B. weder höheres Alter noch ungünstige Genetik (beide sind wichtige prognostische Faktoren bei intensiv therapierten AML-Patient*innen) als signifikante Prognosefaktoren für ein kürzeres OS bei nicht-intensiv therapierten Patient*innen identifizieren. Ebenso wenig war das Vorliegen einer t-AML selbst ein signifikanter Risikofaktor – im Gegensatz zum ECOG-PS, der sich jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht zwischen t-AML und de-novo AML unterschied ($p=0,123$) [163]. Insgesamt ist die Datenlage zum Überleben von nicht-intensiv therapierten t-AML-Patient*innen jedoch unzureichend. Zwar gibt es mehrere Studien, die beispielsweise den Einsatz von 5-Azacitidin bei t-MN-Patient*innen untersucht und vergleichbare Überlebensdaten zu de-novo MDS-Patient*innen festgestellt haben, jedoch waren in der t-MN-Patientenkohorte jeweils nur 7 bis maximal 16 t-AML-Patient*innen vertreten [164–166]. Da auf Bevölkerungsebene jedoch ca. 44-50 % aller t-AML-Patient*innen nicht-intensiv behandelt werden [13,14], ist ein besseres Verständnis dieser speziellen Patientengruppe notwendig. Die vorliegende Arbeit konnte mit 53 nicht-intensiv therapierten t-AML-Patient*innen einen hohen Anteil dieses unterrepräsentierten Patientenkollektivs einschließen und hilft dadurch bei der besseren Charakterisierung dieser Subgruppe.

5.3 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben bei t-AML

Um die Prognose von t-AML-Patient*innen individuell abschätzen und daran orientierend Therapieentscheidungen fällen zu können, ist es wichtig, eine umfassende Kenntnis aller Faktoren zu haben, die das Überleben beeinflussen.

Dazu zählen sowohl Aspekte, die im Zusammenhang mit der der t-AML zugrunde liegenden Primärerkrankung und ihrer Therapie stehen, als auch patientenspezifische Eigenschaften, wie ein komplexes Profil aus Komorbiditäten infolge der zytostatischen Vortherapie und des gehäuft höheren Lebensalters.

Die möglichen Therapieformen für die Primärerkrankung werden klassischerweise als CHT, RT und kombinierte RCT angegeben [5,107,111,112]. Eine Radioiodtherapie (RIT) wird dabei unter RT summiert betrachtet [5,84–86] und Zytostatika, die zur Immunsuppression im Rahmen einer Autoimmunerkrankung gegeben werden, fallen in die Kategorie „Chemotherapie“ [5,107,113]. Einzelne Arbeiten weichen davon ab: Belhabri et al. (2021) unterschieden z. B. in CHT versus immunsuppressive Langzeit-MTX-Gabe [167] und Schroeder et al. (2012) untersuchten gezielt die Prognose von t-MN-Patient*innen nach RIT [85].

Zudem werden zwar regelmäßig t-AML-Patient*innen in Studien eingeschlossen, die vor t-AML-ED mehr als ein Malignom hatten und deshalb mehrmals mittels CHT und/oder RT therapiert wurden [107,112], jedoch gibt es bisher keine Daten dazu, wie sich diese wiederholte Exposition auf das Überleben der betroffenen Patient*innen auswirkt.

Dies ist – nach Kenntnis der Autorin – die erste größere Arbeit, die den Einfluss möglicher Vortherapien auf das Überleben differenziert betrachtet und dabei die Kategorien (1) CHT (n = 60), (2) RT (n = 50), (3) kombinierte RCT (n = 75), (4) RIT (n = 9), (5) immunsuppressiv intendierte Zytostatikagabe (n = 16) und (6) > 1 Therapie erhalten aufgrund mehrerer Neoplasien/Autoimmunerkrankungen vor ED der t-AML (n = 15) vergleichend gegenüberstellt.

Alle t-AML-Patient*innen haben per definitionem eine zytostatische Therapie und/oder RT für eine Primärerkrankung (Malignom oder Autoimmunerkrankung) erhalten. 15 t-AML-Patient*innen hatten darüber hinaus vor ED der t-AML eine weitere Erkrankung, die eine erneute CHT und/oder RT notwendig gemacht hat. Diese Patient*innen hatten im Vergleich zu den übrigen t-AML-Patient*innen ein signifikant kürzeres OS (medianes OS

9 Monate vs. 12 Monate, $p=0,009$). Es ließen sich keine Unterschiede im Patientenalter bei ED der t-AML, in der Therapiemodalität (intensiv vs. nicht-intensiv) oder in der Genetik eruieren, die den Überlebensunterschied hätten erklären können.

Die Komorbidität war jedoch bei den mehrfach Vortherapierten gegenüber den übrigen Patient*innen erhöht (im Median 4 Punkte vs. 2 Punkte im CCI). Es ist darum anzunehmen, dass dies zu höheren Raten therapieassoziierter Toxizität geführt hat, die den beobachteten Überlebensnachteil bedingen.

t-AML-Patient*innen nach RIT hingegen überlebten im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten signifikant länger (medianes OS 42 Monate vs. 11 Monate, $p=0,042$).

Das in der RIT verwendete Isotop Iod-131 emittiert Beta- und Gamma-Strahlen, die exponierte Zellen indirekt (über DNS-Schäden) oder direkt (via Apoptoseinduktion) schädigen [168]. Dosisabhängige hämatologische Nebenwirkungen sind bekannt, wie z. B. das Auftreten von Chromosomenaberrationen in peripheren Blutzellen, Knochenmarksuppression oder die Entwicklung einer AML [101,168–170]. Ein erhöhtes AML-Risiko besteht dabei für Patient*innen, die die RIT aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms erhalten haben [5,101–103]. Für eine niedriger dosierte RIT aufgrund einer nicht-malignen Erkrankung (z. B. Hyperthyreose) konnte keine Assoziation zum Auftreten einer AML gezeigt werden [104–106], weshalb diese Patient*innen in der vorliegenden Arbeit auch nicht berücksichtigt wurden.

Für t-AML-Patient*innen nach RIT sind genetische Veränderungen beschrieben, die denen nach RT oder Therapie mit Alkylantien ähneln (Häufung aberranter Karyotypen mit Beteiligung u. a. der Chromosomen 5 und 7) [85].

Es gibt jedoch Hinweise, dass t-MN nach RIT ein ähnliches Überleben wie de-novo AML/MDS haben [85,101], wozu auch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit passt. Dies ist dadurch erklärbar, dass die RIT insgesamt zwar genotoxisch ist, allerdings im Vergleich zu konventioneller CHT oder RT weniger Organdysfunktionen als Langzeitnebenwirkungen nach sich zieht [171]. Somit kommt es bei t-AML-Patient*innen nach RIT mutmaßlich seltener zum Auftreten von therapieassoziierter Toxizität.

Schroeder et al. (2012) verglichen das Überleben von 39 t-MN-Patient*innen (t-MDS $n = 21$, t-AML $n = 18$) nach RIT mit dem von 165 t-MN-Patient*innen nach anderer Vortherapie. Sie konnten im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit keinen Unterschied im OS zwischen t-MN-Patient*innen nach RIT und den übrigen t-MN-

Patient*innen feststellen [85]. Da diese Daten jedoch zum überwiegenden Teil auf t-MDS-Patient*innen beruhen, ist ein direkter Vergleich zum Outcome der t-AML-Patient*innen der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Erwähnenswert ist weiterhin, dass sich das Überleben von Patient*innen nach RT nicht von dem der übrigen t-AML-Patient*innen unterschied ($p=0,428$). Nardi et al. (2012) stellten in ihrer Studie mit 450 Patient*innen ($n = 222$ de-novo MN; $n = 228$ t-MN, davon $n = 82$ t-AML) das Entstehen von t-MN nach modernen Bestrahlungstechniken („limited-field radiation therapy“) in Frage, da durch die Weiterentwicklung der Bestrahlungstechnik in den letzten Jahrzehnten die Exposition des Knochenmarks gegenüber der ionisierenden Strahlung heute deutlich reduziert sei im Vergleich zu früher. Sie fanden ein vergleichbares Überleben von t-AML-Patient*innen nach RT und de-novo AML-Patient*innen bei gleichzeitig signifikantem Überlebensvorteil der ausschließlich mit RT vortherapierten t-AML-Patient*innen gegenüber mit CHT oder kombinierter RCT therapierten t-AML-Patient*innen [108]. Aufgrund des langen Erfassungszeitraums der vorliegenden Arbeit haben jedoch viele der eingeschlossenen Patient*innen eine RT vor Einführung der limited-field-Techniken erhalten, sodass ein solcher Effekt im vorliegenden Patientenkollektiv nicht zum Tragen gekommen wäre.

Im Hinblick auf die Vortherapie allgemein wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit deutlich, dass eine differenzierte Betrachtung notwendig ist, um der unterschiedlichen prognostischen Bedeutung der einzelnen Therapiemodalitäten gerecht zu werden. Limitiert durch die niedrige Fallzahl einzelner Subgruppen konnte gezeigt werden, dass in zukünftigen Studien t-AML-Patient*innen nach RIT und nach mehrfacher Vortherapie separat analysiert werden sollten, wohingegen t-AML-Patient*innen nach immunsuppressiv intendierter Zytostatikagabe sich klinisch nicht anders zu verhalten scheinen als die übrigen t-AML.

Erwähnenswert ist dabei, dass von den t-AML-Patient*innen mit Immunsuppression die Hälfte der Patient*innen (8/16) eine Monotherapie mit MTX erhielt. Diese Patient*innen erfüllen gemäß der aktuellen 5. WHO-Klassifikation nicht mehr die Kriterien einer MN-pCT [2].

Bezüglich der Latenzzeit zwischen Therapiebeginn für die Primärerkrankung und ED der t-AML ergab sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein Überlebensnachteil für t-AML-

Patient*innen, deren Latenzzeit ≥ 5 Jahre betrug, gegenüber t-AML-Patient*innen mit einer Latenzzeit < 5 Jahren ($p=0,002$). Die Patient*innen mit einer Latenzzeit von ≥ 5 Jahren waren vergleichsweise älter und wurden häufiger nicht-intensiv therapiert. Zudem konnte gezeigt werden, dass t-AML mit längerer Latenzzeit häufiger aus einem t-MDS heraus entstanden und auch entsprechende t-MDS-typische genetische Veränderungen (komplexer Karyotyp, unbalancierte Veränderungen mit Beteiligung der Chromosomen 5 und 7) aufwiesen [112]. Diese Eigenschaften sind typisch für eine t-AML nach Exposition gegenüber Alkylantien und/oder RT, welche auch bekanntermaßen mit einer längeren Latenzzeit (> 5 Jahre) und einer schlechten Prognose assoziiert ist [5,23,31,73,83].

Bezüglich der Pathogenese erscheint es hier möglich, dass es auf dem Boden einer vorbestehenden CHIP durch die genotoxische Therapie zu klonaler Evolution kommt, die dann nach einer längeren Latenzzeit über ein t-MDS zu einer t-AML führt [23]. Interessanterweise hatten in der vorliegenden Arbeit speziell die mehrfach vortherapierten Patient*innen eine signifikant längere Latenzphase als Patient*innen anderer Therapiemodalitäten (im Median 121 Monate vs. 67 Monate, $p=0,049$).

Multivariat konnte die Latenzzeit jedoch unter Berücksichtigung multipler Kovariablen – wie z. B. Alter, Genetik, Therapiemodalität (intensiv vs. nicht-intensiv), ECOG-PS und CCI – nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf das OS bei t-AML identifiziert werden (Latenzzeit < 5 Jahre: HR 0,8 [95 %-KI 0,5-1,2]; $p=0,234$), was sich mit den Ergebnissen anderer Studien deckt [5,146]. Daraus lässt sich schließen, dass nicht die Latenzzeit an sich prognostisch relevant ist, sondern der beobachtete Überlebensnachteil bei längerer Latenzzeit vielmehr als Resultat der gezeigten Assoziation zu prognostisch ungünstigen genetischen Veränderungen sowie der nicht-intensiven Therapie zu verstehen ist, was beides multivariat signifikante Einflussfaktoren auf das OS waren.

Die WHO stellt in der revidierten 4. Auflage von 2016 einen kausalen Zusammenhang zwischen CHT und/oder RT und dem Entstehen einer t-AML bei einer Latenzzeit über 10 Jahren in Frage [4]. Es gibt jedoch Evidenz, dass in Abhängigkeit von der Primärneoplasie (z. B. Hodgkin-Lymphom oder Multiples Myelom) auch über 10 Jahre nach deren ED das Risiko, eine t-AML zu entwickeln, noch bis zu 6-fach erhöht ist gegenüber der Normalbevölkerung [70]. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit analog zum Vorgehen in anderen Publikationen auch Patient*innen mit einer Latenzzeit > 10 Jahren berücksichtigt ($n = 56$) [13,111,142,146].

Die Art der Primärerkrankung (solider Tumor, hämatologische Neoplasie, Autoimmunerkrankung) hatte keinen Einfluss auf das OS. Das deckt sich mit mehreren anderen Studien [113,142,172].

Als weitere patientenspezifische Eigenschaften, die in der Kaplan-Meier-Analyse mit einem schlechten OS assoziiert waren, konnten männliches Geschlecht, Untergewicht, ein CCI ≥ 3 Punkte sowie die Komorbiditäten KHK oder abgelaufener Myokardinfarkt, eine chronische Niereninsuffizienz sowie ein Diabetes mellitus identifiziert werden.

Der CCI ≥ 3 sowie die einzelnen Komorbiditäten können Hinweise auf toxische, durch die Vortherapie bedingte Organdysfunktionen sein. Kürzlich konnten zudem Jaiswal et al. (2017) zeigen, dass Menschen, bei denen eine CHIP nachweisbar war, ein 2- bzw. 4-fach erhöhtes Risiko hatten, eine KHK zu entwickeln bzw. einen Myokardinfarkt zu erleiden [173]. Deshalb sollten diese Erkrankungen besondere Berücksichtigung bei AML-, aber insbesondere auch bei t-AML-Patient*innen finden.

In einer abschließenden multivariaten Cox-Regressions-Analyse waren ein ECOG-PS > 1 Punkt, Untergewicht, Diabetes mellitus, ungünstige Genetik sowie ein intensiver Therapieansatz unabhängige Prognosefaktoren für das OS bei t-AML.

Während ECOG-PS, Genetik und der Therapieansatz bereits etablierte Prognosefaktoren bei AML und auch bei t-AML sind [3,5,82,107,110,115], konnte die prognostische Relevanz von Diabetes mellitus (HR 2,0 [95 %-KI 1,1-3,9]; $p=0,029$) und Untergewicht (HR 2,7 [95 %-KI 1,1-6,8]; $p=0,029$) in der vorliegenden Arbeit erstmals (nach Kenntnis der Verfasserin) auch für die Subgruppe der t-AML-Patient*innen bestätigt werden.

Tawfik et al. (2016) konnten eine erhöhte 30-Tages-Mortalität bei älteren AML-Patient*innen über 60 Jahren mit Diabetes mellitus feststellen, während für jüngere Patient*innen keine Assoziation bestand [174]. Das hebt erneut die bereits diskutierten Parallelen einer de-novo AML des älteren Menschen und einer t-AML hervor.

Im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit identifizierten Harada et al. (2018) in einer retrospektiven Studie basierend auf der AML201-Studie der japanischen Studiengruppe für Leukämien im Erwachsenenalter (Japan Adult Leukemia Study Group, JALSG) mit 1057 de-novo AML-Patient*innen Untergewicht als Prädiktor für eine ungünstige Prognose. Darüber hinaus war ein BMI $< 18,5$ kg/m² mit einer erhöhten NRM

assoziiert [175]. Insbesondere für t-AML-Patient*innen ist das von großer Bedeutung, da bei ihnen die NRM im Vergleich zu de-novo AML ohnehin schon erhöht sein kann [5,76].

5.4 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde von 1995 bis 2018 ein langer Zeitraum retrospektiv erfasst. Im letzten Jahrzehnt hat sich ein zunehmend besseres Verständnis für die Rolle von verschiedenen molekulargenetischen Veränderungen in der Pathogenese der AML – und insbesondere der t-AML – entwickelt, was sich in der wiederholten Revision der WHO-Klassifikation der AML (zuletzt 2022) und der ELN-Klassifikation (zuletzt 2022) widerspiegelt. Aufgrund des langen Erfassungszeitraums dieser Arbeit lagen von vielen Patient*innen relevante molekulargenetische Daten für die Risikostratifizierung gemäß der ELN-Klassifikation von 2017 bzw. 2022 nicht vollständig vor, sondern nur für die Einteilung in Risikogruppen gemäß der Version von 2010. Deshalb wurde diese in der vorliegenden Arbeit zugrunde gelegt.

Weiterhin waren der Patienteneinschluss und die Datenauswertung der vorliegenden Arbeit vor Erscheinen der erst kürzlich im Juni 2022 publizierten 5. WHO-Klassifikation abgeschlossen, weshalb diese Arbeit auf der 4. überarbeiteten Auflage der WHO-Klassifikation von 2016 basiert. Gegenüber der Version von 2016 gibt es in der aktuellen Edition folgende Neuerung bezüglich der Definition einer MN-pCT (ehemals t-MN): Nunmehr qualifiziert auch eine Vortherapie mit Poly-ADP-Ribose-Polymerase-1-Inhibitoren (PARP1-Inhibitoren) als MN-pCT; eine Exposition gegenüber MTX als Monotherapie wurde jedoch ausgeschlossen [2]. Von den 225 t-AML-Patient*innen, die in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurden, erhielten n = 8 eine Monotherapie mit MTX und erfüllen somit nicht mehr die Kriterien einer MN-pCT gemäß der WHO-Klassifikation von 2022. Aufgrund der kleinen Fallzahl ist jedoch bei Ausschluss dieser Patient*innen keine statistisch signifikante Änderung gegenüber den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zu erwarten, sodass diese auch im Kontext der 5. WHO-Klassifikation nicht an Aussagekraft verlieren.

Über den Zeitraum von 1995 bis 2018 hinweg hat sich die AML-Therapie (u. a. Standardtherapie, Supportivtherapie) gewandelt, was das OS der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben könnte. Da diese Veränderungen jedoch parallel in t-AML und de-novo

AML aufgetreten sind, sollten Vergleiche des OS der beiden AML-Entitäten davon zumindest nicht wesentlich beeinflusst worden sein.

Limitierend könnte sich in der vorliegenden Arbeit weiterhin ausgewirkt haben, dass das Patientenkollektiv von Patient*innen der Charité als hochspezialisiertes Zentrum der Maximalversorgung mit der Möglichkeit zur alloHSCT gebildet wird. Hierdurch ist zu erwarten, dass die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patient*innen ein insgesamt besseres Outcome aufweisen als Patient*innen in Studien ohne direkten Anschluss an ein Transplantationszentrum oder in populationsbasierten Studien.

Im Vergleich zu anderen monozentrischen Arbeiten zum Thema t-AML ist die Größe des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit mit 225 t-AML-Patient*innen im oberen Drittel anzusiedeln, worin eine Stärke dieser Arbeit begründet ist. Als eine der größten monozentrischen Studien ist die Studie der Universität Texas von Sasaki et al. (2016) zu nennen, welche über einen Zeitraum von 14 Jahren 301 Patient*innen mit t-AML einschließen konnte [110]. Eine Vielzahl kleinerer Studien umfasst jedoch unter 100 t-AML-Patient*innen [76,111,176].

5.5 Fazit und Ausblick

T-AML-Patient*innen haben insgesamt ein kürzeres Gesamtüberleben als de-novo AML-Patient*innen. Jedoch weisen Studienergebnisse – inklusive die Resultate der vorliegenden Arbeit – darauf hin, dass die Diagnose einer t-AML nicht mit einer schlechten Prognose per se assoziiert ist, sondern vermehrt prognostisch ungünstige Eigenschaften in t-AML-Patient*innen kumulieren [76,108,147,157,158].

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass t-AML- im Vergleich zu de-novo AML-Patient*innen älter waren, mehr Komorbiditäten mitbrachten und häufiger ungünstige genetische Veränderungen aufwiesen. Nach intensiver Therapie bestand zwar ein Überlebensnachteil einer t-AML gegenüber einer de-novo AML, jedoch konnte in der Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass sich das OS nicht mehr unterschied, wenn t-AML-Patient*innen hinsichtlich Alter und/oder Genetik vergleichbar mit de-novo AML-Patient*innen waren (z. B. in der günstigen Risikogruppe nach ELN). Nicht-intensiv therapierte t-AML- und de-novo AML-Patient*innen unterschieden sich nicht im OS, wobei sich die beiden Gruppen ferner hinsichtlich des Erkrankungsalters, des ECOG-PS

und der ELN-Risikogruppen ähnlich waren. Multivariat war die Diagnose einer t-AML weder für das OS noch für die NRM oder RR ein unabhängiger Prognosefaktor.

Bei Betrachtung ausschließlich der t-AML-Patient*innen konnten Untergewicht und Diabetes mellitus als Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einem kürzeren OS assoziiert waren. Obwohl diese Risikofaktoren bei AML insgesamt als Prognosefaktoren vorbeschrieben sind, konnten sie in der vorliegenden Arbeit erstmals für die Subgruppe der t-AML bestätigt werden.

Zudem wurde die Notwendigkeit gezeigt, bei zukünftigen Studien zum Thema t-AML insbesondere die Vortherapie differenzierter zu betrachten, um den in der vorliegenden Arbeit festgestellten Überlebensvorteil von t-AML-Patient*innen nach RIT bzw. den Überlebensnachteil von mehrfach vortherapierten Patient*innen weiter zu untersuchen.

Mit zunehmendem Verständnis über die molekulare Pathogenese wird klar, dass es sich bei der t-AML um eine heterogene AML-Entität handelt und t-AML-Patient*innen differenziert und auf individueller Basis behandelt werden müssen. Eine umfassende Kenntnis aller prognostisch relevanter Faktoren ist unbedingt erforderlich, um eine personalisierte Therapiestrategie bei t-AML-Patient*innen zu ermöglichen. Die vorliegende Studie konnte dazu beitragen, zu verstehen, dass es genetische und Patienten-assoziierte Faktoren sind, die zu einem erhöhten Risiko führen, weniger die t-AML per se. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen damit den Ansatz der aktuellen 5. Auflage der WHO-Klassifikation und der kürzlich eingeführten International Consensus Classification, das Vorliegen einer t-AML als „diagnostic qualifier“ innerhalb der genetisch oder morphologisch definierten Subgruppen zu bewerten. T-AML-Patient*innen sollten ferner im Hinblick auf die Transplantationsstrategie – in Übereinstimmung mit den aktuellen ELN-Empfehlungen von 2022 – analog zur de-novo AML behandelt werden, wobei die neu verfügbare Substanz CPX-351 für die intensive Erstlinientherapie bei t-AML in Deutschland als Standard gilt, insbesondere bei älteren t-AML-Patient*innen [62].

Es ist zu erwarten, dass in den kommenden Jahren durch neue Erkenntnisse aus dem Feld der Molekulargenetik eine stetige Weiterentwicklung der Klassifikation der AML stattfinden wird und dadurch auch die Prognose von t-AML-Patient*innen zunehmend besser einzuschätzen sein wird.

6. Zusammenfassung

Die Akute Myeloische Leukämie ist die häufigste Leukämieform des Erwachsenen. Tritt sie in Folge einer Chemo- und/oder Strahlentherapie aufgrund einer Primärneoplasie oder einer Autoimmunerkrankung auf, wird sie als therapieassoziierte AML (t-AML) bezeichnet. Die Therapie der t-AML erfolgt analog zur de-novo AML risikostratifiziert nach der Genetik, wobei als neue Substanz CPX-351 in der intensiven Erstlinientherapie zum Einsatz kommt. Die Prognose insgesamt ist schlecht und das 5-Jahres-Überleben beträgt nur ca. 10 %. Hierfür werden verschiedene prognostisch ungünstige Faktoren verantwortlich gemacht, die gehäuft in t-AML-Patient*innen kumulieren, wie z. B. höheres Alter und/oder ungünstige genetische Eigenschaften.

Diese Arbeit hat das Langzeitüberleben von 225 t-AML-Patient*innen, die innerhalb der Jahre 1995 bis 2018 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, ausgewertet und zählt somit zu den größten Arbeiten zu dieser Thematik.

Der t-AML lag als Primärerkrankung in 61 % der Fälle eine solide Neoplasie zugrunde, wobei hier das Mammakarzinom am häufigsten vertreten war. 31 % der Patient*innen hatten eine hämatologische Neoplasie und 8 % litten an einer Autoimmunerkrankung. Die Therapieformen umfassten: kombinierte Radiochemotherapie (33 %), Chemotherapie (27 %), Strahlentherapie (22 %), immunsuppressive Therapie (7 %), Radioiodtherapie (4 %) oder mehrere vorausgegangene zytotoxische Therapien (7 %). Im Median vergingen von Therapiebeginn bis zur Diagnose der t-AML 5,8 Jahre.

Es erfolgte zunächst ein Vergleich mit 908 de-novo AML-Patient*innen hinsichtlich biologischer und klinischer Charakteristika sowie des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung prognostisch relevanter Subgruppen (Alter, Therapiemodalität, ELN-Risikogruppen). Im Einklang mit der internationalen Literatur waren t-AML-Patient*innen älter und wiesen gehäuft prognostisch ungünstige genetische Veränderungen auf (z. B. komplexer und monosomaler Karyotyp, -5/-5q oder t(v;11)(v;23)).

Für intensiv therapierte Patient*innen konnte in der Gesamtgruppe ein Überlebensnachteil bei t-AML im Vergleich zu de-novo AML nachgewiesen werden (medianes OS 14 Monate vs. 39 Monate, $p < 0,001$), der jedoch nicht mehr bestand, wenn die Gruppen hinsichtlich Alter und/oder Genetik vergleichbar waren. Das war bei separater Betrachtung der APL, der günstigen Risikogruppe nach ELN und der

Patient*innen ≥ 60 Jahre der Fall. Das Vorliegen einer t-AML per se konnte multivariat nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf das OS, die NRM oder RR identifiziert werden. Dies wurde in der näheren Vergangenheit in mehreren Studien kontrovers diskutiert und die Datenlage hierzu ist inkonsistent.

Nicht-intensiv therapierte t-AML- und de-novo AML-Patient*innen unterschieden sich nicht signifikant im Überleben, dem Patientenalter und der Genetik.

In einem zweiten Teil wurden Prognosefaktoren für das OS speziell für Patient*innen mit t-AML untersucht. Es wurden dabei in einer multivariaten Analyse die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Untergewicht – welche bisher nur für die AML insgesamt beschrieben worden sind – erstmals für die Subgruppe der t-AML bestätigt. Zudem konnte u. a. ein besseres Überleben für t-AML-Patient*innen nach Radioiodtherapie und ein schlechteres Überleben für t-AML-Patient*innen nach mehrfacher Vortherapie gegenüber den übrigen t-AML-Patient*innen gezeigt werden, welches in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

Insgesamt leistet diese Arbeit einen wichtigen Beitrag, das heterogene Krankheitsbild t-AML besser zu charakterisieren und ein tiefergehendes Verständnis für die Unterschiede zwischen t-AML- und de-novo AML-Patient*innen zu entwickeln.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass das schlechte Outcome von t-AML-Patient*innen im Vergleich zu de-novo AML eher aus einer Häufung patienten- und krankheitsspezifischer Risikofaktoren resultiert und nicht die Diagnose einer t-AML an sich prognosebestimmend ist. Somit unterstützen diese Ergebnisse die aktuell gültige Auffassung, dass Risikostratifikation und Therapieentscheidungen (insbesondere die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation) bei t-AML analog zur de-novo AML basierend auf Spenderverfügbarkeit, genetischen und patientenspezifischen Eigenschaften erfolgen sollten.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng W-J, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile J-F, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li X-Q, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19.
3. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): An analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*. 2004;18(1):120–5.
4. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, Larson RA, Matutes E, Baumann I, Kvasnicka HM. Therapy-related myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition. Lyon, France: International Agency of Research on Cancer (IARC); 2017. p. 153–5.
5. 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.
6. Kern W, Haferlach T, Schnittger S, Hiddemann W, Schoch C. Prognosis in

- therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(12):2510–1.
7. Bertani G, Guolo F, Mancini V, Greco R, Minetto P, Passannante M, Lemoli RM, Cairoli R. Therapy-Related AML (t-AML), a Heterogeneous Disease: Multicenter Analysis on Biological and Clinical Differences between Cases Following Breast Cancer and Lymphoma Treatment. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):31.
 8. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V, Gómez-Guijosa MÁ, Cortes-Penagos C. Acute myeloid leukemia—genetic alterations and their clinical prognosis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 2017;11(4):328–39.
 9. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, Garcia-Manero G, Konopleva M, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(2):41.
 10. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*. 2019;36:70–87.
 11. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes and Control*. 2008;19(4):379–90.
 12. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099–107.
 13. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Derolf ÅR, Möllgård L, Uggla B, Wennström L, Wahlin A, Höglund M, Juliusson G, Stockelberg D, Lehmann S. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American Journal of Hematology*. 2015;90(3):208–14.
 14. 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.
 15. Kuykendall A, Duployez N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. *American Society of Clinical*

- Oncology Educational Book. 2018;38:555–73.
16. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia : A Review. *Cancers*. 2021;13(9):2256.
 17. Pietras EM, Warr MR, Passegué E. Cell cycle regulation in hematopoietic stem cells. *Journal of Cell Biology*. 2011;195(5):709–20.
 18. 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.
 19. 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, Varghese N, Nagarajan R, Payton JE, Baty JD, Kulkarni S, Kico JM, Tomasson MH, Westervelt P, Walter MJ, Graubert TA, Dpersio JF, Ding L, Mardis ER, Wilson RK. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012;150(2):264–78.
 20. Westermann J, Bullinger L. Precision medicine in myeloid malignancies. *Seminars in Cancer Biology*. 2022;84:153–69.
 21. Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2002;3:179–98.
 22. Cancer Genome Atlas Research Network; Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson AG, Hoadley K, Triche TJ, Laird PW, Baty JD, Fulton LL, Fulton R, Heath SE, Kalicki-Veizer J, Kandoth C, Kico JM, Koboldt DC, Kanchi K-L, Kulkarni S, Lamprecht TL, Larson DE, Lin L, Lu C, McLellan MD, McMichael JF, Payton J, Schmidt H, Spencer DH, Tomasson MH, Wallis JW, Wartman LD, Watson MA, Welch J, Wendl MC, Ally A, Balasundaram M, Birol I, Butterfield Y, Chiu R, Chu A, Chuah E, Chun H-J, Corbett R, Dhalla N, Guin R, He A, Hirst C, Hirst M, Holt RA, Jones S, Karsan A, Lee D, Li HI, Marra MA, Mayo M, Moore RA, Mungall K, Parker J, Pleasance E, Plettner P, Schein J, Stoll D, Swanson L, Tam A, Thiessen N, Varhol R, Wye N, Zhao Y, Gabriel S, Getz G, Sougnez C, Zou L,

- Leiserson MDM, Vandin F, Wu H-T, Applebaum F, Baylin SB, Akbani R, Broom BM, Chen K, Motter TC, Nguyen K, Weinstein JN, Zhang N, Ferguson ML, Adams C, Black A, Bowen J, Gastier-Foster J, Grossman T, Lichtenberg T, Wise L, Davidsen T, Demchok JA, Mills Shaw KR, Sheth M, Sofia HJ, Yang L, Downing JR, Eley G, Alonso S, Ayala B, Baboud J, Backus M, Barletta SP, Berton DL, Chu AL, Girshik S, Jensen MA, Kahn A, Kothiyal P, Nicholls MC, Pihl TD, Pot DA, Raman R, Sanbhadti RN, Snyder EE, Srinivasan D, Walton J, Wan Y, Wang Z, Issa J-PJ, Le Beau M, Carroll M, Kantarjian H, Kornblau S, Bootwalla MS, Lai PH, Shen H, Van Den Berg DJ, Weisenberger DJ, Link DC, Walter MJ, Ozenberger BA, Mardis ER, Westervelt P, Graubert TA, DiPersio JF, Wilson RK. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(22):2059–74.
23. McNERNEY ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: When genetics and environment collide. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(9):513–27.
24. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, Chambert K, Mick E, Neale BM, Fromer M, Purcell SM, Svantesson O, Landén M, Höglund M, Lehmann S, Gabriel SB, Moran JL, Lander ES, Sullivan PF, Sklar P, Grönberg H, Hultman CM, McCarroll SA. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2477–87.
25. Martignoles JA, Delhommeau F, Hirsch P. Genetic hierarchy of acute myeloid leukemia: From clonal hematopoiesis to molecular residual disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(12):3850.
26. Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(7):976–82.
27. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *British Journal of Haematology*. 1976;33(4):451–8.
28. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292–302.
29. Bruford EA, Antonescu CR, Carroll AJ, Chinnaiyan A, Cree IA, Cross NCP, Dalglish R, Gale RP, Harrison CJ, Hastings RJ, Huret JL, Johansson B, Le Beau

- M, Mecucci C, Mertens F, Verhaak R, Mitelman F. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) recommendations for the designation of gene fusions. *Leukemia*. 2021;35(11):3040–3.
30. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes J, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey E, Facchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Goekbuget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs G, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian J-J, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike O, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui C-H, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer C, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock W, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien H-F, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28.
31. Faderl SH, Kantarjian HM, Estey E, editors. *Acute leukemias*. 2nd ed. Cham, Schweiz: Springer Nature Switzerland AG; 2021.
32. 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.
33. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785–93.
34. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien H-F, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2022;140(12):1345–77.
35. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, Lacombe F, Lemez P, Marinov I, Matutes E, Maynadié M, Oelschlagel U, Orfao A, Schabath R, Solenthaler M, Tschurtschenthaler G, Vladareanu AM, Zini G, Faure GC,

- Porwit A. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: A consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*. 2011;25(4):567–74.
36. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade 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.
37. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299–312.
38. Haferlach T, Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2020;188(1):36–48.
39. Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, Reinhardt D, Schlenk RF, Zebisch A. Onkopedia: Akute Myeloische Leukämie (AML) [Internet]. 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html> [abgerufen am 21.09.2022].
40. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update.' *Blood Cancer Journal*. 2016;6(7):e441.
41. Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C. The Treatment of Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Deutsches Aerzteblatt International*. 2011;108(51–52):863–70.
42. 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.
43. Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, Eijdemis L, Slovak ML, McConnell TS, Head DR, Weick J, Grever MR, Appelbaum FR, Willman CL. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia. A Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1999;94(3):1086–99.
44. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, Head DR, Appelbaum FR, Willman CL. Acute myeloid leukemia in the elderly: Assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A

- Southwest Oncology Group Study. *Blood*. 1997;89(9):3323–9.
45. Lichtman MA. A historical perspective on the development of the cytarabine (7days) and daunorubicin (3days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2013;50(2):119–30.
 46. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer chemotherapy reports*. 1973;57(4):485—488.
 47. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien H, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47.
 48. Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, Rangert-Derolf, Garelius H, Lazarevic V, Myhr-Eriksson K, Möllgård L, Uggla B, Wahlin A, Wennström L, Höglund M, Juliusson G. Early death rates remain high in high-risk APL: Update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2013. *Leukemia*. 2017;31(6):1457–9.
 49. 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.
 50. Russell N, Burnett A, Hills R, Betteridge S, Dennis M, Jovanovic J, Dillon R, Grimwade D; NCRI AML Working Group. Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL : long-term follow-up of the AML17 trial. *Blood*. 2018;132(13):1452–4.
 51. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, Morgan YG, Lok J, Grech A, Jones G, Khwaja A, Friis L, McMullin MF, Hunter A, Clark RE, Grimwade D; UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(13):1295–305.
 52. 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; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):111–21.
53. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, Ferrara F, Divona M, Albano F, Efficace F, Fazi P, Sborgia M, Di Bona E, Breccia M, Borlenghi E, Cairoli R, Rambaldi A, Melillo L, La Nasa G, Fiedler W, Brossart P, Hertenstein B, Salih HR, Wattad M, Lübbert M, Brandts CH, Hänel M, Röllig C, Schmitz N, Link H, Frairia C, Pogliani EM, Fozza C, D'Arco AM, Di Renzo N, Cortelezzi A, Fabbiano F, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Amadori S, Mandelli F, Ehninger G, Schlenk RF, Lo-Coco F. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(6):605–12.
54. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, Lengfelder E, Döhner H, Burnett AK, Chen SJ, Mathews V, Iland H, Rego E, Kantarjian H, Adès L, Avvisati G, Montesinos P, Platzbecker U, Ravandi F, Russell NH, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133(15):1630–43.
55. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):454–64.
56. Röllig C. Akute Myeloische Leukämie: Therapie im Wandel. *Deutsches Arzteblatt*. 2020;117(47):[Supplement 4]; 4-9.

57. Ehninger A, Kramer M, Röllig C, Thiede C, Bornhäuser M, Von Bonin M, Wermke M, Feldmann A, Bachmann M, Ehninger G, Oelschlägel U. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2014;4(6):e218.
58. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, Estey EH, Dombret H, Chevret S, Ifrah N, Cahn JY, Récher C, Chilton L, Moorman A V., Burnett AK. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):986–96.
59. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, De Revel T, Gastaud L, De Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljjakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2012;379(9825):1508–16.
60. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, Legrand O, Thomas X, Gardin C, Gogat-Marchant K, Rubin SD, Benner RJ, Bousset P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H, Castaigne S. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: Final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113–9.
61. Carter JL, Hege K, Yang J, Kalpage HA, Su Y, Edwards H, Hüttemann M, Taub JW, Ge Y. Targeting multiple signaling pathways: the new approach to acute myeloid leukemia therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;5(1):288.
62. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Stone RM, Bixby DL, Kolitz JE, Schiller GJ, Wieduwilt MJ, Ryan DH, Hoering A, Banerjee K, Chiarella M, Louie AC, Medeiros BC. Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(26):2684–92.
63. Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, Appelbaum FR, DiPersio JF. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: An evidence-based review of randomized trials. *Blood*. 2016;128(6):763–73.
64. Burchert A, Bug G, Fritz L V., Finke J, Stelljes M, Röllig C, Wollmer E, Wäsch R,

- Bornhäuser M, Berg T, Lang F, Ehninger G, Serve H, Zeiser R, Wagner EM, Kröger N, Wolschke C, Schleuning M, Götze KS, Schmid C, Crysandt M, Eßeling E, Wolf D, Wang Y, Böhm A, Thiede C, Haferlach T, Michel C, Bethge W, Wündisch T, Brandts C, Harnisch S, Wittenberg M, Hoeffkes HG, Rospleszcz S, Burchardt A, Neubauer A, Brugger M, Strauch K, Schade-Brittinger C, Metzelder SK. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(26):2993–3002.
65. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang J-H, Porkka K, Selleslag D, Sandhu I, Turgut M, Giai V, Ofran Y, Kizil Çakar M, Botelho de Sousa A, Rybka J, Frairia C, Borin L, Beltrami G, Čermák J, Ossenkoppele GJ, La Torre I, Skikne B, Kumar K, Dong Q, Beach CL, Roboz GJ; QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(26):2526–37.
66. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon S-S, Jang J-H, Yeh S-P, Turgut M, Hong W-J, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(7):617–29.
67. 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.
68. Bohl SR, Bullinger L, Rucker FG. New targeted agents in acute myeloid leukemia: New hope on the rise. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(8):1983.
69. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Seminars in oncology*. 2008;35(4):418–29.
70. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, Fraumeni JF, Curtis RE. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood*.

- 2013;121(15):2996–3004.
71. Guru Murthy GS, Hamadani M, Dhakal B, Hari P, Attallah E. Incidence and survival of therapy related myeloid neoplasm in United States. *Leukemia Research*. 2018;71:95–9.
 72. Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms. *Current Opinion in Hematology*. 2017;24(2):152–8.
 73. Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms: does knowing the origin help to guide treatment? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2016;2016(1):24–32.
 74. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, Lamprecht TL, Shen D, Hundal J, Fulton RS, Heath S, Baty JD, Klco JM, Ding L, Mardis ER, Westervelt P, DiPersio JF, Walter MJ, Graubert TA, Ley TJ, Druley TE, Link DC, Wilson RK. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2015;518(7540):552–5.
 75. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(5):a026062.
 76. Jentzsch M, Grimm J, Bill M, Brauer D, Backhaus D, Goldmann K, Schulz J, Niederwieser D, Platzbecker U, Schwind S. ELN risk stratification and outcomes in secondary and therapy-related AML patients consolidated with allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(4):936–45.
 77. Schmaelter AK, Labopin M, Socié G, Itälä-Remes M, Blaise D, Yakoub-Agha I, Forcade E, Cornelissen J, Ganser A, Beelen D, Labussière-Wallet H, Passweg J, Savani BN, Schmid C, Nagler A, Mohty M. Inferior outcome of allogeneic stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia in first complete remission as compared to de novo acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(3):26.
 78. Mayer LD, Tardi P, Louie AC. CPX-351: A nanoscale liposomal co-formulation of daunorubicin and cytarabine with unique biodistribution and tumor cell uptake properties. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:3819–30.
 79. Lim WS, Tardi PG, Dos Santos N, Xie X, Fan M, Liboiron BD, Huang X, Harasym TO, Bermudes D, Mayer LD. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine: Daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leukemia Research*. 2010;34(9):1214–23.
 80. Benitez LL, Perissinotti AJ, Rausch CR, Klaus J, Clark SM, Filtz M, Ratermann K,

- Treptow C, Griffin S, Olson M, Crain M, Kadia T, Pettit K, Burke PW, Bixby DL, Marini BL. Multicenter comparison of high-dose cytarabine-based regimens versus liposomal daunorubicin and cytarabine (CPX-351) in patients with secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2021;62(9):2184–92.
81. Chiche E, Rahme R, Bertoli S, Dumas PY, Micol JB, Hicheri Y, Pasquier F, Peterlin P, Chevallier P, Thomas X, Loschi M, Genthon A, Legrand O, Mohty M, Raffoux E, Auberger P, Caulier A, Joris M, Bonmati C, Roth-Guepin G, Lejeune C, Pigneux A, Vey N, Recher C, Ades L, Cluzeau T. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: A multicentric French cohort. *Blood Advances*. 2021;5(1):176–84.
82. Ornstein MC, Mukherjee S, Mohan S, Elson P, Tiu R V., Sauntharajah Y, Kendeigh C, Advani A, Kalaycio M, Maciejewski JP, Sekeres MA. Predictive factors for latency period and a prognostic model for survival in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology*. 2014;89(2):168–73.
83. Cowell IG, Austin CA. Mechanism of generation of therapy related leukemia in response to anti-topoisomerase II agents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012;9(6):2075–91.
84. Zhang L, Wang SA. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014;7(7):3512–23.
85. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, Kröger N, Bräulke F, Platzbecker U, Klärner V, Zohren F, Haase D, Stadler M, Schlenk R, Czibere AG, Bruns I, Fenk R, Gattermann N, Haas R, Kobbe G, Germing U. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica*. 2012;97(2):206–12.
86. Patel AA, Rojek AE, Drazer MW, Weiner H, Godley LA, Le Beau MM, Larson RA. Therapy-related myeloid neoplasms in 109 patients after radiation monotherapy. *Blood Advances*. 2021;5(20):4140–8.
87. Morton LM, Gibson TM, Clarke CA, Lynch CF, Anderson LA, Pfeiffer R, Landgren O, Weisenburger DD, Engels EA. Risk of myeloid neoplasms after solid organ transplantation. *Leukemia*. 2014;28(12):2317–23.
88. Curtis RE, Boice JD, Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT,

- Schwartz AG, Weyer P, Moloney WC, Hoover RN. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(26):1745–51.
89. Barabé F, Kennedy JA, Hope KJ, Dick JE. Modeling the Initiation and Progression of Human Acute Leukemia in Mice. *Science*. 2007;316(5824):600–4.
90. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, Wölfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: Pathobiology and clinical characteristics. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162(4):792–805.
91. Kondo N, Takahashi A, Ono K, Ohnishi T. DNA damage induced by alkylating agents and repair pathways. *Journal of Nucleic Acids*. 2010;2010:543531.
92. Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, Routbort MJ, Fu B, Tang G, Goswami M, Singh R, Kanagal-Shamanna R, Pierce SA, Young KH, Kantarjian HM, Medeiros LJ, Luthra R, Wang SA. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next generation sequencing, a comparison with de novo diseases. *Leukemia Research*. 2015;39(3):348–54.
93. Voso MT, Fabiani E, Zang Z, Fianchi L, Falconi G, Padella A, Martini M, Li Zhang S, Santangelo R, Larocca LM, Criscuolo M, La Brocca A, Cutcutache I, Rozen S, Simonetti G, Manfrini M, Martinelli G, Hohaus S, Leone G, Tan P, Tenen DG. Fanconi anemia gene variants in therapy-related myeloid neoplasms. *Blood Cancer Journal*. 2015;5(7):e323.
94. Li P, White T, Xie W, Cui W, Peker D, Zeng G, Wang HY, Vagher J, Brown S, Williams M, Kovacsovics T, Patel JL. AML with germline DDX41 variants is a clinicopathologically distinct entity with an indolent clinical course and favorable outcome. *Leukemia*. 2022;36(3):664–74.
95. Kico JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(2):122–37.
96. Gurnari C, Fabiani E, Falconi G, Travaglini S, Ottone T, Cristiano A, Voso MT. From clonal hematopoiesis to therapy-related myeloid neoplasms: The silent way of cancer progression. *Biology*. 2021;10(2):128.
97. Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, Doss D, Khanna K, Thompson E, Zhao L, Patel K, Neelapu S, Gumbs C, Bueso-Ramos C, DiNardo CD, Colla S, Ravandi F, Zhang J, Huang X, Wu X, Samaniego F, Garcia-Manero G, Futreal PA. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):100–11.

98. Marusyk A, Porter CC, Zaberezhnyy V, DeGregori J. Irradiation selects for p53-deficient hematopoietic progenitors. *PLoS Biology*. 2010;8(3):e1000324.
99. Hientz K, Mohr A, Bhakta-guha D, Efferth T. The role of p53 in cancer drug resistance and targeted chemotherapy. 2017;8(5):8921–46.
100. Link DC, Walter MJ. 'CHIP'ping away at clonal hematopoiesis. *Leukemia*. 2016;30(8):1633–5.
101. Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, Advani AS, Gerds AT, Carraway HE, Angelini D, Kalaycio M, Nazha A, Adelstein DJ, Nasr C, Maciejewski JP, Majhail NS, Sekeres MA, Mukherjee S. Risk of hematologic malignancies after radioiodine treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18):1831–9.
102. Teng CJ, Hu YW, Chen SC, Yeh CM, Chiang HL, Chen TJ, Liu CJ. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer and Risk for Second Primary Malignancy: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(2):djv314.
103. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2003;89(9):1638–44.
104. Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, Cederquist E, Ericsson UB, Hallquist A, Larsson LG, Lidberg M, Lindberg S, Tennvall J, Wicklund H, Boice JD. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(15):1072–7.
105. Hoffman DA, McConahey WM, Fraumeni JF, Kurland LT. Cancer incidence following treatment of hyperthyroidism. *International Journal of Epidemiology*. 1982;11(3):218–24.
106. Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of Leukemia Following Treatment of Hyperthyroidism: Preliminary Report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study. *Jama*. 1968;205(12):855–62.
107. Fianchi L, Pagano L, Piciocchi A, Candoni A, Gaidano G, Breccia M, Criscuolo M, Specchia G, Maria Pogliani E, Maurillo L, Aloe-Spiriti MA, Mecucci C, Niscola P, Rossetti E, Mansueto G, Rondoni M, Fozza C, Invernizzi R, Spadea A, Fenu S, Buda G, Gobbi M, Fabiani E, Sica S, Hohaus S, Leone G, Voso MT. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *American Journal of Hematology*.

- 2015;90(5):E80–5.
108. Nardi V, Winkfield KM, Ok CY, Niemierko A, Kluk MJ, Attar EC, Garcia-Manero G, Wang SA, Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after radiation therapy are similar to de novo disease and differ from other therapy-related myeloid neoplasms. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(19):2340–7.
109. Ramadan SM, Fouad TM, Summa V, Hasan SKH, Lo-Coco F. Acute myeloid leukemia developing in patients with autoimmune diseases. *Haematologica*. 2012;97(6):805–17.
110. Sasaki K, Jabbour E, Cortes J, Kadia T, Garcia-Manero G, Borthakur G, Jain P, Pierce S, Daver N, Takahashi K, O'Brien S, Kantarjian H, Ravandi F. Outcome of Patients With Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia With or Without a History of Myelodysplasia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2016;16(11):616–24.
111. Espírito Santo A, Chacim S, Ferreira I, Leite L, Moreira C, Pereira D, Dantas Brito M, Nunes M, Domingues N, Oliveira I, Moreira I, Martins A, Viterbo L, Mariz JM, Medeiros R. Effect of therapy-related acute myeloid leukemia on the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Oncology Letters*. 2016;12(1):262–8.
112. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: The University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43–52.
113. Maung SW, Burke C, Hayde J, Walshe J, McDermott R, Desmond R, McHugh J, Enright H. A review of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia (t-MDS/ AML) in Irish patients: a single centre experience. *Hematology*. 2017;22(6):341–6.
114. 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):649–55.
115. Ihlow J, Gross S, Sick A, Schneider T, Flörcken A, Burmeister T, Türkmen S, Arnold R, Dörken B, Westermann J. AML: high serum ferritin at initial diagnosis has a negative impact on long-term survival. *Leukemia and Lymphoma*. 2019;60(1):69–77.
116. Kantarjian H, O'Brisn S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero

- G, Wierda W, Pierce S, Shan J, Estey E. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: Predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090–8.
117. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tidefelt 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.
118. 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.
119. Dhakal P, Shostrom V, Al-Kadhimi ZS, Maness LJ, Gundabolu K, Bhatt VR. Usefulness of Charlson Comorbidity Index to Predict Early Mortality and Overall Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2020;20(12):804-812.e8.
120. Shahjahan M, Alamo J, de Lima M, Andersson B, Champlin R, Giralt SM. Effect of comorbidities on allogenic hematopoietic stem cell transplant outcomes in AML/MDS patients in first complete remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2004;10(Supplement 1):12–3.
121. Chou WC, Kao CY, Wang PN, Chang H, Wang HM, Chang PH, Yeh KY, Hung YS. The application of the palliative prognostic index, charlson comorbidity index, and Glasgow prognostic score in predicting the life expectancy of patients with hematologic malignancies under palliative care. *BMC Palliative Care*. 2015;14:18.
122. Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, Cork A, Walters R, Trujillo JM, McCredie KB, Gehan EA, Freireich EJ. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia*. 1988;2(7):403–12.
123. 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, Jin J, 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.
124. Weltermann A, Fonatsch C, Haas OA, Greinix HT, Kahls P, Mitterbauer G, Jäger U, Kainz B, Geissler K, Valent P, Sperr WR, Knöbl P, Schwarzingler I, Gleiß A, Lechner K. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia*. 2004;18(2):293–302.

125. 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.
126. Schneider T, Flörcken A, Singh A, Türkmen S, Burmeister T, Anagnostopoulos I, Pezzutto A, Dörken B, Westermann J. Flow cytometric maturity score as a novel prognostic parameter in patients with acute myeloid leukemia. *Annals of Hematology*. 2015;94(8):1337–45.
127. Ihlow J, Gross S, Busack L, Flörcken A, Jesse J, Schwarz M, Neuendorff NR, Brünneck A-C von, Anagnostopoulos I, Türkmen S, Blau IW, Burmeister T, Horst D, Bullinger L, Westermann J. Acute myeloid leukemia: negative prognostic impact of early blast persistence can be in part overcome by a later remission prior to post-induction therapy. *Haematologica*. 2022;107(8):1773–85.
128. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457–81.
129. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled Clinical Trials*. 1996;17(4):343–6.
130. MacDonald PL, Gardner RC. Type I Error Rate Comparisons of Post Hoc Procedures for I x J Chi-Square Tables. *Educational and Psychological Measurement*. 2000;60(5):735–54.
131. Beasley TM, Schumacker RE. Multiple regression approach to analyzing contingency tables: Post hoc and planned comparison procedures. *Journal of Experimental Education*. 1995;64(1):79–93.
132. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen - Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107(4):50–6.
133. Andersen PK, Geskus RB, De witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: Possibilities and pitfalls. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41(3):861–70.
134. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187–220.
135. Parmar MK, Machin D. *Survival analysis: a practical approach*. 1st ed. Cambridge,

- Großbritannien: John Wiley and Sons; 1995.
136. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald V V., Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, Konstandin NP, Dufour A, Schneider S, Neusser M, Ksienzyk B, Greif PA, Subklewe M, Faldum A, Bohlander SK, Braess J, Wörmann B, Krug U, Berdel WE, Hiddemann W, Spiekermann K, Metzeler KH. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(12):3161–72.
 137. Bacher U, Haferlach C, Alpermann T, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia share genetic features but can be separated by blast counts and cytogenetic risk profiles into prognostically relevant subgroups. *Leukemia and Lymphoma*. 2013;54(3):639–42.
 138. Takeyama K, Seto M, Uike N, Hamajima N, Ino T, Mikuni C, Kobayashi T, Maruta A, Muto Y, Maseki N, Sakamaki H, Saitoh H, Shimoyama M, Ueda R. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *International Journal of Hematology*. 2000;71(2):144–52.
 139. Juliusson G, Karlsson K, Lazarevic VL, Wahlin A, Brune M, Antunovic P, Derolf Å, Hägglund H, Karbach H, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Hallböök H, Höglund M; Swedish Acute Leukemia Registry Group, the Swedish Acute Myeloid Leukemia Group, the Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: Real-World Population-Based Data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer*. 2011;117(18):4238–46.
 140. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, Wadleigh M, DeAngelo DJ, Stone RM, Sakamaki H, Appelbaum FR, Döhner H, Antin JH, Soiffer RJ, Cutler C. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *Journal of the American Medical Association*. 2009;301(22):2349–61.
 141. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49.

142. Claerhout H, Lierman E, Michaux L, Verhoef G, Boeckx N. A monocentric retrospective study of 138 therapy-related myeloid neoplasms. *Annals of Hematology*. 2018;97(12):2319–24.
143. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Vollmer G, Weg-Remers S, Barnes B, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Gurung-Schönfeld I, Haberland J, Imhoff M, Kraywinkel K, Starker A, von Berenberg-Gossler P, Wienecke A. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 13th ed. Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); 2021.
144. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dolstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(7):1651–64.
145. Nilsson C, Linde F, Hulegårdh E, Garelius H, Lazarevic V, Antunovic P, Cammenga J, Deneberg S, Eriksson A, Jädersten M, Björkvall CK, Möllgård L, Wennström L, Ölander E, Höglund M, Juliusson G, Lehmann S. Characterization of therapy-related acute myeloid leukemia: increasing incidence and prognostic implications. *Haematologica*. 2023;108(4):1015–25.
146. Armand P, Kim HT, DeAngelo DJ, Ho VT, Cutler CS, Stone RM, Ritz J, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. Impact of Cytogenetics on Outcome of De Novo and Therapy-Related AML and MDS after Allogeneic Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(6):655–64.
147. Chen Y, Estrov Z, Pierce S, Qiao W, Borthakur G, Ravandi F, Kadia T, Brandt M, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Cortes J, Beran M. Myeloid neoplasms after breast cancer: “therapy-related” not an independent poor prognostic factor. *Leukemia and Lymphoma*. 2015;56(4):1012–9.
148. Larson RA, Le Beau MM. Prognosis and therapy when acute promyelocytic leukemia and other “Good Risk” Acute myeloid leukemias occur as a therapy-related myeloid neoplasm. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2011;3(1):e2011032.
149. Andersen MK, Larson RA, Mauritzson N, Schnittger S, Jhanwar SC, Pedersen-Bjergaard J. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-

- related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: Report from an international workshop. *Genes Chromosomes and Cancer*. 2002;33(4):395–400.
150. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detourmignies L, Guerci A, Gratecos N, Rayon C, San Miguel J, Odriozola J, Cahn JY, Huguet F, Vekhof A, Stamatoulas A, Dombret H, Capote F, Esteve J, Stoppa AM, Fenaux P. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2123–37.
151. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, Avvisati G, Mele L, Di Bona E, Invernizzi R, Leoni F, Marmont F, Mele A, Melillo L, Nosari AM, Pogliani EM, Vignetti M, Visani G, Zagonel V, Leone G, Mandelli F. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: The GIMEMA experience. *Blood*. 2002;100(6):1972–6.
152. Duffield AS, Aoki J, Levis M, Cowan K, Gocke CD, Burns KH, Borowitz MJ, Vuica-Ross M. Clinical and Pathologic Features of Secondary Acute Promyelocytic Leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012;137(3):395–402.
153. Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, Norsworthy K, Gonzales P, Hills RK, Baer MR, Ráčil Z, Mayer J, Novak J, Žák P, Szotkowski T, Grimwade D, Russell NH, Walter RB, Estey EH, Westermann J, Görner M, Benner A, Krämer A, Smith BD, Burnett AK, Thiede C, Röllig C, Ho AD, Ehninger G, Schlenk RF, Tallman MS, Levis MJ, Platzbecker U. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia*. 2017;31(11):2347–54.
154. Braun T, Cereja S, Chevret S, Raffoux E, Beaumont M, Detourmignies L, Pigneux A, Thomas X, Bordessoule D, Guerci A, Lamy T, Recher C, Poiré X, Tournilhac O, Spertini O, Chomienne C, Degos L, Dombret H, Adès L, Fenaux P; French-Belgian-Swiss APL Group. Evolving characteristics and outcome of secondary acute promyelocytic leukemia (APL): A prospective analysis by the French-Belgian-Swiss APL group. *Cancer*. 2015;121(14):2393–9.
155. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, Recher C, Thomas X, Rayon C, Castaigne S, Tournilhac O, De Botton S, Ifrah N, Cahn JY, Solary E, Gardin C, Fegeux N, Bordessoule 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.
156. Othman J, Meggendorfer M, Tiacci E, Thiede C, Schlenk R, Dillon R, Stasik S, Venanzi A, Bertoli S, Delabesse E, Dumas P-Y, Pigneux A, Bidet A, Gilkes AF, Thomas I, Voso MT, Rambaldi A, Brunetti L, Perriello VM, Andresen V, Gjertsen BT, Martelli MP, Récher C, Röllig C, Bornhäuser M, Serve H, Müller-Tidow C, Baldus CD, Haferlach T, Russell N, Falini B. Overlapping features of therapy-related and de novo NPM1-mutated AML. *Blood*. 2023 Apr 13;141(15):1846–57.
157. Granfeldt Østgard LS, Kjeldsen E, Holm MS, Brown PDN, Pedersen BB, Bendix K, Johansen P, Kristensen JS, Nørgaard JM. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *European Journal of Haematology*. 2010;85(3):217–26.
158. Samra B, Richard-Carpentier G, Kadia TM, Ravandi F, Daver N, DiNardo CD, Issa GC, Bose P, Konopleva MY, Yilmaz M, Ohanian M, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Cortes JE, Kantarjian H, Short NJ. Characteristics and outcomes of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(5):47.
159. Nilsson C, Hulegårdh E, Garelius H, Möllgård L, Brune M, Wahlin A, Lenhoff S, Frödin U, Remberger M, Höglund M, Juliusson G, Stockelberg D, Lehmann S. Secondary Acute Myeloid Leukemia and the Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in a Population-Based Setting. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(9):1770–8.
160. Litzow MR, Tarima S, Pérez WS, Bolwell BJ, Cairo MS, Camitta BM, Cutler CS, de Lima M, DiPersio JF, Gale RP, Keating A, Lazarus HM, Luger S, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Pasquini MC, Phillips GL, Rizzo JD, Sierra J, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;115(9):1850–7.
161. Michelis F V., Atenafu EG, Gupta V, Kim DD, Kuruvilla J, Lipton JH, Loach D, Seftel MD, Uhm J, Alam N, Lambie A, McGillis L, Messner HA. Comparable outcomes post allogeneic hematopoietic cell transplant for patients with de novo or secondary acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplantation*. 2015;50(7):907–13.
162. Österroos A, Björklund M, Eriksson A, Lindberg J, Nilsson C, Mareschal S, Rantalainen M, Grönberg H, Lehmann S. Integrated transcriptomic and genomic analysis improves prediction of complete remission and survival in elderly patients

- with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(6):67.
163. Ihlow J, Gross S, Neuendorff NR, Busack L, Herneth A, Singh A, Schwarz M, Flörcken A, Anagnostopoulos I, Türkmen S, Burmeister T, Blau IW, Bullinger L, Westermann J. Clinical outcome of older adults with acute myeloid Leukemia: An analysis of a large tertiary referral Center over two decades. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021;12(4):540–9.
164. Duong VH, Lancet JE, Alrawi E, Al-Ali NH, Perkins J, Field T, Epling-Burnette PK, Zhang L, List AF, Komrokji RS. Outcome of azacitidine treatment in patients with therapy-related myeloid neoplasms with assessment of prognostic risk stratification models. *Leukemia Research*. 2013;37(5):510–5.
165. Bally C, Thépot S, Quesnel B, Vey N, Dreyfus F, Fadlallah J, Turlure P, de Botton S, Dartigeas C, de Renzis B, Itzykson R, Fenaux P, Adès L. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia (tMDS/AML): A report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM). *Leukemia Research*. 2013;37(6):637–40.
166. Fianchi L, Criscuolo M, Lunghi M, Gaidano G, Breccia M, Levis A, Finelli C, Santini V, Musto P, Oliva EN, Leoni P, Aloe Spiriti A, D'Alò F, Hohaus S, Pagano L, Leone G, Voso MT. Outcome of therapy-related myeloid neoplasms treated with azacitidine. *Journal of Hematology and Oncology*. 2012;5:44.
167. Belhabri A, Heiblig M, Morisset S, Vila L, Hayette S, Santana C, Labussière H, Tigaud I, Plesa A, Michallet A-S, Nicolas-Virelizier E, Nicolini FE, Gilis L, Rey P, Balsat M, Quintela A, Ducastelle S, Assad S, Larcher M, Fossard G, Thomas X, Sobh M, Michallet M. Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (t-AML) and the Advantage of Intensive Chemotherapy: Real-Life Analysis from Two Regional French Centers. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):4379.
168. Hosseinimehr SJ, Shafaghati N, Hedayati M. Genotoxicity induced by iodine-131 in human cultured lymphocytes. *Interdisciplinary Toxicology*. 2013;6(2):74–6.
169. Khvostunov IK, Saenko VA, Krylov V, Rodichev A, Yamashita S. Cytogenetic biodosimetry and dose-rate effect after radioiodine therapy for thyroid cancer. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017;56(3):213–26.
170. Livingston GK, Escalona M, Foster A, Balajee AS. Persistent in vivo cytogenetic effects of radioiodine therapy: A 21-year follow-up study using multicolor FISH. *Journal of Radiation Research*. 2018;59(1):10–7.
171. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-

- differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1381–91.
172. Strickland SA, Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022;171:103607.
173. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, Baber U, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neuberg D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):111–21.
174. Tawfik B, Pardee TS, Isom S, Sliesoraitis S, Winter A, Lawrence J, Powell BL, Klepin HD. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Geriatric Oncology*. 2016;7(1):24–31.
175. Harada K, Doki N, Hagino T, Miyawaki S, Ohtake S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Fujita H, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Sakamaki H, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R, Ohashi K. Underweight status at diagnosis is associated with poorer outcomes in adult patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of JALSG AML 201. *Annals of Hematology*. 2018;97(1):73–81.
176. Finke J, Schmoor C, Bertz H, Marks R, Wäsch R, Zeiser R, Hackanson B. Long-term follow-up of therapy-related myelodysplasia and AML patients treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51(6):771–7.

Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung

„Ich, Auguste Sophia Groß, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie: Prognostische Faktoren und Langzeitüberleben“ / „Therapy-related Acute Myeloid Leukemia: Prognostic factors and long-term survival“

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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

_____ Datum

_____ Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Auguste Sophia Groß hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Jesse J, Schwarz M, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapie-assoziierte AML: klinische/biologische Charakteristika und Langzeitprognose in einer großen Kohorte von AML-Patienten. 2022; Poster-Präsentation im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Wien.

Beitrag im Einzelnen:

Bei der Publikation handelt sich um einen von Frau Groß in Erstautorenschaft erstellten Kongressbeitrag zur Jahrestagung der DGHO 2022. Das eingereichte Abstract wurde in Form eines Posters präsentiert.

- Die Planung der Studie erfolgte unter Einbindung von Frau Groß durch Herrn Prof. Dr. med. Jörg Westermann.
- Literaturrecherche und Methodenentwicklung des präsentierten Abstracts beruhen vollständig auf der vorliegenden Promotionsarbeit von Frau Groß.
- Die Datenerhebung der Patient*innen mit t-AML erfolgte durch Frau Groß. Die Daten der Vergleichsgruppe der Patient*innen mit de-novo AML wurden von Frau Dr. med. Jana Ihlow bereitgestellt.
- Alle präsentierten Daten sind vollständig aus der statistischen Auswertung der vorliegenden Promotionsarbeit von Frau Groß hervorgegangen.
- Frau Groß hatte einen wesentlichen Anteil an der kritischen Beurteilung der Ergebnisse.
- Die Ausarbeitung des Manuskripts für den als Kongressbeitrag akzeptierten Abstract erfolgte in Teilen durch Frau Groß, Frau Dr. med. Jana Ihlow und Herrn Prof. Dr. med. Jörg Westermann, wobei allen Ko-Autoren die Möglichkeit zu ergänzenden Kommentaren gegeben wurde.

Publikation 2:

Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Schrezenmeier J, Jesse J, Schwarz M, Flörcken A, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Boldt V, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapy-Related AML: Clinical/Biological Features and Long-Term Outcome in a Cohort of 1133 Adult AML Patients. Vortrag auf dem 64. American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition 2022, New Orleans, USA.

Abstract veröffentlicht in:

Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Schrezenmeier J, Jesse J, Schwarz M, Flörcken A, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Boldt V, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L,

Westermann J. Therapy-Related AML: Clinical/Biological Features and Long-Term Outcome in a Cohort of 1133 Adult AML Patients. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1):1291–1292.

Beitrag im Einzelnen:

Bei der Publikation handelt sich um einen von Frau Groß in Erstautorenschaft erstellten Kongressbeitrag zum Jahrestreffen der ASH 2022. Das eingereichte Abstract wurde in Form eines Vortrages präsentiert.

- Die Planung der Studie erfolgte unter Einbindung von Frau Groß durch Herrn Prof. Dr. med. Jörg Westermann.
- Literaturrecherche und Methodenentwicklung des präsentierten Abstracts beruhen vollständig auf der vorliegenden Promotionsarbeit von Frau Groß.
- Die Datenerhebung der Patient*innen mit t-AML erfolgte durch Frau Groß. Die Daten der Vergleichsgruppe der Patient*innen mit de-novo AML wurden von Frau Dr. med. Jana Ihlow bereitgestellt.
- Alle Daten sind vollständig aus der statistischen Auswertung der vorliegenden Promotionsarbeit von Frau Groß hervorgegangen.
- Frau Groß hatte einen wesentlichen Anteil an der kritischen Beurteilung der Ergebnisse.
- Die Ausarbeitung des Manuskripts für den als Kongressbeitrag akzeptierten Abstract erfolgte in Teilen durch Frau Groß, Frau Dr. med. Jana Ihlow und Herrn Prof. Dr. med. Jörg Westermann, wobei allen Ko-Autoren die Möglichkeit zu ergänzenden Kommentaren gegeben wurde.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Ihlow J, Gross S, Busack L, Flörcken A, Jesse J, Schwarz M, Neuendorff NR, Brünneck A-C von, Anagnostopoulos I, Türkmen S, Blau IW, Burmeister T, Horst D, Bullinger L, Westermann J. Acute myeloid leukemia: negative prognostic impact of early blast persistence can be in part overcome by a later remission prior to post-induction therapy. *Haematologica*; 2022;107(8):1773-1785.

DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279134>

Ihlow J, Gross S, Neuendorff NR, Busack L, Herneth A, Singh A, Schwarz M, Flörcken A, Anagnostopoulos I, Türkmen S, Burmeister T, Blau IW, Bullinger L, Westermann J. Clinical outcome of older adults with acute myeloid Leukemia: An analysis of a large tertiary referral Center over two decades. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021; 12(4):540-549.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.11.001>

Ihlow J, Gross S, Busack L, Herneth A, Blau IW, Anagnostopoulos I, Schwarz M, Floercken A, Bullinger L, Westermann J. AML: Negative Prognostic Impact of Early Blast Persistence Can be Overcome By Subsequent Remission Induction. *Blood*. 2019; 134 (Supplement_1): 1324.

DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127174>

Ihlow J, Gross S, Sick A, Schneider T, Flörcken A, Burmeister T, Türkmen S, Arnold R, Dörken B., Westermann J. AML: high serum ferritin at initial diagnosis has a negative impact on long-term survival. *Leukemia and Lymphoma*. 2019; 60(1):69-77.

DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1461860>

Kongressbeiträge

Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Jesse J, Schwarz M, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapie-assoziierte AML: klinische/biologische Charakteristika und Langzeitprognose in einer großen Kohorte von AML-Patienten. 2022; Poster-Präsentation im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Wien.

Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Schrezenmeier J, Jesse J, Schwarz M, Flörcken A, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Boldt V, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapy-Related AML: Clinical/Biological Features and Long-Term Outcome in a Cohort of 1133 Adult AML Patients. Vortrag auf dem 64. American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition 2022, New Orleans, USA.

Abstract veröffentlicht in:

Gross S, Ihlow J, Busack L, Adamiak K, Schrezenmeier J, Jesse J, Schwarz M, Flörcken A, Rieger K, Krönke J, le Coutre P, Boldt V, Brünneck A-C von, Horst D, Burmeister T, Blau IW, Keller U, Bullinger L, Westermann J. Therapy-Related AML: Clinical/Biological Features and Long-Term Outcome in a Cohort of 1133 Adult AML Patients.

Blood. 2022; 140(Supplement 1):1291–1292.

Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Jörg Westermann für seine engagierte Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit danken.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. med. Jana Ihlow bedanken für ihre freundschaftlichen und professionellen Ratschläge.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie und engen Freunden, auf deren Rückhalt ich zu jeder Zeit zählen konnte.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike)

Direktorin: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Groß, A. Sophia
Emailadresse: a-sophia.gross@charite.de
Matrikelnummer: 219041
PromotionsbetreuerIn: Westermann, Jörg
Promotionsinstitution/Klinik: Klinik für Hämatologie (CVK)

Postanschrift:
 Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
 Besucheranschrift:
 Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
 Tel. +49 (0)30 450 562171
 geraldine.rauch@charite.de
 https://biometrie.charite.de/



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Sophia Groß* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: *04.09.2020*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Multiples Testen berücksichtigen*
- *mehrere erklärende Variablen in einem Cox-Modell zusammen betrachten*
- *eventuell progressionsfreies Überleben zusätzlich untersuchen*

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 04.09.2020

Name des Beraters: Claus Nowak



Unterschrift Berater, Institutsstempel

