

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Haas

**Validierung der WHO-Klassifikation 2008 für akute myeloische
Leukämie anhand 476 in Düsseldorf diagnostizierter und/oder
therapierter Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Carla Heuser

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Claus Franke

Meinen Eltern und meinen Schwestern

Zusammenfassung

Lange Zeit erfolgte die Einteilung der akuten myeloischen Leukämie (AML) anhand rein zytomorphologischer Kriterien entsprechend der *French-American-British*-(FAB)-Klassifikation von 1976. Mit dem Ziel, eine Einteilung zu etablieren, die über eine größere prognostische Aussagekraft verfügt, veröffentlichte die *World Health Organisation* (WHO) 2001 eine neue Klassifikation der AML. Diese definierte die AML erstmals nach zytogenetischen und molekulargenetischen Charakteristika in biologische Entitäten und bezog auch anamnestische Angaben in die Klassifizierung mit ein. Die Überarbeitung der WHO-Klassifikation im Jahre 2008 fügte dieser auf Basis neuer Forschungsergebnisse weitere Entitäten mit rekurrenten genetischen Aberrationen hinzu und nahm einige Änderungen an den vorbestehenden Entitäten vor. In der vorliegenden Arbeit sollte die klinische Anwendbarkeit der WHO-Klassifikation von 2008 evaluiert werden und die prognostische Aussagekraft der WHO-Gruppen überprüft werden. Dazu erhoben wir die Daten von 476 AML-Patienten, die zwischen 2008 und 2014 am Universitätsklinikum Düsseldorf diagnostiziert und/oder therapiert wurden. Die Analyse der Diagnostik zeigte, dass nur insgesamt 70,6% der Patienten aufgrund vollständiger zytogenetischer und molekulargenetischer Untersuchungen sowie anamnestischer Informationen nach WHO 2008 klassifiziert werden konnten. Von den klassifizierbaren Patienten gehörten 41,1% der Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen, 28,6% der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen, 15,2% der therapiebedingten AML und 15,2% der AML nicht anders klassifiziert an. Bei der Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen nach WHO 2008 in Bezug auf klinische Parameter und Prognose. Die prognostische Aussagekraft der Klassifikation konnte insgesamt bestätigt werden. Eine Ausnahme bildete jedoch die Gruppe der Patienten mit therapiebedingter AML. Diese stellten keine homogene Gruppe dar, sondern unterschieden sich entsprechend ihres zytogenetischen Profils signifikant in ihrer Prognose. Aufgrund dieser Ergebnisse wird befürwortet, dass die therapiebedingte AML in einer zukünftigen Überarbeitung der WHO-Klassifikation keine eigenständige Gruppe mehr darstellen sollte, sondern die Patienten dieser Gruppe anhand ihrer zytogenetischen und molekulargenetischen Charakteristika klassifiziert werden sollten. Abgesehen davon ist die WHO-Klassifikation von 2008 der traditionellen FAB-Klassifikation hinsichtlich der Differenzierung von prognostisch und damit auch therapeutisch unterschiedlichen AML-Typen überlegen und sollte daher im klinischen Alltag Anwendung finden.

Abstract

For a long time, the classification of acute myeloid leukemia (AML) was based only on cytomorphological criteria according to the French-American-British (FAB) classification of 1976. In order to establish a classification with higher prognostic value, the World Health Organization (WHO) published a new classification of acute myeloid leukemia (AML) in 2001. For the first time cytogenetic and molecular genetic information was included to define biological entities of AML and clinical data was incorporated into the classification. The revision of the WHO classification in 2008 added new entities with recurrent genetic abnormalities according to latest research results and made some changes in the preexisting entities.

This study analysed the clinical applicability of the WHO classification of 2008 and the prognostic validity of its entities. Therefore we collected data from 476 patients with AML, who were diagnosed and/or treated at the Universitätsklinikum Düsseldorf from 2008 to 2014. The analysis of the data showed that only 70,6% of the patients could be classified according to WHO 2008 due to complete cytogenetic and molecular genetic analysis as well as clinical information. Of those who could be classified, 41,1% belonged to the group of AML with recurrent genetic abnormalities 28,6% to AML with myelodysplasia-related changes, 15,2% to therapy-related AML and 15,2% to AML not otherwise specified. By analyzing the data we could show significant differences in the subgroups according to the WHO classification 2008 regarding clinical and prognostic parameters. Hence the prognostic value of the classification could be confirmed. Only the group of therapy-related AML formed an exception. This entity didn't represent a homogeneous group but differed significantly in its prognosis according to the cytogenetic profile. Due to these results it is recommended to exclude the group of therapy-related AML in a future revision of the WHO classification and to instead classify the patients of this group according to their cytogenetic and molecular genetic characteristics.

Apart from that, the WHO classification of 2008 is superior to the FAB classification regarding the distinction between prognostically and therapeutically different types of AML and therefore should be applied in daily clinical practice.

Abkürzungsverzeichnis

ABL1	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>
AML	Akute myeloische Leukämie
APL	Akute Promyelozytenleukämie
Arf	<i>alternative reading frame tumor suppressor protein</i>
ASXL1	<i>additional sex combs like transcriptional regulator 1</i>
ATRA	All-trans-Retinsäure
ATO	Arsentrioxid
BCR	<i>breakpoint cluster region protein</i>
BSC	<i>best supportive care</i>
CBF	<i>core binding factor</i>
CBFA2T1	<i>core binding factor alpha subunit 2 (Synonym: ETO, RUNX1)</i>
CBFB	<i>core binding factor beta</i>
CEBP α	<i>CCAAT/enhancer-binding protein alpha</i>
CR	<i>complete remission</i> (Komplette Remission)
DEK	DEK Proto-Oncogen
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DFS	<i>disease free survival</i> (Krankheitsfreies Überleben)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ED	<i>early death</i> (Frühtodesfall)
ELN	<i>European Leukemia Net</i>
EVI1	<i>ecotropic virus integration site 1 protein homolog</i>
FAB	<i>French American British co-operative group</i>
FACS	<i>fluorescence-activated cell sorting</i>
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
FLT3	<i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>
FMS	<i>macrophage colony stimulating factor receptor</i>
GATA2	<i>GATA binding protein 2</i>
Hb	Hämoglobin
HDAC	<i>high dose</i> Cytarabin
HMS	Hypomethylierende Substanzen
ITD	interne Tandemduplikation
JAK2	Janus Kinase 2
KIT	<i>KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase</i>
KM	Knochenmark
KMT2A	Lysine Methyltransferase 2A (Synonym MLL)
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma 2 vital oncogene</i>
LDAC	<i>low dose</i> Cytarabin
LDH	Laktatdehydrogenase
Max.	Maximal/e
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MECOM	<i>MDS1 And EV11 Complex Locus</i>
Min.	Minimal/e
MKL1	<i>megakaryoblastic leukemia (translocation) 1</i>
MLL	<i>mixed lineage leukemia</i>
MLLT3	<i>mixed lineage leukemia translocated to chromosome 3 protein</i>
MPN	myeloproliferative Neoplasien
MPO	Myeloperoxidase
MYH11	<i>myosin heavy chain 11</i>
NK	<i>natural killer</i>
NOS	<i>not other specified</i> (nicht anders klassifiziert)

NPM1	Nucleophosmin 1-Gen
NR	<i>no response</i> (Keine Remission)
n.r.	<i>not reached</i>
NOS	<i>not other specified</i>
NRAS	<i>neuroblastoma RAS viral oncogene</i>
NUP214	<i>nuclear pore complex protein Nup214</i>
OS	<i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)
p53	<i>tumor protein 53</i>
pB	peripheres Blut
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PML	<i>inducer of acute promyelocytic leukemia</i>
PR	partielle Remission
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
RAR α	<i>retinoic acid receptor alpha</i>
RBM15	<i>RNA binding motif protein 15</i>
RUNX1	<i>RUNT-related transcription factor 1-Gen</i> (Synonyme: ETO, CBFA2)
SWOG	<i>Southwest Oncology Group</i>
t-AML	therapiebedingte AML
TKD	Tyrosinkinasedomäne
TP53	Tumor-Protein P53
UKD	Universitätslinikum Düsseldorf
WHO	<i>World Health Organization</i>
WT1	Wilms-Tumorsuppressor 1-Gen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Ätiologie.....	1
1.4	Pathologie	2
1.5	Klinik	2
1.6	Diagnostik.....	2
1.6.1	Zytomorphologie und Zytochemie.....	3
1.6.2	Immunphänotypisierung	3
1.6.3	Zytogenetik	4
1.6.4	Molekulargenetik	4
1.7	Prognosefaktoren.....	6
1.7.1	Alter als Risikofaktor	6
1.7.2	Zytogenetische Risikofaktoren.....	7
1.7.3	Molekulargenetische Risikofaktoren.....	7
1.8	Klassifikation der AML	9
1.8.1	FAB-Klassifikation	9
1.8.2	WHO-Klassifikation 2001	10
1.8.3	WHO-Klassifikation 2008	11
1.9	Therapie.....	14
1.10	Ziele der Arbeit.....	16
2	Patienten und Methoden	17
2.1	Zusammenstellung des Patientenkollektivs.....	17
2.2	Methoden der Datenerhebung.....	17
2.3	Erhobene Daten	17
2.3.1	Daten zur Erstdiagnose	18
2.3.2	Daten zur Therapie.....	18
2.3.3	Follow Up-Daten.....	20
2.4	Einordnung nach WHO- Klassifikation.....	20
2.5	Einordnung nach zytogenetischem Risiko	21
2.6	Statistische Methoden.....	21
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika, durchgeführten Diagnostik und Therapie	22
3.2	Überlebenszeitanalysen	44
3.2.1	Überleben des Gesamtkollektivs.....	44

3.2.2	Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko	45
3.2.3	Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen.....	46
3.2.4	Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität	47
3.2.5	Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen	49
3.2.6	Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen bei Patienten mit intensiver Therapie .	52
3.2.7	Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität bei großen WHO-Gruppen	56
3.2.8	Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen bei verschiedenen maximalen Therapieintensitäten	61
3.2.9	Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko bei verschiedenen maximalen Therapieintensitäten	64
3.2.10	Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen bei verschiedenen maximalen Therapieintensitäten	67
3.2.11	Überleben im Vergleich von nach WHO-klassifizierbaren Patienten und nicht klassifizierbaren Patienten.....	71
3.2.12	Weitere Überlebenszeitanalysen von therapiebedingter AML	72
3.2.13	Überleben in Abhängigkeit von weiteren potentiellen Prognosefaktoren	76
3.2.14	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen	82
3.2.15	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität.....	83
3.2.16	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko	84
3.2.17	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen.....	85
3.3	Multivariate Analyse	88
4	Diskussion.....	90
4.1	Anwendbarkeit im Klinikalltag.....	90
4.2	Verteilung auf die WHO-Gruppen und Unterschiede zwischen den Gruppen.....	93
4.3	Die Gruppe der therapiebedingten AML.....	96
5	Literaturverzeichnis	99

1 Einleitung

1.1 Definition

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, bei der es zur ungehemmten Proliferation unreifer myeloischer Vorläuferzellen im Knochenmark (KM) kommt. Durch das verdrängende Wachstum dieser Progenitorzellen, auch Blasten genannt, wird die physiologische Blutbildung im Knochenmark beeinträchtigt. Dies äußert sich in Zytopenien aller Zellreihen. Die leukämischen Blutzellen werden in der Regel aus dem Knochenmark ins periphere Blut (pB) ausgeschwemmt und können darüber hinaus eine Hyperleukozytose und extramedulläre Manifestationen in anderen Organen bilden.

1.2 Epidemiologie

Die geschätzte Inzidenz der AML bei Erwachsenen in Deutschland beträgt jährlich 3,5/100.000 für Männer und 2,8/100.000 für Frauen (Nennecke et al., 2014). Mit höherem Alter steigt die Inzidenz, das mittlere Erkrankungsalter beträgt laut eines schwedischen Registers 72 Jahre (Juliussen et al., 2009).

1.3 Ätiologie

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer AML zählen Zytostatika, ionisierende Strahlung und Benzole (Hayes et al., 1997). AML, denen eine Chemo- oder Strahlentherapie vorausgegangen ist, werden als therapiebedingt bezeichnet (Godley and Larson, 2008). Häufig entwickelt sich eine AML darüber hinaus aus einer vorherigen hämatologischen Erkrankung wie den myelodysplastischen Syndromen (MDS) oder den myeloproliferativen Neoplasien (MPN) (Walter et al., 2012). Diese AML werden als sekundäre AML definiert. Auch einige genetische Erkrankungen wie das Down-Syndrom, Li-Fraumeni-Syndrom oder die Fanconi-Anämie sind mit einer erhöhten Inzidenz der AML assoziiert (Xavier et al., 2009). Akute myeloische Leukämien, denen keine Chemo-/Strahlentherapie oder hämatologische Erkrankungen vorausgegangen sind, werden als de novo AML bezeichnet.

1.4 Pathologie

Grundlage für die Entstehung einer AML sind genetische Veränderungen in myeloischen Vorläuferzellen, die eine pathologische Expansion dieser Zellen zur Folge haben. Es wird davon ausgegangen, dass zur Entstehung der Tumorzellen Mutationen in mindestens zwei verschiedenen Signalwegen auftreten müssen. Eine der Mutationen hat die Blockierung der Zelldifferenzierung zur Folge, eine andere die enthemmte Proliferation der Zellen. Häufig betreffen die Mutationen Rezeptortyrosinkinasen oder bestimmte Transkriptionsfaktoren (siehe 1.6.4). (Kelly and Gilliland, 2002, Reilly, 2005)

1.5 Klinik

Das klinische Bild der AML ist vielfältig und oft unspezifisch. In der Regel beruht es auf den Folgen der Knochenmarksinsuffizienz durch die Infiltration der Blasten und äußert sich durch typische Symptome der Anämie (Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Blässe), Thrombopenie (Petechien, Blutungsneigung) und Neutropenie (Fieber, Infektanfälligkeit). Häufig treten initial diffuse Symptome wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust und seltener Knochenschmerzen auf. In einzelnen Fällen äußert sich die Erkrankung primär durch eine extramedulläre Manifestation, z.B. in Form von Hautinfiltraten, Meningeosis leucaemica, Gingivahyperplasie oder der Infiltration von Leber und Milz. Eine Hyperleukozytose kann darüber hinaus durch Zirkulationsstörungen klinisch auffällig werden (Löwenberg et al., 1999). Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie präsentieren sich typischerweise mit einer besonders erhöhten Blutungsneigung, verursacht durch disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und einer ausgeprägten Fibrinolyse (Kwaan et al., 2002).

1.6 Diagnostik

Die Diagnostik der AML erfolgt standardgemäß anhand von Proben aus dem Knochenmark und dem peripheren Blut. Laut *World Health Organization* (WHO) ist eine AML durch einen Anteil von mehr als 20% Blasten im Knochenmark bzw. peripheren Blut oder das Vorhandensein einer extramedullären Manifestation definiert (Jaffe et al., 2001). Unabhängig von diesen Kriterien ist auch das Vorliegen der zytogenetischen Aberration t(8;21), inv(16), t(16;16) oder t(15;17) für die Diagnosestellung einer AML ausreichend (Jaffe et al., 2001).

Die zur Diagnosesicherung notwendigen Untersuchungen bestehen in der Zytomorphologie und Zytochemie von Ausstrichen des peripheren Blutes und des Knochenmarkaspirats (Cheson et al., 1990). Die Immunphänotypisierung hat in der Regel bestätigenden Charakter, bietet in Zweifelsfällen jedoch darüber hinaus wichtige ergänzende Informationen (Neame et al., 1986). Des Weiteren sind zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen obligat, um prognostische Aussagen zu treffen und eine Klassifikation nach WHO zu ermöglichen (Jaffe et al., 2001).

1.6.1 Zytomorphologie und Zytochemie

Die zytomorphologische Beurteilung erfolgt mikroskopisch an den nach Pappenheim gefärbten Ausstrichen. Ist die Gewinnung eines Knochenmarksaspirats für einen Knochenmarksausstrich nicht möglich (*punctio sicca*) wird ein Abrollpräparat der Knochenstanze angefertigt und die Knochenstanze darüber hinaus histologisch beurteilt. Die Linienzugehörigkeit der Blasten kann mit Hilfe zytochemischer Analysen genauer bestimmt werden. Der Nachweis der Myeloperoxidase bei leukämischen Zellen hilft der Zuordnung zur myeloischen Zellreihe, der Nachweis der unspezifischen Esterase der Zugehörigkeit zur monozytären Reihe (Cheson et al., 1990). Die Ergebnisse der Zytomorphologie und Zytochemie ermöglichen die Einordnung der AML nach der *French-American-British co-operative group* (FAB)-Klassifikation (Bennett et al., 1985) (siehe 1.8.1). Hierbei spielen der Ausreifungsgrad der Granulozyten, die Differenzierung der Blasten und das Verteilungsmuster der hämatopoetischen Reihe für die Zuordnung in die morphologischen Subklassen eine Rolle (Bennett et al., 1985).

1.6.2 Immunphänotypisierung

In einigen Fällen ist jedoch die Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie (*Fluorescence Activated Cell Sorting*, FACS) notwendig, um eine genaue Diagnose zu stellen. So kann mittels der Analyse von zellmembranständigen und intrazellulären Antigenen sicher zwischen Zellen der myeloischen und lymphatischen Reihe unterschieden werden und es ist möglich, die Entwicklungsstufen der Zellen zu bestimmen (Cheson et al., 1990). Dies ermöglicht die vollständige Einordnung nach der FAB-Klassifikation (siehe 1.8.1) sowie die Diagnose der biphänotypischen und undifferenzierten Leukämie (Bene et al., 1995, Neame et al., 1986).

1.6.3 Zytogenetik

Die Chromosomenanalyse ist ein zentrales Werkzeug in der AML-Diagnostik und sollte immer ergänzend zu den oben genannten Untersuchungen durchgeführt werden (Jaffe et al., 2001). Sie ermöglicht nicht nur die Diagnose der AML beim Vorliegen bestimmter definierter Aberrationen, sondern ist darüber hinaus wichtig zur Prognoseeinschätzung (Byrd et al., 2002, Grimwade et al., 1998, Slovak et al., 2000) und Klassifizierung der AML (Jaffe et al., 2001). Chromosomenveränderungen finden sich bei 50-60% der AML-Patienten (Mrózek et al., 2004). Die Bestimmung des Karyotyps erfolgt in der Regel durch die lichtmikroskopische Untersuchung von Chromosomenbanden an mindestens 20 Metaphasekernen des Knochenmarks (Döhner et al., 2010). Eine weitere Methode zur Detektion von definierten Aberrationen stellt die Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) an Interphasekernen dar (Schoch et al., 2002).

1.6.4 Molekulargenetik

Die molekulare Analyse hat in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen und ist mittlerweile ebenfalls zu einem wichtigen Bestandteil der AML-Diagnostik geworden. Vor allem bei den 40-50% der AML-Patienten, die einen normalen Karyotyp besitzen, liefern bestimmte molekulare Marker wichtige Informationen über die Prognose der Erkrankung (Schlenk et al., 2008). Die Detektion von molekularen Mutationen erfolgt in der Regel mittels der Polymerasekettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR). Weitere angewandte Verfahren zur molekularen Diagnostik sind Fragmentanalysen, Schmelzkurvenanalysen und die Nukleotidsequenzierung.

1.6.4.1 *NPM1-Gen-Mutation*

Die Mutation auf dem Nucleophosmin 1-Gen (NPM1) betrifft etwa 35% der erwachsenen AML-Patienten und ist somit die häufigste molekulare Aberration der AML (Falini et al., 2005). Besonders häufig sind Patienten mit normalem Karyotyp betroffen, hier beträgt die Häufigkeit bis zu 50-60% (Falini et al., 2005, Döhner et al., 2005, Schnittger et al., 2005). Es sind bisher mehr als 50 verschiedene Mutationen im Nucleophosmin 1-Gen identifiziert worden, wobei fast alle eine Insertion von vier Basenpaaren im Exon 12 an Position 956 bis 959 zeigen. Die häufigste Mutation ist die Mutation A, sie kommt in 75-80% der Fälle vor (Falini et al., 2007, Thiede et al., 2006).

Das NPM1-Gen kodiert für ein nukleoplasmatisches Shuttle-Protein mit überwiegender Lokalisation im Kern (Borer et al., 1989). Neben vielen verschiedenen Aufgaben im Zellzyklus, wird ihm unter anderem eine Beteiligung im Arf-p53-Tumorsupressor-Signalweg zugeschrieben (Borer et al., 1989, Colombo et al., 2002). Von großer Bedeutung ist die prognostische Aussagekraft der NPM1-Mutation (siehe 1.7.3).

1.6.4.2 CEBPA-Gen-Mutation

Der Transkriptionsfaktor CEBP α (*CCAAT/enhancer binding protein alpha*) ist an der Regulation der Myelopoese beteiligt und begünstigt die Differenzierung von Vorläuferzellen zu Granulozyten (Ward et al., 2000, Radomska et al., 1998). Studien haben ergeben, dass 4,3% bis 15% der AML-Fälle eine Mutation im CEBP α -kodierenden Gen (CEBPA-Gen) aufweisen (Pabst et al., 2001, Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani et al., 2003, Fröhling et al., 2004). Sowohl die N-terminale Domäne, als auch die C-terminale Domäne des Proteins kann betroffen sein (Pabst et al., 2001). Meistens treten biallele Mutationen durch die Kombination verschiedener Mutationen auf (Lin et al., 2005). Die Ergebnisse von Versuchen mit CEBP α -*knock-out*-Mäusen ließen vermuten, dass ein Funktionsverlust des CEBP α zu einem Differenzierungsblock in myeloischen Vorläuferzellen führt und somit eine Leukämie verursachen kann (Zhang et al., 1997).

1.6.4.3 FLT3-Gen-Mutation

Das FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*)-Gen kodiert für eine Rezeptortyrosinkinase, die in der Proliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Stammzellen eine wichtige Rolle spielt (Shurin et al., 1998, Matthews et al., 1991, Rosnet et al., 1991, Ullrich and Schlessinger, 1990). Die häufigsten Mutationen im FLT3-Gen sind interne Tandemduplikationen (ITD), die im Exon 14 und 15 liegen (Nakao et al., 1996). Sie kommen bei 15-35 % der AML-Patienten vor (Meshinchi et al., 2001, Schnittger et al., 2002, Thiede et al., 2002). Bei 5-10% der AML-Patienten liegt hingegen eine Punktmutation in der Tyrosinkinasedomäne (TKD) im Exon 20 vor (Thiede et al., 2002, Yamamoto et al., 2001, Abu-Duhier et al., 2001). Die Mutationen treten häufig bei AML mit unauffälligem Karyotyp auf, können aber auch in Kombination mit zytogenetischen Aberrationen und anderen molekularen Markern vorliegen (Stirewalt and Radich, 2003). Das Vorliegen einer FLT3-Mutation ist von großer prognostischer Bedeutung

(Kiyoi et al., 1999) (siehe 1.7.3) und beeinflusst die Therapieplanung (Kiyoi et al., 1999, Stone et al., 2005).

1.6.4.4 Weitere Mutationen

Neben den oben genannten Genen können noch viele weitere Gene von molekularen Aberrationen betroffen sein, so zum Beispiel *neuroblastoma RAS viral oncogene* (NRAS), *Kirsten rat sarcoma 2 vital oncogene* (KRAS), *mixed lineage leukemia*-Gen (MLL), Wilms-Tumorsuppressor 1-Gen (WT1), *RUNT-related transcription factor 1*-Gen (RUNX1), Tumor-Protein P53 (TP53), Janus Kinase 2 (JAK2) und *KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase* (KIT). Diese Mutationen sind nicht spezifisch für die AML, sind aber für die Prognoseeinschätzung von Bedeutung (siehe 1.7.3) (Ley et al., 2013).

1.7 Prognosefaktoren

Wichtige Prognosefaktoren der AML sind das Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen (Löwenberg, 2001). Daneben haben auch klinische Parameter zur Erstdiagnose einen Einfluss auf die Prognose. Ein hoher Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert (Ferrara and Mirto, 1996), eine hohe Leukozytenzahl (Löwenberg et al., 1998) und ein Blastenanteil von über 80% im Knochenmark (Nannya et al., 2002) gehen laut Studien mit einer kürzeren Überlebenszeit einher. Nach molekularer und zytogenetischer Risikostratifizierung scheint ihre prognostische Bedeutung jedoch zu vernachlässigen zu sein (Wahlin et al., 2001, Sherif et al., 2006). Darüber hinaus zeigt die sekundäre AML im Vergleich zur de novo AML laut mehreren Studien ein schlechteres Therapieansprechen (Löwenberg et al., 1998).

1.7.1 Alter als Risikofaktor

Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich die Prognose bei AML (Sorensen et al., 1993). So lag das Fünf-Jahres-Überleben in einer Studie von Buchner et al. (2005) bei unter 60-jährigen Patienten bei etwa 40%, im Gegensatz zu 20% bei den über 60-Jährigen. Begleiterkrankungen, *multidrug resistance* und prognostisch ungünstige Karyotypen, die bei älteren Patienten statistisch häufiger auftreten als bei jüngeren, können zum schlechteren Therapieansprechen und somit zur schlechteren Prognose beitragen, scheinen aber nicht allein ursächlich dafür zu

sein (Appelbaum et al., 2006). Stattdessen steht eine mögliche Beeinflussung der Pathogenese der AML durch das Alter derzeit als Ursache zur Diskussion (Appelbaum et al., 2006).

1.7.2 Zytogenetische Risikofaktoren

Den wichtigsten unabhängigen Prognosefaktor für die AML stellt der Karyotyp der Leukämiezellen dar (Byrd et al., 2002, Grimwade et al., 1998, Schlenk et al., 2003). Anhand dieses kann die AML in prognostische Gruppen eingeteilt werden. Die *South-Western Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group* (SWOG/ECOG) etablierte eine Einteilung in drei Risikogruppen mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Karyotyp (Slovak et al., 2000) (siehe Tabelle 1). Das Vorliegen von t(8;21), inv(16) oder t(15;17) geht entsprechend der Klassifikation mit einer günstigen Prognose einher, das Vorliegen von t(6;9), inv(3) oder eines komplexen Karyotyps mit einer schlechten Prognose (Slovak et al., 2000). Ein normaler Karyotyp bedeutet laut SWOG/ECOG eine intermediäre Prognose (Slovak et al., 2000).

Risikogruppe	Karyotyp
günstig	t(8;21), inv(16), del(16), t(16;16), t(15;17)
intermediär	Normaler Karyotyp, -Y, +6, +8, del(12p)
ungünstig	-5/5q-, -7/7q-, +13, abn(17q), abn(20q), t(9;22), t(6;9), abn(11q), abn(3q), komplexe Aberrationen

Tabelle 1: Zytogenetische Risikogruppen und deren Karyotypen nach SWOG/ECOG (Slovak et al., 2000).

1.7.3 Molekulargenetische Risikofaktoren

Neben den zytogenetischen Risikofaktoren spielen jedoch vor allem bei Patienten mit normalem Karyotyp die molekulargenetischen Risikofaktoren eine wichtige Rolle und können die Risikostratifizierung modifizieren (Schlenk et al., 2008). So verschlechtert das Vorliegen einer FLT3-ITD-Mutation die Prognose der Patienten signifikant (Rombouts et al., 2000, Abu-Duhier et al., 2000, Kiyoi et al., 1999). Eine Mutation im NPM1-Gen hingegen hängt im Vergleich zum NPM1-Wildtyp bei Patienten mit normalem Karyotyp mit einer höheren Rate kompletter Remissionen (CR) und einem signifikant längeren Gesamtüberleben (OS) sowie krankheitsfreien Überleben (DFS) zusammen (Schnittger et al., 2005, Döhner et al., 2005, Thiede et al., 2006, Verhaak et al., 2005). Eine zusätzliche FLT3-ITD-Mutation, die in etwa bei

40% der NPM1-mutierten AML vorkommt, verschlechtert die Prognose (Gale et al., 2008, Schnittger et al., 2005, Schlenk et al., 2008). Dennoch bleibt diese besser als bei NPM1-negativer und FLT3-ITD-positiver AML (Gale et al., 2008, Falini et al., 2005). Ebenfalls prognostisch günstig ist das Vorliegen einer CEBPA-Mutation bei normalem Karyotyp (Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani et al., 2003, Preudhomme et al., 2002, Fröhling et al., 2004). Eine parallele FLT3-Mutation verschlechtert laut Studien jedoch auch hier die Prognose (Fröhling et al., 2004, Green et al., 2010). Das *European Leukemia Net* (ELN) etablierte eine Risikoeinteilung der AML, bei der die zytogenetischen Risikogruppen durch die molekularen Risikofaktoren ergänzt wurden (Döhner et al., 2017) (siehe Tabelle 2). Neben FLT3-, NPM1- und CEBPA-Mutation wurden hier auch Mutationen in den Genen RUNX1, ASXL1 und TP53 berücksichtigt (Döhner et al., 2017).

ELN-Risikogruppe	Aberrationen
günstig	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) oder mit FLT3-ITD-niedrig Biallelisch mutiertes CEBPA (normaler Karyotyp)
intermediär	Mutiertes NPM1 mit FLT3-ITD-hoch (normaler Karyotyp) Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) oder mit FLT3-ITD niedrig (mit oder ohne ungünstige genetische Aberrationen) t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
ungünstig	t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); KMT2A-Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); GATA2, MECOM (EVII) -5 oder del(5q); -7; -17/abnl(17p) komplexer Karyotyp (≥3 Aberrationen) monosomaler Karyotyp (eine Monosomie, assoziiert mit mindestens einer weiteren Monosomie oder einer anderen strukturellen, chromosomalen Aberration (außer CBF-AML)) Wildtyp-NPM1 mit FLT3-ITD- hoch Mutiertes RUNX1; Mutiertes ASXL1; Mutiertes TP53

Tabelle 2: ELN-Klassifikation der AML-Risikogruppen (Döhner et al., 2017).

1.8 Klassifikation der AML

1.8.1 FAB-Klassifikation

Die 1976 etablierte und 1985 revidierte FAB-Klassifikation der AML findet bis heute noch Anwendung im klinischen Alltag. Sie teilt die AML nach ihrer Morphologie in neun Subgruppen ein (Bennett et al., 1976, Bennett et al., 1985) (siehe Tabelle 3). Dabei können die jeweiligen Untergruppen durch zytomorphologische und zytochemische Untersuchungen aufgrund verschiedener Ausreifungs- und Differenzierungsgrade voneinander unterschieden werden. Die Diagnose des FAB M0- und M7-Subtyps erfordert darüber hinaus eine Immunphänotypisierung der Zellen. Zur Diagnose der AML in Abgrenzung zum MDS, muss nach FAB-Klassifikation der Anteil der Blasten an allen kernhaltigen Zellen mindestens 30% betragen und mindestens 3% der Blasten müssen positiv auf Myeloperoxidase (MPO) reagieren (Bennett et al., 1985).

Die Klassifizierung der AML in die Subgruppen nach FAB zeigt jedoch nur eine beschränkte prognostische Aussagekraft (Foon et al., 1979). Dank neuer Erkenntnisse in der Zytogenetik und Molekulargenetik, die wie in Kapitel 1.7 beschrieben, wesentlich stärker mit der Prognose korrelieren, verliert die FAB-Klassifikation zunehmend an Bedeutung und wird von der neuen Klassifikation der WHO abgelöst (Jaffe et al., 2001, Swerdlow et al., 2008, Arber et al., 2016).

FAB-Subtyp	Beschreibung
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung
M2	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie

Tabelle 3: FAB-Klassifikation der AML (Bennett et al., 1985).

1.8.2 WHO-Klassifikation 2001

Auf Basis neuer Erkenntnisse bezüglich der Biologie der AML wurde 2001 von der WHO eine neue Klassifikation der AML veröffentlicht, bei der zum ersten Mal zytogenetische Charakteristika biologische Entitäten definierten (Jaffe et al., 2001). Sie bildeten neben morphologischen, zytochemischen, immunphänotypischen und klinischen Informationen die Basis zur Einteilung der AML in insgesamt 20 Subgruppen (Jaffe et al., 2001) (siehe Tabelle 4). Darüber hinaus kam es im Rahmen der neuen Klassifikation auch zu einer Neudefinierung der AML. Die Grenze des notwendigen Blastenanteils für die Diagnose wurde von 30% auf 20% herabgesetzt (Jaffe et al., 2001). Somit entfiel die Kategorie „Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation zur Leukämie (RAEB-T)“, welche vorher zu den Myelodysplasien zählte (Bennett et al., 1982). Diese Änderung wurde vorgenommen, da sich die Unterscheidung zwischen AML und RAEB-T in der Vergangenheit als biologisch und prognostisch nicht sinnvoll herausgestellt hatte (Haferlach T. and Schoch, 2002).

WHO-Gruppe	Definition
AML mit spezifischen zytogenetischen Translokationen	<ul style="list-style-type: none"> - AML mit Translokation t(8;21)(q22;q22), CBFA2T1/RUNX - Akute Promyelozytenleukämie (AML mit t(15;17)(q22;q11-12) , PML/RAR-α und Varianten) - AML mit abnormen Eosinophilen im Knochenmark (inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22), CBF- β/MYH 11X) - AML mit 11q23(MLL)-Abnormitäten
AML mit multilineärer Dysplasie	<ul style="list-style-type: none"> - mit vorangegangenem myelodysplastischen Syndrom - ohne vorangegangenes myelodysplastisches Syndrom
AML und myelodysplastische Syndrome, therapie-assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> - assoziiert mit alkylierenden Substanzen - assoziiert mit Epipodophyllotoxin - andere
Nicht anders klassifizierte AML (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> - M0 AML mit minimaler Differenzierung - M1 AML ohne Ausreifung - M2 AML mit Ausreifung - M4 Akute myelomonozytäre Leukämie - M5 Akute monozytäre Leukämie - M6 Akute Erythroleukämie - M7 Akute megakaryozytäre Leukämie - Akute Basophilenleukämie - Akute Panmyelose mit Myelofibrose - Myelosarkom/Chlorom

Tabelle 4: WHO-Klassifikation der AML von 2001 (Jaffe et al., 2001).

Die WHO-Klassifikation von 2001 stellte einen hierarchischen Aufbau zur Einteilung in die AML-Subgruppen dar. Auf der ersten Stufe wurde eine Gruppe aus vier biologischen Entitäten mit definierten zytogenetischen Aberrationen zusammengefasst. Hierzu zählten $t(8;21)(q22;q22)$, die akute Promyelozytenleukämie mit $t(15;17)(q22;q11-12)$, $inv(16)(p13q22)$ oder $t(16;16)(p13;q22)$ sowie 11q23-MLL-Anomalien und deren Fusionsgene CBFA2T1/RUNX, PML/RAR- α , CBF- β /MYH 11X (Jaffe et al., 2001). Das Vorhandensein von $t(8;21)$, $t(15;17)$ oder $inv(16)$ wurde darüber hinaus unabhängig vom Blastenanteil im Knochenmark oder peripheren Blut als hinreichendes Diagnosekriterium für eine AML definiert (Jaffe et al., 2001). Auf der zweiten Stufe wurde eine Subgruppe definiert, die sich morphologisch durch multilineäre Dysplasien kennzeichnet. Es wurde weiterhin differenziert, ob der Erkrankung ein myelodysplastisches oder myeloproliferatives Syndrom vorausgegangen war (Jaffe et al., 2001). Auf der dritten Stufe wurde die Gruppe der AML oder MDS mit vorangegangener Strahlen-/ oder Chemotherapie zusammengefasst (Jaffe et al., 2001). Zusätzlich kam es zu einer Unterteilung dieser Gruppen je nach Art der vorangegangenen Therapie (Alkylantien, Epipodophyllotoxin oder andere Auslöser), da von einer unterschiedlichen Auswirkung auf die klinischen und biologischen Eigenschaften ausgegangen wurde (Haferlach T. and Schoch, 2002). Auf der letzten Stufe fand sich schließlich für alle AML, die nicht nach den vorherigen Hierarchiestufen eingeteilt werden konnten (Nicht anders klassifizierte AML; NOS = *not other specified*), die Einteilung in die Subgruppen nach der FAB-Klassifikation wieder (Jaffe et al., 2001). Es wurden außerdem folgende neue Entitäten hinzugefügt: die akute Basophilenleukämie, die akute Panmyelose mit Myelofibrose und das Myelosarkom/ Chlorom.

1.8.3 WHO-Klassifikation 2008

Neue Ergebnisse experimenteller und klinischer Studien, die seit 2001 veröffentlicht wurden, führten 2008 zur Überarbeitung der bisherigen WHO-Klassifikation (Swerdlow et al., 2008) (siehe Tabelle 6). Es wurden bestehende Kriterien überarbeitet und neue Kriterien zur Einordnung in die Subgruppen hinzugefügt. Unter anderem wurden drei neue genetische Entitäten in die Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen aufgenommen, definiert durch die Aberrationen $t(6;9)(p23;q34)$, $inv(3)(q21q26.2)$ bzw. $t(3;3)(q21;q26.2)$ und $t(1;22)(p13;q13)$ mit den Fusionsgenen DEK-NUP214, RPN1-EV11 und RBM15-MKL1. Darüber hinaus wurden zwei provisorische Entitäten in diese Gruppe eingeführt, die sich durch die molekularen Mutationen im NPM1- und CEBPA-Gen auszeichnen (Swerdlow et al., 2008). Die Mutation im FLT3-ITD-Gen wurde in der Klassifikation nicht als eigene Entität

berücksichtigt, da diese oft mit anderen definierten genetischen Aberrationen einhergeht (Vardiman et al., 2009). Aufgrund ihrer prognostischen Aussagekraft wurde jedoch von der WHO empfohlen, vor allem bei der AML mit normalem Karyotyp eine FLT3-Mutationsanalyse durchzuführen (Swerdlow et al., 2008).

Die zweite Gruppe wurde umbenannt in „AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen“ und umfasste neben den bekannten Kriterien der AML nach vorangegangenem MDS oder MDS/MPN-Erkrankung (hier im Folgenden als „AML nach MDS“ bezeichnet) sowie der AML mit multilineärer Dysplasie nun auch AML mit MDS-assoziierten zytogenetischen Veränderungen. Die Aberrationen, die diese Subgruppe definieren sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Bei der dritten Gruppe, der therapieassoziierten myeloischen Neoplasien (hier „therapiebedingte AML“ = t-AML) wurde die weitere Unterteilung je nach Art der vorausgegangenen Therapie aufgehoben. Ursache hierfür war, dass viele Patienten eine Kombination mehrerer verschiedener Substanzen oder zusätzlich eine Radiotherapie erhielten und somit keine eindeutige Zuordnung zwischen Substanz und Prognose möglich war (Vardiman et al., 2009). Die Einordnung der übrigen Patienten in die Gruppe der nicht anders klassifizierten AML (NOS) analog zur FAB-Klassifikation blieb weiterhin bestehen. Patienten mit myeloiden Proliferationen bei Down-Syndrom wurden jedoch aus dieser Gruppe ausgeschlossen und bildeten eine eigenständige Gruppe, die die transiente abnorme Myelopoese sowie myeloische Leukämie beim Down-Syndrom umfasst. Auch das myeloide Sarkom und die Neoplasie mit blastären plasmazytoiden dendritischen Zellen wurden in der neuen WHO-Klassifikation von 2008 separat definiert. Zudem fand sich in der Gruppe der akuten Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit die akute undifferenzierte Leukämie (im Folgenden auch als „*acute undifferentiated leukemia*“ bezeichnet), die akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (im Folgenden auch als „*mixed phenotype acute leukemia*“ bezeichnet) mit ihren verschiedenen Subgruppen und die *natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia* als provisorische Entität, die in dieser Arbeit der Vollständigkeit halber mit aufgeführt werden (Swerdlow et al., 2008).

WHO-Gruppe	Definition
AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> - AML mit Translokation t(8;21)(q22;q22), RUNX1/RUNX1T1 - AML mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22), CBFb/MYH11(Vardiman et al., 2009) - Akute Promyelozytenleukämie: AML mit t(15;17)(q22;q11-12), PML/RAR-α - AML mit t(9;11)(p22;q23), MLLT3-MLL oder anderen 11q23(MLL)-Abnormalitäten - AML mit t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP124 - AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2), RPN1-EVII - AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13), RBM15-MLK1
AML mit Myelodysplasie- verwandten Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - AML nach MDS oder MDS/MPN - MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen - Multilineäre Dysplasie
Therapiebedingte AML	
Nicht anders klassifizierte AML (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> - M0 AML mit minimaler Differenzierung - M1 AML ohne Ausreifung - M2 AML mit Ausreifung - M4 Akute myelomonozytäre Leukämie - M5 Akute monozytäre Leukämie - M6 Akute Erythroleukämie - M7 Akute megakaryozytäre Leukämie - Akute Basophilenleukämie - Akute Panmyelose mit Myelofibrose
Myeloides Sarkom	
Myeloide Proliferation bei Down-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> - Transiente abnorme Myelopoese - Myeloische Leukämie beim Down-Syndrom
Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Akute undifferenzierte Leukämie - Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 - Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(v;11q23); MLL <i>rearranged</i> - Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B-myeloid, NOS - Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T-myeloid, NOS - Provisorische Entität: <i>natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</i>

Tabelle 6: WHO-Klassifikation der AML von 2008 (Swerdlow et al., 2008).

Zytogenetische Aberrationen	Definition
Komplexer Karyotyp	>= 3 unabhängige Aberrationen, die nicht in der Subgruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen vorkommen
Unbalancierte Aberrationen	-7/del(7q) -5/del(5q) i(17q)/t(17p) -13/del(13q) del(11q) del(12p)/t(12p) del(9q) idic(X)(q13)
Balancierte Aberrationen	t(11;16)(q23;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.1) t(2;11)(p21;q23) t(5;12)(q33;p12) t(5;7)(q33q11.2) t(5;17)(q33;p13) t(5;10)(q33;q21) t(3;5)(q25;q34)

Tabelle 7: Zytogenetische Aberrationen, die eine AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen definieren* (Swerdlow et al., 2008).

*Bei Blastenanteil \geq 20% im peripheren Blut oder Knochenmark, keiner vorherigen Chemo- oder Strahlentherapie und keinen Aberrationen, die in der Subgruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen vorkommen.

1.9 Therapie

Die Therapie der AML sollte wenn möglich im Rahmen klinischer Studien erfolgen (Schlenk, 2014). Die AML-Therapie kann in zwei Phasen aufgeteilt werden: die Induktionstherapie, mit der die Tumorlast gesenkt werden und eine komplette Remission erreicht werden soll, und die Postremissionstherapie mit dem Ziel, das Auftreten eines Rezidivs zu verhindern. In der Regel erfolgt die Therapie in Abhängigkeit vom Alter und Risikoprofil der Patienten. Bei Patienten unter 60 Jahren wird standardmäßig eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit einem Anthrazyklin durchgeführt („3+7“-Schema) (Döhner et al., 2010). Hierdurch werden CR-Raten von 65% bis 75% erreicht (Döhner et al., 2010). Die anschließende Postremissionstherapie kann entweder als Chemotherapie mit *high dose* Cytarabin (HDAC) oder als allogene Stammzelltransplantation erfolgen. Entscheidend hierfür ist vor allem das zytogenetische und molekulargenetische Risikoprofil. Junge Patienten mit günstigem Risikoprofil profitieren am meisten von einer HDAC-Therapie (Döhner et al., 2010). Patienten, die eine Hochrisikokonstellation aufweisen, sollten nach Induktionstherapie statt einer Chemo-Konsolidierung eine allogene Stammzelltransplantation erhalten (Döhner et al., 2010). Bei

intermediären Risikoprofil ist ebenfalls eine Stammzelltransplantation in Betracht zu ziehen (Döhner et al., 2010, Cornelissen et al., 2007, Döhner et al., 2017).

Bei Patienten, die über 60 Jahre alt sind, muss das therapeutische Vorgehen sorgfältig abgewogen werden (Döhner et al., 2010). Prinzipiell können ältere Patienten, die sich in gutem Allgemeinzustand befinden ebenfalls von einer intensivierten Therapie profitieren (Vey et al., 2004). Mit einer Standard-Induktionstherapie können bei über 60-Jährigen CR-Raten von 40% bis 60% erreicht werden (Döhner et al., 2010). Liegen jedoch signifikante Komorbiditäten vor, ist in diesen Fällen das Therapieziel in der Regel nicht die Heilung, sondern die Lebensverlängerung bei bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität. Therapiemöglichkeiten stellen in diesem Fall neben einer *Best Supportive Care* (BSC) die zytoreduktive Therapie mit Hydroxyurea und eine Therapie mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) oder hypomethylierenden Substanzen (HMS) (5-Azacitidin und Decitabin) dar (Döhner et al., 2017).

Eine Sonderrolle bezüglich der Therapie nimmt die akute Promyelozytenleukämie (APL) ein. Mittels *All-trans*-Retinsäure (ATRA) kann der Differenzierungsblock in den malignen Zellen aufgehoben und eine Ausdifferenzierung in neutrophile Granulozyten induziert werden (Breitman et al., 1981, Chomienne et al., 1990). In Kombination mit Anthrazyklinen oder Arsentrioxid (ATO) können somit Langzeitremissionsraten von über 80% erreicht werden (Fenaux et al., 1993, Mandelli et al., 1997, Sanz et al., 1999, Tallman et al., 1997, Sanz and Lo-Coco, 2011, Lo-Coco et al., 2013, Lengfelder et al., 2009). Weitere neue Substanzen, die eine zielgerichtete Therapie ermöglichen, befinden sich derzeit in Entwicklung und werden in Therapiestudien überprüft. So konnte in einer Phase-III-Studie gezeigt werden, dass die Therapie mit dem Multikinase-Inhibitor PKC412 bei FLT3-mutierter AML einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie erzielt (Stone et al., 2017).

1.10 Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit sollen anhand von 476 AML-Patienten, die zwischen 2008 und 2014 am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) diagnostiziert und/ oder therapiert wurden, folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie gut ist die WHO-Klassifikation der AML von 2008 im Klinikalltag anwendbar bzw. wie konsequent wurde diese am UKD angewendet?
- Wie stellt sich die Verteilung der AML-Patienten auf die verschiedenen AML-Gruppen nach WHO-Klassifikation dar?
- Unterscheiden sich die WHO-Subgruppen bezüglich klinischer Parameter und Krankheitsverlauf?
- Sind die WHO-Gruppen von prognostischer Aussagekraft?

2 Patienten und Methoden

2.1 Zusammenstellung des Patientenkollektivs

Alle Patienten, bei denen von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2014 in der Universitätsklinik Düsseldorf eine AML diagnostiziert wurde, wurden in das Patientenkollektiv aufgenommen. Ebenso in die Auswertung miteinbezogen wurden Patienten, die auswärts diagnostiziert worden waren und nur zur Therapie im UKD vorstellig wurden sowie Patienten, von denen nur Material zur Diagnosesicherung in die Universitätsklinik geschickt wurde. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der gesammelten zytologischen Befunde im Archiv des zytologischen Labors auf Grundlage der Diagnosekriterien der WHO-Klassifikation von 2008 für AML (Swerdlow et al., 2008). Insgesamt umfasste das Kollektiv 476 Patienten.

Ein positives Ethikvotum für die Analyse der Patientendaten und die Nachbeobachtung liegt vor (Aktenzeichen 3541, 3973 und 3768).

2.2 Methoden der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels der Klinikdatenbank Medico, sowie der Patientenakten im Zentral- und Ambulanzarchiv. Von Patienten, die Teil des Ulmer Bioregisters sind, wurden vorliegende Informationen aus den jeweiligen Studiendokumentationen entnommen. Ergänzende Informationen über zytogenetische Untersuchungen wurden von Frau Hildebrandt vom Institut für Humangenetik (Direktorin: Frau Prof. Dr. Wieczorek) bereitgestellt, die Ergebnisse der Histologie stammen vom Institut für Pathologie (Direktorin: Frau Prof. Dr. Esposito). Darüber hinaus leistete das Studienregister der Universitätsklinik Ulm mit der Übermittlung der Ergebnisse der dort durchgeführten molekularbiologischen Untersuchungen Unterstützung.

2.3 Erhobene Daten

Insgesamt wurden demographische und anamnestische Daten sowie relevante Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zur Therapie erfasst. Bei Patienten, die erst zur Therapie ans UKD überwiesen wurden, fehlten zum Teil Daten zur Erstdiagnose und bei Patienten, deren Material eingeschickt wurde und die nicht persönlich im UKD vorstellig wurden, fehlten häufig Informationen über die Therapie und den weiteren Krankheitsverlauf.

An demographischen Patientendaten wurden Geburtsdatum und Geschlecht der Patienten erfasst. Um eine Klassifizierung nach WHO zu ermöglichen, wurde darüber hinaus der Vorlauf einer MDS- und MDS/MPN-Erkrankung sowie eine vorrangegangene Chemo- bzw. Strahlentherapie abgefragt.

2.3.1 Daten zur Erstdiagnose

Die erhobenen Daten zur Erstdiagnose umfassten das Erstdiagnosedatum sowie die Ergebnisse der durchgeführten initialen Diagnostik, darunter der prozentuale Blastenanteil in der Knochenmarkszytologie, Knochenmarkshistologie und Knochenmarksimmunzytologie sowie der prozentuale Blastenanteil in der Zytologie und Immunzytologie aus dem peripheren Blut. In diesem Zusammenhang wurde auch die zytomorphologische Einordnung nach der FAB-Klassifikation dokumentiert (Bennett et al., 1985). Ebenso wurde erhoben, ob die für die Klassifizierung nach WHO wichtigen Untersuchungen wie die Zytogenetik und die Mutationsanalysen von NPM1 und CEBPA durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der FLT3-Mutationsanalyse wurden der Vollständigkeit halber ebenfalls erfasst, da von Swerdlow et al. empfohlen wurde, diese vor allem bei AML mit normalem Karyotyp zu bestimmen, auch wenn diese in der WHO-Klassifikation von 2008 keine eigene Entität darstellen (2008).

Weitere Daten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben wurden, waren routinemäßig ermittelte Laborwerte, darunter der Hämoglobinwert, die absolute Thrombozyten- und Leukozytenzahl und der LDH-Wert. Des Weiteren wurde das Vorhandensein von extramedullären Manifestationen, Infektzeichen und Fieber bei Erstdiagnose erfasst.

2.3.2 Daten zur Therapie

Alle durchgeführten Therapiezyklen wurden mit dem Datum des Therapiebeginns dokumentiert. Zur weiteren Analyse wurden die Patienten je nach maximaler Therapieintensität in fünf Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 8).

Das Ansprechen auf die Therapien wurde anhand der im Verlauf durchgeführten Knochenmarksbefunde in Anlehnung an die Kriterien der *International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia* bewertet (Cheson et al., 2003).

Maximale Therapieintensität	Erklärung
0	Keine Therapie
1	<i>Best supportive care</i> (Hydroxyurea, <i>low dose</i> Cytarabin)
2	Hypomethylierende Substanzen (Decitabine, Azacitidine)
3	Induktionstherapie, ggf. Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie
4	Allogene Stammzelltransplantation

Tabelle 8: Einteilung in Gruppen mit verschiedenen maximalen Therapieintensitäten.

Es wurde zwischen kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR), *no response* (NR) und Frühodesfall (ED) unterschieden und aufgetretene Rezidive und deren Zeitpunkte wurden vermerkt (siehe Tabelle 9).

Da der Nutzen der Bewertung der molekularen Remission, mit Ausnahme der APL (Diverio et al., 1998, Jurcic et al., 2001), noch kontrovers diskutiert wird (Cheson et al., 2003), und in vielen Fällen nicht nach jedem Zyklus eine Mutationsanalyse durchgeführt wurde, erfolgte die Beurteilung der Remission ausschließlich auf zytologischer und immunzytologischer Basis. Molekulare Rezidive wurden jedoch als Rezidiv gewertet.

Remissionsstatus	Definition
Komplette Remission (CR)	< 5% Blasten im KM; keine Blasten im pB; kein extramedullärer Befall
Partielle Remission (PR)	5-25% Blasten im KM; Reduktion der Blasten im KM, um mind. 50% im Vergleich zum Ausgangswert; kein extramedullärer Befall
Kein Ansprechen/ <i>no response</i> (NR)	kein Erreichen von CR oder PR
Frühodesfall (ED)	Tod während der Chemotherapie oder bis zu 7 Tage nach Abschluss derselben, oder Tod bevor eine Evaluation im KM durchgeführt werden konnte
Rezidiv	Wiederauftreten der AML nach CR mit Blasten im pB oder mehr als 5% Blasten im KM ohne andere Ursache, neu aufgetretene extramedulläre Manifestation oder erneutes Auftreten eines molekularen Markers nach ursprünglicher molekularer Remission

Tabelle 9: Definition der Remissionskriterien. In Anlehnung an die Kriterien der *International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia* (Cheson et al., 2003).

2.3.3 *Follow Up*-Daten

Im Rahmen des *Follow Ups* wurde am Ende der Datenerhebung bei allen Patienten überprüft, ob sie zu dem untersuchten Zeitpunkt noch lebten oder verstorben waren. Falls keine aktuellen Informationen im Medico oder in den physischen Akten hinterlegt waren, wurden die Informationen mittels telefonischer Nachfrage bei den Hausärzten und schriftlicher Anfrage bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt. Letztes Datum des *Follow ups* war der 20.02.2017.

2.4 Einordnung nach WHO- Klassifikation

Bei allen Patienten wurde überprüft, ob anhand der vorhandenen Daten zu Erstdiagnose eine Klassifizierung der AML nach WHO 2008 möglich war. Wenn dies z.B. aufgrund fehlender Informationen zur Zytogenetik oder zu den molekularen Marker nicht möglich war, wurden sie als „nicht klassifizierbar“ eingestuft und nicht in die weitere Analyse bezüglich der WHO-Gruppen miteinbezogen. Eine CEBPA-Mutationsanalyse wurde aufgrund der seltenen Durchführung (36,1% der Patienten) in dieser Arbeit nicht als notwendiges Kriterium für die Klassifizierung betrachtet.

Patienten, die nach WHO 2008 klassifiziert werden konnten, wurden den in Kapitel 1.8.3 genannten Gruppen zugeordnet. Zur Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen zählten die AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16) (p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11, t(9;11) (p21;q23); MLLT3-MLL, t(15;17)(q24;q21); PML-RAR α , t(6;9)(p22;q34); DEK-NUP214, inv(3) (q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1, t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 und die provisorischen Entitäten AML mit mutiertem NPM1 und AML mit mutiertem CEBPA. Alle Patienten, die diese Veränderungen aufwiesen, wurden dieser Gruppe zugeordnet. Die einzige Ausnahme bildeten Patienten, die eine vorherige Chemo-/oder Strahlentherapie erhalten hatten und daher der Gruppe der therapiebedingten AML zugeordnet wurden. Die Einordnung in die Gruppe der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen, erfolgte entsprechend Swerdlow et al. (2008) bei Patienten mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (siehe Tabelle 7), Patienten mit vorheriger MDS- oder MDS/MPN-Erkrankung und Patienten mit multilineärer Dysplasie bei gleichzeitiger Abwesenheit der oben genannten rekurrenten genetischen Aberrationen. Patienten mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen wurden dieser Gruppe auch unabhängig vom NPM1-/CEBPA-Mutationsstatus zugeordnet. Alle Patienten, die keines der soeben genannten Kriterien aufwiesen, wurden der Gruppe der nicht anders klassifizierten AML zugeordnet und entsprechend ihrer FAB-Typen subklassifiziert.

2.5 Einordnung nach zytogenetischem Risiko

Die Einteilung der AML nach zytogenetischem Risiko erfolgte in Anlehnung an die Risikostratifizierung nach SWOG/ECOG (Slovak et al., 2000) (siehe Tabelle 1). Zum Vergleich der Prognose der WHO-Gruppen wurde die ELN-Klassifikation verwendet, in der auch die molekulargenetischen Mutationen miteinbezogen wurden (Döhner et al., 2017) (siehe Tabelle 2). Das Vorhandensein einer FLT3-Mutation wurde nicht berücksichtigt, da diese nicht Bestandteil der WHO-Klassifikation von 2008 ist.

2.6 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Computerprogramm IBM SPSS Statistics Version 24.0 verwendet (IBM, 2016). Häufigkeiten von kategorialen Variablen wurden mittels Pearson Chi-Quadrat-Tests miteinander verglichen (Chernoff and Lehmann, 1954). Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen erfolgten mit Hilfe des non-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests (Mann and Whitney, 1947) und Mittelwertvergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen mit Hilfe des non-parametrischen Kruskal-Wallis-H-Tests (Kruskal and Wallis, 1952).

Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan et al., 1958) bestimmt und graphisch dargestellt. Die Signifikanz wurde anschließend mittels des Log-Rank-Tests überprüft (Peto et al., 1976, Peto et al., 1977). Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Erstdiagnosedatum und dem Todesdatum. Den Endpunkt stellte das Eintreten des Todes dar. Patienten, deren Überlebensstatus unbekannt war, wurden in der Analyse zensiert. Das rezidivfreie Überleben umfasste die Zeitspanne zwischen Erstdiagnosedatum und Datum des ersten aufgetretenen Rezidivs. Den Endpunkt der Analyse stellte das Auftreten eines Rezidivs dar. Patienten, bei denen keine Informationen über ein Rezidiv vorlagen, wurden zensiert.

Für die multivariate Analyse wurde die Proportional-Hazards-Regression nach Cox verwendet (Cox, 1972). Die Selektion der signifikanten Variablen erfolgte mit der Einschluss-Methode. Bei allen hier genannten Analysen wurde gegen ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika, durchgeführten Diagnostik und Therapie

Tabelle 10 stellt Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose sowie die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose einer AML pro Jahr im Zeitraum von 2008 bis 2014 dar. Das mediane Erkrankungsalter der Patienten lag bei 65 Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 19 Jahre alt, der älteste Patient 93 Jahre. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung zeigte sich eine leichte Mehrheit männlicher Patienten (53,6%). Die Anzahl der diagnostizierten AML war im untersuchten Zeitraum von 2008 bis 2014 etwa konstant.

Epidemiologische Parameter	Kennzahlen
Alter	<i>Median (Range)</i> 65,1 (19-93)
Geschlecht	<i>Anzahl (%)</i>
Männlich	255 (53,6)
Weiblich	221 (46,4)
Erstdiagnosejahr	<i>Anzahl (%)</i>
2008	50 (10,5)
2009	74 (15,5)
2010	56 (11,8)
2011	75 (15,8)
2012	74 (15,5)
2013	74 (15,5)
2014	73 (15,3)

Tabelle 10: Epidemiologische Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (N = 476).

Laborchemisch zeigten sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei den meisten Patienten eine Anämie und eine Thrombopenie (Hb im Median 9,1 mg/dl, Thrombozyten im Median 47 x 1000/ μ l) (siehe Tabelle 11). Der Median der Leukozytenwerte lag knapp über dem Normwert (11,9 x 1000/ μ l). Einige Patienten wiesen jedoch eine ausgeprägte Leukopenie (min. 0,3 Leukozyten x 1000/ μ l) oder Hyperleukozytose (max. 561 Leukozyten x 1000/ μ l) auf. Der LDH-Wert war im Median auf 386 U/l erhöht. Der prozentuale mediane Blastenanteil im Knochenmark lag zytologisch bei 58,8%, immunzytologisch bei 45,0% und histologisch bei 50,0%. Im peripheren Blut wurden im Median 33,0% Blasten mittels Zytologie und 50,0% Blasten mittels Immunzytologie nachgewiesen.

Laborparameter	Median (Range)	Gesamtzahl N*
Hämoglobin <i>g/dl</i>	9,1 (4,3 – 16,3)	412
Leukozyten <i>x 1000/μl</i>	11,9 (0,3 – 561)	414
Thrombozyten <i>x 1000/μl</i>	47,0 (5 – 1072)	411
LDH <i>U/l</i>	386 (106 – 5623)	403
Blasten % (KM Zytologie)	58,5 (1 - 100)	343
Blasten % (KM Immunzytologie)	45,0 (0 – 96)	169
Blasten % (KM Histologie)	50,0 (0 – 99)	80
Blasten % (PB Zytologie)	33,0 (0 – 99)	400
Blasten % (PB Immunzytologie)	50,0 (0 – 95)	114

Tabelle 11: Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

*Unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen.

Klinisch präsentierten sich 12,6% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit Fieber und 40,2% der Patienten mit Infektzeichen (siehe Tabelle 12). Eine extramedulläre Manifestation bei Erstdiagnose konnte in 9,3% der Fälle festgestellt werden. Bei insgesamt 30,5% der Patienten war eine vorherige hämatologische Erkrankung bekannt und bei 11,2% der Patienten eine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie, während bei 63,2% der Patienten eine de novo-AML vorlag.

Klinische und anamnestische Parameter	Anzahl (%)	Gesamtzahl N*
Fieber	50,0 (12,6)	398
Infekt	160,0 (40,2)	398
Extramedulläre Manifestation	38,0 (9,3)	410
Vorheriges MDS	97,0 (21,3)	456
Vorheriges MDS/MPN	20 (4,4)	456
Vorherige MPN	22 (4,8)	456
Vorherige Chemo-/Strahlentherapie	51 (11,2)	456
De novo AML	288 (63,2)	456

Tabelle 12: Klinische und anamnestische Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

*Unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen.

Tabelle 13 fasst die durchgeführten Untersuchungen zur Diagnosesicherung der AML und zur Klassifizierung zusammen. Am häufigsten wurde die zytologische Beurteilung aus peripheren Blutaussstrichen durchgeführt (84,0%), gefolgt von der Zytologie aus Knochenmarksaussstrichen (82,4%). Ein Karyotyp lag bei insgesamt 87,4% der Patienten vor, stammte jedoch teilweise vom Diagnosezeitpunkt der vorausgehenden hämatologischen Erkrankung. Insgesamt 80,0% der Patienten erhielten bei Erstdiagnose der AML eine zytogenetische Untersuchung. Die vollständige Mutationsanalyse von FLT3-, CEBPA- und NPM1-Gen erfolgte in 36,1% der

Fälle. Am häufigsten wurden die Blasten auf eine FLT3-Mutation untersucht (58,6%). Bei 19,9% der Patienten wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt.

Im Vergleich zu Patienten mit primärer AML erhielten Patienten mit sekundärer AML zum Zeitpunkt des Progresses in die AML seltener eine Knochenmarkpunktion (72,8% bei sekundärer vs. 86,3% bei primärer AML). Nur bei 64,7% (vs. 91,3% bei primärer AML) wurde eine erneute zytogenetische Analyse durchgeführt. Auch die Durchführung der Mutationsanalysen erfolgte bei Patienten mit sekundärer AML deutlich seltener als bei Patienten mit primärer AML.

Diagnostik	Alle (n = 476) Anzahl (%)	Primäre AML (n = 320) Anzahl (%)	Sekundäre AML (n = 136) Anzahl (%)
Knochenmark			
KM-Punktion	392 (82,4)	276 (86,3)	99 (72,8)
Zytologie	369 (77,5)	262 (81,9)	90 (66,2)
Immunzytologie	169 (35,5)	126 (39,4)	38 (27,9)
Histologie	95 (19,9)	72 (22,5)	38 (27,9)
Peripheres Blut			
Zytologie	400 (84,0)	282 (88,1)	115 (84,6)
Immunzytologie	114 (23,9)	97 (30,3)	14 (10,3)
Zytogenetik			
	416 (87,4)*	292 (91,3)	123 (90,4)*
	381 (80,0)**		88 (64,7)**
Molekulargenetik			
NPM1- Mutationsanalyse	269 (56,5)	213 (66,6)	56 (41,2)
CEBPA-Mutationsanalyse	172 (36,1)	154 (48,1)	18 (13,2)
FLT3-Mutationsanalyse	279 (58,6)	218 (68,1)	61 (44,9)
Vollständige Mutationsanalyse	172 (36,1)	154 (48,1)	18 (13,2)

Tabelle 13: Durchgeführte Diagnostik bei Erstdiagnose.

*inklusive zytogenetischer Ergebnisse der vorherigen MDS/MPN oder MPN-Diagnose

**Zytogenetik zum Zeitpunkt der AML-Diagnose

Tabelle 14 stellt die Ergebnisse der durchgeführten Mutationsanalysen bei allen Patienten dar. Eine NPM1-Mutation lag in 29,7% der Fälle vor und eine Mutation im CEBPA-Gen in nur insgesamt 3,5% der Fälle. Davon waren ca. 1/3 *single mutants* und ca. 2/3 *double mutants*. 34,4% der untersuchten Personen wiesen eine Mutation im FLT3-Gen auf, überwiegend in Form einer internen Tandemduplikation (75,8%). Eine parallele FLT3-Mutation bei vorliegender NPM1-Mutation lag bei 32,5% der NPM1-mutierten AML vor.

Mutationsanalyse	Anzahl (%)
NPM1	
Analyse durchgeführt	269 (56,5)
- davon NPM1 +	80 (29,7)
-- davon NPM1+/FLT3-ITD +	26 (32,5)
CEBPA	
Analyse durchgeführt	172 (36,1)
- davon CEBPA (<i>single mutant</i>) +	2 (1,2)
- davon CEBPA (<i>double mutant</i>) +	4 (2,3)
FLT3	
Analyse durchgeführt	279 (58,6)
- davon FLT3 +	96 (34,4)
-- davon FLT3-TKD +	25 (27,5*)
-- davon FLT3-ITD +	69 (75,8*)

Tabelle 14: Ergebnisse der Mutationsanalysen (N = 476).

*n = 91, da bei einigen Patienten keine genaueren Informationen zum FLT3-Mutationstyp vorlagen.

Die Einteilung der Patienten anhand des zytogenetischen Risikos nach SWOG/ECOG (Slovak et al., 2000) (siehe Tabelle 15) ergab, dass insgesamt 13,3% zur günstigen, 62,3% zur intermediären und 24,4% zur ungünstigen Risikogruppe gehörten. Nur bezogen auf de novo AML gehörten 16,4% der Patienten zur günstigen und 19,1% zur ungünstigen Risikogruppe, während im Vergleich dazu bei therapiebedingter AML die günstige Risikogruppe 21,3% der Patienten umfasste und die ungünstige Risikogruppe 36,2%.

Zytogenetische Risikogruppe (SWOG/ECOG)	Alle Patienten (N = 414)	de novo AML (N = 262)	Therapiebedingte AML (N = 47)
günstig	55 (13,3%)	43 (16,4%)	10 (21,3%)
intermediär	258 (62,3%)	169 (64,5%)	20 (42,6%)
ungünstig	101 (24,4%)	50 (19,1%)	17 (36,2%)

Tabelle 15: Zytogenetische Risikogruppe nach SWOG/ECOG (Slovak et al., 2000) bei allen Patienten, Patienten mit de novo AML und Patienten mit therapiebedingter AML.

Mittels der in Tabelle 13 dargestellten durchgeführten Diagnostik konnten insgesamt 70,6% der Patienten nach der WHO-Empfehlung von 2008 klassifiziert werden (Swerdlow et al., 2008) (siehe Tabelle 16). Eine CEBPA-Mutationsanalyse wurde nicht als notwendig vorausgesetzt, da in diesem Fall nur 60,3% der Patienten in die weitere Analyse miteingeschlossen worden wären und die erwartete Mutationsrate vergleichsweise gering ist (in der vorliegenden Arbeit insgesamt 3,5%). Eine Klassifizierung ohne Berücksichtigung weder der CEBPA- noch der

NPM1-Mutationsanalyse hätte bei 89,1% der Patienten eine Zuordnung nach WHO-Klassifikation ermöglicht.

WHO-Klassifikation	Anzahl (%)
Nach WHO klassifizierbar (ohne CEBPA)	336 (70,6*)
Nicht nach WHO klassifizierbar	140 (29,4*)
AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen	140 (41,7)
AML mit t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)	6 (1,8)
AML mit inv(16)(p13.1;q22) oder 7(16;16)(p13.1;q22), (CBDb/MYH11)	14 (4,2)
Akute Promyelozytenleukämie: mit t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR α) und Varianten	25 (7,4)
AML mit t(9;11)(p22;23),MLLT3-MLL oder anderen 11q23(MLL)Anomalien	12 (3,6)
AML mit t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP214	2 (0,6)
AML mit inv(3)(q21;q26.2), RPN1-EVI1	5 (1,5)
AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	0 (0,0)
AML mit mutiertem NPM1	72 (21,4)
AML mit mutiertem CEBPA	4 (1,2)
AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen	95 (28,3)
AML nach MDS	32 (9,5)
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	58 (17,3)
Multilineäre Dysplasie	5 (1,5)
AML therapiebedingt	51 (15,2)
Nicht anders klassifizierte AML (NOS)	50 (14,9)
AML minimal differenziert M0	4 (1,2)
AML ohne Ausreifung M1	13 (3,9)
AML mit Ausreifung M2	12 (3,6)
AML myelomonozytär M4	5 (1,5)
AML myelomonozytär M4/ AML monoblastisch oder monozytär M5	3 (0,9)
AML monoblastisch oder monozytär M5	8 (2,4)
Akute Erythroleukämie M6	1 (0,3)
Akute Megakaryoblastenleukämie M7	0 (0,0)
Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasien	1 (0,3)
Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp	2 (0,6)
Akute undifferenzierte Leukämie	1 (0,3)

Tabelle 16: Einordnung der Patienten nach WHO-Klassifikation 2008 (Swerdlow et al., 2008)
(N = 336). * in Bezug auf alle Patienten (N = 476)

Unter den nach WHO 2008 klassifizierbaren Patienten konnten 41,7% anhand rekurrenter genetischer Aberrationen definiert werden. Die größten Untergruppen bildeten hier die AML mit NPM1-Mutation (21,4%) und die AML mit t(15;17) (7,4%). Eine AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen fand sich bei insgesamt 28,3% der Patienten, davon wiesen die meisten MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen auf (17,3%). Eine weitere große Gruppe bildeten die therapiebedingten AML mit 15,2% der Untersuchten. Die

restlichen 14,9% der Patienten konnten auch mittels vollständiger Untersuchungen nicht in eine der oberen Subgruppen zugeordnet werden und fanden sich somit, entsprechend ihrer FAB-Klassifikation, in der Gruppe der nicht anders klassifizierten AML wieder.

Tabelle 17 zeigt den Anteil der nach WHO-klassifizierten Patienten nach Jahr der Erstdiagnose. In den Jahren 2008 und 2009 wurden am wenigsten Patienten klassifiziert (52,0% bzw. 47,3%). In den darauffolgenden Jahren lag der Anteil der nach WHO- klassifizierten Patienten zwischen 69,3% und 83,9%.

Erstdiagnosejahr	Anzahl Patienten Gesamt	Anzahl nach WHO klassifiziert (%)	Anzahl nicht nach WHO klassifiziert (%)
2008	50	26 (52,0)	24 (48,0)
2009	74	35 (47,3)	39 (52,7)
2010	56	47 (83,9)	9 (16,1)
2011	75	52 (69,3)	23 (30,7)
2012	74	58 (78,4)	16 (21,6)
2013	74	62 (83,8)	12 (16,2)
2014	73	56 (76,7)	17 (23,3)

Tabelle 17: Anzahl und Anteil der Patienten mit WHO-Klassifikation nach Erstdiagnosejahr (N = 476).

In Tabelle 18 ist die Einordnung aller Patienten nach FAB-Klassifikation dargestellt. Sie wurde bei 327 Patienten durchgeführt (entspricht 68,7% aller Patienten). Die häufigste Morphologie stellten die M5 (21,1%) und M2 (19,9 %) dar.

FAB-Klassifikation	Anzahl (%)
M0	8 (2,4)
M0/M1	4 (1,2)
M1	45 (13,8)
M1/M2	19 (5,8)
M2	65 (19,9)
M3	34 (10,4)
M4	51 (15,6)
M4/M5	18 (5,5)
M5	69 (21,1)
M6	3 (0,9)
M7	1 (0,3)
RAEB-T	9 (2,8)

Tabelle 18: Einordnung der Patienten nach FAB-Klassifikation (Bennett et al., 1985) (N=327).

Tabelle 19 zeigt, dass insgesamt 92,6% der Patienten eine Therapie erhielten. Darüber hinaus stellt die Tabelle die maximalen Therapieintensitäten dar, mit denen die Patienten behandelt wurden. Etwa ein Drittel der Patienten erhielten nur *best supportive care* oder hypomethylierende Substanzen als maximale Therapie. Bei ca. einem Drittel bestand die maximale Therapie in einer Induktions-/Konsolidierungstherapie und bei etwa einem Drittel der untersuchten Personen in einer Stammzelltransplantation. Eine komplette Remission erreichten insgesamt 84,2% der Therapierten im Verlauf. Bei 6,2% der Patienten konnte kein Ansprechen evaluiert werden, da es zum Fröhrtodesfall kam.

Therapieparameter	Anzahl (%)
Therapie erhalten	415 (92,6)
Maximale Therapieintensität	
0 keine Therapie	33 (7,4)
1 BSC (Hydroxyurea, LDAC)	61 (13,6)
2 HMS (Decitabin, Azacitidin)	75 (16,7)
3 Induktion/Konsolidierung	137 (30,6)
4 Stammzelltransplantation	138 (30,8)
Therapieansprechen	
CR	230 (84,2*)
PR	7 (2,6*)
NR	19 (7,0*)
ED	17 (6,2*)

Tabelle 19: Maximale Therapie und maximales Therapieansprechen (N = 448).

*Prozentualer Anteil nur auf Patienten bezogen, die eine Induktion oder Stammzelltransplantation erhielten und für die Daten vorlagen (N = 273).

Von den Patienten, die durch die Therapie eine CR erreichten, entwickelten, wie in Tabelle 20 aufgeführt, 47,8% ein Rezidiv mit einem medianen Blastenanteil von 48,5% im peripheren Blut und 25,5% im Knochenmark. 13,6% der Patienten mit Rezidiv hatten ein molekulares Rezidiv, 5,5% der Patienten ein Rezidiv im Rahmen einer extramedullären Manifestation.

1. Rezidiv	Kennzahlen
	<i>Anzahl (%)</i>
Gesamtzahl	110 (47,8 *)
- davon molekulares Rezidiv	15 (13,6)
- davon extramedulläre Manifestation	6 (5,5)
	<i>Median (Range)</i>
Blasten % (KM)	25,5 (5,0-90,0)
Blasten % (PB)	48,5 (12,0-79,0)

Tabelle 20: Häufigkeit und Charakteristik des 1. Rezidivs (N = 110).

* Prozentualer Anteil in Bezug auf Patienten die zuvor eine CR erreicht hatten (N = 237).

Nach erfolgreichem Ansprechen auf die Rezidivtherapie kam es in 43,1% der Fälle zu einem zweiten Rezidiv mit einem medianen Blastenanteil von 60,0% im Knochenmark und 42,0% im peripheren Blut (siehe Tabelle 21). Von den Patienten, die ein zweites Rezidiv entwickelten, hatten 17,9% ein molekulares Rezidiv und 14,3% der Patienten entwickelten eine extramedulläre Manifestation.

2. Rezidiv	Kennzahlen
	<i>Anzahl (%)</i>
Gesamtzahl	28 (43,1*)
- davon molekulares Rezidiv	5 (17,9)
- davon Extramedulläre Manifestation	4 (14,3)
	<i>Median (Range)</i>
Blasten % (KM)	60,0 (5,0 – 90,0)
Blasten % (PB)	42,0 (6,0 – 73,0)

Tabelle 21: Häufigkeit und Charakteristik von 2. Rezidiv (N = 28).

* Prozentualer Anteil in Bezug auf Patienten die nach Rezidiv-Therapie eine CR erreicht hatten (N=65).

Tabelle 22 stellt eine Konkretisierung der Inhalte von Tabelle 19 dar. Hier sind nicht die maximalen Therapieintensitäten, sondern alle durchgeführten Therapiezyklen mit Häufigkeiten sowie das Ansprechen der Patienten auf die jeweiligen Therapiezyklen aufgelistet. Insgesamt bekamen 61,9% der untersuchten Personen mindestens eine Induktionstherapie, 34,6% erhielten darüber hinaus mindestens eine Konsolidierungstherapie und bei 21,8% der Patienten wurde nach Induktion bzw. Konsolidierung eine Stammzelltransplantation durchgeführt. Die höchsten CR-Raten wurden durch Konsolidierung I-III (I: 99,2%; II: 99,0%; III: 98,5%) und durch Stammzelltransplantation nach vorheriger Induktionstherapie (97,8%) erreicht. Nach Induktion I blieb ein Ansprechen oft aus (19,5%) und es kam häufig zu Fröhntodesfällen (6,9%). Induktion II zeigte im Vergleich zur Induktion I wesentlich bessere CR-Raten (II: 84,3% vs. I: 62,2%).

Von den Patienten, die ein Rezidiv bekamen, erhielten 38,0% eine erneute Chemotherapie und 44,4% eine Stammzelltransplantation. Das Ansprechen auf Chemotherapie und Stammzelltransplantation nach Rezidiv war deutlich schlechter als bei primärer Therapie. Nach dem zweiten Rezidiv erhielten nur noch jeweils 14,8% eine Chemotherapie oder Stammzelltransplantation und das Ansprechen war schlechter als nach Therapie des ersten Rezidivs.

Therapiezyklus	Therapie appliziert n (%)	Infos vorhanden n	Therapieansprechen			Früh-todesfall n (%)
			Komplette Remission n (%)	Partielle Remission n (%)	Kein Ansprechen n (%)	
Decitabine/Vidaza vor Induktion	3 (0,7)					
Decitabine/Vidaza nach Induktion	18 (4,4)					
Decitabine/Vidaza vor Stammzelltransplantation	6 (1,5)					
Decitabine/Vidaza nach Stammzelltransplantation	2 (0,5)					
Induktion I	257 (61,9)	246	153 (62,2)	28 (11,4)	48 (19,5)	17 (6,9)
Induktion II	138 (33,9)	134	113 (84,3)	5 (3,7)	13 (9,7)	3 (2,2)
Induktion III	4 (1,0)	4	3 (75,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Konsolidierung I	141 (34,6)	129	128 (99,2)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
Konsolidierung II	111 (27,3)	99	98 (99,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Konsolidierung III	73 (18,0)	66	65 (98,5)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)
Konsolidierung IV	12 (3,0)	14	9 (64,3)	0 (0,0)	4 (28,6)	1 (7,1)
Erhaltungstherapie	17 (4,2)	14	14 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stammzelltransplantation nach Induktion	89 (21,8)	88	86 (97,8)	1(1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)
Stammzelltransplantation ohne vorherige Induktion	14 (3,4)	14	13 (92,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Decitabine/Vidaza nach Rezidiv I	26 (24,1*)					
Chemo nach Rezidiv I	41 (38,0*)	39	21 (53,9)	2 (5,1)	15 (38,5)	1 (2,6)
Stammzelltransplantation nach Rezidiv I	48 (44,4*)	48	44 (89,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,2)
Decitabine/Vidaza nach Rezidiv II	10 (37,0**)					
Chemo nach Rezidiv II	4 (14,8**)	4	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
Stammzelltransplantation nach Rezidiv II	4 (14,8**)	3	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)

Tabelle 22: Therapiezyklen und Ansprechen (N = 444).

*Von Patienten, die zuvor eine Rezidiv entwickelten und von denen Daten zur anschließenden Therapie vorlagen (N = 108) ** Von Patienten, die zuvor ein zweites Rezidiv entwickelten und von denen Daten zur anschließenden Therapie vorlagen (N = 27)

In Tabelle 23 sind die maximalen Therapieintensitäten in den verschiedenen Altersklassen angegeben. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Therapieintensität je nach Altersklasse ($\chi^2 = 233,8$, $p < 0,0005$). In der Altersklasse der 18-60-Jährigen erhielten mindestens 90,0% eine Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation. Bei den 61- bis 70-Jährigen betrug der Anteil der Therapie mit Induktion oder Stammzelltransplantation nur noch zwei Drittel. Ein Drittel der Patienten im Alter zwischen 61 und 70 Jahren wurde mit *best supportive care* oder hypomethylierenden Substanzen behandelt. Während im Altersbereich bis zu 70 Jahren nahezu alle Patienten eine Therapie erhielten, wurde bei den über 70-Jährigen bei 18,0-30,0% auf eine Therapie verzichtet. Bei den 71- bis 80-Jährigen wurde am häufigsten mit

hypomethylierenden Substanzen therapiert (35,1%) und die über 80-Jährigen erhielten am häufigsten *best supportive care* (50,0%).

Analog zur Therapieintensität unterschied sich auch das Therapieansprechen in den Altersklassen signifikant voneinander ($\chi^2 = 71,6$ $p < 0,0005$) (siehe Tabelle 24). Die jüngsten Patienten (18-30 Jahre) zeigten zu 88,9% eine komplette Remission. Die höchste CR-Rate zeigten die 31-40-Jährigen mit 100,0%. Von den 41- bis 60-Jährigen erreichten über 90,0% eine komplette Remission. Bei den 61- bis 70-Jährigen lag der Anteil der Personen mit CR nur noch bei 75,3% und bei den 71- bis 80-Jährigen bei 51,9%. Die Anzahl der partiellen Remissionen und der Früh Todesfälle nahm mit zunehmendem Alter deutlich zu, am höchsten war der Anteil bei den 71- bis 80-Jährigen (22,2%) bzw. bei den über 80-Jährigen (100,0%). Kein Ansprechen auf die Therapie fand sich mit geringen Abweichungen in nahezu allen Altersklassen, am häufigsten jedoch bei den 61- bis 70-Jährigen (11,8%).

Altersklassen	Anzahl der Patienten Gesamt	Maximale Therapieintensität			
		Keine Therapie <i>n (%)</i>	<i>Best supportive care</i> <i>n (%)</i>	Hypomethylierende Substanzen <i>n (%)</i>	Induktion und Konsolidierung <i>n (%)</i>
18-30	20	0 (0,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	9 (45,0)
31-40	20	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)
41-50	64	0 (0,0)	3 (4,7)	0 (0,0)	27 (42,2)
51-60	73	1 (1,4)	3 (4,1)	3 (4,1)	28 (38,4)
61-70	136	6 (4,4)	13 (9,6)	30 (22,1)	46 (33,8)
71-80	111	20 (18,0)	33 (29,7)	39 (35,1)	18 (16,2)
> 80	20	6 (30,0)	10 (50,0)	3 (15,0)	1 (5,0)

Tabelle 23: Anzahl und Anteil von Patienten mit verschiedenen maximalen Therapieintensitäten in den Altersklassen

*Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die persönlich im UKD vorstellig wurden.

Altersklassen	Anzahl der Patienten Gesamt	Therapieansprechen			
		Komplette Remission n (%)	Partielle Remission n (%)	Kein Ansprechen n (%)	Frühtodesfall n (%)
18-30	18	16 (88,9)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)
31-40	20	20 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
41-50	61	57 (93,4)	0 (0,0)	3 (4,9)	1 (1,6)
51-60	66	60 (90,9)	1 (1,5)	4 (6,1)	1 (1,5)
61-70	93	70 (75,3)	6 (6,5)	11 (11,8)	6 (6,5)
71-80	27	14 (51,9)	6 (22,2)	1 (3,7)	6 (22,2)
> 80	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)

Tabelle 24: Anzahl und Anteil von Patienten mit verschiedenen Therapieansprechen in den Altersklassen (N = 286*).

*Es wurden nur Patienten einbezogen, die zuvor eine Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation erhalten hatten und von denen Informationen zum Therapieansprechen vorlagen.

Wie aus Tabelle 25 hervorgeht, waren die Patienten, die nach WHO klassifiziert wurden mit einem medianen Alter von 61,6 Jahren signifikant jünger, als die Patienten die nicht klassifiziert wurden und ein medianes Alter von 70,1 Jahren hatten ($Z = -6,617$ $p < 0,0005$).

WHO klassifiziert	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
Ja (n = 336)	61,6	58,6	19,3	92,9
Nein (n = 140)	70,1	68,7	29,4	88,7

Tabelle 25: Vergleich des Durchschnittalters bei WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten (N = 476).

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den WHO-Klassifizierten und Nicht-Klassifizierten bestand in der maximalen Therapieintensität, die sie erhielten ($\chi^2 = 42,1$, $p < 0,0005$) (siehe Tabelle 26). Bei den Patienten, die nicht klassifiziert wurden, wurde häufiger auf eine Therapie verzichtet als bei den Patienten mit WHO-Klassifikation (11,5% bei Nicht-Klassifizierten vs 6,0% bei Klassifizierten). 31,0% der Nicht-Klassifizierten wurden lediglich mit *best supportive care* therapiert, während diese bei nur 8,8% der WHO-Klassifizierten die maximale Therapieintensität darstellte. Eine Induktions-/Konsolidierungstherapie oder

Stammzelltransplantation wurde nur bei 42,5% der Patienten ohne Klassifizierung durchgeführt, während der Anteil bei den übrigen Patienten bei 67,6% lag.

Nach WHO klassifiziert	Maximale Therapieintensität				
	Keine Therapie	<i>Best supportive care</i>	Hypomethylierende Substanzen	Induktion, Konsolidierung	Stammzelltransplantation
Nein (n = 113)	13 (11,5)	35 (31,0)	17 (15,0)	27 (23,9)	21 (18,6)
Ja (n = 331)	20 (6,0)	29 (8,8)	58 (17,5)	107 (32,3)	117 (35,3)
Alle (n = 444)	33 (7,4)	64 (14,4)	75 (16,9)	134 (30,2)	138 (31,1)

Tabelle 26: Vergleich der maximalen Therapieintensität bei WHO-Klassifizierten, Nicht-Klassifizierten und bei allen Patienten.

In Tabelle 30 werden epidemiologische, klinische, anamnestische und therapiebezogene Parameter der einzelnen WHO-Gruppen verglichen. Im Folgenden wird nur auf die Parameter eingegangen, die eine signifikant unterschiedliche Ausprägung in den verschiedenen WHO-Gruppen zeigen. Es wurden nur Gruppen mit mehr als drei Personen berücksichtigt. Unter anderem unterschieden sich die WHO-Subtypen signifikant bezüglich der Geschlechterverteilung ($p = 0,014$). Bei der AML nach MDS, der AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen, der AML M4 und der AML mit $inv(16)$ waren die männlichen Patienten deutlich in der Mehrzahl. Bei $inv(3)$, M1 und M2 hingegen machten die Frauen den größeren Anteil aus. Auch das mediane Alter unterschied sich bei den Gruppen signifikant ($p < 0,0005$). Beim paarweisen Vergleich der Gruppen durch Mann-Whitney-U-Tests konnte festgestellt werden, dass die Patienten der AML nach MDS, der AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen, der AML mit multilineärer Dysplasie und der therapiebedingten AML mit einem medianen Erkrankungsalter von 66 bis 68 Jahren im Vergleich zu den Patienten der anderen WHO-Subgruppen signifikant älter waren. Die Patienten mit CEBPA-positiver AML waren mit einem medianen Alter von 38 Jahren hingegen signifikant jünger als die Patienten in den anderen Gruppen.

Während es bei dem prozentualen Blastenanteil im peripheren Blut keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab ($p = 0,333$), unterschied sich dieser im Knochenmark signifikant ($p < 0,0005$). Die Gruppen mit dem höchstem Blastenanteil waren die AML mit $t(8;21)$, $t(9;11)$ und $t(15;17)$ mit einem medianen Blastenanteil von 86, 82 bzw. 81%. Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich in dem unterschiedlichen prozentualen Anteil an

Patienten mit vorausgegangener MDS-Erkrankung ($p < 0,0005$). Diese waren neben den 78,1% bei den Patienten mit AML nach MDS bzw. MDS/MPN, bei 40% der AML mit $inv(3)$ vertreten und machten einen Anteil von 33,3 % bzw. 31,4 % bei den Patienten mit $t(9;11)$ bzw. therapiebedingter AML aus. Die Häufigkeit vorausgegangener MDS/MPN-Erkrankungen zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) mit einem höchsten Anteil von 21,9% bei der Gruppe der AML nach MDS. Der Anteil der sekundären AML in den Gruppen verteilte sich ähnlich ($p < 0,0005$). Eine primäre AML lag zu 100,0% bei AML mit CEBPA-Mutation, $inv(16)$, $t(15;17)$, AML M0, M1 und M4 vor. Die Häufigkeit vorausgegangener MPN-Erkrankungen unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p = 0,135$). Eine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie fand sich nur in der Gruppe der therapiebedingten AML ($p < 0,0005$).

Auch der Median der Leukozytenwerte bei Erstdiagnose unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,0005$). Besonders hohe Leukozytenwerte lagen bei der AML mit CEBPA vor ($97,4 \times 1000/\mu\text{l}$ im Median). Eine besonders niedrige mediane Leukozytenanzahl zeigten die AML M0, AML mit $t(15;17)$, und AML M2 ($1,1; 2,6$ und $3,2 \times 1000/\mu\text{l}$ im Median). Die Thrombozytenanzahl unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,003$), mit einer besonders ausgeprägten Thrombopenie bei der AML mit $t(15;17)$ und der AML nach MDS ($33,5$ bzw. $35,0 \times 1000/\mu\text{l}$ im Median). Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen zeigte hinsichtlich des LDH-Werts ($p = 0,019$). Ein besonders hoher medianer LDH-Wert von 900 U/l lag bei der AML M4/5 vor.

Im Gegensatz zum Vorliegen von Fieber und Infekt unterschied sich die Häufigkeit des Vorhandenseins einer extramedullären Manifestation über die Gruppen hinweg signifikant ($p = 0,015$). Besonders häufig kam diese mit einem prozentualen Anteil von 40,0% bei AML M4 und mit 25,7% bei NPM1-mutierter AML vor. Der prozentuale Anteil der therapierten Personen sowie Remissionserfolg und Rezidive unterschieden sich zwischen den WHO-Subgruppen nicht signifikant.

Parameter	Kennwerte	WHO-Gruppe		
		t (8;21)	inv (16)	t (15;17)
Patientenanzahl	<i>n (%)</i>	6	14	25
Geschlecht	<i>n (%)</i>	♂ 2 (33,3)	♂ 10 (71,4)	♂ 14 (56,0)
	<i>n (%)</i>	♀ 4 (66,7)	♀ 4 (28,6)	♀ 11 (44,0)
Alter	<i>Median (Range)</i>	60,5 (42-67)	50 (22-69)	56 (20-83)
Blasten KM %	<i>Median (Range)</i>	86 (65-87)	46 (22-90)	82 (18 – 100)
Blasten PB %	<i>Median (Range)</i>	60 (30-65)	27 (0-98)	36 (0 – 98)
Aus MDS	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aus MDS/MPN	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aus MPN	<i>n (%)</i>	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorherige Therapie	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre AML	<i>n (%)</i>	5 (83,3)	14 (100,0)	24 (100,0)
Sekundäre AML	<i>n (%)</i>	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hb g/dl	<i>Median (Range)</i>	7,6 (7 – 9,3)	9,3 (5,5-11,4)	9,1 (4,7 – 11,5)
Lk x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	11,4 (5,2-67,0)	37,0 (1,1-204,0)	2,6 (3,0 – 279,0)
Th x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	60 ,0 (8-70)	37,0 (16-77)	33,5 (7-104)
LDH U/l	<i>Median (Range)</i>	498 (300-773)	351(1621-2038)	301 (169-1633)
Fieber	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	3 (21,4)	4 (17,4)
Infekt	<i>n (%)</i>	2 (50,0)	7 (50,0)	6 (26,1)
Extramedulläre Manifestation	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)
Therapie erhalten	<i>n (%)</i>	6 (100,0)	14 (100,0)	22 (91,7)
CR erreicht	<i>n (%)</i>	6 (100,0)	12 (100,0)	19 (95)
Rezidiv	<i>n (%)</i>	4 (66,7)	5 (50,0)	4 (26,7)

Tabelle 27: Vergleich der WHO-Gruppen in Bezug auf Epidemiologie, Klinik, Anamnese und Therapie (N = 336).

Parameter	Kennwerte	WHO-Gruppe			
		inv(3)	NPM1+	CEBPA+	AML nach MDS
Patientenanzahl	<i>n (%)</i>	5	72	4	32
Geschlecht	<i>n (%)</i>	♂1 (20,0)	♂ 34 (47,2)	♂ 3 (75,0)	♂ 24 (75,0)
		♀4 (80,0)	♀ 38 (52,8)	♀1 (25,0)	♀8 (25,0)
Alter	<i>Median (Range)</i>	68 (39-73)	54 (29-82)	38 (24-48)	68 (36-81)
Blasten KM %	<i>Median (Range)</i>	59 (30-70)	70 (10-100)	73 (71-90)	29 (8-90)
Blasten PB %	<i>Median (Range)</i>	33 (6-38)	33 (0-99)	70 (20-99)	26 (0-94)
Aus MDS	<i>n (%)</i>	2 (40,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	25 (78,1)
Aus MDS/MPN	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	2 (2,8)	0 (0,0)	7 (21,9)
Aus MPN	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorherige Therapie	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre AML	<i>n (%)</i>	3 (60,0)	68 (94,4)	4 (100,0)	0 (0,0)
Sekundäre AML	<i>n (%)</i>	2 (40,0)	4 (5,6)	0 (0,0)	32 (100,0)
Hb g/dl	<i>Median (Range)</i>	8,8 (8,5-11,0)	9,2 (5,4-16,3)	9,7 (6,4-14,0)	9,0 (6,9-12,4)
Lk x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	4,5 (2-16,5)	36,3 (1,1-365)	97,4 (3,7-377)	6,8 (1,5-96,0)
Th x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	248,0 (72-624)	64,0 (12-476)	42,5 (13-133)	35,0 (5-195)
LDH U/l	<i>Median (Range)</i>	273 (259-349)	496 (158-2900)	332 (191-809)	408 (173-2800)
Fieber	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	6 (8,7)	0 (0,0)	3 (10,3)
Infekt	<i>n (%)</i>	1 (25,0)	34 (49,3)	1 (25,0)	9 (31,0)
Extramedulläre Manifestation	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	18 (25,7)	0 (0,0)	2 (6,9)
Therapie erhalten	<i>n (%)</i>	5 (100,0)	69 (98,6)	4 (100,0)	30 (93,8)
CR erreicht	<i>n (%)</i>	2 (66,7)	59 (92,2)	4 (100,0)	12 (60,0)
Rezidiv	<i>n (%)</i>	2 (50,0)	28 (57,1)	0 (0,0)	8 (57,1)

Tabelle 28: Vergleich der WHO-Gruppen in Bezug auf Epidemiologie, Klinik, Anamnese und Therapie (N = 336).

Parameter	Kennwerte	WHO-Gruppe			
		AML therapiebedingt	M0	M1	M2
Patientenanzahl	<i>n (%)</i>	51	4	13	12
Geschlecht	<i>n (%)</i>	♂ 22 (43,1) ♀ 29 (56,9)	♂ 2 (50,0) ♀ 2 (50,0)	♂ 3 (23,1) ♀ 10 (76,9)	♂ 3 (25,0) ♀ 9 (75,0)
Alter	<i>Median (Range)</i>	68 (21-87)	50 (41-76)	54 (30-77)	60 (45-70)
Blasten KM %	<i>Median (Range)</i>	48 (11-90)	76 (40-90)	78 (60-90)	44 (20-64)
Blasten PB %	<i>Median (Range)</i>	33 (0-96)	35 (0-97)	49(0-97)	8 (0-91)
Aus MDS	<i>n (%)</i>	16 (31,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aus MDS/MPN	<i>n (%)</i>	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aus MPN	<i>n (%)</i>	2 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Vorherige Therapie	<i>n (%)</i>	51 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre AML	<i>n (%)</i>	32 (62,7)	4 (100,0)	13 (100,0)	10 (83,3)
Sekundäre AML	<i>n (%)</i>	19 (37,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Hb g/dl	<i>Median (Range)</i>	9,4 (6,5-14,9)	10,7 (10,2-11,6)	9,2 (7,9-10,8)	9,0 (5,7-10,)
Lk x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	4,9 (0,6-421)	1,1 (0,6-14,8)	20,5 (1,4-205,0)	3,2 (0,7-28,)
Th x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	41,0 (8-427)	135,0 (77-203)	39,0 (17-140)	54,0 (13-46)
LDH U/l	<i>Median (Range)</i>	351 (151-2063)	188 (159-202)	327 (195-2529)	296 (211-73)
Fieber	<i>n (%)</i>	2 (4,2)	0 (0,0)	3 (30,0)	0 (0,0)
Infekt	<i>n (%)</i>	13 (27,1)	1 (25,0)	5 (50,0)	1 (9,1)
Extramedulläre Manifestation	<i>n (%)</i>	3 (6,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (9,1)
Therapie erhalten	<i>n (%)</i>	45 (88,2)	3 (75,0)	13 (100,0)	12 (100,0)
CR erreicht	<i>n (%)</i>	22 (81,5)	3 (100,0)	12 (100,0)	10 (90,9)
Rezidiv	<i>n (%)</i>	10 (45,5)	1 (33,3)	6 (50,0)	5 (50,0)

Tabelle 29: Vergleich der WHO-Gruppen in Bezug auf Epidemiologie, Klinik, Anamnese und Therapie (N = 336)

Parameter	Kennwerte	WHO-Gruppe			
		M5	M6	Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie	Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp
Patientenanzahl	<i>n (%)</i>	8	1	1	2
Geschlecht	<i>n (%)</i>	♂ 3 (37,5) ♀ 5 (62,5)	♂ 0 (0,0) ♀ 1 (100,0)	♂ 1 (100,0) ♀ 0 (0,0)	♂ 2 (100,0) ♀ 0 (0,0)
Alter	<i>Median (Range)</i>	44 (30-75)	73	67	61 (55-66)
Blasten KM %	<i>Median (Range)</i>	75 (24-100)		69	90 (90-90)
Blasten PB %	<i>Median (Range)</i>	41 (14-85)	67	69	42 (0-84)
Aus MDS	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aus MDS/MPN	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aus MPN	<i>n (%)</i>	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorherige Therapie	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Primäre AML	<i>n (%)</i>	6 (75,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Sekundäre AML	<i>n (%)</i>	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hb g/dl	<i>Median (Range)</i>	9,0 (6,0-11,4)	12,1	8,7	8,2 (6,6-9,8)
Lk x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	14,3 (1,0-561,0)	63,9	39,3	59,8 (3,5-116,0)
Th x 1000/µl	<i>Median (Range)</i>	95,0 (13-227)	122,0	170,0	46,0 (33-59)
LDH U/l	<i>Median (Range)</i>	565,0 (298-1801)	2287	765	506 (309-703)
Fieber	<i>n (%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infekt	<i>n (%)</i>	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Extramedulläre Manifestation	<i>n (%)</i>	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Therapie erhalten	<i>n (%)</i>	8 (100,0)	1 (100)	1 (100,0)	2 (100,0)
CR erreicht	<i>n (%)</i>	5 (83,3)		1 (100,0)	1 (100,0)
Rezidiv	<i>n (%)</i>	2 (20,0)		1 (100,0)	0 (0,0)

Tabelle 30: Vergleich der WHO-Gruppen in Bezug auf Epidemiologie, Klinik, Anamnese und Therapie (N = 3)

Wie Tabelle 31 zu entnehmen ist, waren in der Gruppe der AML mit t(15;17) Patienten aller Altersklassen vertreten, ebenso in der Gruppe der AML mit NPM1, und der AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen. Eine AML mit CEBPA-Mutation wiesen nur Patienten im Alter von 18 bis 50 Jahren auf. Die AML mit t(8;21), die AML M2 und die AML M4 kamen vor allem bei Patienten der mittleren bis älteren Altersklassen (41 bis 70 Jahre) vor. Patienten mit AML nach MDS und AML mit multilineärer Dysplasie gehörten hauptsächlich den älteren Altersklassen (51 bis 80 Jahre) an.

Aus Tabelle 32 gehen die maximalen Therapieintensitäten bei den verschiedenen WHO-Gruppen hervor. Der höchste Anteil an nicht-therapierten Patienten lag bei der AML M0 (25,0%), der AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (12,3%) und der therapiebedingten AML (11,8%) vor. Best *supportive care* als maximale Therapieintensität erhielten am häufigsten die Patienten mit AML M4 (40,0%), AML M4/5 (33,3%) und AML M5 (25,0%). Hypomethylierende Substanzen wurden vor allem bei Patienten mit inv(3) (40,0%), multilineärer Dysplasie (40,0%) und AML nach MDS (37,5%) als maximale Therapie eingesetzt. Eine Induktions-/Konsolidierungstherapie als maximale Therapieintensität erhielten 79,2 % der Patienten in der Gruppe t(15;17), 51,4 % in der Gruppe mit NPM1-Mutation und 50,0% in der Gruppe mit inv(16). Mit einem Anteil von 100,0% der Patienten bekamen in der Gruppe der AML mit t(6;9) die meisten Patienten eine Stammzelltransplantation, gefolgt von 76,9% in der Gruppe der AML M1 und 75,0% in der Gruppe der AML mit CEBPA-Mutation und AML M0.

WHO-Gruppen	Gesamtzahl	Altersklassen				
		18-30 n (%)	31-40 n (%)	41-50 n (%)	51-60 n (%)	61-70 n (%)
t(8;21)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)
Inv(16)	14	4 (28,6)	1 (7,1)	2 (14,3)	2 (14,3)	5 (35,7)
t(15;17)	25	2 (8,0)	2 (8,0)	6 (24,0)	5 (20,0)	4 (16,0)
t(9;11)	12	1 (8,3)	1 (8,3)	4 (33,3)	0 (0,0)	5 (41,7)
t(6;9)	2	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
inv(3)	5	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (40,0)
NPM1+	72	2 (2,8)	5 (6,9)	24 (33,3)	20 (27,8)	10 (13,9)
CEBPA+	4	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nach MDS	32	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	7 (21,9)	14 (43,8)
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	58	2 (3,4)	5 (8,6)	4 (6,9)	7 (12,1)	16 (27,6)
Multilineäre Dysplasie	5	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
AML therapiebedingt	51	2 (3,9)	0 (0,0)	6 (11,8)	4 (7,8)	22 (43,1)
M0	4	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
M1	13	1 (7,7)	1 (7,7)	3 (23,3)	3 (23,1)	4 (30,8)
M2	12	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	5 (41,7)	5 (41,7)
M4	5	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (40,0)
M4/M5	3	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M5	8	1 (12,5)	2 (25,0)	2 (25,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
M6	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blastisch plasmazytoide Zellneoplasie	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Akute undifferenzierte Leukämie	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabelle 31: Anzahl und Anteil der Patienten in den verschiedenen Altersklassen verteilt über die WHO-Gruppen (1)

WHO-Gruppe	Gesamtzahl	Maximale Therapieintensität			
		Keine Therapie n (%)	Best supportive Care n (%)	Hypomethylierende Substanzen n (%)	Induktionskonsolidation
t(8;21)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)
inv(16)	14	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (14,3)	7 (50,0)
t(15;17)	24	2 (8,3)	2 (8,3)	0 (0,0)	19 (79,2)
t(9;11)	12	1 (8,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	4 (33,3)
t(6;9)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
inv(3)	5	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
NPM1+	70	1 (1,4)	3 (4,3)	3 (4,3)	36 (51,4)
CEBPA+	4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
Nach MDS	32	2 (6,3)	2 (6,3)	12 (37,5)	5 (15,6)
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	56	7 (12,5)	10 (17,9)	13 (23,2)	9 (16,1)
Multilineäre Dysplasie	5	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
AML therapiebedingt	51	6 (11,8)	4 (7,8)	17 (33,3)	15 (29,4)
M0	4	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	13	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	2 (15,4)
M2	12	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (16,7)
M4	5	0 (0,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
M4/5	3	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)
M5	8	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
M6	1	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp	2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Akute undifferenzierte Leukämie	1	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)

Tabelle 32: Anzahl und Anteil der Patienten je maximaler Therapieintensität bei den WHO-Gruppen (N = 331).

In Tabelle 33 wird dargestellt, wie die WHO-Klassifikation bei den Patienten mit vorausgegangener Chemo- oder Strahlentherapie aussähe, wenn diese nicht der Gruppe der therapiebedingten AML zugeordnet werden würden. Am häufigsten wären diese Patienten in den Gruppen der AML nach MDS (30,4%) und AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (21,7%) vertreten. Insgesamt 32,5% der Patienten könnten durch rekurrente genetische Aberrationen definiert werden, davon die Mehrheit mit prognostisch günstigen Karyotypen (t(8;21), inv(16), t(15;17)) oder mit prognostisch günstiger NPM1-Mutation (zusammengefasst 30,3%).

Alternative WHO-Klassifikation	Anzahl (%)
t(8;21)	2 (4,3)
inv(16)	2 (4,3)
t(15;17)	6 (13,0)
t(9;11)	1 (2,2)
NPM1	4 (8,7)
Aus MDS	14 (30,4)
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	10 (21,7)
M0	1 (2,2)
M2	1 (2,2)
M4	3 (6,5)
M5	2 (4,3)

Tabelle 33: Alternative WHO-Klassifikation der therapiebedingten AML
(N = 46).

3.2 Überlebenszeitanalysen

Im Folgenden wird neben dem Gesamtüberleben des Patientenkollektivs, der Einfluss der verschiedenen WHO-Gruppen, der maximalen Therapieintensitäten, des Alters der Patienten sowie der Einfluss weiterer wichtiger Parameter auf die Überlebenszeit der Patienten mittels Kaplan-Meier-Plots dargestellt. Die p -Werte und die Anzahl der betrachteten Patienten sind unter den jeweiligen Graphiken aufgeführt.

3.2.1 Überleben des Gesamtkollektivs

In Abb. 1 ist das kumulative Überleben im Gesamtkollektiv dargestellt. Von den insgesamt 476 Patienten verstarben 315 (66,2%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs betrug 13,3 Monate. Die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 38,9%, die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 29,8%. Das Überleben veränderte sich zwischen 2008 und 2014 nicht signifikant.

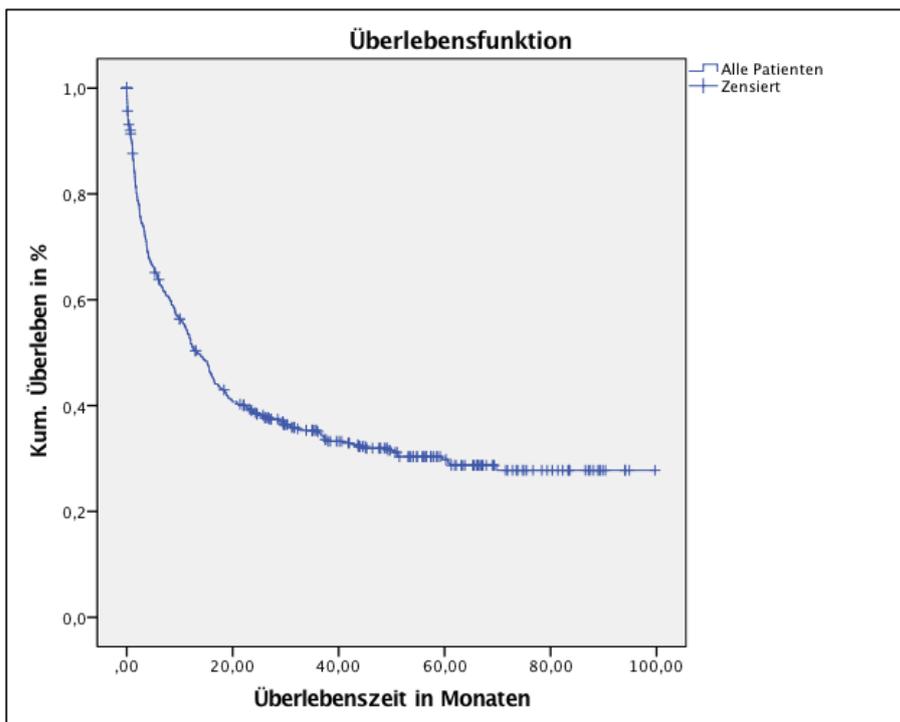


Abb. 1: Kumulatives Überleben beim gesamten Patientenkollektiv (N = 476).

3.2.2 Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko

Teilte man die Patienten anhand ihres Karyotyps den zytogenetischen Risikogruppen nach SWOG/ECOG (Slovak et al., 2000) zu, so ergab sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Karyotyp ($p < 0,0005$) (siehe Abb. 2 und Tabelle 34). Patienten mit günstigem zytogenetischen Risikoprofil ($n = 55$) erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Nach zwei Jahren lebten noch 78,8% von ihnen, nach fünf Jahren noch 72,0%. Patienten mit intermediärem Risiko ($n = 258$) zeigten ein medianes Überleben von 16,6 Monaten, ein Zwei-Jahres-Überleben von 41,9% und ein Fünf-Jahres-Überleben von 32,1%. Bei den Patienten, die einen ungünstigen Karyotyp aufwiesen ($n = 101$) betrug das mediane Überleben 4,5 Monate. Nach zwei Jahren lebten noch 14,4% der Patienten und nach fünf Jahren 7,1%.

Zytogenetisches Risiko	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p -Werte Vergleich benachbarter Gruppen
Günstiges Risiko	55	n.r.	78,8	72,0	$< 0,0005$
Intermediäres Risiko	258	16,6	41,9	32,1	$< 0,0005$
Ungünstiges Risiko	101	4,5	14,4	7,1	

Tabelle 34: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risikoprofil nach SWOG/ECOG (Slovak et al., 2000) ($N = 414$). n.r. = *not reached*

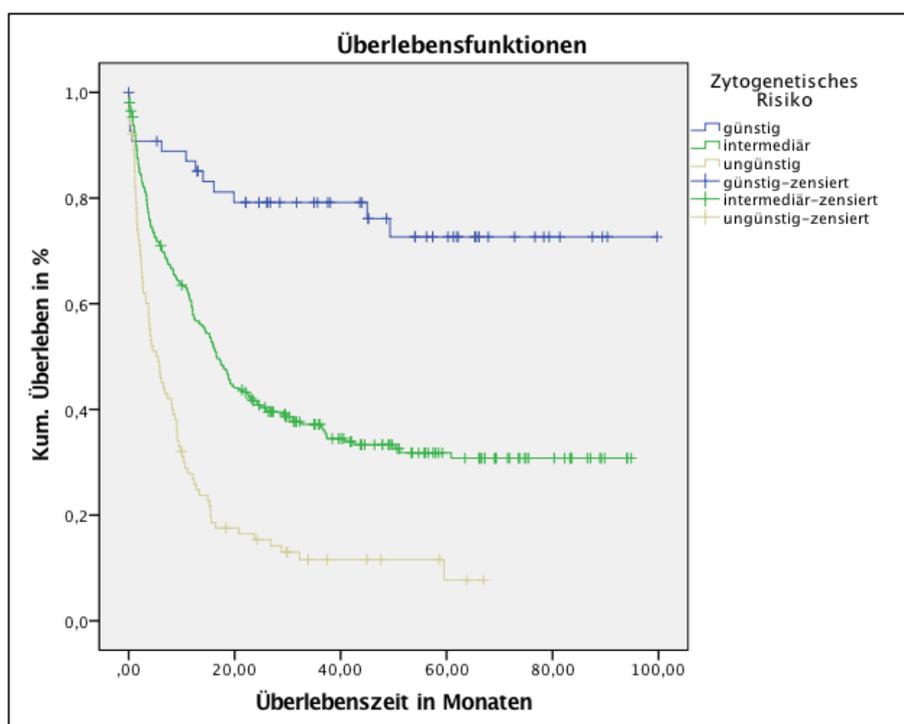


Abb. 2: Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risikoprofil nach SWOG/ECOG (Slovak et al., 2000) ($N = 414$, $p < 0,0005$).

3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

In Bezug auf die Altersklassen konnte ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit im Gesamtvergleich nachgewiesen werden ($p < 0,0005$, siehe Abb. 3). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der medianen Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Altersklassen sind in Tabelle 35 dargestellt.

Patienten in den Altersklassen von 18 bis 50 Jahren ($n = 108$) zeigten keinen signifikanten Unterschied im medianen Überleben. Die drei Gruppen erreichten die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht. Patienten in der Altersklasse von 51 bis 60 Jahren ($n = 76$) hatten im Vergleich zu den Patienten der Altersklasse von 61 bis 70 Jahren ($n = 141$) ein signifikant längeres medianes Überleben von 40,7 Monaten im Vergleich zu 14,0 Monaten ($p = 0,001$). Patienten der Altersklasse von 71 bis 80 Jahren ($n = 119$) lebten mit einer medianen Überlebenszeit von 3,5 Monaten signifikant kürzer ($p < 0,0005$) als Patienten der Altersklasse von 61 bis 70 Jahren.

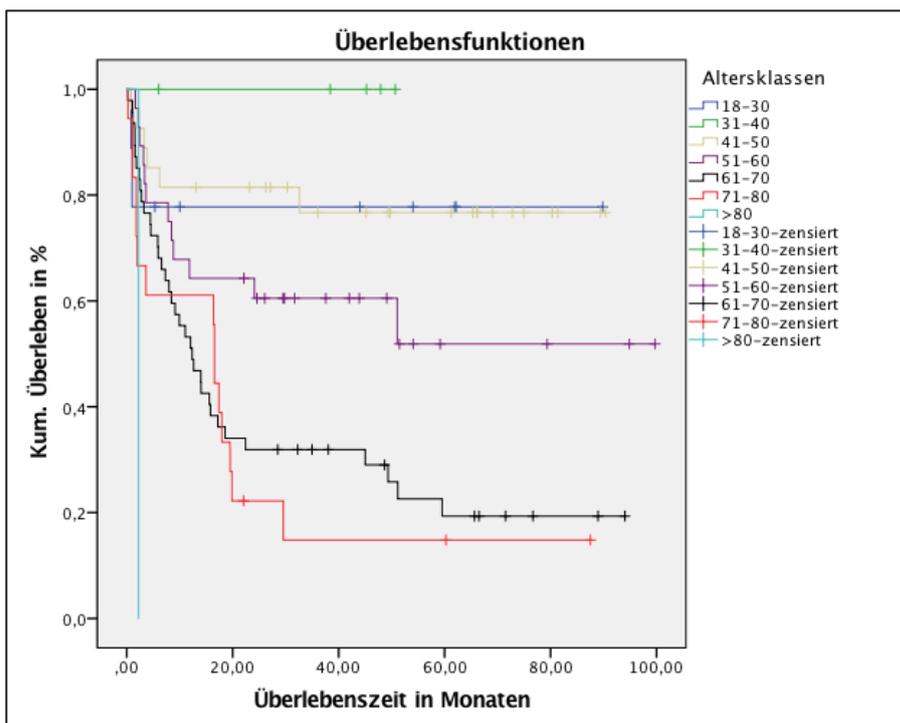


Abb. 3: Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen ($N = 476$, $p < 0,0005$).

Im Vergleich zu den Patienten über 80 Jahren ($n = 32$) war der Unterschied im Überleben nicht signifikant. Bei diesen betrug das mediane Überleben 1,9 Monate. Bei den Patienten der jüngsten Altersklasse lag das kumulative Zwei-Jahres- und Fünf-Jahres-Überleben bei 74,3%.

Bei den über 80-Jährigen erreichten 10,8% das Zwei-Jahres-Überleben und 0,0% das Fünf-Jahres-Überleben.

Altersklassen in Jahren	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
18-30	20	n.r.	74,3	74,3	0,770
31-40	22	n.r.	73,7	73,7	0,358
41-50	66	n.r.	70,6	63,0	0,066
51-60	76	40,7	57,7	46,1	0,001
61-70	141	14,0	34,6	21,3	< 0,0005
71-80	119	3,5	8,7	3,7	0,236
> 80	32	1,9	10,8	0,0	

Tabelle 35: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen (N = 476). n.r. = not reached

3.2.4 Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität

Wie in Abb. 4 dargestellt, zeigte sich insgesamt ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten je nach maximal verabreichter Therapieintensität ($p < 0,0005$).

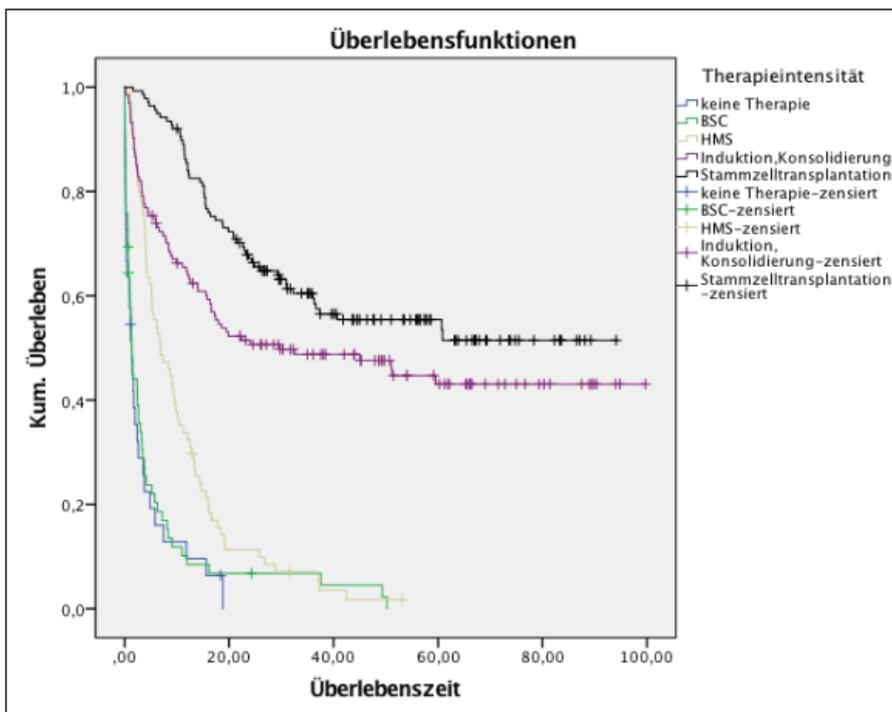


Abb. 4: Überleben aller Patienten in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität (N = 444, $p < 0,0005$).

Je höher die applizierte Therapieintensität war, desto länger war das mediane Überleben und desto höher die Zwei-Jahres- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten (siehe Tabelle 36). Die einzige Ausnahme stellte die Therapie mit *best supportive care* (n = 59) dar, bei der die Patienten im Vergleich zu den nicht-therapierten Patienten (n = 33) keinen Vorteil im Überleben zeigten ($p = 0,575$). Patienten ohne Therapie hatten ein medianes Überleben von 1,4 Monaten, Patienten mit *best supportive care* ein medianes Überleben von 1,3 Monaten. Patienten, die hypomethylierende Substanzen erhielten (n = 74), zeigten mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten im Vergleich zu 1,3 Monaten bei Patienten, die *best supportive care* erhielten, einen signifikanten Vorteil im Überleben ($p < 0,0005$).

Eine verabreichte Induktions-/Konsolidierungstherapie (n = 137) erhöhte das mediane Überleben im Vergleich zur Therapie mit hypomethylierenden Substanzen signifikant auf 29,6 Monate ($p < 0,0005$). Das kumulative Zwei-Jahres-Überleben lag bei Patienten, die diese Therapie erhielten bei 51,1%, das kumulative Fünf-Jahres-Überleben bei 41,6%. Patienten mit allogener Stammzelltransplantation als maximaler Therapieintensität (n = 138) erreichten das mediane Überleben nicht. 67,1 % dieser Patienten lebten zwei Jahre nach Erstdiagnose, 55,4% der Patienten noch fünf Jahre danach.

Maximale Therapieintensität	Anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
Keine Therapie	33	1,4	0	0	0,575
<i>Best supportive care</i>	61	1,3	5,3	0	< 0,0005
Hypomethylierende Substanzen	75	6,9	11,3	0	< 0,0005
Induktion, Konsolidierung	137	29,6	51,1	41,6	0,011
Stammzelltransplantation	138	n.r.	67,1	55,4	

Tabelle 36: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres-/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von maximalen Therapieintensitäten (N = 444). n.r. = not reached.

3.2.5 Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen

Die einzelnen WHO-Gruppen unterschieden sich insgesamt signifikant in ihrer Überlebenszeit ($p < 0,0005$). Die medianen Überlebenszeiten sowie das kumulative Zwei-Jahres- und Fünf-Jahres-Überleben sind Tabelle 37 zu entnehmen. Bei der graphischen Darstellung wurden die einzelnen Gruppen zur besseren Übersicht in drei große Kategorien zusammengefasst („Zytogenetische Subgruppen“, „AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen/therapiebedingte AML“ und „Nicht anders klassifizierte AML“) und getrennt dargestellt (siehe Abb. 5 bis Abb. 7). Wegen des teilweise zu geringen Stichprobenumfangs wurden innerhalb der Kategorien ähnliche WHO-Gruppen zu kumulierten Gruppen zusammengefasst. Dies geschah aufgrund der graphischen Darstellung und nachdem überprüft wurde, dass die Gruppen sich nicht signifikant voneinander unterscheiden. Die Gruppe der AML mit t(6;9) wurde von der Analyse ausgeschlossen, da alle Fälle zensiert waren.

WHO-Gruppe	Anzahl Patienten Gesamt	Medianes Überleben Monate	2-Jahres Überleben %	5-Jahres-Überleben %
t(8;21)	6	19,9	50,0	*
inv(16)	14	n.r.	76,6	76,6
t(15;17)	25	n.r.	79,5	72,2
t(9;11)	12	25,9	58,3	33,3
t(6;9)	2	n.r.	*	*
inv(3)	5	8,7	0,0	0,0
NPM1	72	n.r.	58,5	50,2
CEBPA	4	n.r.	100,0	*
Nach MDS	32	12,4	18,8	*
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	58	5,8	25,6	18,6
Multilineäre Dysplasie	5	17,4	40,0	*
AML therapiebedingt	51	11,5	36,8	23,7
M0	4	37,4	75,0	50,0
M1	13	24,8	50,8	40,6
M2	12	20,8	41,7	33,3
M4	5	3,2	0,0	0,0
M4/5	3	6,9	0,0	0,0
M5	8	12,3	50,0	50,0
M6	1	-	0,0	0,0
Blastische plasmazytoide Zellneoplasie	1	-	0,0	0,0
Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp	2	13,2	50,0	*
Akute undifferenzierte Leukämie	1	-	0,0	0,0

Tabelle 37: Medianes Überleben, sowie kumulatives 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben bei den verschiedenen WHO-Subgruppen (N = 336). n.r. = not reached.

*Alle Patienten *lost to follow up* und daher zensiert.

Die kumulierte Gruppe der AML mit mutiertem CEBPA, inv(16) und t(15;17) zeigte das signifikant höchste kumulative Überleben bei den zytogenetisch definierten Subgruppen ($p < 0,0005$) (siehe Abb. 5) und im Vergleich zu allen anderen WHO-Gruppen ($p = 0,004$). Bei diesen Subgruppen wurde die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Das Zwei-Jahres-Überleben lag bei den Patienten zwischen 76,6% und 100,0% und das Fünf-Jahres-Überleben zwischen 72,2% und 76,6%. Die Patienten mit mutiertem NPM1, t(8;21) und t(9;11) zeigten zusammengefasst ein signifikant geringeres Überleben als die oben genannte kumulierte Gruppe ($p = 0,006$). Das mediane Überleben wurde nicht erreicht (NPM1-Mutation) bzw. lag zwischen 19,9 Monaten (t(8;21)) und 25,9 Monaten (t(9;11)). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug zwischen 50,0% (t(8;21)) und 58,5% (NPM1-Mutation). Es wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 50,2% bei Patienten mit NPM1-Mutation und 33,3% bei Patienten mit t(9;11) ermittelt. Das signifikant schlechteste Überleben bei den zytogenetischen Subgruppen zeigte die AML mit inv(3) ($p = 0,004$) mit einer medianen Überlebenszeit von nur 8,7 Monaten und einer Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,0%.

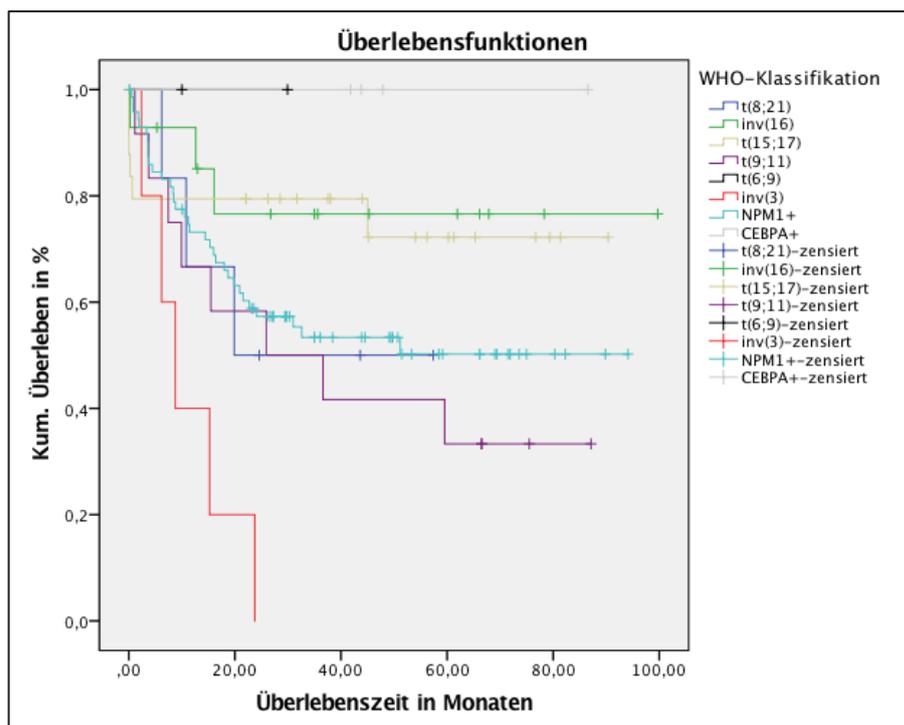


Abb. 5: Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen –Zytogenetische Subgruppen (N = 140, $p < 0,0005$).

Patienten der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen und Patienten mit therapiebedingter AML (Abb. 6) wiesen keinen signifikanten Unterschied im Überleben auf und hatten mit einem medianen Überleben zwischen 5,8 und 17,4 Monaten eine vergleichbar

schlechte Prognose wie die AML mit $inv(3)$ ($p = 0,063$). Die Zwei-(Fünf-)Jahres-Überlebensrate lag bei diesen Subgruppen zwischen 18,8% (18,6%) und 40,0% (23,7%).

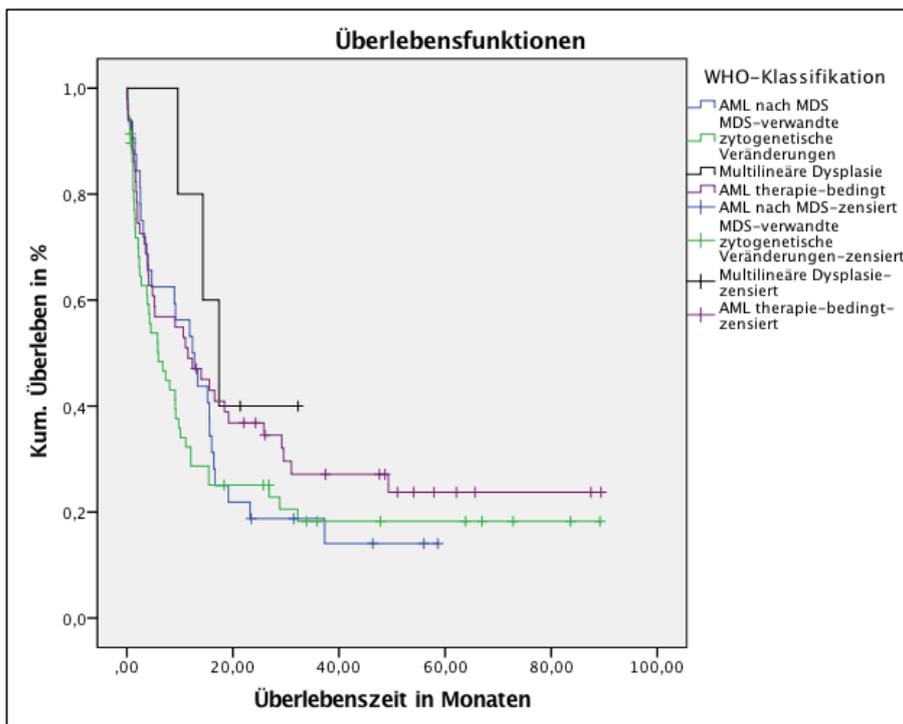


Abb. 6: Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – AML mit myelodysplasie-verwandten Veränderungen und therapiebedingte AML (N = 146; $p = 0,318$).

Bei den Patienten der Gruppe der nicht anders klassifizierten AML unterschied sich das Überleben signifikant zwischen den verschiedenen Subgruppen ($p = 0,026$) (Abb. 7). Die AML M0, M1, M2, M5 und die akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp wiesen eine signifikant bessere Prognose auf als die restlichen Subgruppen in dieser Kategorie ($p < 0,0005$) und eine vergleichbare Prognose wie die AML mit NPM1-Mutation, $t(8;21)$ und $t(9;11)$ ($p = 0,054$). Das mediane Überleben lag zwischen 12,3 und 37,4 Monaten. Zwischen 41,7% und 75,0% der Patienten dieser Gruppen überlebten zwei Jahre und zwischen 33,3% und 50,0% fünf Jahre nach AML-Diagnose. Die Patienten mit AML M4, M4/5, M6, blastisch plasmazytoider Zellneoplasie und mit akuter undifferenzierter Leukämie zusammengefasst, zeigten ein signifikant schlechteres Überleben ($p < 0,005$), welches vergleichbar mit der Prognose der AML mit $inv(3)$ ($p = 0,452$) und AML mit myelodysplasie-verwandten Veränderungen bzw. therapiebedingter AML ($p = 0,119$) war. Das mediane Überleben in diesen Subgruppen lag zwischen 3,2 Monaten und 6,9 Monaten. Die Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 0,0%.

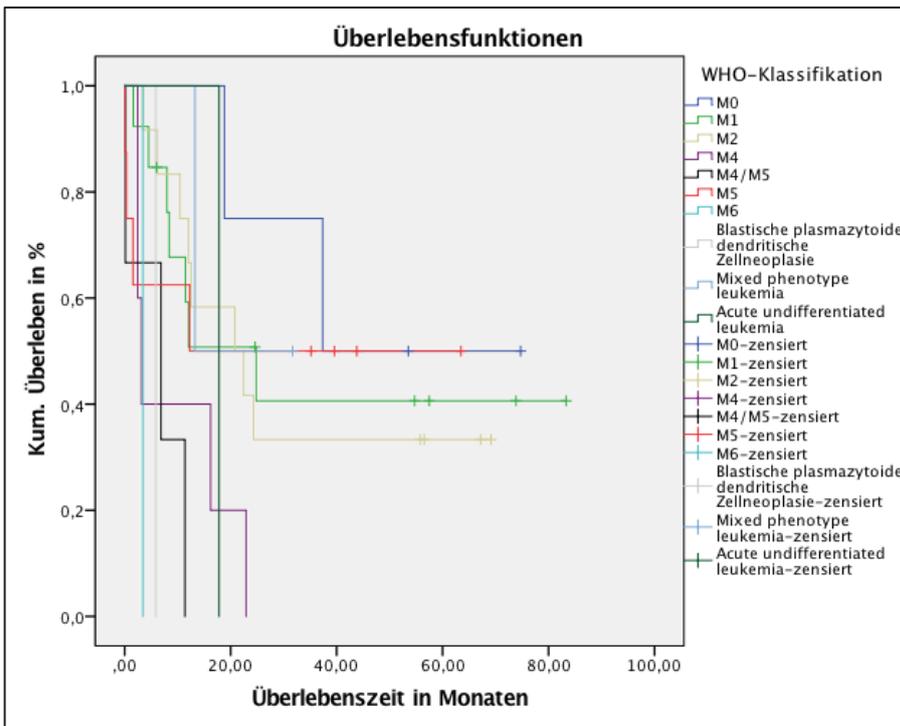


Abb. 7: Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – Nicht anders klassifizierte AML (N = 50, $p = 0,035$).

3.2.6 Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen bei Patienten mit intensiver Therapie

In einem zweiten Schritt wurden nur Patienten, die als maximale Therapieintensität eine Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation erhielten ($n = 275$) hinsichtlich ihres Überlebens in Abhängigkeit der WHO-Gruppen analysiert. Dies geschah, um eine homogen therapierte Patientengruppe zu erhalten und den Einfluss der WHO-Gruppen besser einschätzen zu können (siehe Tabelle 38). Erneut wurden die einzelnen Gruppen zur besseren Übersicht in drei große Kategorien („Zytogenetische Subgruppen“, „AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen/ therapie-bedingte AML“ und „Nicht anders klassifizierte AML“) zusammengefasst und getrennt dargestellt (siehe Abb. 8 bis Abb. 10)

WHO-Gruppe	Anzahl Patienten Gesamt	Medianes Überleben Monate	2-Jahres Überleben %	5-Jahres-Überleben %
t(8;21)	6	19,9	50,0	*
inv(16)	11	n.r.	90,0	90,0
t(15;17)	22	n.r.	86,4	78,5
t(9;11)	10	36,6	70,0	40,0
t(6;9)	2	*	*	*
inv(3)	3	15,2	0,0	0,0
NPM1	63	n.r.	66,3	56,6
CEBPA	4	n.r.	100,0	*
Nach MDS	16	15,2	25,0	*
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	26	11,1	42,3	37,6
Multilineäre Dysplasie	3	-	66,7	*
AML therapiebedingt	25	49,3	67,6	46,4
M0	3	n.r.	66,7	66,7
M1	12	24,8	55,6	44,4
M2	10	22,4	50,0	40,0
M4	2	3,2	0,0	0,0
M4/5	1	-	0,0	0,0
M5	6	n.r.	66,7	66,7
M6	0	-	-	-
Blastische plasmazytoide Zellneoplasie	1	-	0,0	0,0
Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp	1	-	*	*
Akute undifferenzierte Leukämie	0	-	-	-

Tabelle 38: Medianes Überleben, sowie kumulatives 2-Jahres- und 5-Jahres-Überleben bei den verschiedenen WHO-Subgruppen bei Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation (N = 227). n.r. = not reached.

* Alle Patienten *lost to follow up* und daher zensiert.

Die Gruppen der intensiv therapierten AML mit mutiertem CEBPA, inv(16) und t(15;17) zeigten das signifikant höchste kumulative Überleben bei den zytogenetisch definierten Subgruppen ($p = 0,002$) (siehe Abb. 8) und im Vergleich zu allen anderen WHO-Gruppen ($p < 0,0005$). Bei diesen Subgruppen wurde die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei den Patienten zwischen 86,4% und 100,0% und die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 78,5% und 90,0%. Die intensiv therapierten Patienten mit t(8;21), t(9;11) und NPM1-Mutation zeigten zusammengefasst ein signifikant geringeres Überleben als oben genannte Subgruppen ($p = 0,005$). Das mediane Überleben lag bei 19,9 Monaten (t(8;21)), 36,6 Monaten (t(9;11)) bzw. wurde nicht erreicht (NPM1-Mutation). Die Zwei-(Fünf-)Jahres-Überlebensrate betrug zwischen 50,0% (40,0%) und 70,0% (56,6%). Das signifikant schlechteste Überleben bei den zytogenetischen Subgruppen zeigte die AML mit inv(3) ($p = 0,002$) mit einer medianen Überlebenszeit von 15,2 Monaten und einer Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,0%.

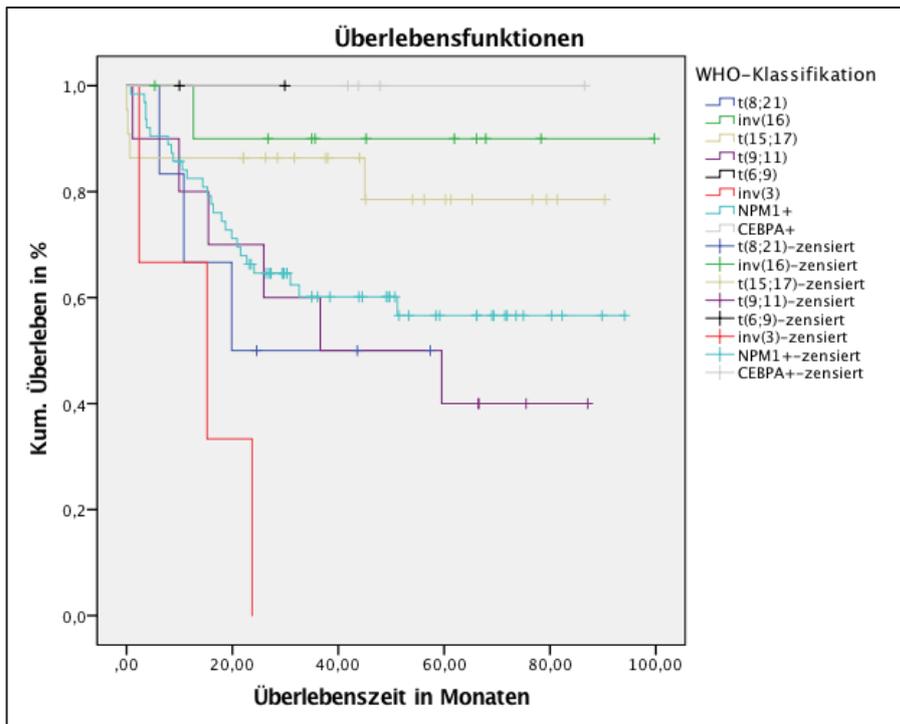


Abb. 8: Überleben von Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – Zytogenetische Subgruppen (N = 121, $p = 0,005$).

Die intensiv therapierten Patienten mit therapiebedingter AML zeigten ein signifikant besseres Überleben als die intensiv therapierten Patienten mit AML nach MDS ($p = 0,044$) (siehe Abb. 9) und eine vergleichbar gute Prognose wie die zusammengefasste Gruppe der AML mit t(8;21), t(9;11) und NPM1-Mutation ($p = 0,684$). Das mediane Überleben lag bei diesen Patienten bei 49,3 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben lag bei 67,6% und das Fünf-Jahres-Überleben bei 46,4%. Die intensiv therapierten Patienten mit AML nach MDS bzw. AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen hingegen zeigten ein vergleichbar schlechtes Überleben wie die AML mit inv(3) ($p = 0,455$) mit einem medianen Überleben zwischen 11,1 und 15,2 Monaten. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag bei diesen Subgruppen zwischen 25,0% und 42,3% , die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 37,6 Monate bei AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen. Bei den Patienten der Gruppe der nicht anders klassifizierten AML unterschied sich das Überleben nicht signifikant zwischen den verschiedenen Subgruppen ($p = 0,154$) (siehe Abb. 10).

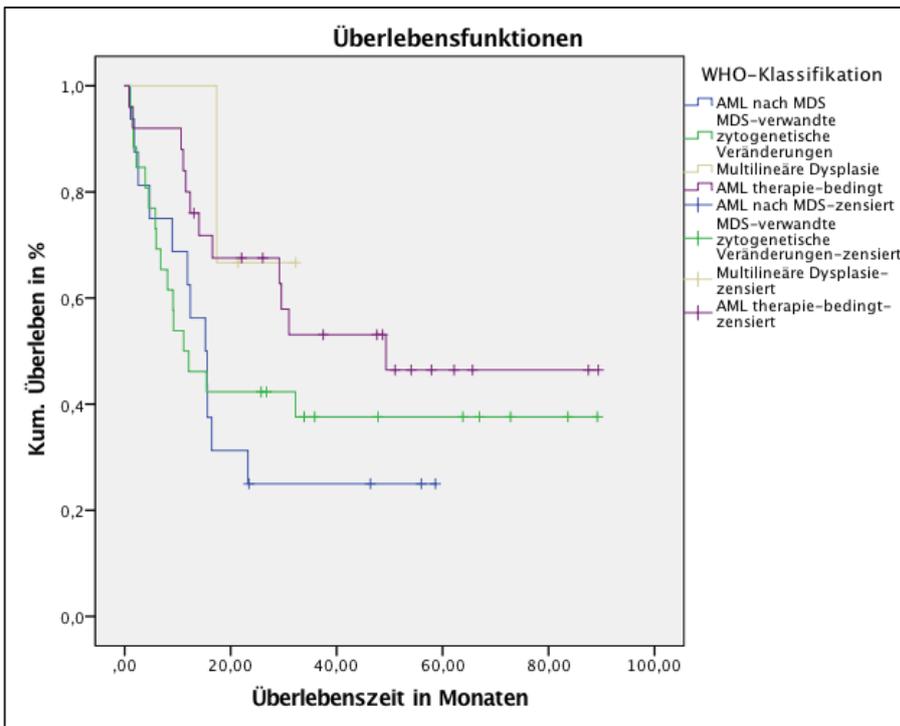


Abb. 9: Überleben von Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – AML mit myelodysplasie-verwandten Veränderungen und AML therapiebedingt (N = 70, $p = 0,195$).

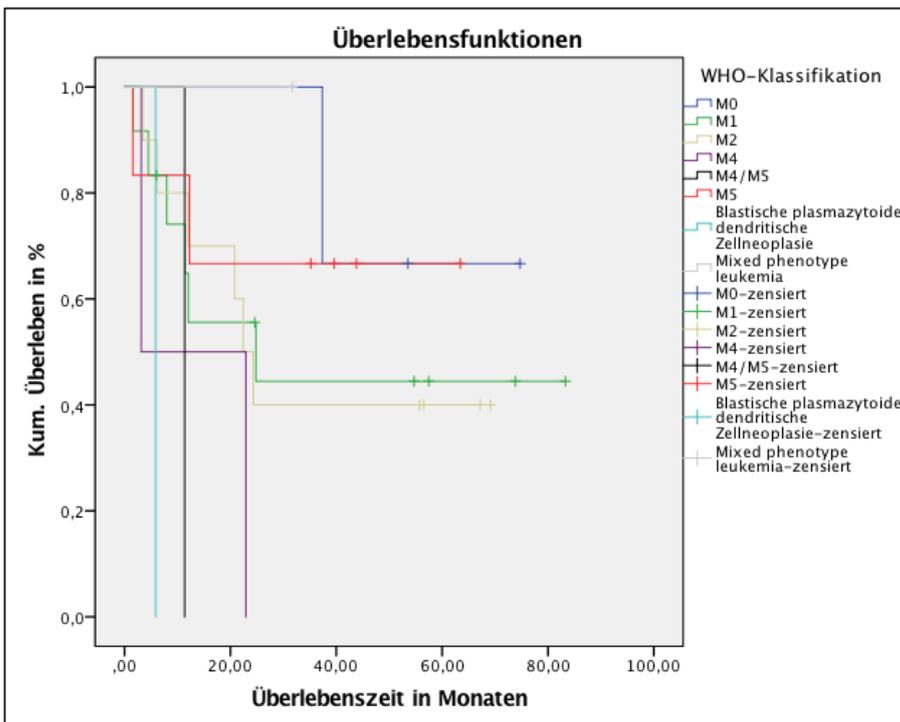


Abb. 10: Überleben von Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – Nicht anders klassifizierte AML (N = 36, $p = 0,154$).

3.2.7 Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität bei großen WHO-Gruppen

Im Folgenden sind die Auswirkungen auf die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieintensität bei den patientenstärksten WHO-Gruppen dargestellt. Die AML t(8;21), inv(16) und t(15;17) wurden zu einer Gruppe zusammengefasst (n = 44), die anderen großen Gruppen stellen die AML mit NPM1-Mutation, (n = 70) die AML nach MDS (n = 32), die AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (n = 56) und die therapiebedingte AML (n = 51) dar. Die teilweise abweichenden Patientenzahlen liegen darin begründet, dass bei einigen Patienten die genaue Therapieintensität nicht bekannt war.

In Abb. 11 ist dargestellt, wie sich das Überleben bei den WHO-Gruppen der AML mit t(8;21) inv(16) und t(15;17) zusammengefasst je nach maximaler Therapieintensität verändert. Mit Stammzelltransplantation (n = 9) oder Induktions- und ggf. Konsolidierungstherapie (n = 28) als maximaler Therapieintensität wurde ein signifikant besseres kumulatives Überleben erreicht als mit niedrigeren Therapieintensitäten ($p < 0,0005$). Diese beiden maximalen Therapieintensitäten unterschieden sich nicht signifikant im Überleben ($p = 0,622$). Die mediane Überlebensrate wurde in beiden Fällen bis zum Beobachtungszeitpunkt nicht erreicht und die Zwei-(Fünf-)Jahres-Überlebensrate lag zwischen 77,8% und 89,0% (77,8% und 82,7%). Bei den geringeren Therapieintensitäten (n = 7) hingegen lag das Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überleben bei 0,0% und die mediane Überlebenszeit betrug maximal 16,1 Monate.

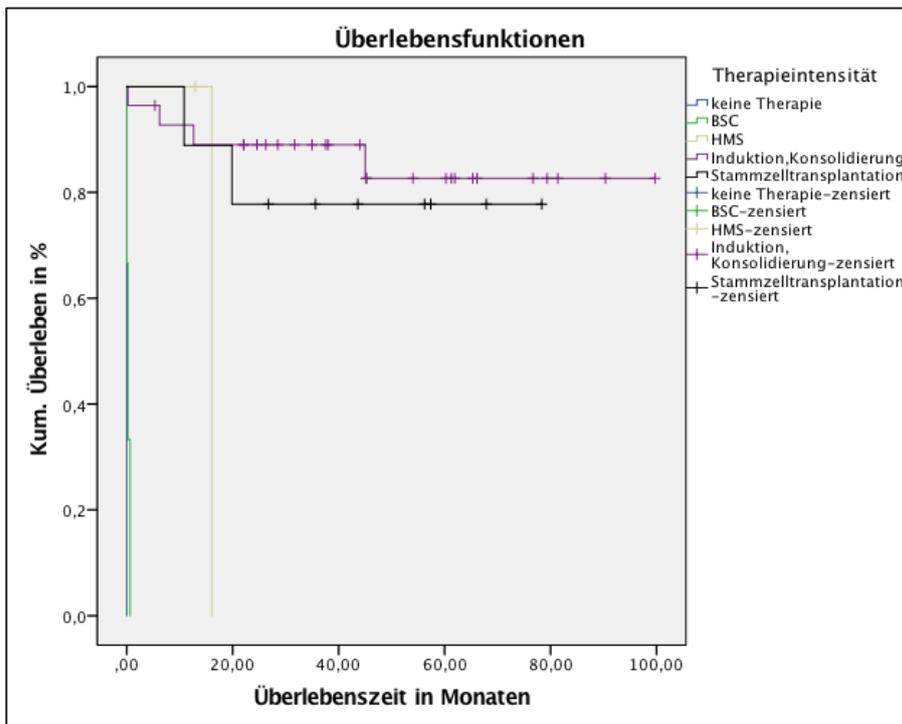


Abb. 11: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität bei WHO-Gruppen AML mit t(8;21), inv(16) und t(15;17) (N = 44, $p < 0,0005$).

Wie in Abb. 12 zu sehen ist, zeigte sich auch bei den Patienten mit NPM1-positiver AML ein signifikant besseres Überleben nach Transplantation (n = 27) oder Induktionstherapie und ggf. Konsolidierungstherapie (n = 36) im Vergleich zu den anderen maximalen Therapieintensitäten ($p < 0,0005$). Die mediane Überlebenszeit wurde auch hier nicht erreicht. Das Zwei-(Fünf)-Jahres-Überleben lag zwischen 63,0% und 69,1% (56,2% und 57,2%) und unterschied sich bei diesen beiden Therapieformen nicht signifikant voneinander. Die Patienten, die mit niedrigeren Therapieintensitäten therapiert wurden (n = 7), zeigten ein medianes Überleben zwischen 0,8 und 6,3 Monaten und eine Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überlebensrate von 0,0%.

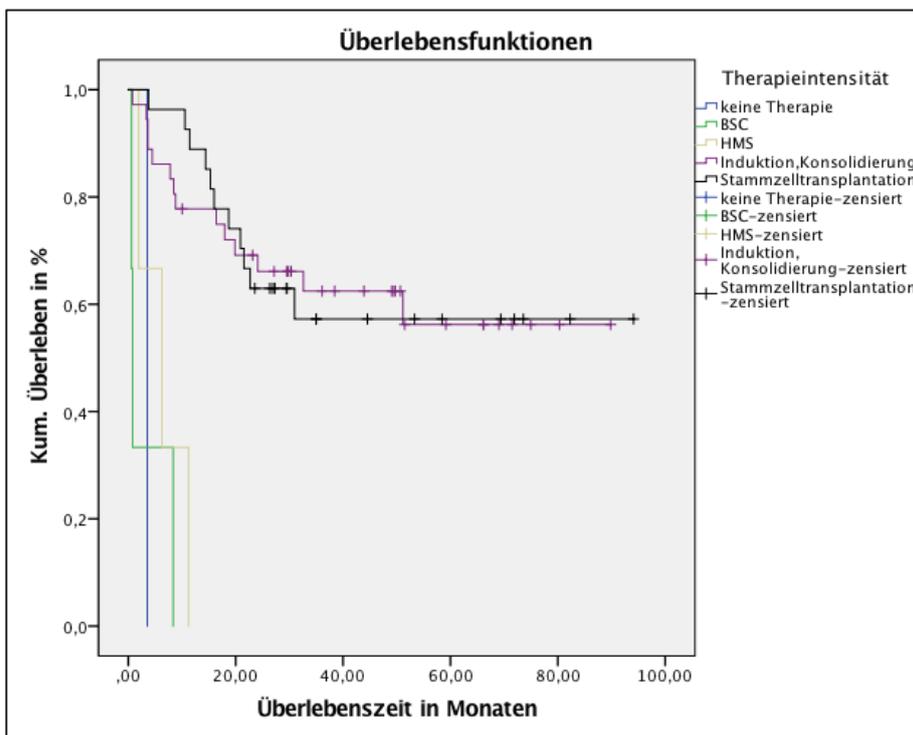


Abb. 12: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität bei WHO-Gruppe „AML mit NPM1“ (N = 70, $p < 0,0005$).

In der Gruppe der AML nach MDS erzielte eine Therapie mit Stammzelltransplantation ($n = 11$) mit einer medianen Überlebenszeit von 16,4 Monaten ein signifikant besseres Überleben als alle anderen Therapieintensitäten ($p = 0,007$), ausgenommen der Therapie mit hypomethylierenden Substanzen ($n = 12$) (siehe Abb. 13). Diese ermöglichte ein medianes Überleben von 12,8 Monaten und war der Therapie mit *best supportive care* und keiner Therapie signifikant überlegen ($p = 0,001$). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug nach Stammzelltransplantation 36,4% und nach Therapie mit hypomethylierenden Substanzen 16,7%. Die Induktionstherapie mit ggf. Konsolidierungstherapie ($n = 5$) erbrachte in dieser Gruppe nur ein medianes Überleben von 2,6 Monaten und zeigte keinen signifikanten Vorteil im Überleben gegenüber anderen Therapieformen.

Wie in Abb. 14 zu sehen ist, zeigten auch in der Gruppe der AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten ($n = 18$) das beste Überleben. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug 58,8% und die Fünf-Jahres-Überlebensrate 51,5%. Alle anderen Therapien ($n = 38$) führten zu einem signifikant kürzeren Überleben ($p < 0,0005$) mit einer medianen Überlebenszeit zwischen 0,8 und 4,3 Monaten und einer maximalen Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 16,7% (hypomethylierende Substanzen) sowie einer maximalen Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 11,1% (Induktionstherapie).

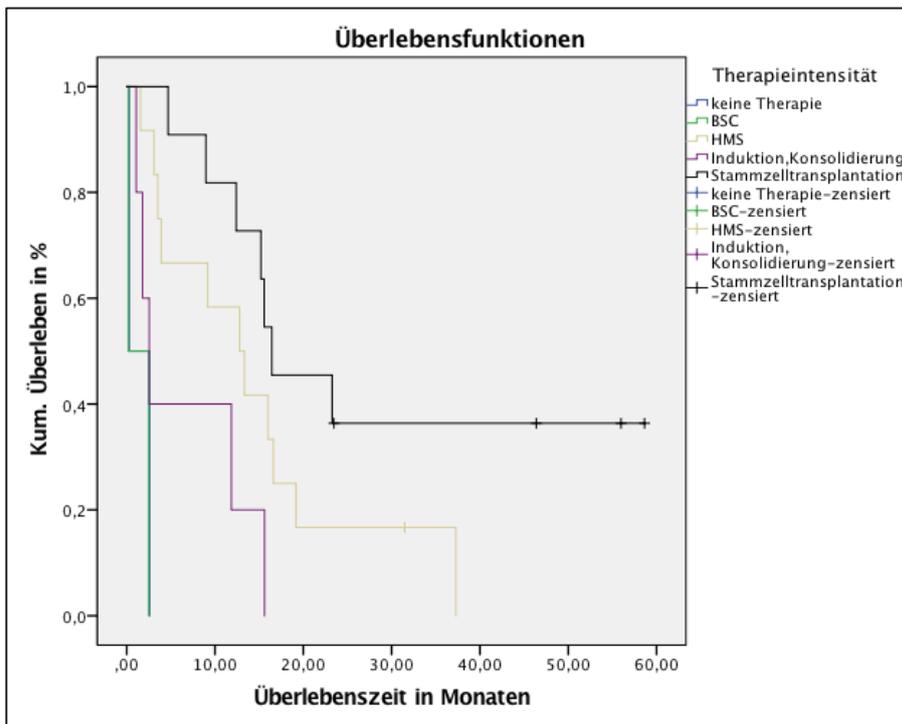


Abb. 13: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität bei WHO-Gruppe „AML nach MDS“ (N = 56, $p < 0,0005$).

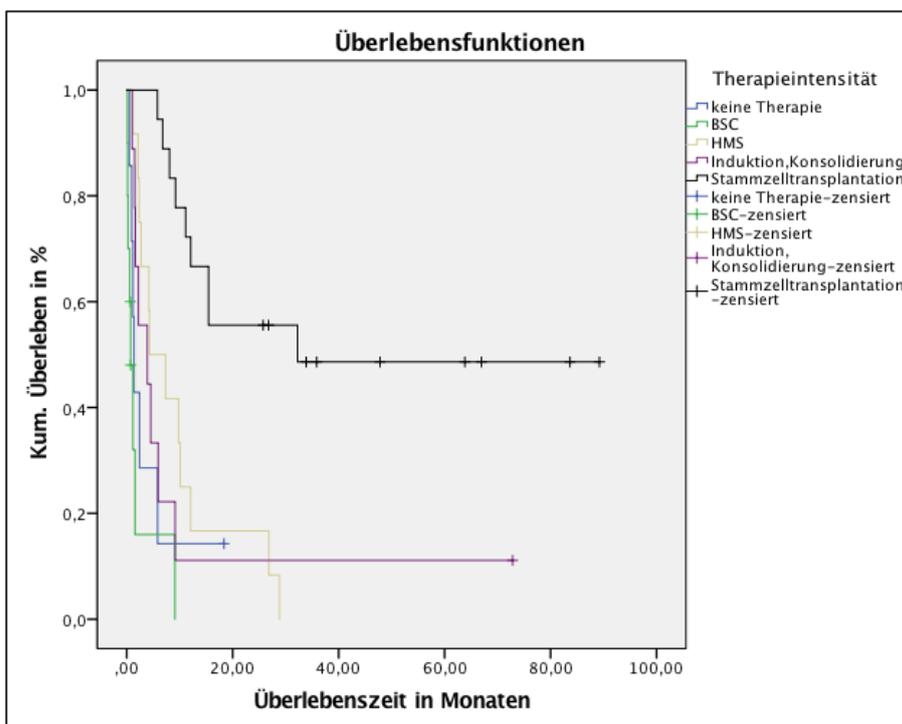


Abb. 14: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität bei WHO-Gruppe „AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen“ (N = 55, $p < 0,0005$).

Bei den Patienten mit therapiebedingter AML zeigten sowohl Stammzelltransplantation (n = 9) als auch Induktionstherapie (n = 13) signifikant bessere Auswirkungen auf das kumulative Überleben als die anderen Therapieformen ($p < 0,0005$) (siehe Abb. 15). Patienten mit diesen Therapieintensitäten unterschieden sich nicht signifikant im kumulativen Überleben und hatten ein medianes Überleben von 49,3 Monaten (Induktionstherapie) bzw. das mediane Überleben wurde nicht erreicht (Stammzelltransplantation). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug bei Induktionstherapie 61,4% und bei Stammzelltransplantation 77,8%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate 44,7% bzw. alle Fälle waren zensiert. Die mediane Überlebenszeit lag bei den Patienten mit niedrigeren Therapieintensitäten (n = 29) zwischen 1,1 Monaten (keine Therapie) und 4,1 Monaten (hypomethylierende Substanzen) und das Zwei-Jahres-Überleben zwischen 5,9% (hypomethylierende Substanzen) und 33,3% (*best supportive care*).

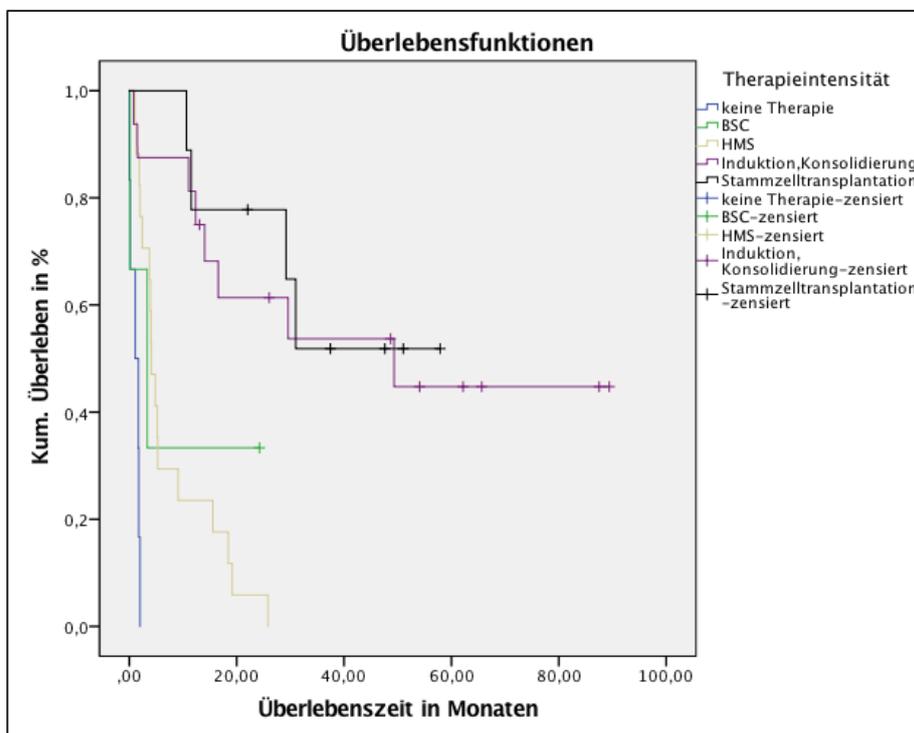


Abb. 15: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität bei WHO-Gruppe „AML therapiebedingt“ (N = 51, $p < 0,0005$).

3.2.8 Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen bei verschiedenen maximalen Therapieintensitäten

Im Folgenden wird der Einfluss der Altersklassen auf das Überleben bei verschiedenen Therapieintensitäten untersucht. Patienten, die keine Therapie oder nur eine Therapie mit *best supportive care* erhalten hatten, wurden gemeinsam analysiert, da sich die beiden Therapieintensitäten nicht signifikant im Überleben unterscheiden (siehe Tabelle 36).

Patienten, die keine Therapie erhielten oder maximal mit *best supportive care* behandelt wurden, zeigten ein insgesamt schlechtes Überleben mit einem signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit von den Altersklassen ($p < 0,0005$; siehe Abb. 16). Die wenigen Patienten der Altersklassen 18 bis 30 ($n = 2$) und 41 bis 50 Jahre ($n = 3$) hatten ein signifikant schlechteres Überleben ($p < 0,0005$) als die Patienten der Altersklassen 51 bis über 80 ($n = 89$). Das maximale mediane Überleben lag bei den 18- bis 30- bzw. 41- bis 50-Jährigen bei 0,1 Monaten und bei den 51 bis über 80-Jährigen bei 2,6 Monaten. Zwei Jahre überlebten unter dieser Therapie nur ein Patient (5,5%) in der Altersklasse der 61- bis 70- Jährigen ($n = 18$) und zwei Patienten (12,5%) in der Altersklasse der über 80-Jährigen ($n = 16$).

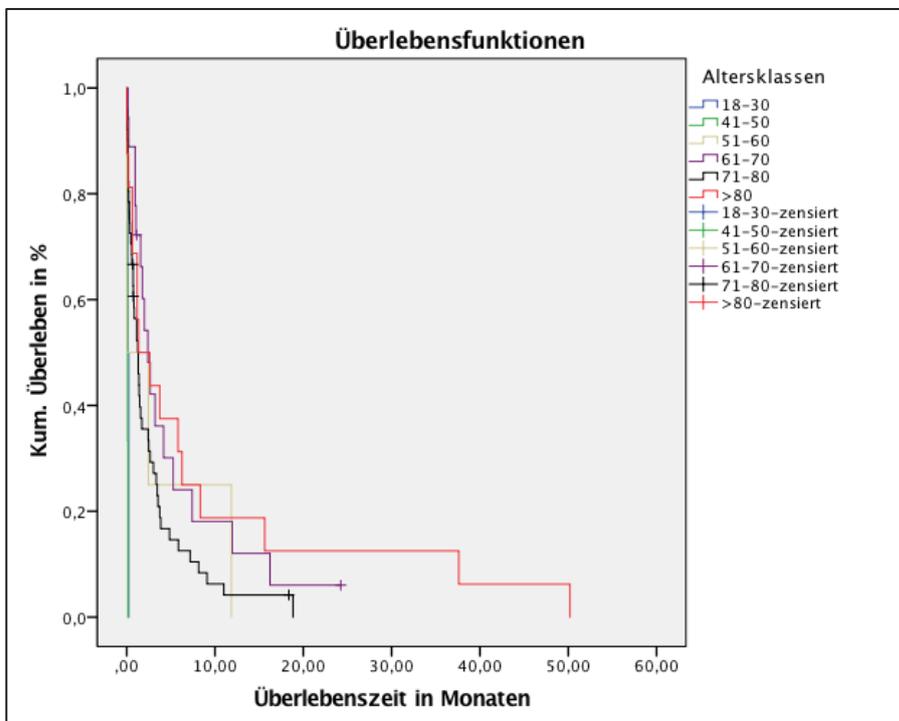


Abb. 16: Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten mit keiner Therapie oder *best supportive care* als maximale Therapieintensität ($N = 94$ $p < 0,0005$).

Die Therapie mit hypomethylierenden Substanzen zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede im kumulativen Überleben bei den verschiedenen Altersklassen ($p = 0,013$) (siehe Abb. 17). Die wenigen über 80-jährigen Patienten ($n = 3$) hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 1,9 Monaten ein signifikant schlechteres Überleben als die unter 80-Jährigen ($n = 71$) ($p = 0,002$). Das Zwei-Jahres-Überleben wurde nicht erreicht. In den übrigen Altersklassen unterschied sich das Überleben nicht signifikant. Die mediane Überlebenszeit lag zwischen 6,9 und 10,1 Monaten, das Zwei-Jahres-Überleben zwischen 10,3% und 33,3%.

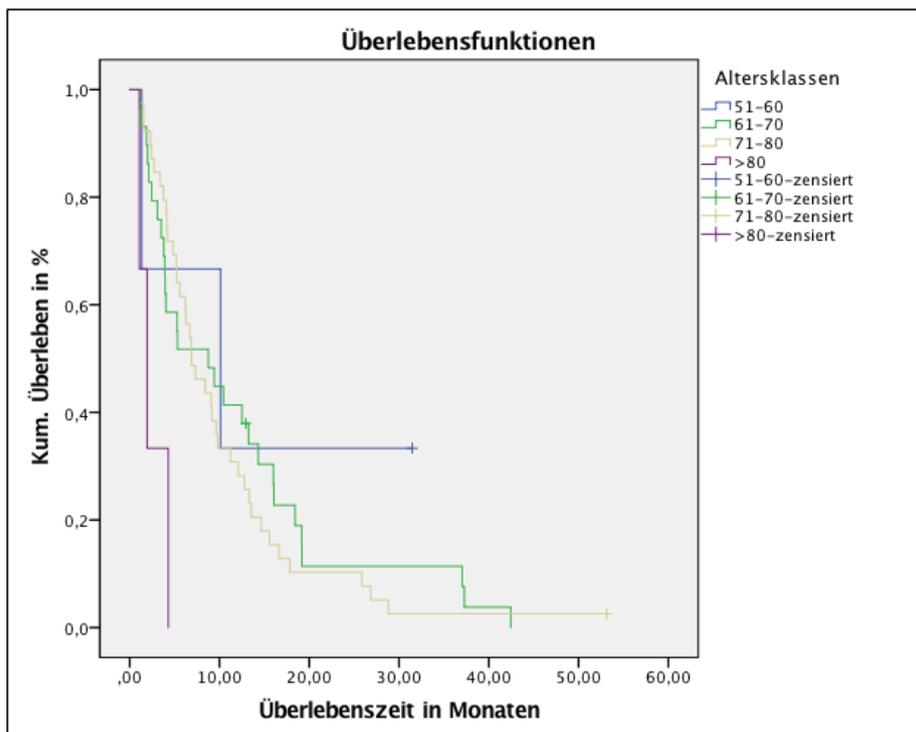


Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten mit hypomethylierenden Substanzen als maximale Therapieintensität (N = 74, $p = 0,013$).

Bei den Patienten, die eine Induktionstherapie und ggf. Konsolidierungstherapie als Maximaltherapie erhielten, unterschied sich das kumulative Überleben ebenfalls signifikant zwischen den Altersklassen (siehe Abb. 18). Die Patienten der Altersklassen der 18- bis 60-Jährigen ($n = 69$) erreichten die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht und hatten ein signifikant besseres Überleben als die Patienten der Altersklassen der über 60-Jährigen ($n = 65$) ($p < 0,0005$). Das mediane Überleben bei den über 60-Jährigen lag zwischen 0,6 und 16,4 Monaten. Die Zwei-(Fünf-)Jahres-Überlebensrate betrug bei den unter 60-Jährigen zwischen 58,4% und 81,5% (50,1% und 77,8%) und bei den über 60-Jährigen zwischen 0,0% und 31,9% (0,0% und 19,3%).

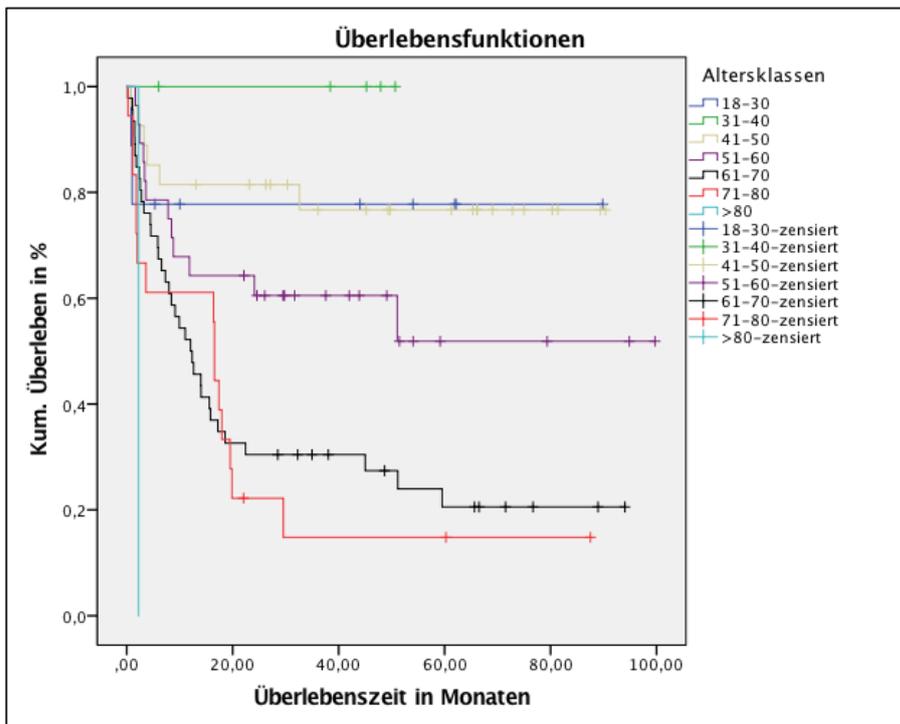


Abb. 18: Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten mit Induktion und ggf. Konsolidierung als maximale Therapieintensität (N = 134 $p < 0,0005$).

Das kumulative Überleben von Patienten mit Stammzelltransplantation zeigte keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Altersklassen (siehe Abb. 19). Das mediane Überleben wurde nicht erreicht bzw. lag bei maximal 37,4 Monaten und das Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überleben zwischen 59,5% und 88,9% bzw. 45,7% und 88,9%.

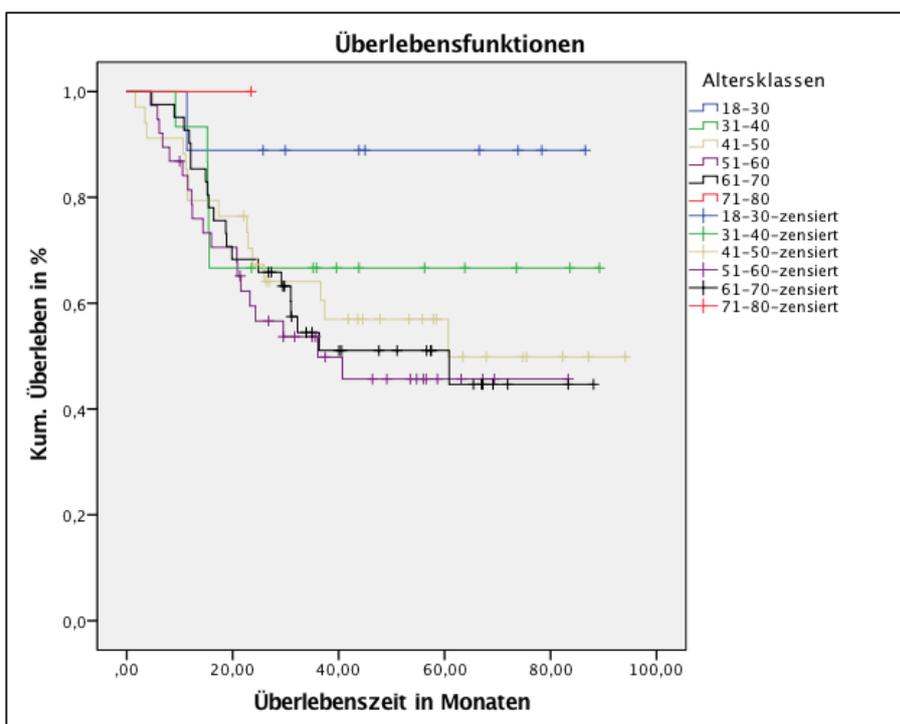


Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Patienten mit Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität (N = 138, $p = 0,381$).

3.2.9 Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko bei verschiedenen maximalen Therapieintensitäten

Abb. 20 bis Abb. 23 zeigen den Einfluss des zytogenetischen Risikos bei den verschiedenen maximalen Therapieintensitäten. Wie in 3.2.8 wurden Patienten, die keine Therapie oder nur *best supportive care* erhielten, gemeinsam analysiert.

Patienten, die keine Therapie erhielten oder maximal mit *best supportive care* behandelt wurden, zeigten ein insgesamt schlechtes Überleben mit einem signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko ($p < 0,0005$; siehe Abb. 20). Nur zwei Patienten mit günstigem zytogenetischen Risiko waren in dieser Gruppe enthalten, davon verstarb einer im ersten Monat und der zweite Patient nach 0,2 Monaten. Patienten mit intermediärem zytogenetischen Risiko ($n = 46$) hatten ein medianes Überleben von 1,6 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug 2,2%. Bei den Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risiko ($n = 28$) lag das mediane Überleben bei 1,2 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug 7,5%.

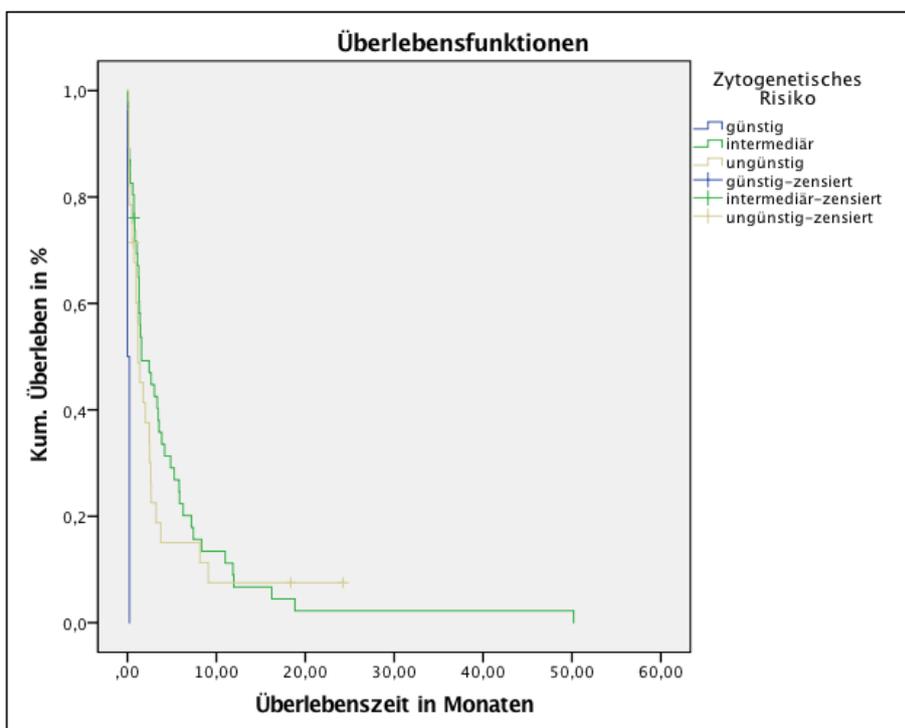


Abb. 20: Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko bei keiner Therapie oder *best supportive care* als maximale Therapie ($N = 76$, $p < 0,0005$).

Patienten, die als maximale Therapieintensität hypomethylierende Substanzen erhielten, zeigten ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko ($p = 0,015$; siehe Abb. 21). Von den Patienten mit günstigem zytogenetischen Risiko ($n = 2$) war ein Patient nach 12,9 Monaten *lost to follow up* und der zweite Patient verstarb nach 16,1 Monaten. Patienten mit intermediärem zytogenetischen Risiko ($n = 39$) hatten ein medianes Überleben von 9,6 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug 12,8%. Bei den Patienten mit ungünstigem zytonegetischen Risiko ($n = 29$) lag das mediane Überleben bei 5,2 Monaten, das Zwei-Jahres-Überleben betrug 6,9%.

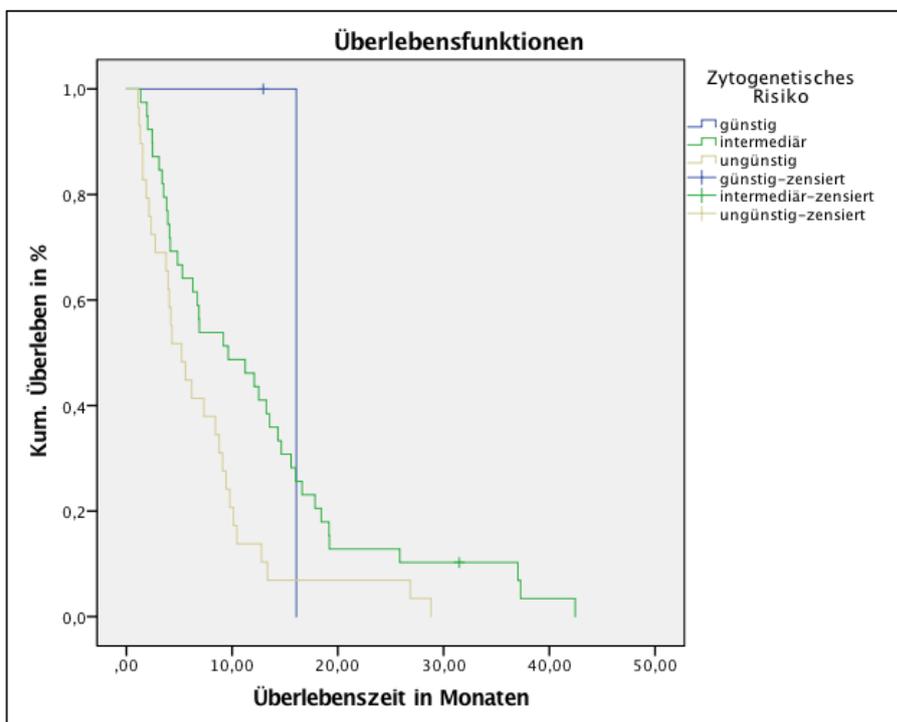


Abb. 21: Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko bei hypomethylierenden Substanzen als maximale Therapieintensität (N = 70, $p = 0,015$).

Auch Patienten, die als maximale Therapieintensität eine Induktionstherapie und ggf. Konsolidierungstherapie erhielten, zeigten einen signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko ($p < 0,0005$; siehe Abb. 22). Die Patienten mit günstigem zytogenetischen Risiko ($n = 41$) erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Das Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überleben lag bei 85,1% bzw. 76,7%. Patienten mit intermediärem zytogenetischen Risiko ($n = 75$) hatten ein medianes Überleben von 17,4 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug 43,0%, das Fünf-Jahres-Überleben 35,3%. Bei den Patienten mit

ungünstigem zytogenetischen Risiko (n = 15) lag das mediane Überleben bei 3,9 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben lag bei 6,7%. Das Fünf-Jahres-Überleben wurde nicht erreicht.

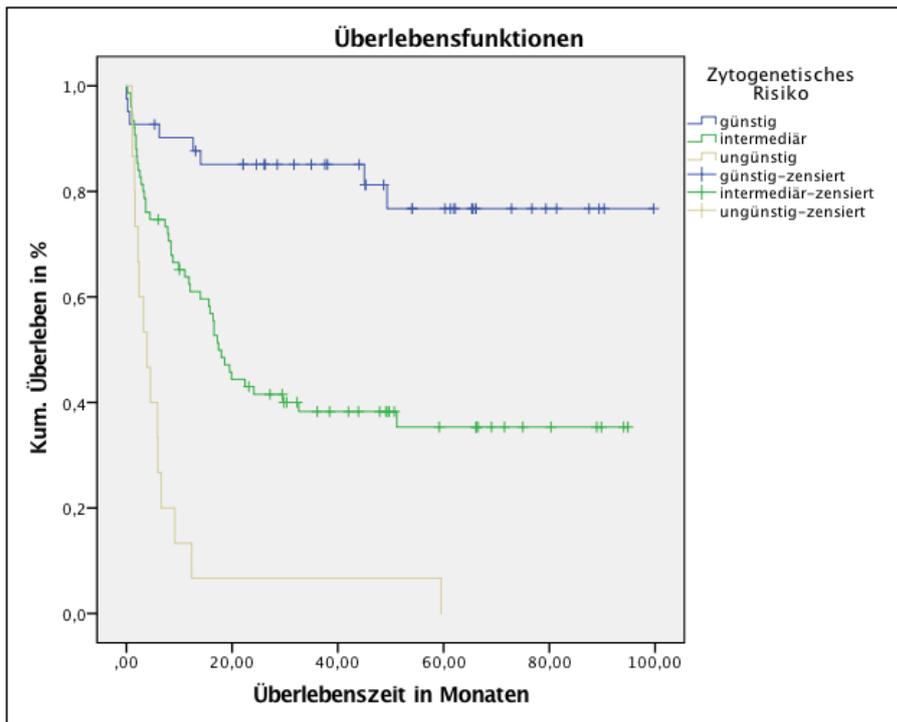


Abb. 22: Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko bei Induktionstherapie und ggf. Konsolidierungstherapie als maximale Therapieintensität (N = 131, $p < 0,0005$).

Das Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko unterschied sich ebenso bei Patienten mit Stammzelltransplantation signifikant voneinander ($p = 0,016$; siehe Abb. 23). Patienten mit günstigem zytogenetischen Risiko (n = 9) und intermediärem zytogenetischen Risiko (n = 95) erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Das Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überleben lag bei Patienten mit günstigem Karyotyp bei 77,8%, bei Patienten mit intermediärem Karyotyp bei 71,5% bzw. 58,3%. Bei den Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risiko (n = 26) lag das mediane Überleben bei 16,4 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug 40,3%, das Fünf-Jahres-Überleben 35,3%.

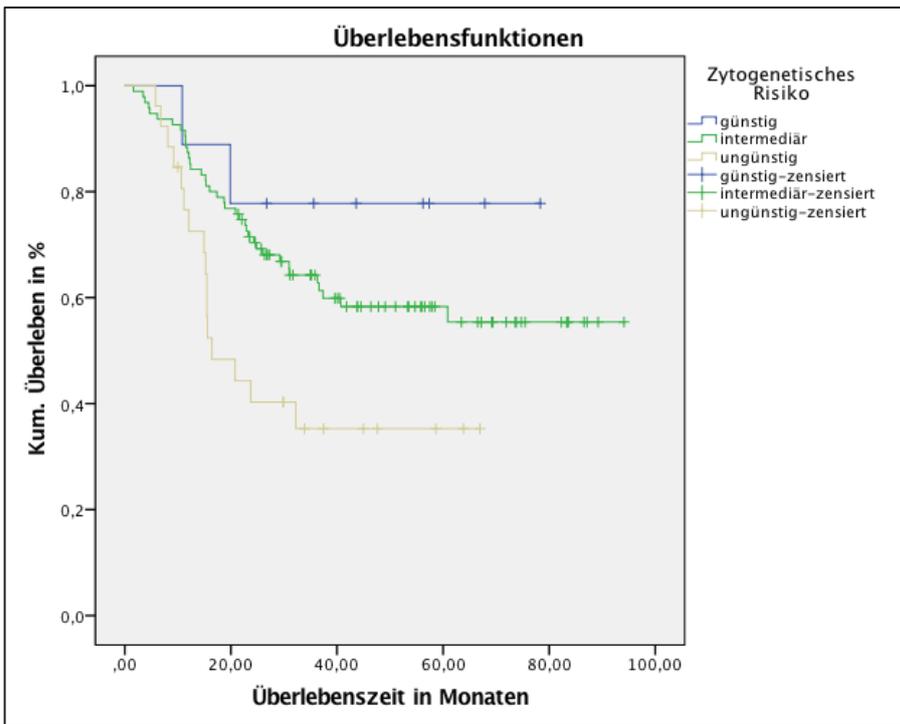


Abb. 23: Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko bei allogener Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität (N = 130, $p = 0,016$).

3.2.10 Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen bei verschiedenen maximalen Therapieintensitäten

In den folgenden Abbildungen sieht man, wie sich die Abhängigkeit des kumulativen Überlebens von den WHO-Gruppen bei den verschiedenen maximalen Therapieintensitäten unterscheidet (siehe Abb. 24 bis Abb. 27). Es wurden erneut nur die großen WHO-Gruppen in die Auswertung mit einbezogen, da die Patientenzahlen der zu analysierenden Gruppen sonst zu gering gewesen wären. Zudem wurden nicht therapierte Patienten sowie Patienten mit hypomethylierenden Substanzen als Therapieintensität zusammengefasst.

Die Patienten, die keine Therapie oder maximal eine Therapie mit *best supportive care* erhielten, zeigten über alle WHO-Gruppen hinweg eine schlechte Prognose mit einem maximalen medianen Überleben von 1,7 Monaten und einem maximalen Zwei-Jahres-Überleben von 11,1% (bei t-AML) (siehe Abb. 24). Die wenigen Patienten mit inv(16) ($n = 1$) und t(15;17) ($n = 4$) zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als die Patienten in den restlichen WHO-Gruppen bei dieser Therapieintensität ($p < 0,0005$).

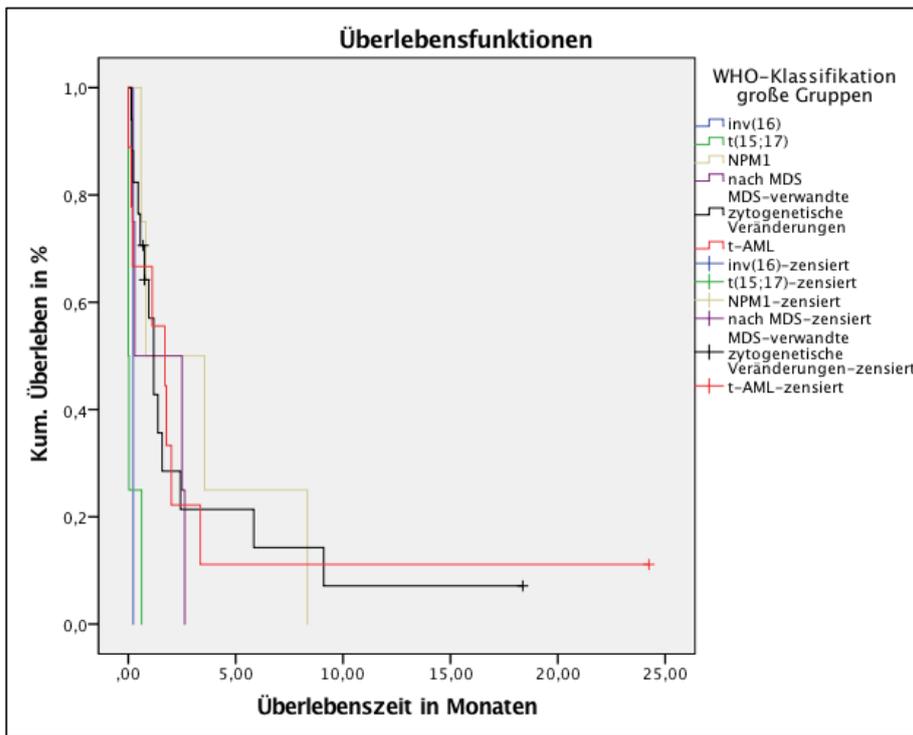


Abb. 24: Überleben in Abhängigkeit von großen WHO-Gruppen bei keiner Therapie oder *best supportive care* als maximale Therapieintensität (N = 37 $p < 0,0005$).

Bei Patienten, die hypomethylierende Substanzen als maximale Therapieintensität erhielten, unterschied sich das kumulative Überleben nicht signifikant zwischen den WHO-Gruppen ($p = 0,256$; siehe Abb. 25). Das maximale mediane Überleben lag bei 16,1 Monaten (inv16) und das maximale Zwei-Jahres-Überleben bei 16,7% (AML nach MDS und AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen).

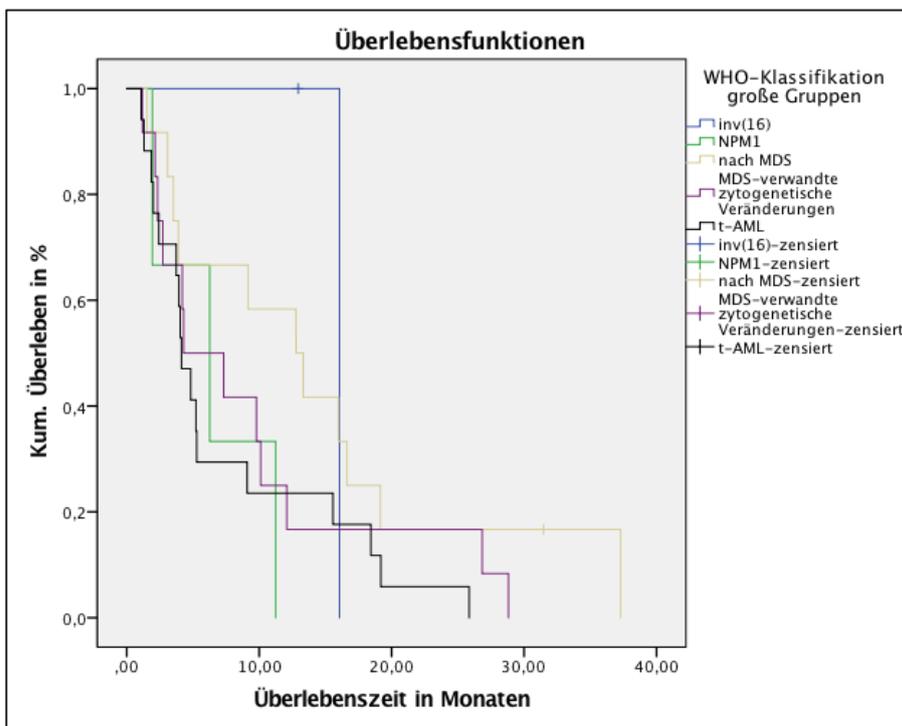


Abb. 25: Überleben in Abhängigkeit von großen WHO-Gruppen bei hypomethylierenden Substanzen als maximale Therapieintensität (N = 46, $p = 0,256$).

Wie Abb. 26 zu entnehmen ist, zeigte sich unter maximaler Therapie mit Induktion- und ggf. Konsolidierungstherapie ein signifikanter Unterschied im kumulativen Überleben zwischen den Patienten der verschiedenen WHO-Gruppen ($p < 0,0005$). Das signifikant höchste Überleben hatten die Patienten mit t(15;17) ($n = 19$) und inv(16) ($n = 7$) ($p = 0,010$). Sie erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Die Patienten mit NPM1-Mutation ($n = 36$) und therapiebedingter AML ($n = 16$) zeigten ein signifikant schlechteres Überleben als zuvor genannte Gruppen, aber ein signifikant besseres Überleben als die AML nach MDS ($n = 5$) und die AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen ($n = 9$) ($p < 0,0005$).

Bei den Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, unterschied sich das kumulative Überleben in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen hingegen nicht signifikant, wie in Abb. 27 zu sehen ist ($p = 0,479$). Die minimale mediane Überlebenszeit lag bei 15,6 Monaten (AML nach MDS; $n = 11$) und die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag zwischen 36,4% (AML nach MDS) und 100,0% (AML mit inv(16)).

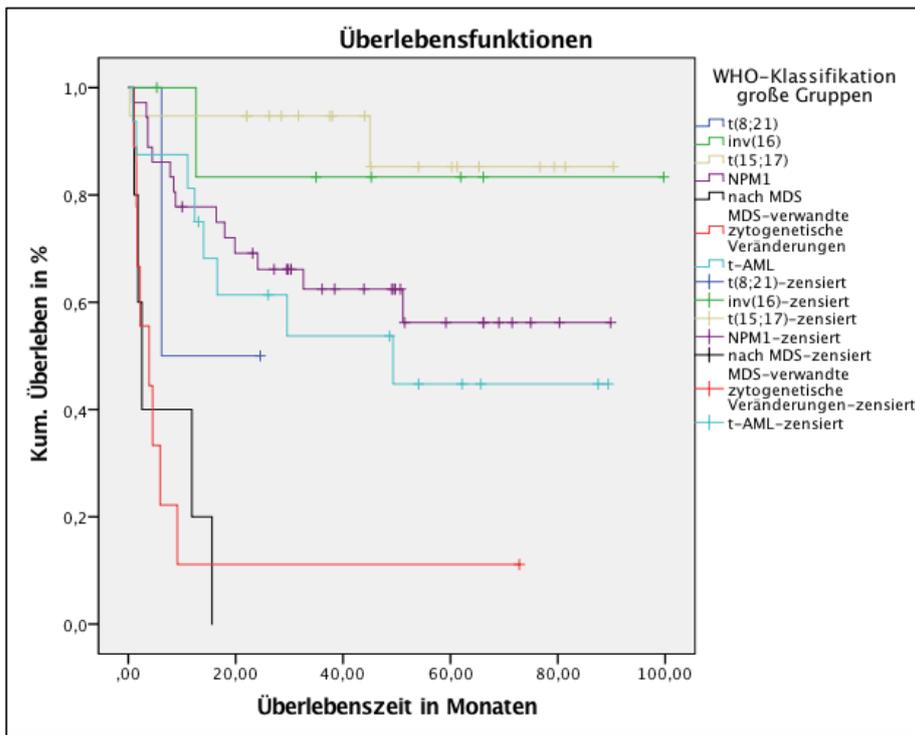


Abb. 26: Überleben in Abhängigkeit von großen WHO-Gruppen bei Induktion und ggf. Konsolidierung als maximale Therapieintensität (N = 96, $p < 0,0005$).

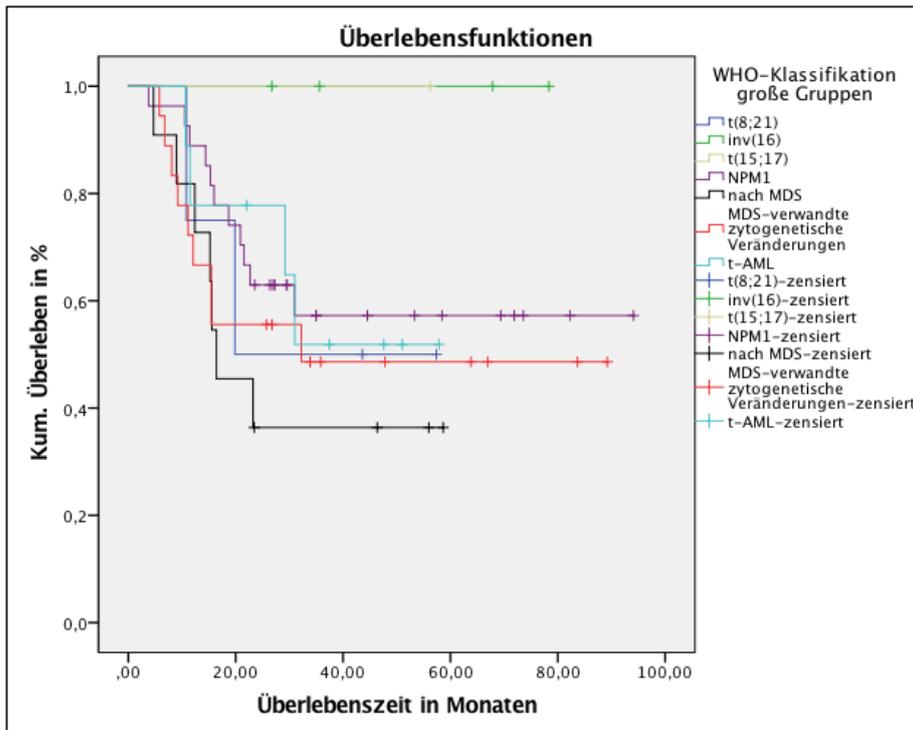


Abb. 27: Überleben in Abhängigkeit von großen WHO-Gruppen bei Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität. (N = 73, $p = 0,479$).

3.2.11 Überleben im Vergleich von nach WHO-klassifizierbaren Patienten und nicht klassifizierbaren Patienten

Wie in Abb. 28 zu erkennen ist, lebten die Patienten, die nach WHO klassifizierbar waren ($n = 335$) signifikant länger als die Patienten, die nicht klassifizierbar waren ($n = 137$) ($p < 0,0005$). Die mediane Überlebenszeit der klassifizierbaren Patienten lag bei 48,0 Monaten, die der nicht klassifizierbaren Patienten bei 4,1 Monaten. Von den Personen mit WHO-Klassifikation lebten nach zwei Jahren (fünf Jahren) noch 44,4% (35,9%), von den Patienten ohne WHO-Klassifikation noch 24,5% (15,3%).

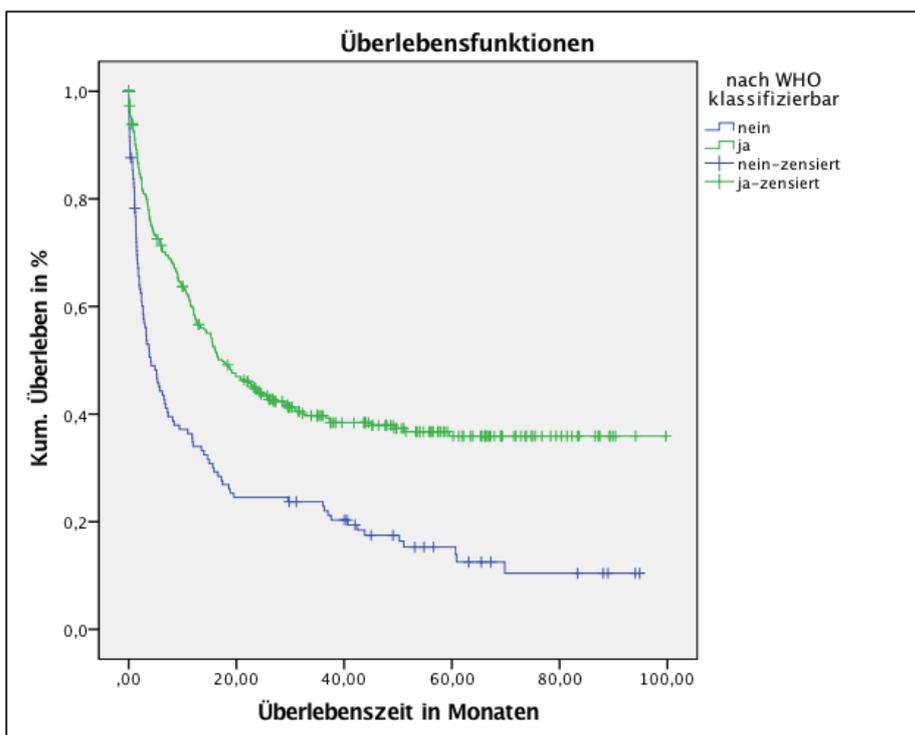


Abb. 28: Überleben bei nach WHO-klassifizierbaren Patienten vs. nicht-klassifizierbaren Patienten ($N = 472$, $p < 0,0005$).

3.2.12 Weitere Überlebenszeitanalysen von therapiebedingter AML

Da die Gruppe der therapiebedingten AML in den vorherigen Analysen durch die Heterogenität und die starke Beeinflussung der Prognose durch intensive Therapie hervorstach, werden im folgenden Kapitel weitere Analysen durchgeführt, um diese Gruppe genauer zu untersuchen.

Unterteilt man die Gruppe der therapiebedingten AML in eine Untergruppe mit *good risk* Zytogenetik (inklusive t(8;21), inv(16) und t(15;17)) (n = 10), und eine Untergruppe ohne *good risk* Zytogenetik (n = 37), beobachtet man einen signifikanten Unterschied im kumulativen Überleben bei diesen beiden Gruppen ($p < 0,0005$; siehe Abb. 29).

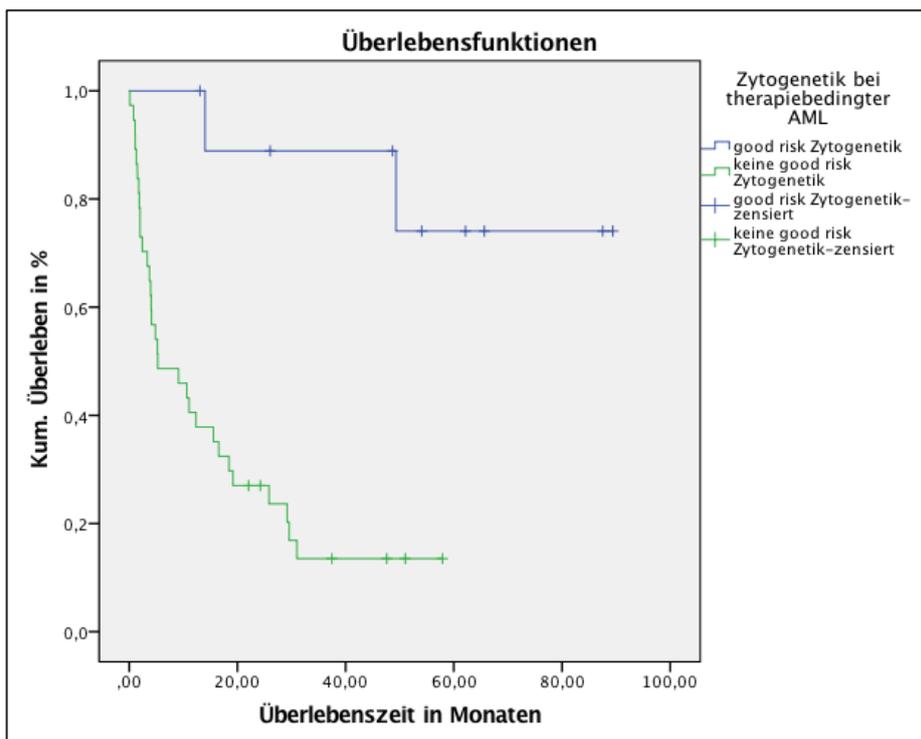


Abb. 29: Überleben bei *good risk* Zytogenetik vs. keine *good risk* Zytogenetik bei therapiebedingter AML (N = 47 $p < 0,0005$).

Die Patienten mit therapiebedingter AML, die einen *good risk* Karyotyp aufwiesen, erreichten die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag bei 88,9%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 74,1%. Patienten mit therapiebedingter AML, die keinen *good risk* Karyotyp aufwiesen, hatten im Vergleich dazu eine mediane Überlebenszeit von 5,3 Monaten und eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 27,0%. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate konnte nicht bestimmt werden, da alle Fälle zensiert waren.

Betrachtet man nur die Patienten mit therapiebedingter AML, welche eine intensive Therapie in Form einer Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation erhielten (n = 25), und unterteilt diese erneut in eine Gruppe mit *good risk* Zytogenetik (n = 10) und eine Gruppe ohne *good risk* Zytogenetik (n = 14), so zeigen diese ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Überleben ($p = 0,026$) (siehe Abb. 30). Die Patienten mit therapiebedingter AML, die einen *good risk* Karyotyp aufwiesen, erreichten die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate lag bei 88,9%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 74,1%. Patienten mit therapiebedingter AML, die keinen *good risk* Karyotyp besaßen, hatten im Vergleich dazu eine mediane Überlebenszeit von 29,2 Monaten und eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 57,1%. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate konnte nicht bestimmt werden, da alle Fälle zensiert waren.

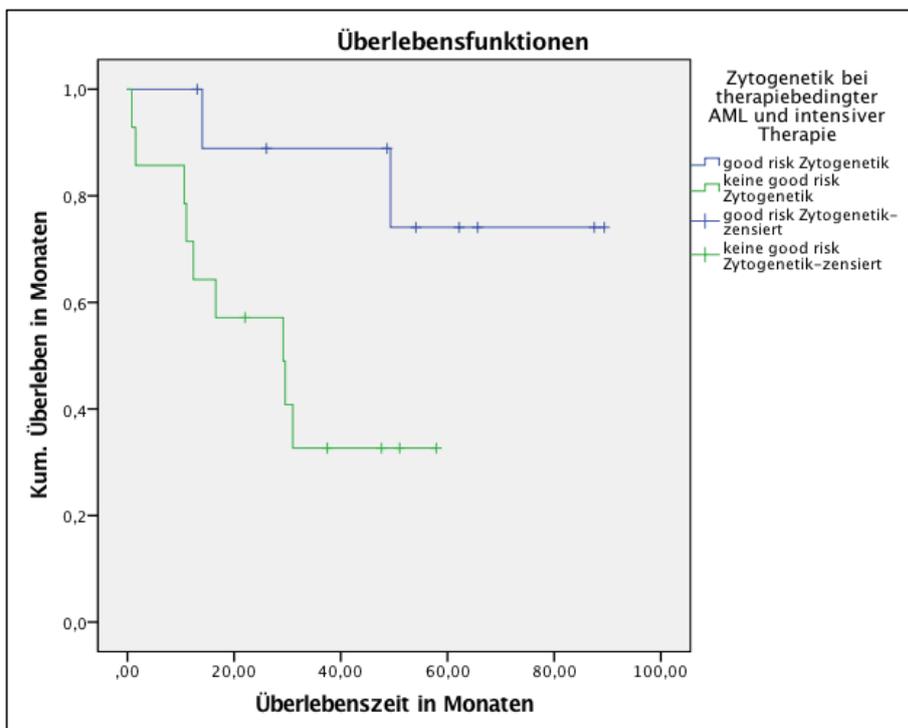


Abb. 30: Überleben bei *good risk* Zytogenetik vs. keine *good risk* Zytogenetik bei Patienten mit therapiebedingter AML und Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität (N = 24 $p = 0,026$).

In Abb. 31 ist dargestellt, wie sich eine vorhandene *good risk* Zytogenetik bei therapiebedingter AML (n = 10) im Vergleich zu einer *good risk* Zytogenetik bei de novo AML (n = 39) bei Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation als maximaler Therapieintensität auf das kumulative Überleben auswirkte. Es war kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,983$). Das mediane Überleben wurde bei beiden Gruppen nicht erreicht. Die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei Patienten mit de novo AML und *good risk* Karyotyp bei 84,4%, bei Patienten mit therapiebedingter AML und *good risk* Karyotyp bei 88,9%. Das Fünf-Jahres-Überleben bei günstigem Karyotyp betrug bei de novo AML 80,0% und bei t-AML 74,1%.

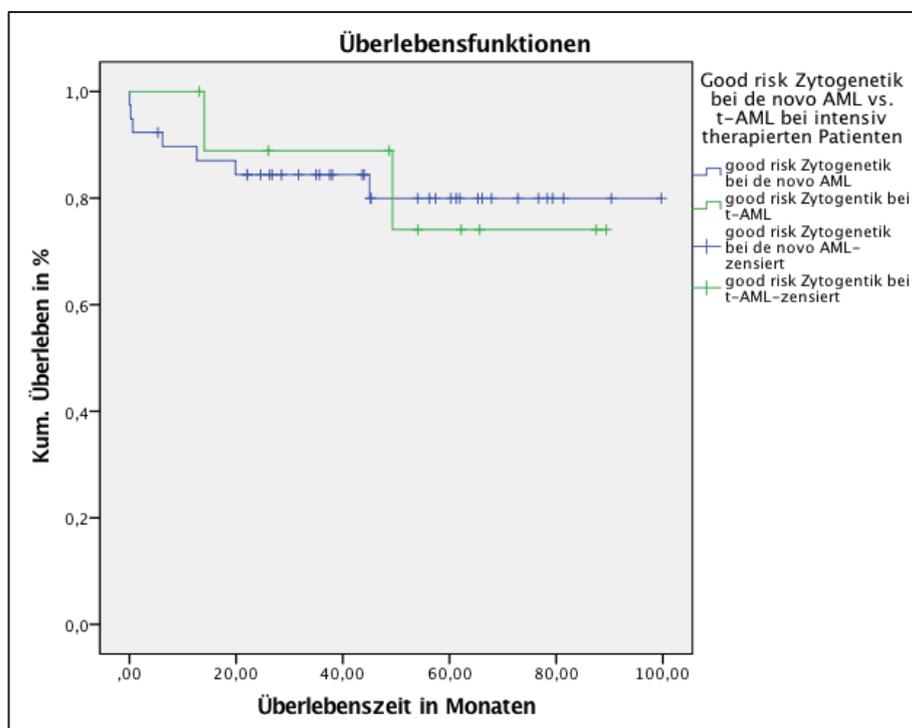


Abb. 31: Überleben bei *good risk* Zytogenetik in Abhängigkeit von de novo AML vs. therapiebedingter AML bei Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität (N = 49, $p = 0,983$).

Vergleicht man das kumulative Überleben von Patienten ohne *good risk* Zytogenetik bei intensiv therapierten Patienten mit de novo AML (n = 153) und therapiebedingter AML (n = 14), so unterscheiden sich diese nicht signifikant voneinander (p = 0,327) (siehe Abb. 32). Das mediane Überleben betrug 40,7 Monate bzw. 29,2 Monate. Das Zwei-(Fünf-)Jahres Überleben betrug 57,6% (48,1%) bzw. 57,1 % (alle Fälle zensiert).

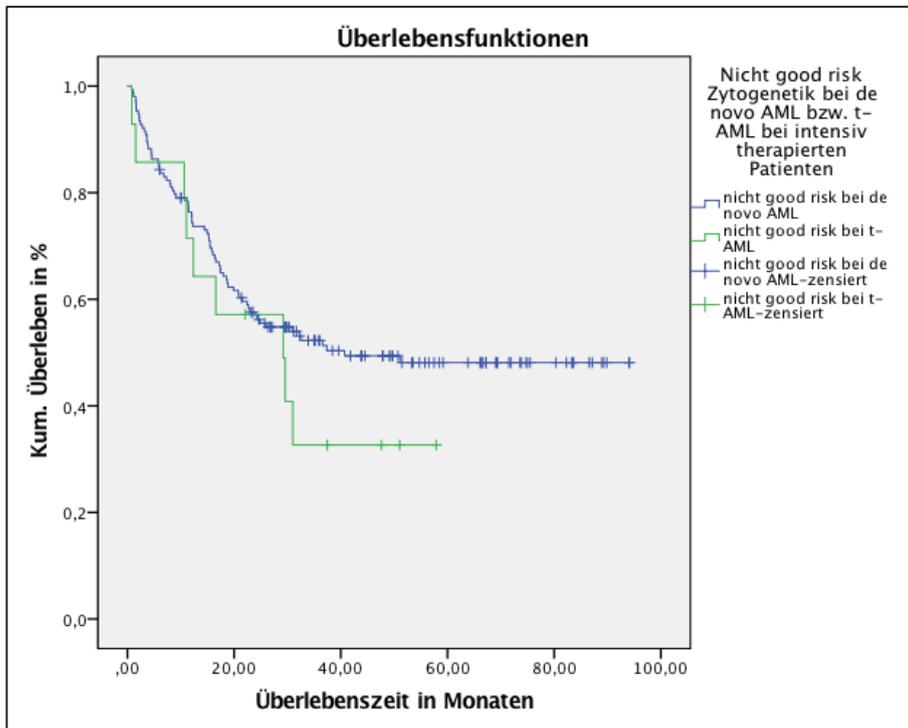


Abb. 32: Überleben bei Patienten ohne *good risk* Zytogenetik in Abhängigkeit von de novo AML vs. therapiebedingter AML bei Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität (N = 167, p = 0,327).

3.2.13 Überleben in Abhängigkeit von weiteren potentiellen Prognosefaktoren

Explorativ wurde das Überleben in Abhängigkeit von weiteren klinischen Parametern als potentiellen Prognosefaktoren in univariaten Analysen untersucht. Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse. Die Parameter, die zu einem signifikanten Unterschied im Überleben führten, wurden in der Tabelle grau hinterlegt und in Abb. 33 graphisch dargestellt.

Einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigte unter anderem der medulläre Blastenanteil bei Erstdiagnose. Patienten mit mehr als 60,0% Blasten (n = 171) hatten mit 17,4 Monaten ein signifikant längeres medianes Überleben als Patienten mit weniger als 60,0% Blasten (n = 181) und einem medianen Überleben von 13,5 Monaten.

Abhängige Variable	Ausprägung	Anzahl Patienten	Medianes Überleben Monate	Log-rank	p-Wert
Geschlecht	Männlich	252	11,9	2,338	0,126
	Weiblich	220	15,8		
Blasten KM %	< 60	181	13,5	6,376	0,009
	>= 60	171	17,4		
	< 30	62	13,3	2,209	0,137
	>= 30	279	15,6		
Blasten PB %	< 20	11	18,9	0,590	0,442
	>= 20	330	15,5		
	< 30	179	18,0	11,914	0,001
	>= 30	218	8,4		
Leukozyten / μ	< 10	111	24,1	9,255	0,002
	>= 10	286	10,8		
	0	50	18,0	0,799	0,372
	>= 1	347	11,5		
Thrombozyten / μ	< 1 800	70	18,6	1,865	0,172
	>= 1 800	342	11,9		
	< 12 000	207	18,4	15,906	< 0,0005
	>= 12 000	205	9,2		
	< 50 000	313	13,3	3,773	0,052
	>= 50 000	99	8,8		
Thrombozyten / μ	< 100 000	368	12,5	7,437	0,006
	>= 100 000	44	2,5		
	< 50 000	220	9,2	7,473	0,006
	>= 50 000	189	15,6		
	< 100 000	309	11,5	2,185	0,139
	> 100 000	100	16,4		
< 150 000	355	12,0	0,715	0,398	
> 150 000	54	15,6			

Tabelle 39: Medianes Überleben in Abhängigkeit von weiteren potentiellen Prognosefaktoren (N = 476). n.r. = not reached.

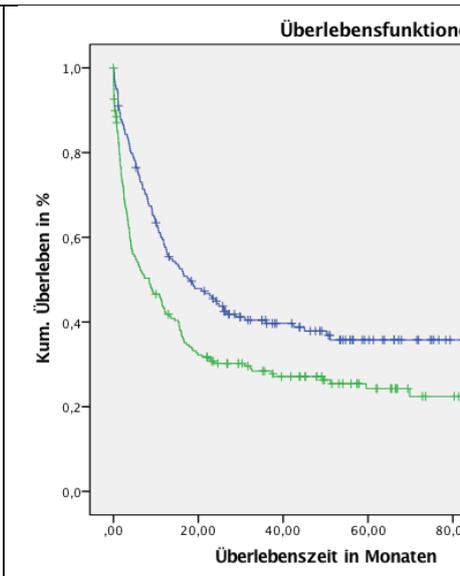
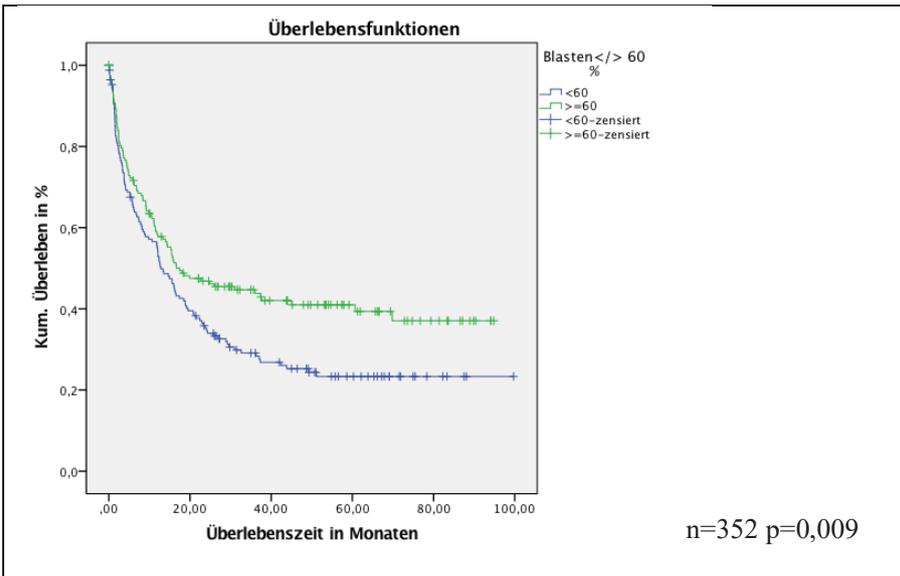
LDH U/l	< 240	74	11,5	0,105	0,746
	>= 240	327	11,9		
	< 390	203	15,6	5,282	0,022
	>= 390	198	10,8		
Hämoglobin g/dl	< 9	218	11,9	0,777	0,378
	>= 9	192	12,4		
NPM1-Mutation	positiv	80	32,6	3,557	0,059
	negativ	187	17,8		
CEBPA-Mutation	<i>single mutant</i>	2	1,9	12,321	0,002
	<i>double mutant</i>	4	n.r.		
	negativ	166	28,8		
Vorherige Chemo/Strahlentherapie	Ja	51	14,4	0,823	0,364
	Nein	402	11,5		
Primäre/sekundäre AML	Primäre AML	318	19,2	32,551	< 0,0005
	Sekundäre AML	135	7,3		
Fieber bei Erstdiagnose	Ja	49	4,5	4,951	0,026
	Nein	347	13,3		
Infekt bei Erstdiagnose	Ja	159	11,5	2,8170,	0,093
	Nein	237	13,3		
Extramedulläre Manifestation	Ja	38	n.r.	4,887	0,027
	Nein	370	12,4		

Tabelle 39: Medianes Überleben in Abhängigkeit von weiteren potentiellen Prognosefaktoren (N = 476). n.r. = not reached.

Der Blastenanteil im peripheren Blut zeigte einen umgekehrten Zusammenhang. Patienten mit weniger als 30,0% (n = 179) (weniger als 10,0%, n = 111) Blasten im peripheren Blut hatten eine mediane Überlebensrate von 18,0 Monaten (24,1 Monaten) im Vergleich zu 8,4 Monaten (10,8 Monaten) bei mehr als 30,0% (n = 218) (mehr als 10,0%, n = 286) peripheren Blasten. Ob Blasten im peripheren Blut vorhanden waren (n = 347) oder nicht (n = 50) beeinflusste die mediane Überlebenszeit nicht signifikant. Patienten mit einer Hyperleukozytose von mehr als 12 000 (n = 205) und 100 000 (n = 44) lebten im Vergleich signifikant kürzer als Patienten, deren Leukozytenwerte unterhalb dieser Grenzen lagen ($p < 0,0005$ bzw. $p = 0,006$). Patienten mit einer Thrombopenie unter 50 000 Thrombozyten (n = 220) hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit (9,2 Monate) als Patienten mit mehr als 50 000 Thrombozyten (15,6 Monate; n = 189) ($p = 0,006$). Bei einem LDH-Wert unter 390 U/l (n = 203) zeigten die Patienten eine längere mediane Überlebenszeit von 15,6 Monaten im Vergleich zu 10,8 Monaten bei LDH-Werten über 390 U/l (n = 198, $p = 0,022$).

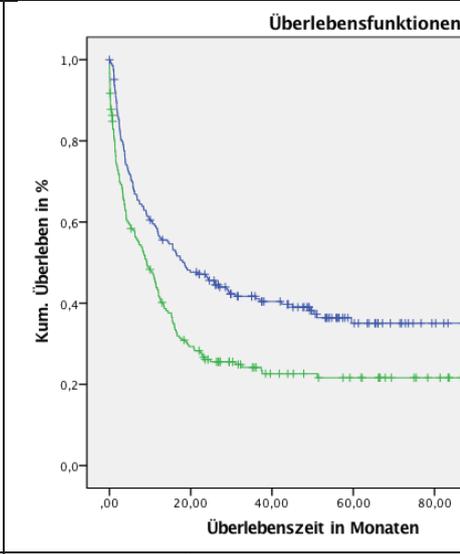
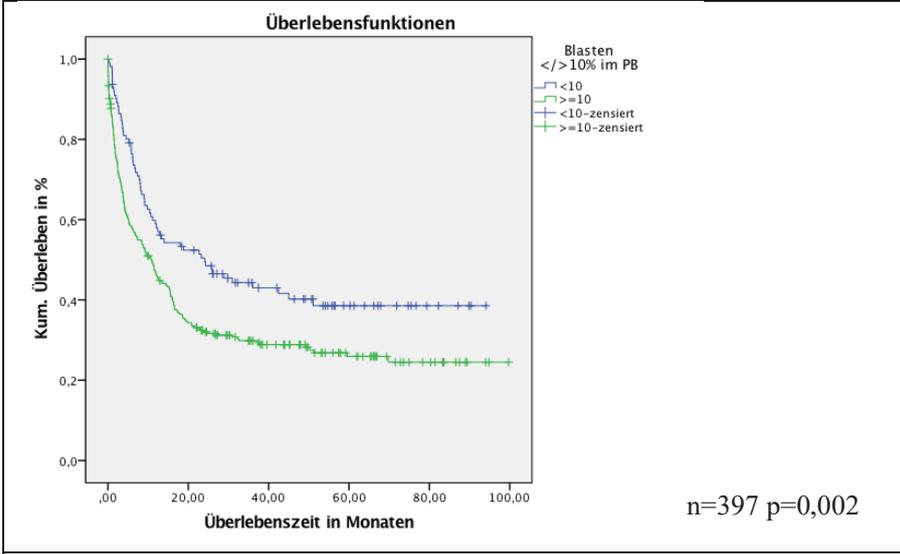
Das Vorhandensein einer CEBPA-Mutation zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,002$). Patienten mit CEBPA *double mutation* (n = 4) erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Patienten mit CEBPA *single mutation* (n = 2) hatten eine mediane Überlebenszeit von 1,9 Monaten im Vergleich zu CEBPA-negativen Patienten (n=166) mit einer Überlebenszeit von 28,8 Monaten. Der Effekt des Vorhandenseins einer

NPM1-Mutation hinsichtlich des Überlebens zeigte eine marginale Signifikanz ($p = 0,059$). Die mediane Überlebenszeit betrug bei NPM1-Mutation 32,6 Monate und ohne NPM1-Mutation 17,8 Monate. Während eine vorherige Chemo-/ oder Strahlentherapie die Überlebenszeit nicht signifikant beeinflusste, zeigte eine primäre AML ($n = 318$) mit 19,2 Monaten ein deutlich längeres medianes Überleben als die sekundäre AML ($n = 135$) mit einem medianen Überleben von 7,3 Monaten. Weitere signifikante Unterschiede im Überleben konnten in Abhängigkeit von vorhandener extramedullärer Manifestation und Fieber bei Erstdiagnose festgestellt werden.



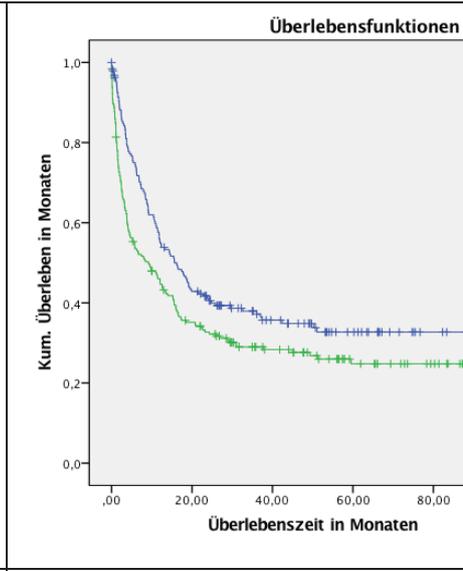
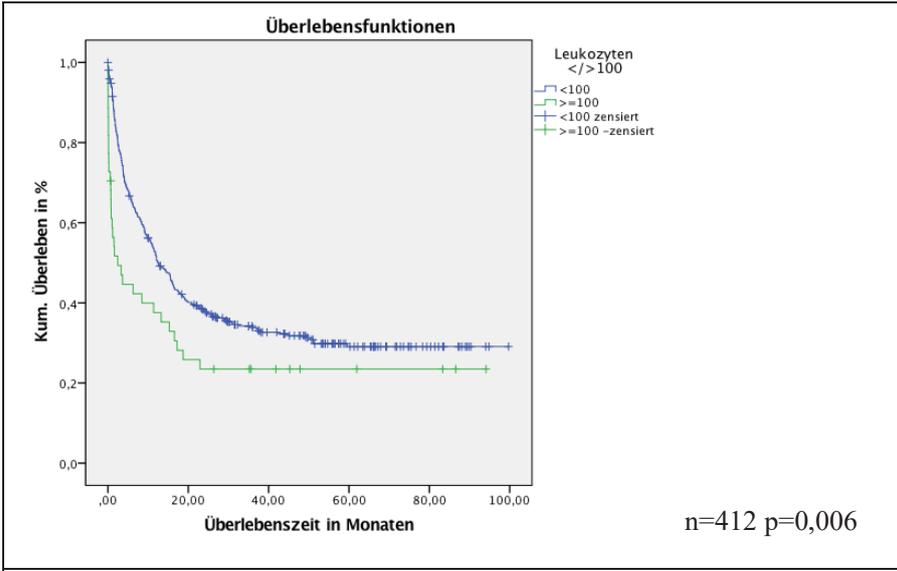
Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von </> 60% Blasten im KM

Kumulatives Überleben in Abhängig



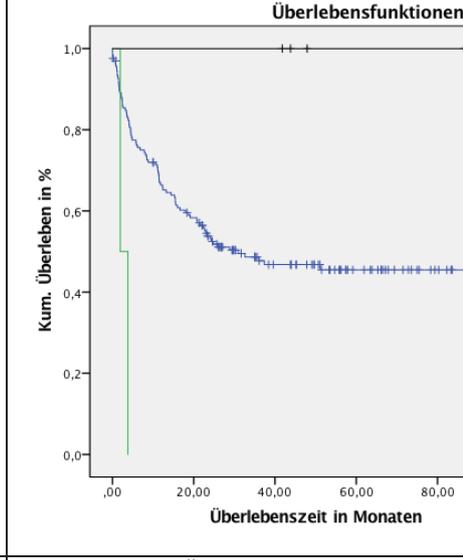
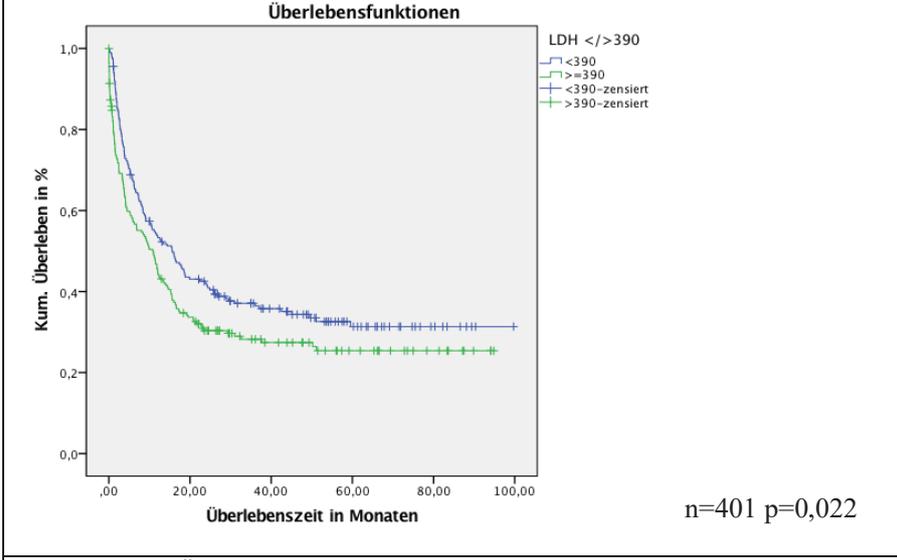
Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von </> 10% Blasten im PB

Kumulatives Überleben in Abhängig



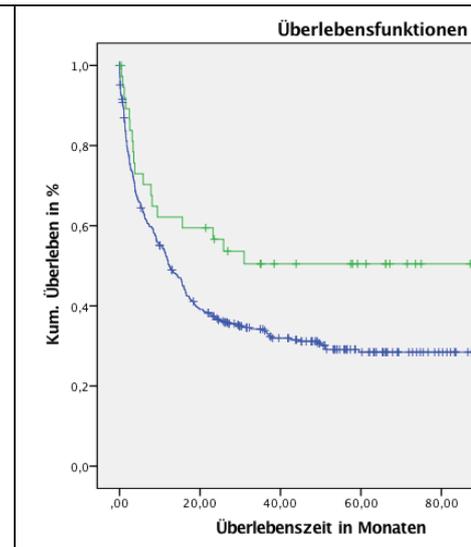
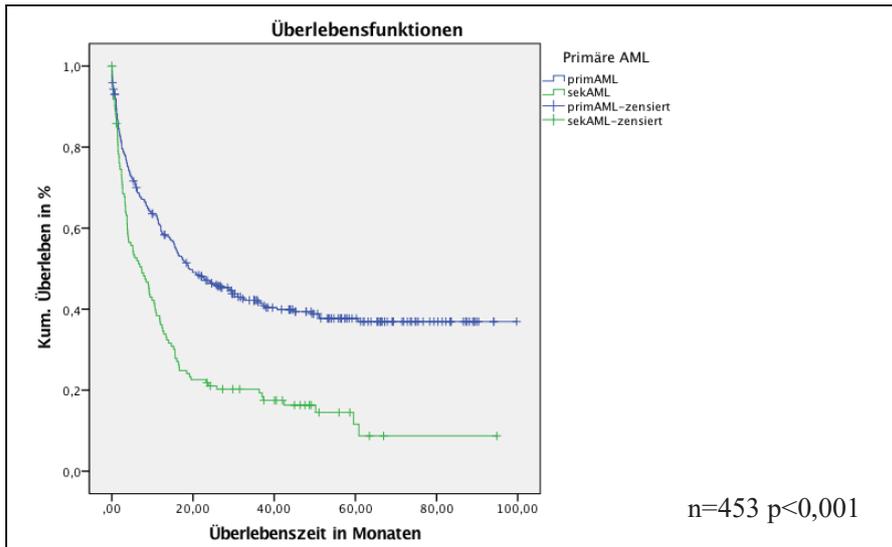
Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Leukozyten </> 100 000 / μ l

Kumulatives Überleben in Abhängig



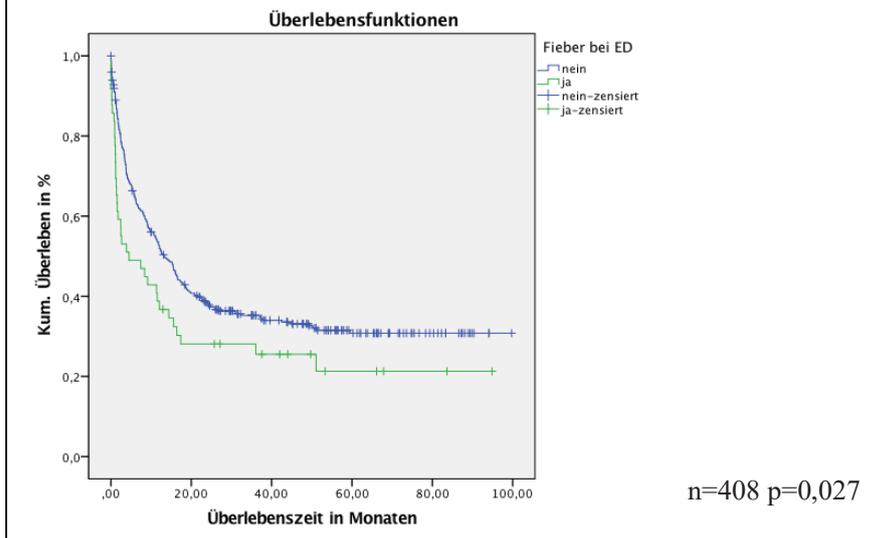
Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von LDH </> 390 U/l

Kumulatives Überleben in Abhängig



Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von primärer/sekundärer AML

Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Fieber bei ED



Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Fieber bei ED

Abb. 33: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von weiteren Prognosefaktoren (N = 476).

3.2.14 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

Wie Abb. 34 zeigt, unterschied sich das rezidivfreie Überleben bei den verschiedenen Altersklassen nicht signifikant voneinander ($p = 0,130$). Das mediane Überleben wurde nicht erreicht bzw. lag zwischen 14,2 und 44,9 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben lag zwischen 40,2 und 71,8 Monaten, das Fünf-Jahres-Überleben zwischen 30,1 und 71,8 Monaten.

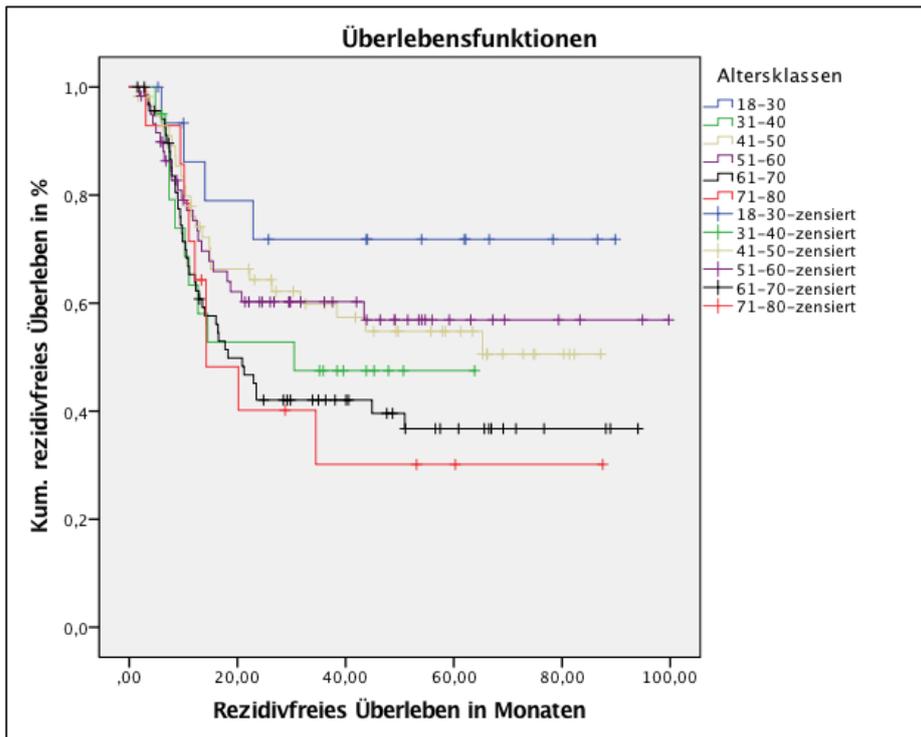


Abb. 34: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten ($N = 230$, $p = 0,130$).

3.2.15 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität

In Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität (Induktions-/Konsolidierungstherapie vs. Stammzelltransplantation) unterschied sich das rezidivfreie Überleben der Patienten signifikant voneinander (siehe Abb. 35). Patienten mit Induktions-/Konsolidierungstherapie (n = 93) erreichten die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht. Nach zwei Jahren überlebten 74,0% der Patienten ohne Rezidiv, nach fünf Jahren 66,5%. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten (n = 137) zeigten ein medianes rezidivfreies Überleben von 16,4 Monaten. Nach zwei Jahren lebten 42,2 % dieser Patienten rezidivfrei, nach fünf Jahren 37,4 %.

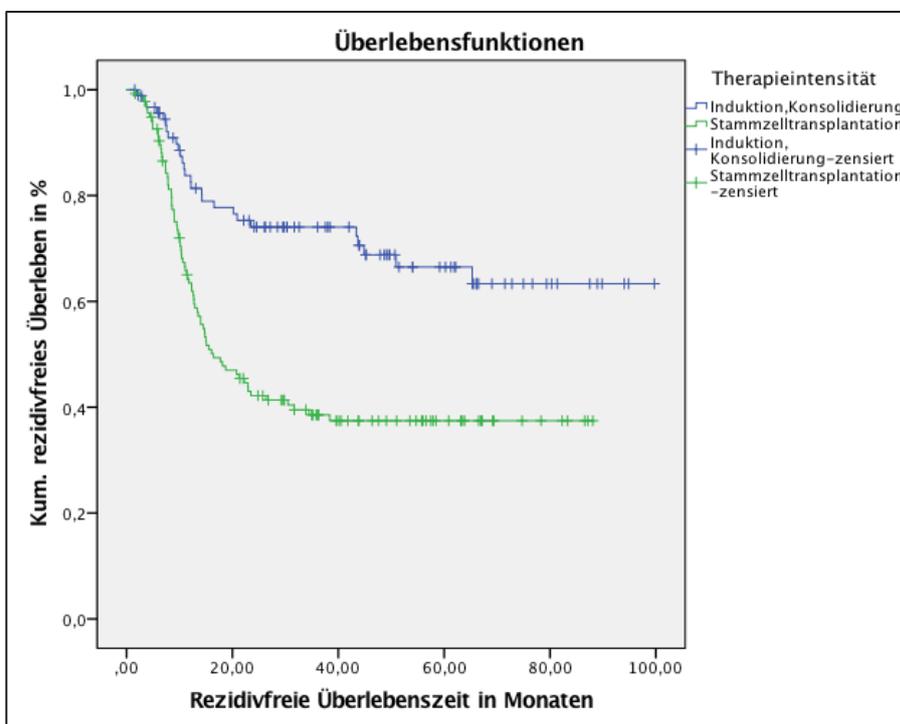


Abb. 35: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten. (N = 230, $p < 0,0005$).

3.2.16 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko

Das rezidivfreie Überleben unterschied sich signifikant zwischen den verschiedenen zytogenetischen Risikogruppen ($p < 0,0005$; siehe Abb. 36). Patienten mit günstigem Risikoprofil ($n = 48$) erreichten die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht. Nach zwei Jahren lebten noch 71,2%, nach fünf Jahren 64,9% der Patienten rezidivfrei. Patienten mit intermediärem Risikoprofil ($n = 146$) hatten eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 38,4 Monaten. Das rezidivfreie Zwei- bzw. Fünf-Jahres-Überleben lag bei 53,4% bzw. 48,0%. Bei Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil ($n = 32$) betrug die mediane rezidivfreie Überlebenszeit 12,7 Monate. Das rezidivfreie Zwei-Jahres bzw. Fünf-Jahres-Überleben lag bei 25,4%.

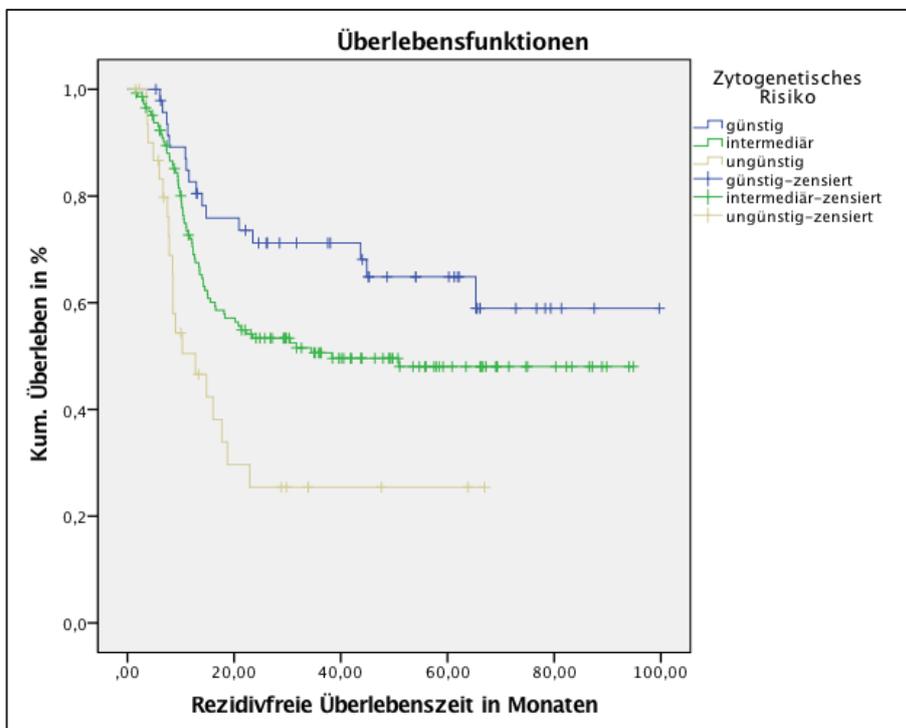


Abb. 36: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten ($N = 226$, $p < 0,0005$).

3.2.17 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen

Bei den zytogenetischen Subgruppen der WHO-Klassifikation unterschied sich das rezidivfreie Überleben signifikant voneinander ($p = 0,024$) (siehe Abb. 37). Patienten der AML mit $t(15;17)$, $inv(16)$ oder CEBPA-Mutation erreichten die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht. Bei Patienten mit AML mit $t(15;17)$ lag das rezidivfreie Zwei-Jahres-Überleben bei 89,5%, bei Patienten mit AML $inv(16)$ bei 51,9% und bei CEBPA-positiver AML bei 100,0%. Patienten mit NPM1-positiver AML hatten eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 50,9 Monaten und Patienten mit AML $t(9;11)$ von 10,3 Monaten. Das kürzeste mediane rezidivfreie Überleben wiesen die AML mit $inv(3)$ mit 8,5 Monaten und die AML mit $t(6;9)$ mit 6,0 Monaten auf. In diesen Gruppen lag das rezidivfreie Zwei-Jahres-Überleben bei 0,0%.

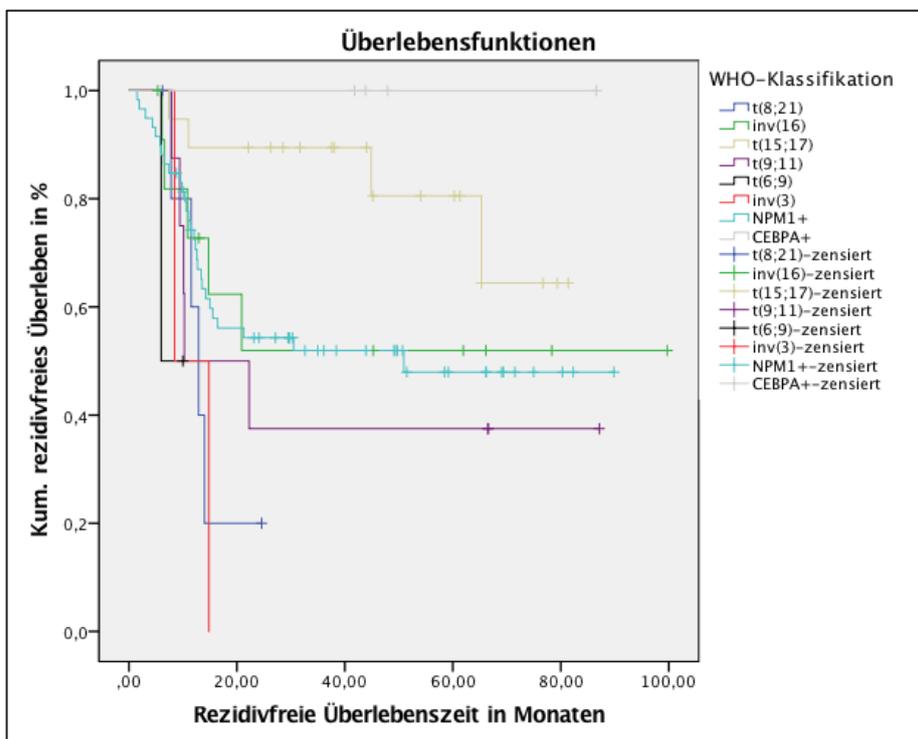


Abb. 37: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – zytogenetische Subgruppen. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht haben ($N = 112$, $p = 0,024$).

Unter den Patienten der Gruppe „AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen und therapiebedingte AML“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben (siehe Abb. 38). Patienten mit therapiebedingter AML (n = 22) erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Patienten mit AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (n = 32) zeigten ein medianes rezidivfreies Überleben von 38,4 Monaten, Patienten mit AML nach MDS (n = 12) von 16,0 Monaten und Patienten mit AML mit multilineärer Dysplasie (n = 2) von 12,3 Monaten.

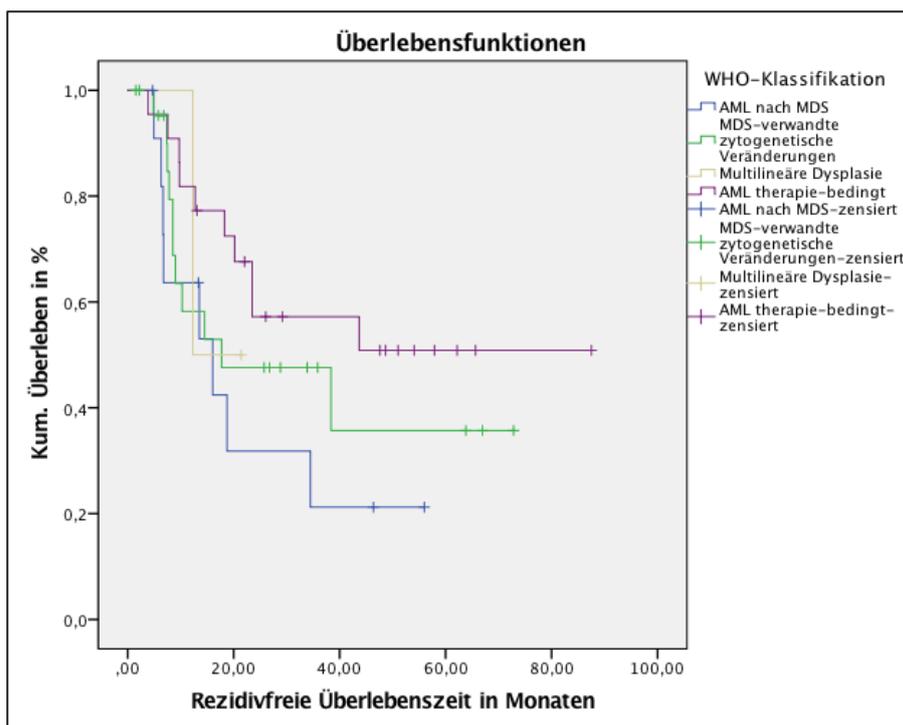


Abb. 38: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen und therapiebedingte AML. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten (N = 58, $p = 0,311$).

Wie in Abb. 39 zu sehen ist, unterschieden sich die Subgruppen der nicht anders klassifizierten AML im rezidivfreien Überleben signifikant voneinander ($p = 0,003$). Die Patienten mit einer AML M0 ($n = 3$) und AML M5 ($n = 6$) erreichten die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nicht. Von den Patienten in diesen beiden morphologisch definierten Gruppen lebten 66,7% (AML M0) bzw. 80,0% (AML M5) nach 2 Jahren ohne Rezidiv. Patienten mit AML M2 ($n = 10$) hatten eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 18,1 Monaten, Patienten mit AML M1 ($n = 12$) von 15,0 Monaten. In den Gruppen der AML M4, AML M4/5 und der blastisch plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie war jeweils nur ein Patient eingeschlossen, weshalb die Ergebnisse hinsichtlich dieser Gruppen nicht aussagekräftig sind.

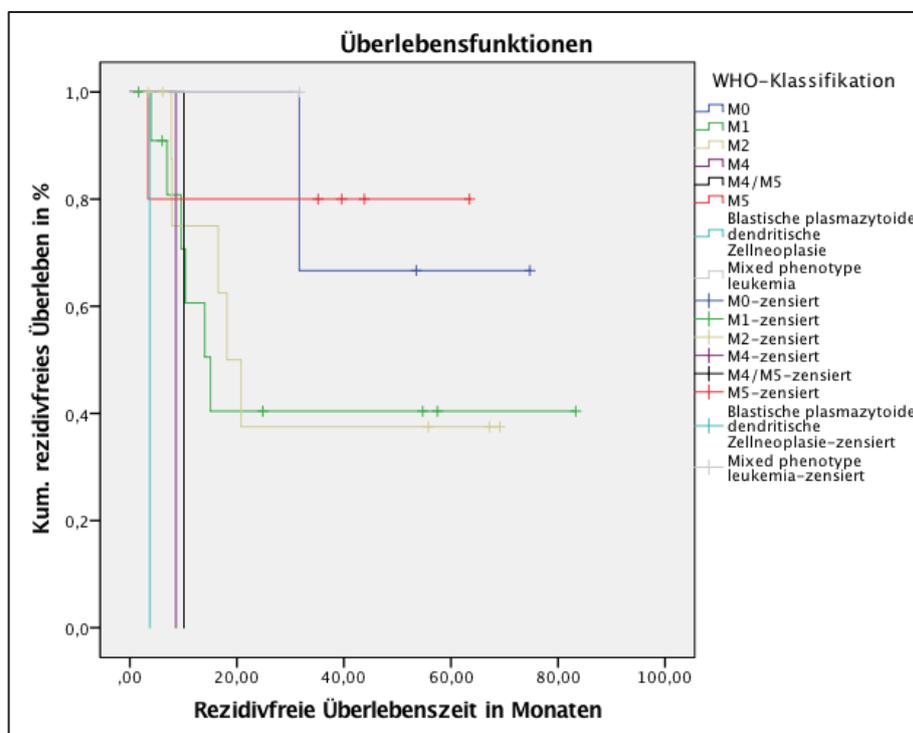


Abb. 39: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen – Nicht anders klassifizierte AML. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten ($N = 35$, $p = 0,003$).

3.3 Multivariate Analyse

Zur Analyse des unabhängigen Einflusses der in Tabelle 40 ermittelten Prognosefaktoren wurde mit allen Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten, eine multivariate Überlebensanalyse mittels *Cox Proportional-Hazards Regression* durchgeführt (siehe Tabelle 40 bis Tabelle 42). Das Vorhandensein einer CEBPA-Mutation wurde aufgrund der geringen Fallzahlen nicht in die Analyse miteinbezogen. Die NPM1-Mutation wurde berücksichtigt, da sie das Signifikanzniveau in der univariaten Analyse nur knapp verfehlte. Es wurden zunächst folgende biologische Parameter in die Analyse miteinbezogen: Blastenanteil im Knochenmark ($</>60\%$), Blastenanteil im peripheren Blut ($</>30\%$), Leukozyten ($</>12000 /\mu\text{l}$), Thrombozyten ($</>50\ 000 /\mu\text{l}$), LDH ($</> 390 \text{ U/l}$), NPM1-Mutation (positiv/negativ) und Karyotyp (günstig/intermediär/ungünstig) (siehe Tabelle 40). Im multivariaten Modell zeigte der Karyotyp einen hoch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,0005$), NPM1-Positivität und die Thrombozytenanzahl zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss ($p = 0,040$ und $p = 0,031$). Alle anderen Prognosefaktoren konnten nicht als unabhängig voneinander statistisch signifikant bestätigt werden.

Variable	Wald χ^2	p
Blasten im KM $</>60\%$	2,576	0,108
Blasten im PB $</>30\%$	0,713	0,399
Leukozyten $</> 12\ 000 /\mu\text{l}$	2,770	0,096
Thrombozyten $</> 50\ 000 /\mu\text{l}$	4,646	0,031
LDH $</> 390 \text{ U/l}$	0,629	0,428
NPM1-Mutation	4,200	0,040
Karyotyp günstig	26,154	$< 0,0005$
Karyotyp intermediär	21,368	$< 0,0005$
Karyotyp ungünstig	12,312	$< 0,0005$

Tabelle 40: Multivariate Analyse unter Berücksichtigung biologischer Parameter.

In einem nächsten Schritt wurde die Therapieintensität in die Analyse miteinbezogen, dabei wurde zwischen niedriger Therapieintensität (keine Therapie/BSC/HMS) und hoher Therapieintensität (Induktion/Stammzelltransplantation) unterschieden (siehe Tabelle 41). Die Therapieintensität zeigte multivariat ebenfalls einen hoch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,0005$). Der Einfluss, den der NPM1-Status und die Thrombozytenanzahl auf das Überleben gezeigt hatte, trat unter Berücksichtigung der Therapieintensität nicht mehr auf, wohingegen die Karyotypkategorie weiterhin einen unabhängigen Einfluss auf das Überleben hatte.

Variable	Wald χ^2	p
Therapieintensität *	27,332	<0,0005
Blasten im KM </>60%	1,673	0,196
Blasten im PB </<30%	1,708	0,191
Leukozyten </> 12 000 / μ l	1,404	0,236
Thrombozyten </> 50 000/ μ l	2,306	0,129
LDH </> 390 U/l	1,230	0,267
NPM1-Mutation	0,959	0,327
Karyotyp günstig	17,963	<0,0005
Karyotyp intermediär	15,198	<0,0005
Karyotyp ungünstig	8,013	0,005

Tabelle 41: Multivariate Analyse unter Berücksichtigung biologischer Parameter und Therapieintensität.

*Unterscheidung zwischen intensiver Therapie (Induktion oder Stammzelltransplantation) und nicht intensiver Therapie (Keine Therapie, BSC oder HMS).

In einem letzten Schritt erfolgte der Einbezug des Alters in die Analyse (siehe Tabelle 42). Die Variable Alter (</> 65) erwies sich ebenfalls als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben ($p = 0,001$). Unter Berücksichtigung des Alters zeigte die Therapieintensität einen weniger starken Einfluss auf das Überleben, blieb aber weiterhin ein unabhängiger Prognosefaktor ($p = 0,003$). Das Vorliegen eines ungünstigen Karyotyps verlor unter Berücksichtigung des Alters an prognostischer Signifikanz, während das Vorliegen eines günstigen bzw. intermediären Karyotyps weiterhin von prognostischer Relevanz waren.

Variable	Wald χ^2	p
Alter </>65	10,190	0,001
Therapieintensität *	8,663	0,003
Blasten im KM </>60%	1,161	0,281
Blasten im PB </<30%	1,489	0,222
Leukozyten </> 12 000 / μ l	0,532	0,466
Thrombozyten </> 50 000/ μ l	1,561	0,212
LDH </> 390 U/l	2,232	0,135
NPM1-Mutation	1,048	0,306
Karyotyp günstig	15,500	<0,0005
Karyotyp intermediär	13,401	<0,0005
Karyotyp ungünstig	6,391	0,11

Tabelle 42: Multivariate Analyse mit biologischen Parametern, Therapieintensität und Alter.

*Unterscheidung zwischen intensiver Therapie (Induktion oder Stammzelltransplantation) und nicht intensiver Therapie (Keine Therapie, BSC oder HMS).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollten die Anwendbarkeit der WHO-Klassifikation für akute myeloische Leukämie aus dem Jahre 2008 im Klinikalltag und ihre prognostische Aussagekraft überprüft werden. Dafür wurden die Daten von 476 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 2008 bis 2014 am UKD diagnostiziert und/oder therapiert wurden. Durch die Auswertung der Daten konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

- 1) Es konnten 70,6% der AML-Patienten anhand ausreichender zytogenetischer und molekulargenetischer Untersuchungen nach der WHO-Klassifikation von 2008 klassifiziert werden.
- 2) Die verschiedenen Gruppen der WHO-Klassifikation von 2008 unterscheiden sich signifikant in klinischen Parametern und im Überleben und sind von großer prognostischer Aussagekraft.
- 3) Eine Ausnahme bildet die Gruppe der therapiebedingten AML, die sich abgängig vom jeweiligen genetischen Profil als eine Sammlung verschiedener Leukämietypen mit sehr unterschiedlichen Prognosen darstellt.

4.1 Anwendbarkeit im Klinikalltag

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 70,6% des Gesamtkollektivs durch eine vollständige Diagnostik die Einteilung in die Gruppen der WHO-Klassifikation von 2008 erfolgen. Bei 29,4% der Patienten war eine Klassifizierung nicht möglich, da die notwendigen zytogenetischen und/oder molekulargenetischen Untersuchungen oder Informationen über vorherige hämatologische Erkrankungen und Therapien fehlten. Obwohl die CEBPA-Mutation in der WHO-Klassifikation von 2008 eine provisorische Entität darstellt, wurde in dieser Arbeit eine CEBPA-Mutationsanalyse nicht als notwendige Voraussetzung für eine Klassifizierung betrachtet, da diese nur in 36,1% der Fälle durchgeführt wurde und somit zu wenige Patienten in die weitere Analyse mit aufgenommen worden wären. Darüber hinaus fiel die CEBPA-Mutationsrate bei den untersuchten Patienten mit 3,5% ohnehin sehr gering aus. Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit all jene Patienten als „nach WHO klassifizierbar“ definiert, bei denen Informationen über eine vorherige MDS oder MDS/MPN-Erkrankung sowie eine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie vorlagen und darüber hinaus eine zytogenetische Untersuchung und eine NPM1-Mutationsanalyse durchgeführt worden waren. Die einzige Ausnahme bildeten Patienten mit therapiebedingter AML, bei denen laut der WHO-

Kriterien von 2008 zur Klassifizierung keine weiteren Informationen über Zytogenetik und Molekulargenetik notwendig sind, und Patienten mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen, bei denen der NPM1-Mutationsstatus zur Klassifizierung zweitrangig ist (Vardiman et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit MDS- oder MDS/MPN-Vorlauf und Patienten mit multilineärer Dysplasie, bei denen der Karyotyp bzw. der NPM1-Mutationsstatus unbekannt war, als nicht klassifizierbar betrachtet. Der Grund dafür ist, dass bei vorliegenden zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen gemäß der Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen eine Einordnung in diese Gruppe Priorität hätte. Weinberg et al. (2009) und Xu et al. (Xu et al., 2014) hingegen klassifizierten Patienten unabhängig vom NPM1- (und CEBPA-) Mutationsstatus als AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen. Das unterschiedliche Vorgehen zeigt, dass die WHO-Klassifikation keine ausreichend klar definierten Trennungskriterien zwischen der Gruppe der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen und der Gruppe der AML mit rekurrenten zytogenetischen Aberrationen in Bezug auf die NPM1- und CEBPA-mutierte AML aufweist. Seit der Veröffentlichung der Klassifikation haben mehrere Studien bewiesen, dass der NPM1- und CEBPA-Mutationsstatus eine höhere prognostische Aussagekraft hat als das Vorhandensein einer multilineären Dysplasie, und daher eine klare Trennung dieser Entitäten gefordert (Falini et al., 2010, Bacher et al., 2012).

Bei näherer Analyse der bei dem Patientenkollektiv durchgeführten Diagnostik zur Erstdiagnose konnte festgestellt werden, dass am häufigsten eine Zytologie aus dem peripheren Blut durchgeführt wurde (84,0%), gefolgt von der Zytologie aus dem Knochenmark (77,5%). Immunzytologische Untersuchungen aus dem Knochenmark und peripheren Blut erfolgten deutlich seltener (35,5% bzw. 23,9%). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen den Methoden. Darüber hinaus war festzustellen, dass in 87,4% der Fälle eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt worden war. Diese Zahl stimmt mit anderen retrospektiven Studien überein, bei denen der Karyotyp bei 83,0-89,0% der Patienten bestimmt wurde (Ok et al., 2015, Espirito Santo et al., 2016, Tang et al., 2016). Bei Patienten mit sekundärer AML stammte der Karyotyp jedoch häufig nicht vom Zeitpunkt des AML-Übergangs (nur bei 64,7%), sondern vom Zeitpunkt der Diagnose der vorherigen hämatologischen Erkrankung, da die Patienten beim AML-Übergang oft keine erneute Knochenmarkpunktion erhielten. Möglicherweise entwickelten jedoch einige Patienten beim Übergang in die AML klonal evolutionierte Karyotypen (Neukirchen et al., 2017). Eine NPM1-Mutationsanalyse erfolgte insgesamt bei 56,5% der Patienten. Auch diese wurde bei den sekundären AML im Vergleich zu den primären AML deutlich seltener durchgeführt (41,2% vs. 66,6%). Die Ergebnisse der NPM1-Mutationsanalyse zeigten eine Mutationsrate von 29,7%,

die somit mit dem beschriebenen Anteil von 27,0-35,0% bei adulter AML übereinstimmte (Swerdlow et al., 2008).

Insgesamt 29,4% des Gesamtkollektivs konnten aufgrund fehlender zytogenetischer bzw. molekulargenetischer Untersuchungen oder aufgrund fehlender anamnestischer Informationen nicht nach WHO 2008 klassifiziert werden. Ursache hierfür könnte unter anderem sein, dass Patienten, die aus kleineren peripheren Krankenhäusern zur Therapie in die Universitätsklinik überwiesen wurden, vorher keine vollständige Diagnostik erhalten hatten und die Untersuchungen an der Uniklinik nicht nachgeholt wurden, weil sie möglicherweise keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen hatten. Bei Patienten, von denen nur Knochenmarksausstriche zur Diagnosestellung ins UKD eingesandt wurden und die selbst nicht in der Uniklinik vorstellig wurden, waren teilweise keine anamnestischen Angaben zu vorherigen Erkrankungen und Therapien bekannt und es konnten aus den Knochenmarksausstrichen keine molekulargenetischen Untersuchungen durchgeführt werden, weshalb auch hier keine Klassifizierung nach WHO erfolgen konnte. Dass auch Patienten, die persönlich zur Erstdiagnosesicherung ins UKD kamen, keine vollständige Diagnostik erhielten, könnte unter anderem in fehlendem verwertbarem Untersuchungsmaterial begründet sein. Bei der Analyse der nicht-klassifizierbaren Kohorte fiel darüber hinaus auf, dass diese Patienten im Durchschnitt knapp zehn Jahre älter waren, als Patienten, bei denen eine Klassifizierung möglich war. Dies lässt darauf schließen, dass bei älteren Patienten häufiger auf eine ausführliche Diagnostik verzichtet wurde. Möglich Ursache hierfür ist, dass bei älteren Patienten mit vielen Komorbiditäten die weitere Therapieplanung ohnehin nicht von den Ergebnissen der Zytogenetik oder Molekulargenetik abhängig gemacht worden wäre und man den Patienten daher eine ggf. zweite Knochenmarkspunktion ersparen wollte. Diese Vermutung wird gestützt von der Feststellung, dass die nicht-klassifizierbaren Patienten mit deutlich niedrigerer Intensität therapiert wurden als die klassifizierbaren Patienten. 57,5% erhielten als maximale Therapieintensität *best supportive care* oder hypomethylierende Substanzen, während dieser Anteil bei den klassifizierbaren Patienten bei nur 32,3% lag. Das signifikant schlechtere Überleben der nicht-klassifizierten Patienten im Vergleich zu den Klassifizierten, mit einer nur halb so langen medianen Überlebenszeit, ist daher zum Teil mit dem höheren Altersdurchschnitt der Patienten und der damit verbundenen niedrigeren Therapieintensität in Verbindung zu bringen. Die niedrigere Therapieintensität bei den Nicht-Klassifizierten könnte allerdings nicht nur durch den höheren Altersdurchschnitt bedingt sein, sondern auch durch die Tatsache, dass aufgrund fehlender Informationen über Zytogenetik und Molekulargenetik *good risk* Konstellationen nicht entdeckt wurden, bei denen die Durchführung einer Induktionstherapie signifikante Vorteile im Überleben hätte erreichen können.

Da der Anteil der klassifizierbaren Patienten in den ersten drei Jahren nach Publikation der WHO-Richtlinien von 2008 deutlich anstieg und die Klassifikation mittlerweile im klinischen Alltag an Bedeutung gewonnen hat, ist anzunehmen, dass der Anteil der klassifizierbaren Patienten nach WHO aktuell über dem hier dargestellten Anteil liegt. Mittlerweile sollte die Klassifizierung jedoch nach den überarbeiteten Richtlinien der WHO-Klassifikation von 2016 erfolgen.

4.2 Verteilung auf die WHO-Gruppen und Unterschiede zwischen den Gruppen

Von den klassifizierbaren Patienten (n = 336) konnten 41,1% der Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen zugeordnet werden, 28,6% der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen, 15,2% der therapiebedingten AML und 15,2% der nicht anders klassifizierten AML (NOS). Andere Studien, die ebenfalls eine Klassifizierung von AML-Patienten nach den WHO-Kriterien von 2008 durchgeführt haben, zeigten leichte Abweichungen in den Zahlen (Ok et al., 2015, Pleyer et al., 2016, Sandahl et al., 2015, Weinberg et al., 2009, Xu et al., 2014). Dies liegt zum Teil daran, dass die WHO-Richtlinien, vor allem in Bezug auf die neuen provisorischen Entitäten der NPM1- und CEBPA-mutierten AML, verschieden ausgelegt wurden, und zum anderen an den Unterschieden in den untersuchten Studienpopulationen.

Der Anteil der Patienten, der nach rekurrenten genetischen Aberrationen definiert werden konnte, war mit 41,7% im Vergleich zu dem in anderen Studien etwas größer (Weinberg et al., 2009, Ok et al., 2015, Pleyer et al., 2016). Dies ist vermutlich darin begründet, dass in der vorliegenden Arbeit fast alle NPM1-positiven AML, außer beim Vorliegen einer vorherigen Chemo-/Strahlentherapie oder den definierten MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen, dieser Kategorie zugeordnet wurden. Weinberg et al. (2009) ordneten die NPM1-positiven AML in ihrer Arbeit hingegen den anderen relevanten Kategorien zu, weshalb die Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen in dieser Studie nur 10,0% betrug. Eine vergleichbare Studie mit pädiatrischen Patienten klassifizierte die NPM1-mutierte AML nur dann in die Gruppe der rekurrenten genetischen Aberrationen, wenn bei diesen ein normaler Karyotyp vorlag (Sandahl et al., 2015). Die Gruppe war mit 41% dennoch genauso groß wie in der vorliegenden Arbeit.

Der Anteil der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen entsprach in der vorliegenden Arbeit mit 28,3% in etwa dem Anteil von 25,6% der in einer Studie von Xu et al.

(2014) beschrieben wurde, war jedoch geringer als der Anteil von 48,0% in der Studie von Weinberg et al. (2009). Dies könnte daran liegen, dass viele Fälle von AML mit vorheriger MDS oder MDS/MPN-Erkrankungen aufgrund eines unbekanntes Karyotyps oder eines unbekanntem NPM1-Mutationsstatus in der vorliegenden Arbeit von der Klassifizierung ausgeschlossen worden waren. Einen auffällig hohen Anteil von 15,2 % hatten in der untersuchten Kohorte die Patienten mit therapiebedingter AML im Vergleich zu der berichteten Inzidenz von 7,0% t-AML in populationsbasierenden AML-Registern (Kayser et al., 2011, Granfeldt Ostgard et al., 2015). Dies ist darauf zurückzuführen, dass im UKD als Uniklinikum mit onkologischem Zentrum eine Kumulation onkologischer Fälle aller Fachrichtungen vorliegt. Studien von Espirito Santo et al. (2016) und Tang et al. (2016) zeigten vergleichbar hohe Raten von t-AML in ihrem Patientenkollektiv. Die Gruppe der NOS stellt sich mit nur 15,2% als deutlich kleiner heraus als von Vardiman et al. (2009) mit 25,0-30,0% beschrieben. Aber auch Pleyer et al.(2016) ordneten dieser Gruppe nur 19,0% ihres Patientenkollektivs zu.

Die verschiedenen WHO-Gruppen zeigten in den Analysen signifikante Unterschiede bezüglich der Laborparameter wie Blastenanteil, Leukozytenanzahl, Thrombozytenanzahl und LDH-Wert sowie in klinischen Parametern in Bezug auf das Vorliegen von Infektzeichen und extramedullärer Manifestation. Wie zu erwarten unterschieden sich die Gruppen nach WHO 2008 auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens signifikant. Die Gruppe der AML mit t(6;9), die nur aus zwei Patienten bestand, wurde in der Analyse nicht weiter betrachtet. Die beste Prognose zeigten die AML mit CEBPA-Mutation, t(15;17) und inv(16), was der Risikoklassifizierung der AML nach ELN entspricht (Döhner et al., 2017). Eine intermediäre Prognose zeigten die Gruppen der AML mit NPM1, t(8;21) und t(9;11) in der Analyse. Dieses Ergebnis entspricht in Bezug auf t(9;11) mit der ELN-Klassifikation überein (Döhner et al., 2017). In Bezug auf t(8;21) weicht das Ergebnis von der ELN-Klassifikation ab, die die AML mit t(8;21) zur Gruppe der günstigsten Prognose zählt (Döhner et al., 2017), stimmt aber mit Ergebnissen von Arber et al. (2003) überein. Grund hierfür könnten jedoch auch die geringen Fallzahlen in der vorliegenden Studie sein. Eine mögliche Ursache dafür, dass die Patienten mit NPM1-Mutation in der vorliegenden Arbeit insgesamt eine intermediäre Prognose und keine günstige Prognose entsprechend der ELN-Klassifikation zeigten, könnte sein, dass auch Patienten mit paralleler FLT3-ITD-Mutation zu dieser Gruppe gezählt wurden und die Mutationsrate mit 32,5% hoch lag (Döhner et al., 2017). Patienten mit inv(3) hatten eine insgesamt schlechte Prognose, entsprechend der ELN-Klassifikation (Döhner et al., 2017). Die Subtypen der Gruppe der nicht anders klassifizierten AML unterschieden sich je nach FAB-Typen in ihrer Prognose. Die M0, M1, M2, M5 und die akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp zeigten eine intermediär gute Prognose, die M4, M4/5, M6, die akute undifferenzierte

Leukämie und die blastisch plasmazytoide dendritische Zellneoplasie hingegen eine schlechte Prognose. Wahrscheinlich ist jedoch, dass die Unterschiede in der Analyse durch die zum Teil sehr geringen Fallzahlen in den Subgruppen der NOS verursacht sind. Walter et. al. (2013) zeigten kürzlich, dass die Unterteilung der NOS in die FAB-Typen keine prognostische Aussagekraft hat, und stellten die Subklassifikation mit Hinblick auf ihre prognostische Relevanz daher in Frage. Die Gruppe der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen zeigten ebenso wie die Gruppe der therapiebedingte AML eine insgesamt schlechte Prognose. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Weinberg et al., 2009, Xu et al., 2014, Mauritzson et al., 2002, Smith et al., 2003).

Da die Therapieintensität die Überlebenszeit der AML-Patienten signifikant beeinflusste (siehe Abb. 4), wurden die großen WHO-Gruppen in einem nächsten Schritt abhängig von der Therapieintensität untersucht. Patienten mit Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation zeigten ein signifikant besseres Überleben als nicht intensiv therapierte Patienten in der kumulierten Gruppe mit t(8;21), inv(16) und t(15;17), der Gruppe der AML mit NPM1-Mutation und der Gruppe der therapiebedingten AML. Patienten mit AML nach MDS und AML mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen zeigten bei Stammzelltransplantation, jedoch nicht nach Induktionstherapie, ein signifikant besseres Überleben als die übrigen Patienten in diesen Gruppen. Insbesondere bei der Gruppe der therapiebedingten AML wurde eine deutliche Verbesserung im Überleben festgestellt, betrachtete man nur die intensiv therapierten Patienten. Hier betrug das mediane Überleben 48,7 Monate statt 3,7 Monate. Somit entsprach die Prognose sogar der Prognose der intensiv therapierten Patienten mit NPM1 und t(8;21). Im folgenden Kapitel wird daher näher auf die besondere Gruppe der therapiebedingten AML eingegangen.

Bei der multivariaten Analyse bestätigte sich, dass der Karyotyp, welcher in der WHO-Klassifikation Berücksichtigung findet, neben dem Alter und der Therapieintensität einen bedeutsamen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben bei AML darstellt. Dies unterstützt die prognostische Aussagekraft der WHO-Klassifikation. Alle anderen klinischen Charakteristika sind vor dem Hintergrund der WHO-Klassifikation und der jeweils möglichen Therapieintensität prognostisch irrelevant. Der Überlebensvorteil des weiblichen Geschlechts bei Gesunden konnte in der AML-Kohorte nicht gefunden werden, da die das weibliche Geschlecht begünstigenden Parameter (Gefäßerkrankungen, metabolisches Syndrom, etc.) bei Vorliegen einer AML keine relevante Rolle mehr spielen.

4.3 Die Gruppe der therapiebedingten AML

Bei näherer Analyse der Patienten mit therapiebedingter AML zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine starke Heterogenität dieser Gruppe. Von den 51 Patienten des Gesamtkollektivs, die im Vorfeld eine Chemo- oder Strahlentherapie erhalten hatten, zeigten zehn (21,3%) der zytogenetisch und molekulargenetisch untersuchten Patienten einen prognostisch günstigen Karyotyp nach SWOG/ECOG-Kriterien (Slovak et al., 2000) und vier Patienten (8,5%) die prognostisch günstige NPM1-Mutation. Somit war der Anteil der *good risk* Zytogenetik größer als bei Patienten mit de novo AML, bei denen er nur 16,4% betrug. Espirito Santo et al. (2016) beschrieben in ihrer Arbeit einen vergleichbar hohen Anteil von 23,7% an günstigen Karyotypen bei Patienten mit t-AML, jedoch einen höheren Anteil von 30,3% bei de novo AML. In einer Studie von Schoch et al. (2004) hingegen zeigte sich ebenso wie in der vorliegenden Arbeit ein höherer Anteil von *good risk* Zytogenetik bei t-AML (25,8%) im Vergleich zu de novo AML (22,2%). Der Anteil des ungünstigen Karyotyps bei t-AML war mit 36,2 % in der vorliegenden Arbeit ebenfalls höher als bei de novo AML (19,1%). Dies entspricht den Ergebnissen der Studien von Espirito Santo et al. (2016), Kayser et al. (2011) und Schoch et al. (2004), bei denen der Anteil des ungünstigen Karyotyps ebenso bei t-AML höher war als bei de novo AML und zwischen 28,9% und 46,2% lag.

Analysierte man das Überleben der Patienten mit therapiebedingter AML abhängig vom Vorhandensein einer *good risk* Zytogenetik, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben. Patienten mit t-AML und *good risk* Zytogenetik erreichten die mediane Überlebenszeit nicht, während diese bei Patienten mit t-AML und ohne *good risk* Zytogenetik nur 5,9 Monate betrug. Betrachtete man nur die intensiv therapierten Patienten, so stieg das mediane Überleben der Patienten mit t-AML ohne *good risk* Zytogenetik auf 22,0 Monate an, blieb jedoch weiterhin signifikant schlechter als das der Patienten mit t-AML und *good risk* Zytogenetik bei gleicher Therapieintensität. In einem nächsten Schritt wurde das Überleben der Patienten mit *good risk* Zytogenetik bei t-AML mit dem Überleben der Patienten mit *good risk* Zytogenetik bei de novo AML verglichen, unter Berücksichtigung nur intensiv therapierter Patienten. Es konnte festgestellt werden, dass dieses bei beiden Gruppen identisch war. Auch die intensiv therapierten Patienten ohne *good risk* Zytogenetik zeigten bei t-AML und de novo AML ein vergleichbares Überleben. Dies stimmte mit den Ergebnissen von Chen et al. (2015) überein, die in ihrer Studie ein insgesamt vergleichbares Langzeitüberleben der t-AML und de novo AML in allen zytogenetischen Risikogruppen fanden. Auch andere Studien zeigten, dass zumindest ein Teil der Patienten mit t-AML eine ebenso gute Prognose hat wie Patienten mit de novo AML, so vor allem Patienten mit günstigem zytogenetischem Risiko wie t(8;21),

t(15;17) und inv(16) (Quesnel et al., 1993, Kantarjian et al., 1986, Espirito Santo et al., 2016, Beaumont et al., 2003, Aldoss and Pullarkat, 2012, Detourmignies et al., 1992, Andersen and Pedersen-Bjergaard, 2002, Pulsoni et al., 2002, Churpek and Larson, 2013).

Somit unterstützen wir die Hypothese anderer Autoren, dass eine vorherige Therapie bei AML keinen eigenständigen Prognosefaktor darstellt, sondern dass auch bei der Gruppe der therapiebedingten AML die Prognose durch den Karyotyp bestimmt werden sollte, analog zur de novo AML (Churpek and Larson, 2013, Chen et al., 2015, Kern et al., 2004, Rowe, 2002, Ostgard et al., 2010, Nardi et al., 2012, Ganser and Heuser, 2017, Yanada et al., 2005). In Hinblick auf die Klassifikation der AML empfehlen wir daher auch bei therapiebedingter AML eine bevorzugte Klassifizierung nach zytogenetisch und molekulargenetisch definierten Veränderungen, da diese von größerer prognostischer Aussagekraft sind.

Im Jahr 2016 erschien eine neue überarbeitete Version der WHO-Klassifikation für die AML (Arber et al., 2016). Die bisher provisorischen Entitäten der AML mit CEBPA- und NPM1-Mutation wurden als eigenständige Entitäten übernommen, mit der Einschränkung, dass nur eine biallele Mutation im CEBPA-Gen berücksichtigt werden soll. Die größten Änderungen bestanden in der Einführung zweier neuer provisorischer Entitäten in die Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen: die AML mit BCR-ABL1 und die AML mit RUNX1. Bezüglich der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen wurde konkretisiert, dass eine AML mit multilineärer Dysplasie bei gleichzeitig vorhandener NPM1- oder CEBPA-Mutation nicht in diese Kategorie einzuordnen ist. Eine vorherige MDS- oder MDS/MPN-Erkrankung und MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen blieben unabhängig vom Mutationsstatus Einschlusskriterien für diese Gruppe. Die Gruppe der „Nicht anders klassifizierten AML“ blieb mit kleinen Änderungen bestehen, obwohl Arber et al. (2016) die fehlende prognostische Aussagekraft der Subgruppen feststellten. Auch die therapiebedingte AML wurde trotz der neuen Erkenntnisse über ihre prognostische Heterogenität weiterhin als eigenständige Gruppe in der Klassifikation beibehalten. Es bleibt zu hoffen, dass dies in der nächsten Überarbeitung der WHO-Klassifikation der AML geändert wird und die therapiebedingten AML entsprechend des zytogenetischen Profils den anderen Subgruppen zugeteilt werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die WHO Klassifikation von 2008 prognostisch und therapeutisch unterschiedliche AML-Typen sehr gut voneinander abgrenzen kann und einen wesentlichen diagnostischen Fortschritt darstellte. Insbesondere durch die Integration chromosomaler und molekularer Befunde konnte so eine sehr viel exaktere Definition von biologisch unterschiedlichen Kategorien etabliert werden. Diese Kategorisierung ist daher in

der Novelle der Klassifikationen von 2016 die wesentliche Grundlage, und wurde nur minimal revidiert. Im klinischen Alltag ist die Klassifikation gut anwendbar und sollte für die Diagnostik und Prognoseabschätzung verwendet werden.

5 Literaturverzeichnis

- Abu-Duhier, F. M., Goodeve, A. C., Wilson, G. A., Care, R. S., Peake, I. R. & Reilly, J. T. 2001. Identification of novel FLT-3 Asp835 mutations in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 113, 983-8.
- Abu-Duhier, F. M., Goodeve, A. C., Wilson, G. A., Gari, M. A., Peake, I. R., Rees, D. C., Vandenberghe, E. A., Winship, P. R. & Reilly, J. T. 2000. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukaemia define a high-risk group. *Br J Haematol*, 111, 190-5.
- Aldoss, I. & Pullarkat, V. 2012. Therapy-related acute myeloid leukemia with favorable cytogenetics: still favorable? *Leuk Res*, 36, 1547-51.
- Andersen, M. K. & Pedersen-Bjergaard, J. 2002. Therapy-related MDS and AML in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 100, 1928-9; author reply 1929.
- Appelbaum, F. R., Gundacker, H., Head, D. R., Slovak, M. L., Willman, C. L., Godwin, J. E., Anderson, J. E. & Petersdorf, S. H. 2006. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*, 107, 3481-5.
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M. & Vardiman, J. W. 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127, 2391-405.
- Arber, D. A., Stein, A. S., Carter, N. H., Ikle, D., Forman, S. J. & Slovak, M. L. 2003. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol*, 119, 672-80.
- Bacher, U., Schnittger, S., Maciejewski, K., Grossmann, V., Kohlmann, A., Alpermann, T., Kowarsch, A., Nadarajah, N., Kern, W., Haferlach, C. & Haferlach, T. 2012. Multilineage dysplasia does not influence prognosis in CEBPA-mutated AML, supporting the WHO proposal to classify these patients as a unique entity. *Blood*, 119, 4719-22.
- Barjesteh Van Waalwijk Van Doorn-Khosrovani, S., Erpelinck, C., Meijer, J., Van Oosterhoud, S., Van Putten, W. L., Valk, P. J., Berna Beverloo, H., Tenen, D. G., Lowenberg, B. & Delwel, R. 2003. Biallelic mutations in the CEBPA gene and low CEBPA expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML. *Hematol J*, 4, 31-40.
- Beaumont, M., Sanz, M., Carli, P. M., Maloisel, F., Thomas, X., Detourmignies, L., Guerci, A., Gratecos, N., Rayon, C., San Miguel, J., Odriozola, J., Cahn, J. Y., Huguet, F., Vekhof, A., Stamatoulas, A., Dombret, H., Capote, F., Esteve, J., Stoppa, A. M. & Fenaux, P. 2003. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 21, 2123-37.
- Bene, M. C., Castoldi, G., Knapp, W., Ludwig, W. D., Matutes, E., Orfao, A. & Van't Veer, M. B. 1995. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, 9, 1783-6.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R. & Sultan, C. 1976. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*, 33, 451-8.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R. & Sultan, C. 1982. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 51, 189-99.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R. & Sultan, C. 1985. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid

- leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*, 103, 620-5.
- Borer, R. A., Lehner, C. F., Eppenberger, H. M. & Nigg, E. A. 1989. Major nucleolar proteins shuttle between nucleus and cytoplasm. *Cell*, 56, 379-90.
- Breitman, T. R., Collins, S. J. & Keene, B. R. 1981. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*, 57, 1000-4.
- Büchner, T., Berdel, W. E., Wörmann, B., Schoch, C., Haferlach, T., Schnittger, S., Kern, W., Aul, C., Lengfelder, E., Schumacher, A., Reichle, A., Staib, P., Balleisen, L., Eimermacher, H., Grüneisen, A., Rasche, H., Sauerland, M. C., Heinecke, A., Mesters, R. M., Serve, H. L., Kienast, J. & Hiddemann, W. 2005. Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol*, 56, 247-59.
- Byrd, J. C., Mrozek, K., Dodge, R. K., Carroll, A. J., Edwards, C. G., Arthur, D. C., Pettenati, M. J., Patil, S. R., Rao, K. W., Watson, M. S., Koduru, P. R., Moore, J. O., Stone, R. M., Mayer, R. J., Feldman, E. J., Davey, F. R., Schiffer, C. A., Larson, R. A., Bloomfield, C. D., Cancer & Leukemia Group, B. 2002. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*, 100, 4325-36.
- 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. 2015. Myeloid neoplasms after breast cancer: "therapy-related" not an independent poor prognostic factor. *Leuk Lymphoma*, 56, 1012-9.
- Chernoff, Herman & Lehmann, E. L. 1954. The Use of Maximum Likelihood Estimates in χ^2 Tests for Goodness of Fit. *Ann. Math. Statist.*, 25, 579-586.
- Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Buchner, T., Willman, C. L., Estey, E. H., Schiffer, C. A., Doehner, H., Tallman, M. S., Lister, T. A., Lo-Coco, F., Willemze, R., Biondi, A., Hiddemann, W., Larson, R. A., Lowenberg, B., Sanz, M. A., Head, D. R., Ohno, R., Bloomfield, C. D., International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria Treatment Outcomes & Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid, Leukemia 2003. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 21, 4642-9.
- Cheson, B. D., Cassileth, P. A., Head, D. R., Schiffer, C. A., Bennett, J. M., Bloomfield, C. D., Brunning, R., Gale, R. P., Grever, M. R., Keating, M. J. & Et Al. 1990. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 8, 813-9.
- Chomienne, C., Ballerini, P., Balitrand, N., Daniel, M. T., Fenaux, P., Castaigne, S. & Degos, L. 1990. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure-function relationship. *Blood*, 76, 1710-7.
- Churpek, J. E. & Larson, R. A. 2013. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol*, 26, 309-17.
- Colombo, E., Marine, J. C., Danovi, D., Falini, B. & Pelicci, P. G. 2002. Nucleophosmin regulates the stability and transcriptional activity of p53. *Nat Cell Biol*, 4, 529-33.
- Cornelissen, J. J., Van Putten, W. L., Verdonck, L. F., Theobald, M., Jacky, E., Daenen, S. M., Van Marwijk Kooy, M., Wijermans, P., Schouten, H., Huijgens, P. C., Van Der Lelie, H., Fey, M., Ferrant, A., Maertens, J., Gratwohl, A. & Löwenberg, B. 2007. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical

- sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, 109, 3658-66.
- Cox, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34, 187-220.
- Detournignies, L., Castaigne, S., Stoppa, A. M., Harousseau, J. L., Sadoun, A., Janvier, M., Demory, J. L., Sanz, M., Berger, R., Bauters, F. & Et Al. 1992. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a report on 16 cases. *J Clin Oncol*, 10, 1430-5.
- Diverio, D., Rossi, V., Avvisati, G., De Santis, S., Pistilli, A., Pane, F., Saglio, G., Martinelli, G., Petti, M. C., Santoro, A., Pelicci, P. G., Mandelli, F., Biondi, A. & Lo Coco, F. 1998. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RARalpha fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial. GIMEMA-AIEOP Multicenter "AIDA" Trial. *Blood*, 92, 784-9.
- Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Larson, R. A., Levine, R. L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M. S., Tien, H. F., Wei, A. H., Löwenberg, B. & Bloomfield, C. D. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129, 424-447.
- Döhner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Burnett, A. K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R. A., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M. A., Sierra, J., Tallman, M. S., Löwenberg, B., Bloomfield, C. D. & European, Leukemianet 2010. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 115, 453-74.
- Döhner, K., Schlenk, R. F., Habdank, M., Scholl, C., Rücker, F. G., Corbacioglu, A., Bullinger, L., Fröhling, S. & Döhner, H. 2005. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*, 106, 3740-6.
- Espirito Santo, A., Chacim, S., Ferreira, I., Leite, L., Moreira, C., Pereira, D., Dantas Brito, M. D., Nunes, M., Domingues, N., Oliveira, I., Moreira, I., Martins, A., Viterbo, L., Mariz, J. M. & Medeiros, R. 2016. Effect of therapy-related acute myeloid leukemia on the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Oncol Lett*, 12, 262-268.
- Falini, B., Maciejewski, K., Weiss, T., Bacher, U., Schnittger, S., Kern, W., Kohlmann, A., Klein, H. U., Vignetti, M., Piciocchi, A., Fazi, P., Martelli, M. P., Vitale, A., Pileri, S., Miesner, M., Santucci, A., Haferlach, C., Mandelli, F. & Haferlach, T. 2010. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood*, 115, 3776-86.
- Falini, B., Mecucci, C., Tiacci, E., Alcalay, M., Rosati, R., Pasqualucci, L., La Starza, R., Diverio, D., Colombo, E., Santucci, A., Bigerna, B., Pacini, R., Pucciarini, A., Liso, A., Vignetti, M., Fazi, P., Meani, N., Pettirossi, V., Saglio, G., Mandelli, F., Lo-Coco, F., Pelicci, P. G., Martelli, M. F. & Party, Gimema Acute Leukemia Working 2005. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*, 352, 254-66.
- Falini, B., Nicoletti, I., Martelli, M. F. & Mecucci, C. 2007. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood*, 109, 874-85.
- Fenaux, P., Le Deley, M. C., Castaigne, S., Archimbaud, E., Chomienne, C., Link, H., Guerci, A., Duarte, M., Daniel, M. T., Bowen, D. & Et Al. 1993. Effect of all transretinoic acid

- in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*, 82, 3241-9.
- Ferrara, F. & Mirto, S. 1996. Serum LDH value as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukaemia of the elderly. *Br J Haematol*, 92, 627-31.
- Foon, K. A., Naiem, F., Yale, C. & Gale, R. P. 1979. Acute myelogenous leukemia: morphologic classification and response to therapy. *Leuk Res*, 3, 171-3.
- Fröhling, S., Schlenk, R. F., Stolze, I., Bihlmayr, J., Benner, A., Kreitmeier, S., Tobis, K., Döhner, H. & Döhner, K. 2004. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol*, 22, 624-33.
- Gale, R. E., Green, C., Allen, C., Mead, A. J., Burnett, A. K., Hills, R. K. & Linch, D. C. 2008. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*.
- Ganser, A. & Heuser, M. 2017. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol*, 24, 152-158.
- Godley, L. A. & Larson, R. A. 2008. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*, 35, 418-29.
- Granfeldt Ostgard, L. S., Medeiros, B. C., Sengelov, H., Norgaard, M., Andersen, M. K., Dufva, I. H., Friis, L. S., Kjeldsen, E., Marcher, C. W., Preiss, B., Severinsen, M. & Norgaard, J. M. 2015. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*, 33, 3641-9.
- Green, C. L., Koo, K. K., Hills, R. K., Burnett, A. K., Linch, D. C. & Gale, R. E. 2010. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol*, 28, 2739-47.
- Grimwade, D., Walker, H., Oliver, F., Wheatley, K., Harrison, C., Harrison, G., Rees, J., Hann, I., Stevens, R., Burnett, A. & Goldstone, A. 1998. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*, 92, 2322-33.
- Haferlach T. & Schoch, C. 2002. WHO-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien (AML) und der myelodysplastischen Syndrome (MDS). *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2002; 127(9): 447-450.
- Hayes, R. B., Yin, S. N., Dosemeci, M., Li, G. L., Wacholder, S., Travis, L. B., Li, C. Y., Rothman, N., Hoover, R. N. & Linet, M. S. 1997. Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine--National Cancer Institute Benzene Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 89, 1065-71.
- Ibm 2016. IBM SPSS Statistics for Macintosh. Armonk, NY: IBM Corp.
- Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H. & Vardiman, J. 2001. *World Health Organisation: Classification of Tumours: Pathology & Genetics*, Lyon, IARC Press.
- Juliusson, G., Antunovic, P., Derolf, A., Lehmann, S., Mollgard, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U., Wahlin, A. & Hoglund, M. 2009. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 113, 4179-87.
- Jurcic, J. G., Nimer, S. D., Scheinberg, D. A., Deblasio, T., Warrell, R. P., Jr. & Miller, W. H., Jr. 2001. Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR-alpha isoform type: long-term follow-up in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 98, 2651-6.

- Kantarjian, H. M., Keating, M. J., Walters, R. S., Beran, M., Mclaughlin, P., Mccredie, K. B. & Freireich, E. J. 1986. The association of specific "favorable" cytogenetic abnormalities with secondary leukemia. *Cancer*, 58, 924-7.
- Kayser, S., Döhner, K., Krauter, J., Köhne, C. H., Horst, H. A., 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, R. F. & German-Austrian, Amlsg 2011. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*, 117, 2137-45.
- Kelly, L. M. & Gilliland, D. G. 2002. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 3, 179-98.
- Kern, W., Haferlach, T., Schnittger, S., Hiddemann, W. & Schoch, C. 2004. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol*, 22, 2510-1.
- Kiyoi, H., Naoe, T., Nakano, Y., Yokota, S., Minami, S., Miyawaki, S., Asou, N., Kuriyama, K., Jinnai, I., Shimazaki, C., Akiyama, H., Saito, K., Oh, H., Motoji, T., Omoto, E., Saito, H., Ohno, R. & Ueda, R. 1999. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*, 93, 3074-80.
- Kruskal, William H. & Wallis, W. Allen 1952. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47, 583-621.
- Kwaan, H. C., Wang, J. & Boggio, L. N. 2002. Abnormalities in hemostasis in acute promyelocytic leukemia. *Hematol Oncol*, 20, 33-41.
- Lengfelder, E., Haferlach, C., Saussele, S., Haferlach, T., Schultheis, B., Schnittger, S., Ludwig, W. D., Staib, P., Aul, C., Grüneisen, A., Kern, W., Reichle, A., Serve, H., Berdel, W. E., Braess, J., Spiekermann, K., Wörmann, B., Sauerland, M. C., Heinecke, A., Hiddemann, W., Hehlmann, R., Büchner, T. & German, A. M. L. Cooperative Group 2009. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia*, 23, 2248-58.
- Ley, T. J., Miller, C., Ding, L., Raphael, B. J., Mungall, A. J., Robertson, A., Hoadley, K., Triche, T. J., Jr., Laird, P. W., Baty, J. D., Fulton, L. L., Fulton, R., Heath, S. E., Kalicki-Veizer, J., Kandoth, C., Klco, J. M., Koboldt, D. C., Kanchi, K. L., Kulkarni, S., Lamprecht, T. L., Larson, D. E., Lin, L., Lu, C., Mclellan, M. D., Mcmichael, J. F., Payton, J., Schmidt, H., Spencer, D. H., Tomasson, M. H., Wallis, J. W., Wartman, L. D., Watson, M. A., Welch, J., Wendl, M. C., 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, R. A., Jones, S., Karsan, A., Lee, D., Li, H. I., Marra, M. A., Mayo, M., Moore, R. A., 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, M. D., Vandin, F., Wu, H. T., Applebaum, F., Baylin, S. B., Akbani, R., Broom, B. M., Chen, K., Motter, T. C., Nguyen, K., Weinstein, J. N., Zhang, N., Ferguson, M. L., Adams, C., Black, A., Bowen, J., Gastier-Foster, J., Grossman, T., Lichtenberg, T., Wise, L., Davidsen, T., Demchok, J. A., Shaw, K. R., Sheth, M., Sofia, H. J., Yang, L., Downing, J. R. & Eley, G. 2013. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 368, 2059-74.
- Lin, L. I., Chen, C. Y., Lin, D. T., Tsay, W., Tang, J. L., Yeh, Y. C., Shen, H. L., Su, F. H., Yao, M., Huang, S. Y. & Tien, H. F. 2005. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. *Clin Cancer Res*, 11, 1372-9.

- Lo-Coco, F., Avvisati, G., Vignetti, M., Thiede, C., Orlando, S. M., 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, H. R., Cazzola, M., Melillo, L., Carella, A. M., Brandts, C. H., Morra, E., Von Lilienfeld-Toal, M., Hertenstein, B., Wattad, M., Lübbert, M., Hänel, M., Schmitz, N., Link, H., Kropp, M. G., 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, R. F., Platzbecker, U., Gruppo Italiano Malattie Ematologiche, Dell'adulto, German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study, Group & Study Alliance, *Leukemia* 2013. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*, 369, 111-21.
- Löwenberg, B. 2001. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 14, 65-75.
- Löwenberg, B., Downing, J. R. & Burnett, A. 1999. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 341, 1051-62.
- Löwenberg, B., Suci, S., Archimbaud, E., Haak, H., Stryckmans, P., De Cataldo, R., Dekker, A. W., Berneman, Z. N., Thyss, A., Van Der Lelie, J., Sonneveld, P., Visani, G., Fillet, G., Hayat, M., Hagemeyer, A., Solbu, G. & Zittoun, R. 1998. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol*, 16, 872-81.
- Mandelli, F., Diverio, D., Avvisati, G., Luciano, A., Barbui, T., Bernasconi, C., Broccia, G., Cerri, R., Falda, M., Fioritoni, G., Leoni, F., Liso, V., Petti, M. C., Rodeghiero, F., Saglio, G., Vegna, M. L., Visani, G., Jehn, U., Willemze, R., Muus, P., Pelicci, P. G., Biondi, A. & Lo Coco, F. 1997. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*, 90, 1014-21.
- Mann, H. B. & Whitney, D. R. 1947. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann. Math. Statist.*, 18, 50-60.
- Matthews, W., Jordan, C. T., Wiegand, G. W., Pardoll, D. & Lemischka, I. R. 1991. A receptor tyrosine kinase specific to hematopoietic stem and progenitor cell-enriched populations. *Cell*, 65, 1143-52.
- Mauritzson, N., Albin, M., Rylander, L., Billstrom, R., Ahlgren, T., Mikoczy, Z., Bjork, J., Stromberg, U., Nilsson, P. G., Mitelman, F., Hagmar, L. & Johansson, B. 2002. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia*, 16, 2366-78.
- Meshinchi, S., Woods, W. G., Stirewalt, D. L., Sweetser, D. A., Buckley, J. D., Tjoa, T. K., Bernstein, I. D. & Radich, J. P. 2001. Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*, 97, 89-94.
- Mrózek, K., Heerema, N. A. & Bloomfield, C. D. 2004. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*, 18, 115-36.
- Nakao, M., Yokota, S., Iwai, T., Kaneko, H., Horiike, S., Kashima, K., Sonoda, Y., Fujimoto, T. & Misawa, S. 1996. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 10, 1911-8.

- Nannya, Y., Kanda, Y., Oshima, K., Kaneko, M., Yamamoto, R., Chizuka, A., Hamaki, T., Suguro, M., Matsuyama, T., Takezako, N., Miwa, A. & Togawa, A. 2002. Prognostic factors in elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single center study in Japan. *Leuk Lymphoma*, 43, 83-7.
- Nardi, V., Winkfield, K. M., Ok, C. Y., Niemierko, A., Kluk, M. J., Attar, E. C., Garcia-Manero, G., Wang, S. A. & Hasserjian, R. P. 2012. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after radiation therapy are similar to de novo disease and differ from other therapy-related myeloid neoplasms. *J Clin Oncol*, 30, 2340-7.
- Neame, P. B., Soamboonsrup, P., Browman, G. P., Meyer, R. M., Bengner, A., Wilson, W. E., Walker, I. R., Saeed, N. & McBride, J. A. 1986. Classifying acute leukemia by immunophenotyping: a combined FAB-immunologic classification of AML. *Blood*, 68, 1355-62.
- Nennecke, A., Wienecke, A. & Kraywinkel, K. 2014. [Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 57, 93-102.
- Neukirchen, J., Lauseker, M., Hildebrandt, B., Nolting, A. C., Kaivers, J., Kobbe, G., Gattermann, N., Haas, R. & Germing, U. 2017. Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. *Cancer*, 123, 4608-4616.
- Ok, C. Y., Patel, K. P., Garcia-Manero, G., Routbort, M. J., Fu, B., Tang, G., Goswami, M., Singh, R., Kanagal-Shamanna, R., Pierce, S. A., Young, K. H., Kantarjian, H. M., Medeiros, L. J., Luthra, R. & Wang, S. A. 2015. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next generation sequencing, a comparison with de novo diseases. *Leuk Res*, 39, 348-54.
- Ostgard, L. S., Kjeldsen, E., Holm, M. S., Brown Pde, N., Pedersen, B. B., Bendix, K., Johansen, P., Kristensen, J. S. & Norgaard, J. M. 2010. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol*, 85, 217-26.
- Pabst, T., Mueller, B. U., Zhang, P., Radomska, H. S., Narravula, S., Schnittger, S., Behre, G., Hiddemann, W. & Tenen, D. G. 2001. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. *Nat Genet*, 27, 263-70.
- Peto, R., Pike, M. C., Armitage, P., Breslow, N. E., Cox, D. R., Howard, S. V., Mantel, N., Mcpherson, K., Peto, J. & Smith, P. G. 1976. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*, 34, 585-612.
- Peto, R., Pike, M. C., Armitage, P., Breslow, N. E., Cox, D. R., Howard, S. V., Mantel, N., Mcpherson, K., Peto, J. & Smith, P. G. 1977. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*, 35, 1-39.
- Pleyer, L., Burgstaller, S., Stauder, R., Girschikofsky, M., Sill, H., Schlick, K., Thaler, J., Halter, B., Machherndl-Spandl, S., Zebisch, A., Pichler, A., Pfeilstöcker, M., Autzinger, E. M., Lang, A., Geissler, K., Voskova, D., Geissler, D., Sperr, W. R., Hojas, S., Rogulj, I. M., Andel, J. & Greil, R. 2016. Azacitidine front-line in 339 patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: comparison of French-American-British and World Health Organization classifications. *J Hematol Oncol*, 9, 39.
- Preudhomme, C., Sagot, C., Boissel, N., Cayuela, J. M., Tigaud, I., De Botton, S., Thomas, X., Raffoux, E., Lamandin, C., Castaigne, S., Fenaux, P., Dombret, H. & Group, Alfa 2002. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de

- novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood*, 100, 2717-23.
- 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, A. M., Pogliani, E. M., Vignetti, M., Visani, G., Zagonel, V., Leone, G. & Mandelli, F. 2002. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood*, 100, 1972-6.
- Quesnel, B., Kantarjian, H., Bjergaard, J. P., Brault, P., Estey, E., Lai, J. L., Tilly, H., Stoppa, A. M., Archimbaud, E., Harousseau, J. L. & Et Al. 1993. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;21), inv(16), and t(8;16): a report on 25 cases and review of the literature. *J Clin Oncol*, 11, 2370-9.
- Radomska, H. S., Huettner, C. S., Zhang, P., Cheng, T., Scadden, D. T. & Tenen, D. G. 1998. CCAAT/enhancer binding protein alpha is a regulatory switch sufficient for induction of granulocytic development from bipotential myeloid progenitors. *Mol Cell Biol*, 18, 4301-14.
- Reilly, J. T. 2005. Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis? *Br J Haematol*, 128, 18-34.
- Rombouts, W. J., Blokland, I., Löwenberg, B. & Ploemacher, R. E. 2000. Biological characteristics and prognosis of adult acute myeloid leukemia with internal tandem duplications in the Flt3 gene. *Leukemia*, 14, 675-83.
- Rosnet, O., Marchetto, S., Delapeyriere, O. & Birnbaum, D. 1991. Murine Flt3, a gene encoding a novel tyrosine kinase receptor of the PDGFR/CSF1R family. *Oncogene*, 6, 1641-50.
- Rowe, J. M. 2002. Therapy of secondary leukemia. *Leukemia*, 16, 748-50.
- Sandahl, J. D., Kjeldsen, E., Abrahamsson, J., Ha, S. Y., Heldrup, J., Jahnukainen, K., Jonsson, O. G., Lausen, B., Palle, J., Zeller, B., Forestier, E. & Hasle, H. 2015. The applicability of the WHO classification in paediatric AML. A NOPHO-AML study. *Br J Haematol*, 169, 859-67.
- Sanz, M. A. & Lo-Coco, F. 2011. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 29, 495-503.
- Sanz, M. A., Martin, G., Rayon, C., Esteve, J., Gonzalez, M., Diaz-Mediavilla, J., Bolufer, P., Barragan, E., Terol, M. J., Gonzalez, J. D., Colomer, D., Chillon, C., Rivas, C., Gomez, T., Ribera, J. M., Bornstein, R., Roman, J., Calasanz, M. J., Arias, J., Alvarez, C., Ramos, F. & Deben, G. 1999. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*, 94, 3015-21.
- Schlenk, R. F. 2014. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 99, 1663-70.
- Schlenk, R. F., Benner, A., Hartmann, F., Del Valle, F., Weber, C., Pralle, H., Fischer, J. T., Gunzer, U., Pezzutto, A., Weber, W., Grimminger, W., Preiss, J., Hensel, M., Fröhling, S., Döhner, K., Haas, R., Döhner, H. & Ulm, A. M. L. Study Group 2003. Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia*, 17, 1521-8.
- Schlenk, R. F., Döhner, K., Krauter, J., Fröhling, S., Corbacioglu, A., Bullinger, L., Habdank, M., Spath, D., Morgan, M., Benner, A., Schlegelberger, B., Heil, G., Ganser, A., Döhner, H. & German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study, Group 2008. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 358, 1909-18.
- Schnittger, S., Schoch, C., Dugas, M., Kern, W., Staib, P., Wuchter, C., Löffler, H., Sauerland, C. M., Serve, H., Buchner, T., Haferlach, T. & Hiddemann, W. 2002. Analysis of

- FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood*, 100, 59-66.
- Schnittger, S., Schoch, C., Kern, W., Mecucci, C., Tschulik, C., Martelli, M. F., Haferlach, T., Hiddemann, W. & Falini, B. 2005. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood*, 106, 3733-9.
- Schoch, C., Kern, W., Schnittger, S., Hiddemann, W. & Haferlach, T. 2004. 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*, 18, 120-5.
- Schoch, C., Schnittger, S., Kern, W., Lengfelder, E., Löffler, H., Hiddemann, W. & Haferlach, T. 2002. Rapid diagnostic approach to PML-RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. *Hematol J*, 3, 259-63.
- Sherif, S., Farag, S. S., Archer, K. J., Mrozek, K., Ruppert, A. S., Carroll, A. J., Vardiman, J. W., Pettenati, M. J., Baer, M. R., Qumsiyeh, M. B., Koduru, P. R., Ning, Y., Mayer, R. J., Stone, R. M., Larson, R. A. & Bloomfield, C. D. 2006. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*, 108, 63-73.
- Shurin, M. R., Esche, C. & Lotze, M. T. 1998. FLT3: receptor and ligand. Biology and potential clinical application. *Cytokine Growth Factor Rev*, 9, 37-48.
- Slovak, M. L., Kopecky, K. J., Cassileth, P. A., Harrington, D. H., Theil, K. S., Mohamed, A., Paietta, E., Willman, C. L., Head, D. R., Rowe, J. M., Forman, S. J. & Appelbaum, F. R. 2000. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*, 96, 4075-83.
- Smith, S. M., Le Beau, M. M., Huo, D., Karrison, T., Sobecks, R. M., Anastasi, J., Vardiman, J. W., Rowley, J. D. & Larson, R. A. 2003. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*, 102, 43-52.
- Sorensen, J. T., Gerald, K., Bodensteiner, D. & Holmes, F. F. 1993. Effect of age on survival in acute leukemia. 1950-1990. *Cancer*, 72, 1602-6.
- Stirewalt, D. L. & Radich, J. P. 2003. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*, 3, 650-65.
- Stone, R. M., Deangelo, D. J., Klimek, V., Galinsky, I., Estey, E., Nimer, S. D., Grandin, W., Lebwohl, D., Wang, Y., Cohen, P., Fox, E. A., Neuberg, D., Clark, J., Gilliland, D. G. & Griffin, J. D. 2005. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*, 105, 54-60.
- Stone, R. M., Mandrekar, S. J., Sanford, B. L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C. D., Thiede, C., Prior, T. W., Döhner, K., Marcucci, G., Lo-Coco, F., Klisovic, R. B., Wei, A., Sierra, J., Sanz, M. A., Brandwein, J. M., De Witte, T., Niederwieser, D., Appelbaum, F. R., Medeiros, B. C., Tallman, M. S., Krauter, J., Schlenk, R. F., Ganser, A., Serve, H., Ehninger, G., Amadori, S., Larson, R. A. & Döhner, H. 2017. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*, 377, 454-464.
- Swerdlow, Sh., Campo, E. & Harris, Nl. 2008. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, France, IARC Press.

- Tallman, M. S., Andersen, J. W., Schiffer, C. A., Appelbaum, F. R., Feusner, J. H., Ogden, A., Shepherd, L., Willman, C., Bloomfield, C. D., Rowe, J. M. & Wiernik, P. H. 1997. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*, 337, 1021-8.
- Tang, F. F., Huang, X. J., Zhang, X. H., Chen, H., Chen, Y. H., Han, W., Chen, Y., Wang, F. R., Wang, Y., Wang, J. Z., Yan, C. H., Sun, Y. Q., Mo, X. D., Liu, K. Y. & Xu, L. P. 2016. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with treatment-related acute myeloid leukemia during first remission: Comparable to de novo acute myeloid leukemia. *Leuk Res*, 47, 8-15.
- Thiede, C., Koch, S., Creutzig, E., Steudel, C., Illmer, T., Schaich, M. & Ehninger, G. 2006. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*, 107, 4011-20.
- Thiede, C., Steudel, C., Mohr, B., Schaich, M., Schäkel, U., Platzbecker, U., Wermke, M., Bornhäuser, M., Ritter, M., Neubauer, A., Ehninger, G. & Illmer, T. 2002. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*, 99, 4326-35.
- Ullrich, A. & Schlessinger, J. 1990. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*, 61, 203-12.
- Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Harris, N. L., Le Beau, M. M., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C. D. 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937-51.
- Verhaak, R. G., Goudswaard, C. S., Van Putten, W., Bijl, M. A., Sanders, M. A., Hagens, W., Uitterlinden, A. G., Erpelinck, C. A., Delwel, R., Löwenberg, B. & Valk, P. J. 2005. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood*, 106, 3747-54.
- Vey, N., Coso, D., Bardou, V. J., Stoppa, A. M., Braud, A. C., Bouabdallah, R., Sainy, D., Mozziconacci, M. J., Lafage, M., Damaj, G., Blaise, D., Gastaut, J. A. & Maraninchi, D. 2004. The benefit of induction chemotherapy in patients age > or = 75 years. *Cancer*, 101, 325-31.
- Wahlin, A., Markevarn, B., Golovleva, I. & Nilsson, M. 2001. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 115, 25-33.
- Walter, M. J., Shen, D., Ding, L., Shao, J., Koboldt, D. C., Chen, K., Larson, D. E., McLellan, M. D., Dooling, D., Abbott, R., Fulton, R., Magrini, V., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., O'Laughlin, M., Fan, X., Grilhot, M., Witowski, S., Heath, S., Frater, J. L., Eades, W., Tomasson, M., Westervelt, P., Diersio, J. F., Link, D. C., Mardis, E. R., Ley, T. J., Wilson, R. K. & Graubert, T. A. 2012. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 366, 1090-8.
- Walter, R. B., Othus, M., Burnett, A. K., Löwenberg, B., Kantarjian, H. M., Ossenkoppele, G. J., Hills, R. K., Van Montfort, K. G., Ravandi, F., Evans, A., Pierce, S. R., Appelbaum, F. R. & Estey, E. H. 2013. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*, 121, 2424-31.
- Ward, A. C., Loeb, D. M., Soede-Bobok, A. A., Touw, I. P. & Friedman, A. D. 2000. Regulation of granulopoiesis by transcription factors and cytokine signals. *Leukemia*, 14, 973-90.

- Weinberg, O. K., Seetharam, M., Ren, L., Seo, K., Ma, L., Merker, J. D., Gotlib, J., Zehnder, J. L. & Arber, D. A. 2009. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood*, 113, 1906-8.
- Xavier, A. C., Ge, Y. & Taub, J. W. 2009. Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 william beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*, 11, 371-80.
- Xu, X. Q., Wang, J. M., Gao, L., Qiu, H. Y., Chen, L., Jia, L., Hu, X. X., Yang, J. M., Ni, X., Chen, J., Lu, S. Q., Zhang, W. P. & Song, X. M. 2014. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis in a cohort of Chinese patients. *Am J Hematol*, 89, 874-81.
- Yamamoto, Y., Kiyoi, H., Nakano, Y., Suzuki, R., Koderu, Y., Miyawaki, S., Asou, N., Kuriyama, K., Yagasaki, F., Shimazaki, C., Akiyama, H., Saito, K., Nishimura, M., Motoji, T., Shinagawa, K., Takeshita, A., Saito, H., Ueda, R., Ohno, R. & Naoe, T. 2001. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*, 97, 2434-9.
- Yanada, M., Suzuki, M., Kawashima, K., Kiyoi, H., Kinoshita, T., Emi, N., Saito, H. & Naoe, T. 2005. Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *Eur J Haematol*, 74, 418-23.
- Zhang, D. E., Zhang, P., Wang, N. D., Hetherington, C. J., Darlington, G. J. & Tenen, D. G. 1997. Absence of granulocyte colony-stimulating factor signaling and neutrophil development in CCAAT enhancer binding protein alpha-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 569-74.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Germing, nicht nur für die hervorragende Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen bei der Erstellung der Doktorarbeit, sondern auch für die langjährige konstruktive und angenehme Zusammenarbeit, die mein Studium maßgeblich prägte.

Zudem möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern und Schwestern für ihre liebevolle Unterstützung und Motivation bedanken.