

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

Identifikation und Validierung prädiktiver Faktoren der AML bei Patienten im fortgeschrittenen Alter

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Charlotte Zahner

2023

I

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. Harald Rieder

Zusammenfassung

Hintergrund: Mit zunehmendem Alter verschlechtern sich die Überlebenschancen von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) erheblich. Trotz Fortschritten bei modifizierten Behandlungsschemata und genetischen Analysen der zugrundeliegenden Mutationen bleibt die Prognose für Patienten über 65 Jahre schlecht.

Methode: Es wurde eine Analyse bei 940 AML-Patienten durchgeführt, die am Universitätszentrum Düsseldorf behandelt wurden, um patientenbezogene Risikofaktoren und krankheitsassoziierte Variablen zu ermitteln. Die Patienten wurden in den Jahren 2008 bis 2020 diagnostiziert, darunter 500 Männer und 440 Frauen. Das mediane Alter betrug 63 Jahre. Es wurde das Überleben der Patienten mittels Kaplan-Meier-Plots berechnet und eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um prognostische Faktoren für das Überleben zu identifizieren.

Ergebnisse: Das Alter selbst erwies sich als unabhängiger Risikofaktor für das Überleben: 6,9 Monate in der Gruppe ≥ 65 Jahre, 166 Monate bei Patienten < 65 ($p < 0,001$). Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose über 65 Jahre alt waren, wiesen eine höhere Rate an aberranten zytogenetischen Befunden und einen schlechteren ECOG-Status auf. Ein Vergleich des Überlebens innerhalb der gleichen zytogenetischen Risikogruppe ergab signifikante Unterschiede zwischen den unter und über 65-Jährigen: Patienten mit zytogenetischen Aberrationen, die mit einer guten Prognose assoziiert sind, wiesen bei den über 65-Jährigen ein medianes Überleben von 18 Monaten auf, bei den unter 65-Jährigen wurde die mediane Überlebenszeit innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraum von 6 Jahren nicht erreicht ($p < 0,001$). Beim Vergleich von Patienten mit demselben ECOG-Status war das zunehmende Alter ein entscheidender prognostischer Faktor für das Überleben. In der Gruppe der Patienten mit höherem ECOG-Status war der Einfluss des Alters immer noch vorherrschend, aber von geringerer Bedeutung. Bei Patienten mit pathologischen Lungenfunktionstests erwies sich das Alter als signifikant für das Überleben: 26 Monate (≥ 65 Jahre) vs. nicht erreicht (< 65) ($p = 0,008$). Bei Patienten mit pathologischen Echokardiographiebefunden waren die Ergebnisse ähnlich: 26 Monate (≥ 65 Jahre) vs. nicht erreicht (< 65 Jahre) ($p = 0,001$). Ob es sich um eine de novo oder sekundäre AML handelte, beeinflusste die Überlebenswahrscheinlichkeit nur in der Gruppe der unter 65-Jährigen (166 Monate de novo AML, 69 Monate sekundäre AML).

Schlussfolgerung: Das Alter hat nachweislich einen signifikanten Einfluss auf andere patienten- und leukämiebezogene Prädiktoren und moduliert somit das Risiko anderer Parameter. Wir

konnten die folgenden unabhängigen negativen prädiktiven Parameter für das Überleben bei AML-Patienten bestätigen: zunehmendes Alter ≥ 65 Jahre, multiple genetische Anomalien, höhere Komorbiditäten (Lunge, Herz) und höherer ECOG-Status.

Abstract

Background: Increasing age is strongly associated with poorer survival in patients with acute myeloid leukemia (AML). Despite advances in modified treatment regimens and genetic analyses of underlying mutations prognosis for patients above the age of 65 remains poor.

Method: a survey was performed on 940 AML patients treated at the University Centre of Düsseldorf to determine patient-related risk factors and disease-associated variables. Patients were diagnosed between 2008 and 2020 comprising 500 males and 440 females, median age was 63 years. Patients' survival was calculated with Kaplan-Meier-plots and multivariate regression analysis was performed to identify prognostic factors for survival.

Results: Age itself proved to be an independent risk factor for survival: 6,9 months in the group ≥ 65 years, 166 months in patients < 65 ($p < 0.001$). Patients over 65 years at diagnosis showed higher rates of aberrant cytogenetic findings and poorer ECOG-status. Comparison of survival within the same cytogenetic risk group yielded significant differences between under- and over-65-year-olds: Patients with cytogenetic aberrations associated with good prognosis over 65 showed a median survival of 18 months, patients younger than 65 did not reach the median survival time ($p < 0,001$) after a mean observation period of 6 years. When comparing patients with the same ECOG-status increasing age was a most decisive prognostic factor for survival. This was highly significant in patients with ECOG status 0. In the group with higher ECOG-status influence of age still was prevalent but of lower significance. In patients with pathologic lung function tests age turned out to be significant for survival: 26 months (≥ 65 years) vs. not reached (< 65) ($p = 0,008$). In patients with pathologic cardiac ultrasound findings results were similar 26 months (≥ 65 years) vs. not reached (< 65 years) ($p = 0,001$). Whether AML was de novo or secondary affected survival probability only in the under 65 group (166 months de novo AML, 69 months secondary AML).

Conclusion: Age has been proven to have significant influence on other patient and leukemia-related predictors, thus modulating the risk of other parameters. We were able to confirm the following independent negative predictive parameters on survival in AML patients: increasing age ≥ 65 years, multiple genetic abnormalities, higher comorbidities (lung, heart) and higher ECOG-status.

Abkürzungsverzeichnis

ABL1	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
ADL	<i>activities of daily living</i>
alloTx	allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
AMLCG	Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ARCH	age-related clonal hematopoiesis (Alters-assoziierte klonale Hämatopoese)
ASXL1	<i>additional sex combs like transcriptional regulator 1</i>
ATRA	All-trans Retinsäure
ATO	Arentrioxid
BCR	<i>breakpoint cluster region protein</i>
BSC	<i>best supportive care</i>
CBF	<i>core binding factor</i>
CCI	Charlson Comorbidity Index
CEBP α	<i>CCAAT/enhancer-binding protein alpha</i>
CHIP	clonal hematopoiesis of indeterminate potential (klonale Hämatopoese unbestimmten Potenzials)
CR	complete Remission (komplette Remission)
CRP	C-reaktives Protein
DNMT3A	DNA (Cytosine-5)-Methyltransferase 3A
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	early death (Frühtodesfall)
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELN	European Leukemia Net
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	<i>European Organisatin for Reseach and Treatment of Cancer</i>
ETF	<i>Elderly Task Force</i>
FAB	<i>French American British co-operative group</i>
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FFP	<i>fresh frozen plasma</i>
FGF2	<i>basic fibroblastic growth factor</i>
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
FLT3	<i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
Hb	Hämoglobin
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index
HMS	Hypomethylierende Substanzen
IADL	<i>instrumental activities of daily living</i>
IDH1 und 2	Isocitratdehydrogenase 1 und 2
IL-1,2,6	Interleukin-1,2,6
IL1RAP	<i>IL-1-receptor accessory protein</i>
ITD	interne Tandemduplikation

JAK2	Janus Kinase 2
<i>KIT</i>	<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 Cytarabin</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
Min.	Minimal/e
Max.	Maximal/e
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-CI	<i>MDS-specific comorbidity index</i>
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MPO	Myeloperoxidase
MRD	<i>mimimal residual disease</i> (Messbare Resterkrankung)
MYH11	<i>myosin heavy chain 11</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>
NRAS	<i>neuroblastoma RAS viral oncogene</i>
OS	<i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)
P53	<i>tumor protein 53</i>
pB	peripheres Blut
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PR	partielle Remission
POX	Peroxidase
RAR α	<i>retinoic acid receptor alpha</i>
RUNX1	<i>RUNT-related transcription factor 1</i> -Gen (Synonyme: ETO, CBFA2)
SRSF2	<i>Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2</i>
SWOG	<i>Southwest Oncology Group</i>
t-AML	therapiebedingte AML
TET2	Tet methylcytosine dioxygenase 2
TK	Thrombozytenkonzentrat
TKD	Tyrosinkinasedomäne
TP53	Tumor-Protein 53
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Inhaltsverzeichnis

1.1	Definition.....	1
1.2	Epidemiologie	1
1.3	Ätiologie.....	2
1.4	Pathogenese.....	3
1.5	Klinisches Bild	3
1.6	Diagnostik	4
1.6.1	Zytomorphologie und Zytochemie	4
1.6.2	Immunphänotypisierung.....	4
1.6.3	Zytogenetik.....	5
1.6.4	Molekulargenetik.....	5
1.6.4.2	Häufige molekulare Mutationen	6
1.6.4.3	Weitere Mutationen.....	7
1.7	Prognosefaktoren.....	7
1.7.1	Patienten-spezifische Prognosefaktoren.....	8
1.7.1.1	Alter	8
1.7.1.2	Performance-Status	8
1.7.1.3	Komorbiditäten	9
1.7.2	AML-spezifische Prognosefaktoren.....	11
1.7.2.1	Zytogenetisches und molekulargenetisches Risiko.....	11
1.7.2.2	Laborparameter	12
1.8	Klassifikation der AML.....	13
1.8.1	FAB-Klassifikation.....	13
1.8.2	WHO-Klassifikation 2016.....	13
1.8.2.1	AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen.....	14
1.8.2.2	Myelodysplasie-assoziierte AML	14
1.8.2.3	Therapieassoziierte AML (t-AML).....	15
1.8.2.4	Nicht anders klassifizierte AML (NOS)	15
1.8.2.5	Myeloisches Sarkom	16
1.8.2.6	Myeloische Proliferation bei Down-Syndrom	16
1.8.2.7	Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit	16
1.9	Therapie.....	17
1.10	Ziele der Arbeit	20
2.	Patienten und Methoden.....	21
2.1	Zusammenstellung des Patientenkollektives.....	21
2.2	Methoden der Datenerhebung	21
2.3	Erhobene Daten	21
2.3.1	Daten zur Erstdiagnose.....	22
2.3.2	Daten zur Therapie	22
2.3.3	Follow Up-Daten	23
2.4	Einordnung nach WHO-Klassifikation	23
2.5	Einordnung nach zytogenetischem Risiko	24
2.6	Erfassen des Aktivitätsstatus und der Komorbiditäten.....	24

2.7	Statistische Methoden.....	25
3.	Ergebnisse	26
3.1	Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika, durchgeführter Diagnostik und Therapie	26
3.2	Überlebenszeitanalysen	53
3.2.1	Überleben des Gesamtkollektives	53
3.2.2	Überleben in Abhängigkeit des Alters.....	54
3.2.2.1	Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen.....	54
3.2.2.2	Überleben in Abhängigkeit des Alters </> 65 Jahre.....	55
3.2.3	Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko	56
3.2.4	Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko und Altersklasse 65 Jahre	57
3.2.5	Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität.....	60
3.2.5.1	Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren.....	61
3.2.5.2	Überleben in Abhängigkeit von Therapieintensität und zytogenetischer Risikogruppe.....	65
3.2.6	Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Grades in den Altersklassen </> 65 Jahren	69
3.2.7	Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Grades und zytogenetischer Risikogruppe	73
3.2.8	Überleben in Abhängigkeit des Karnofsky Index und der Altersklassen über- und unter 65 Jahre..	77
3.2.9	Überleben in Abhängigkeit des HCT-CI in den Altersklassen </> 65 Jahren.....	86
3.2.10	Überleben in Abhängigkeit des MDS-CI in den Altersklassen	89
3.2.11	Überleben in Abhängigkeit von primärer und sekundärer AML.....	91
3.2.12	Überleben in Abhängigkeit von primärer und sekundärer AML in den Altersklassen 65	92
3.2.13	Überleben in Abhängigkeit der WHO-Klassifikation und den Altersklassen unter- und über 65 Jahren	94
3.2.13.1	Überleben bei AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen.....	97
3.2.13.2	Überleben bei AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen und therapiebedingter AML	
3.2.13.3	Überleben bei nicht anderweitig klassifizierbarer AML	104
3.2.14	Überleben in Abhängigkeit kardialer Parameter	107
3.2.15	Überleben in Abhängigkeit von Lungenparametern	109
3.2.16	Überleben in Abhängigkeit anamnestischer Parameter.....	111
3.2.17	Überleben in Abhängigkeit weiterer potenziellen Prognosefaktoren	115
3.3	Rezidivfreies Überleben	122
3.3.1	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen.....	122
3.3.2	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Scores	122
3.3.3	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des HCT-CI.....	123
3.3.4	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko	124
3.3.5	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität	125
3.4	Multivariate Analyse der Prognosefaktoren.....	127
4.	Diskussion.....	130
4.1	Alter als Prognosefaktor	131
4.1.1	Alter und Mikroumgebung im Knochenmark	132
4.1.2	Alter und klonale Hämatopoese	133
4.2	Alter und genetische Anomalien	134
4.3	Alter und Therapie.....	137
4.3.1	Zytostatische Therapie.....	137
4.3.2	Blutprodukte	139
4.4	Alter und Performance-Status	140

4.5	Alter und Komorbiditäten	142
4.6	Alter und geriatrische Beurteilung	144
4.7	Ausblicke in der Therapie der AML bei Patienten fortgeschrittenen Alters.....	146
4.8	Schlussfolgerung	147
5.	Literaturverzeichnis.....	149

1. Einleitung

1.1 Definition

Der Begriff Leukämie hat griechischen Ursprung und bedeutet übersetzt weißes Blut. Der deutsche Pathologe Rudolf Virchow prägte ihn im Jahr 1845 durch seine Beobachtung einer verbreiterten Leukozytenmanschette auf einer Erythrozytensäule nach Zentrifugation des Blutes bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (Virchow, 1856). Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine heterogene maligne Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen. Sie entsteht durch eine deregulierte Proliferation und Differenzierungsstörung hämatopoetischer Zellen (Estey and Döhner, 2006). Die klonale Vermehrung der aberranten Zellen im Knochenmark führt zu einer Unterdrückung der gesunden Zellen und physiologischen Blutbildung, sodass sich Folgen einer Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie zeigen (Lowenberg et al., 1999). Die pathologisch veränderten Zellen, welche morphologisch als Blasten bezeichnet werden, werden ins Blut ausgeschwemmt. Die Symptomatik zeigt sich dabei häufig unspezifisch und kann sich akut oder langsam innerhalb von Wochen bis Monate entwickeln. Klinisch äußert sich die progrediente Panzytopenie in Form von Fieber, Infektionen, Abgeschlagenheit, Blässe, Dyspnoe oder Blutungen. Gelegentlich zeigen sich extramedulläre Manifestationen der AML in Form von Gingivahyperplasie oder Chloromen (Slomowitz and Shami, 2012). Als Chlorom werden solide Tumoren bezeichnet, die aus unreifen myeloiden Zellen bestehen und sich bei ausgeprägter leukämischer Infiltration des Knochenmarks manifestieren (Reiss-Zimmermann et al., 2010). Selten tritt die AML exklusiv außerhalb des Knochenmarks als Myelosarkom auf.

1.2 Epidemiologie

AML ist die häufigste Form der akuten Leukämie bei Erwachsenen (Redaelli et al., 2003). In Deutschland beträgt die geschätzte Inzidenz für AML im Erwachsenenalter jährlich 3,5/100.000 für Männer und 2,8/100.000 für Frauen (Nennecke et al., 2014). AML wird selten vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert, danach steigt die Inzidenz mit dem Alter progressiv an (Deschler and Lübbert, 2006). In einer amerikanischen Studie lag das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren

(Shallis et al., 2019) und ein schwedisches Register gibt einen Altersmedian von 72 Jahren an (Juliussen et al., 2009).

1.3 Ätiologie

Eine Vielzahl von Umwelt- und Chemikalienexpositionen sind mit einem unterschiedlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AML verbunden. Zu den bedeutendsten Risikofaktoren zählen Expositionen gegenüber Benzolen oder ionisierender Strahlung (Savitz and Andrews, 1997). Unter den Überlebenden der Atombombenexplosion in Nagasaki und Hiroshima in Japan wurde eine erhöhte Inzidenz von AML beobachtet (Preston et al., 1994). Auch eine therapeutische Bestrahlung erhöht das Risiko einer AML (Kossmann and Weiss, 2000). Verschiedene Chemotherapeutika, zu denen Alkylantien und Topoisomerase-II-Hemmer zählen, sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AML verbunden (Le Beau et al., 1986).

AML, die nach vorheriger Chemo- oder Strahlentherapie auftritt, wird als therapiebedingte AML bezeichnet (Godley and Larson, 2008). Daneben gehen einige genetische Erkrankungen wie das Down-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom und die Fanconi-Anämie mit einem erhöhten Risiko für AML einher (Fong and Brodeur, 1987). AML, die aus einer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung entsteht, wird als sekundäre AML bezeichnet (Walter et al., 2012). Dazu werden die Myelodysplastischen Syndrome (MDS), die Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) und die MDS/MPN-Overlap-Syndrome gezählt. Sekundäre AML zeigt einen besonders ungünstigen Verlauf, da die Inzidenz an Patienten, die eine komplette Remission erreichen geringer ist und auch das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit primärer AML ist niedriger (Neugut et al., 1990). Diese Risikofaktoren für eine sekundäre AML sind jedoch nur für einen kleinen Teil aller beobachteten AML verantwortlich (Sandler and Collman, 1987). Entstehen AML ohne vorausgegangene Chemo- oder Strahlentherapie oder hämatologische Erkrankungen, werden diese als de-novo-AML bezeichnet. Dem Auftreten einer solchen de-novo-AML geht typischerweise die Akkumulation somatischer Mutationen in präleukämischen hämatopoietischen Stamm- und Vorläuferzellen voraus, die eine klonale Expansion durchlaufen (Corces-Zimmerman et al., 2014).

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass auch Alters-assoziierte klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (ARCH/CHIP) einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AML

darstellt. Die genetischen Mutationen, die bei ARCH/CHIP auftreten sind die gleichen, die sich auch bei AML zeigen. Dazu gehören die Gene DNMT3A, TET2 und SRSF2. In ähnlicher Weise sind eine große Anzahl abweichender Allel-Häufigkeiten, die auf eine vermehrte klonale Expansion hinweisen, und eine höhere Anzahl an ARCH/CHIP Mutationen mit einem erhöhten Risiko für AML assoziiert (Abelson et al., 2018).

1.4 Pathogenese

Die AML ist durch eine ungehemmte Proliferation klonaler myeloischer Zellen, die entweder dem hochproliferativen Progenitorpool oder dem Stammzellpool entspringen, und durch einen Differenzierungsblock gekennzeichnet. Deshalb sind zur Entstehung einer AML gemäß dem „Two-Hit-Modell“ sowohl eine genetische Aberration mit Beteiligung einer Signalkaskade als auch eine genetische Aberration unter Beteiligung eines Transkriptionsfaktors erforderlich (Cammenga, 2005).

1.5 Klinisches Bild

Die klinischen Symptome treten infolge der progredienten Knochenmarksinsuffizienz bedingt durch die Knochenmarksinfiltration von Blasten auf. Oft ist die Symptomatik zu Beginn unspezifisch. Die Anämie kann sich in Müdigkeit, Blässe, Dyspnoe und Leistungsminderung zeigen. Eine Granulozytopenie hat oftmals Fieber zur Folge, welches durch bakterielle Infektionen oder systemische Mykosen hervorgerufen wird. Die Thrombozytopenie manifestiert sich in einer erhöhten Blutungsneigung, die durch Petechien, Ekchymosen und Epistaxis deutlich wird. Vor allem Patienten mit einer akuten Promyelozytenleukämie weisen bedingt durch eine ausgeprägte disseminierte intravasale Gerinnung und primäre Hyperfibrinolyse ein hohes Risiko für zerebrale Blutungen, sowie Blutungen in Lunge, Haut und Schleimhäuten auf. Seltener manifestiert sich die AML primär durch eine extramedulläre Manifestation wie Hautinfiltrate, Meningeosis leukaemica oder Gingivahyperplasie. In der klinischen Untersuchung kann neben einer diskreten Splenomegalie auch eine Hepatomegalie auffällig sein. Im Gegensatz zur ALL finden sich bei der AML deutlich seltener Lymphknotenvergrößerungen. Ferner kann es aufgrund einer massiven Hyperleukozytose (>100.000/ μ l) zu Mikrozirkulationsstörungen kommen (Lowenberg et al., 1999), (Mantha et al., 2016), (Peseski et al., 2021).

1.6 Diagnostik

Für die Diagnosesicherung einer AML sind laut der World Health Organization (WHO) $\geq 20\%$ myeloische Blasten im Knochenmark und peripheren Blut nötig. Daneben ist auch der Nachweis AML-definierender zytogenetischer Aberrationen wie t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22); CBF β -MYH11 oder t(15;17)(q22;q12); PML-RARA beweisend (Arber et al., 2016). Ältere Diagnosemethoden wie Zyto- oder Pathomorphologie werden zunehmend von neueren immunzytologischen, molekulargenetischen und zytogenetischen Diagnoseverfahren ergänzt (Haferlach and Schmidts, 2020). Um eine optimale Behandlung zu gewährleisten, ist eine präzise Diagnosestellung unabdingbar. In Anbetracht der zunehmenden Möglichkeiten zielgerichteter Therapien ist ein umfassendes molekulares Mutationsscreening in der täglichen Praxis etabliert (Shumilov et al., 2018).

1.6.1 Zytomorphologie und Zytochemie

Die Zytomorphologie stellt die Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine hämatologische Erkrankung dar. Es werden Nativ-Ausstriche des Blutes und Knochenmarkes angefertigt, die nach Pappenheim gefärbt und mikroskopisch beurteilt werden. Charakteristische Merkmale wie z.B. der Nachweis von Auerstäbchen ermöglichen die Zuordnung der Blasten zur myeloischen Reihe. Durch die Zytochemie kann eine weitere Differenzierung erreicht werden. Eine positive Esterasereaktion sowie $\geq 3\%$ Myeloperoxidase-positive Blasten deuten auf eine AML hin (AWMF Leitlinie). Mit diesen Methoden wird eine Einteilung nach der *French-American-British co-operative group* (FAB)-Klassifikation möglich, die vorwiegend auf dem Differenzierungsgrad der Granulozyten und morphologischen Kriterien beruht. (Bennett et al., 1985).

1.6.2 Immunphäotypisierung

Anhand des durch Durchflusszytometrie bestimmten Antigenprofils kann der Differenzierungsgrad und die Linienzugehörigkeit der Blasten bestimmt werden. Da hierdurch eine vollständige Einordnung nach FAB möglich wird, gehört die Immunphäotypisierung heute zur Standarddiagnostik. Für die Abgrenzung verschiedener AML-Subtypen ist sie

essentiell. So ist eine FAB M0 zwar zytochemisch POX negativ, jedoch immunologisch positiv für myeloische Marker wie MPO und CD 13, CD33, CD 117 (Stasi and Amadori, 1999). Weiter zeigen einige AML-Subtypen charakteristische Immunphänotypen. Die AML t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 weist maßgeblich eine aberrante Expression von CD 19 und CD 56 auf. Da diese Korrelation jedoch nicht spezifisch ist, stellt dies nur einen wegweisenden Befund dar (Shang et al., 2019). Auch für die Verlaufsbeobachtung mittels minimal residual disease monitoring (MRD-Monitoring) ist die Immunphänotypisierung von Bedeutung. Zusammen mit molekularen Untersuchungen ist sie ein wichtiger Baustein bei der Risikostratifizierung und Behandlungsplanung (Schuurhuis et al., 2018).

1.6.3 Zytogenetik

Die klassische Chromosomenanalyse gehört zu den obligatorischen Untersuchungen bei Verdacht auf AML. Nach Möglichkeit werden mindestens 25 Metaphasen karyotypisiert und analysiert. Aus den zytogenetischen Befund lassen sich für bestimmte genetisch determinierte Subgruppen Therapieregime ableiten. 50-75% der Erwachsenen mit AML weisen genetische Aberrationen auf, die Inzidenz verschiedener Chromosomenveränderungen ist primär abhängig vom Alter (Mrózek et al., 2004, DiNardo and Cortes, 2016, Döhner et al., 2017). Ergänzt wird die klassische Chromosomenanalyse durch die FISH-Analyse, durch welche gezielt bestimmte Aberrationen diagnostiziert werden können (Schoch et al., 2001b).

1.6.4 Molekulargenetik

Mit der Einführung neuer Sequenzierungsmethoden in den letzten 20 Jahren hat sich der Schwerpunkt der Diagnosestellung einer AML dominiert vom zytogenetischen Risikoprofil zu einer von molekulargenetischen Methoden beeinflussten Entscheidungsfindung gewandelt (Ley et al., 2008). Mit modernen Technologien kann in 95% der AML-Fälle mindestens eine somatische Veränderung nachgewiesen werden. Vor allem für die 50% der Patienten mit einem normalen Karyotyp liefert die molekulargenetische Analyse wertvolle prognostische Informationen (Patel et al., 2012, Ley et al., 2013). Der Nachweis molekularer Mutationen kann über verschiedene Methoden geschehen: Reverse-Transkriptions-(RT)-PCR, „Gene-Scan“-Analytik, Schmelzkurven-PCR sowie Real-time PCR. Eine Sequenzierung, z.B. mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) folgt bei positiver Mutationsanalyse.

1.6.4.1 Häufige reziproke Chromosomen-Rearrangements

Zu den häufigsten Fusionsgenen zählen CBFB-MYH11 mit dem zytogenetischen Korrelat $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$, PML-RARA mit $t(15;17)(q24;q21)$ und RUNX1-RUNX1T1 mit $t(8;21)(q22;q22)$ (Valk et al., 2004).

1.6.4.2 Häufige molekulare Mutationen

Mutationen von NPM1 stellen mit FLT3 und DNMT3A eine der drei häufigsten *driver*-Mutationen der AML dar. Driver-Mutationen sind somatische Mutationen in Signaltransduktionswegen, die zu Wachstumsvorteilen für Tumorzellen führen und damit die Proliferation fördern. NPM1 (Nucleophosmin 1) ist an der Biogenese der Ribosomen, der Aufrechterhaltung der Genomstabilität und der p53-vermittelten Apoptose beteiligt. Etwa bei 1/3 aller Patienten und in sogar $\geq 50\%$ der AML mit normalem Karyotyp ist eine NPM1 Mutation nachweisbar, in 80% handelt es sich um Typ A Mutationen, die in einer Insertion von der 4 Nukleotide TCTG (Thymin, Cytosin, Thymin, Guanin) zwischen der Nukleotiden 860 und 863 resultiert (DiNardo and Cortes, 2016, Heath et al., 2017). FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) besitzt wichtige Funktionen in der normalen Hämatopoese und Leukämogenese. Physiologischer Weise wird es nur in frühen myeloischen und lymphatischen Zellen im Knochenmark exprimiert und geht mit zunehmender Differenzierung verloren (Maroc et al., 1993). Die Mehrheit der FLT3-Mutationen sind interne Tandemduplikationen (ITD). Die prognostischen Informationen, die aus dem Vorhandensein einer spezifischen Mutation abgeleitet werden, können durch den Nachweis einer kooperierenden Ko-Mutation modifiziert werden. Interne Tandemduplikationen (ITD) von FLT3 treten bei AML mit mutiertem NPM1 doppelt so häufig auf wie bei AML mit wild-type NPM1 (Falini et al., 2005). Die Untersuchung der Mutationsreihenfolge ergab, dass NPM1 Mutationen der FLT-ITD Mutation vorausgehen und diese so eine zweite Mutation darstellt, die die Leukämogenese fördert (Thiede et al., 2006). Die Inzidenz einer Punktmutation in der Tyrosinkinase-Domäne von FLT3 (FLT3-TKD) ist mit 7-10% aller AML geringer als FLT3-ITD-Mutationen und betrifft meistens Aspartat 835 und Isoleucine 836 (D835/I836) (Daver et al., 2019). Sowohl die interne Tandemduplikation als auch die Mutation der Tyrosinkinase führen zu einer konstitutiven Aktivierung des Rezeptors und zeigen laborchemisch häufig eine Leukozytose (Gale et al., 2008).

Mutationen des Transkriptionsfaktors CEBP α (CCAAT/enhancer binding protein alpha) kommen bei 7% der AML-Patienten vor, meistens zusammen mit einem normalen Karyotyp, bei jüngeren Patienten und einer günstigen Prognose (Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani et al., 2003). Im hämatopoetischen System ist CEBP α wichtig für die Funktionen der Stamm- und Progenitorzellen und reguliert die Differenzierung von Zellen der myeloischen Reihe (Pabst et al., 2001, Preudhomme et al., 2002, Mannelli et al., 2017). In der Revision der WHO-Einteilung 2016 (Arber et al., 2016) wurde die AML mit biallelisch mutiertem CEBPA, die zuvor nur als provisorische Kategorie definiert war, als eigenständige Entität bestätigt.

1.6.4.3 Weitere Mutationen

Fortschritte in der Sequenzierungstechnik ermöglichen die Identifikation weiterer molekularer Marker. 15-25% aller AML Patienten weisen Mutationen im TET2-Gen (TET oncogene family member 2) auf. Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenase-1 und 2 (IDH1, IDH2) konnten bei bis zu 20% der Patienten identifiziert werden. Mutationen des ASXL1 (additional sex-comb like 1)-Gen werden bei 10% festgestellt. Weitere potentiell betroffene Gene sind NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene), KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 vital oncogene), RUNX1 (RUNT-related transcription factor 1), das Tumor-Protein P53 und KIT (KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase) (DiNardo and Cortes, 2016, Grimwade et al., 2010).

1.7 Prognosefaktoren

Die Prognose der AML wird durch Patienten-spezifische und Krankheits-spezifische Faktoren beeinflusst. Alter ist der bedeutendste Patienten-determinierte Risikofaktor, chromosomale Aberrationen werden als stärkster Krankheits-assoziiertes Risikofaktor angesehen. Trotz der großen Anzahl etablierter Risikofaktoren gibt es nur wenige prädiktive Marker, die bei Patienten mit AML eine wirkliche Hilfe in der Therapieentscheidung sind (Liersch et al., 2014).

1.7.1 Patienten-spezifische Prognosefaktoren

1.7.1.1 Alter

Mit dem Altern ist eine hohe Inzidenz von Komorbiditäten verbunden, die einen erheblichen Einfluss auf das Überleben und auf Komplikationen bei der Behandlung haben (Extermann et al., 1998). Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose ist der potenteste Patienten-spezifische prognostische Faktor. Der Einfluss des Alters steigt ab dem 50. Lebensjahr prägnant an (Juliusson et al., 2009). Sowohl die biologischen Charakteristika der AML als auch der Gesundheitszustand der Patienten ändern sich mit dem Alter. Zu den Faktoren, die zu einem suboptimal Therapieansprechen und damit beeinträchtigten Prognose bei älteren Patienten führen, gehören: vermehrtes Auftreten von Komorbiditäten und Kontraindikationen gegen eine intensive Chemotherapie, häufigere Auftreten einer Resistenz gegenüber zytotoxischen Medikamenten, eine höhere Frequenz eines eingeschränkten WHO-Performance-Status, höhere Inzidenz sekundärer AML nach vorangegangenem MDS und therapiebedingter AML und häufiger ungünstige zytogenetische Aberrationen (Liersch et al., 2014, Leith et al., 1997). Auch unter Berücksichtigung verschiedener Therapieintensitäten- und regime zeigte sich das Alter als relevantester Prognoseparameter (Büchner et al., 2016). Es ist bis heute Gegenstand aktueller Studien, ob steigendes Alter per se oder Parameter, die mit höherem Alter korrelieren, mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (Appelbaum et al., 2006).

1.7.1.2 Performance-Status

Der Performance-Status ist die klassische Methode, um Auswirkungen von Krankheit und Behandlung auf die Fähigkeit der Patienten, sich selbst zu versorgen und zu arbeiten, zu bewerten. Bereits 1976 wurde offensichtlich, dass der Performance-Status die Prognose der AML stark beeinflusst (Kansal et al., 1976). Aufgrund der klinischen und funktionellen Heterogenität, die ältere Patienten aufweisen, ist das biologische Alter nicht ausreichend, um diese Gruppe von Patienten genügend zu charakterisieren (Carbonell and de Lourdes Chauffaille, 2015). Diverse Performance-Status Skalen bieten Hilfestellungen bei der Entscheidungsfindung der Therapie. Zusammen mit steigendem Patientenalter stellte sich ein

schlechter Performance-Status als Prädiktor für eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit eines *early death* heraus (Appelbaum et al., 2006).

Eine Fremdeinschätzung des Aktivitätsstatus kann anhand des Index der Eastern Co-operative of Oncology Group (ECOG), genannt ECOG/WHO-Score, (Oken et al., 1982) oder der 11-stufigen Skala des Karnofsky-Index (Karnofsky et al., 1948) vorgenommen werden (siehe Tab. 1 und 2). Ein guter Performance-Status ist definiert als ein Karnofsky-Index >80% oder ein ECOG <2. Grundlage der Einschätzung ist der allgemeine Eindruck des behandelnden Arztes über die Symptome und Fähigkeiten des Patienten, die seinen Alltag beeinflussen.

Grad	Aktivitätsstatus
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, 50% der oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

Tabelle 1: Einschätzung des Aktivitätsstatus nach dem ECOG-Score (Oken et al., 1982)

Karnofsky-Index	Aktivitätsstatus
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Krankheit
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankgenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

Tabelle 2: Einschätzung des Aktivitätsstatus nach dem Karnofsky Index (Karnofsky et al., 1948)

1.7.1.3 Komorbiditäten

Komorbiditäten stellen Krankheiten dar, die bereits vor der Diagnose der AML bestanden oder während der Nachsorge auftreten. Die Korrelation von Komorbiditäten mit der

Behandlungstoleranz sowie den funktionellen Ergebnissen, der Lebensqualität und der Integration in die klinische Entscheidungsfindung stellt bis heute eine Herausforderung dar. Unter der Berücksichtigung, dass AML primär im höheren Lebensalter auftritt, sollten Komorbiditäten systematisch betrachtet werden, um sie in Behandlungsentscheidungen zu integrieren (Extermann, 2000). Instrumente wie der ECOG/WHO-Score und Karnofsky-Index geben zwar eine Einschätzung zum Aktivitätsstatus des Patienten, jedoch korrelieren sie bei älteren Patienten nicht eng mit den vorhandenen Komorbiditäten (Extermann et al., 1998).

Bei älteren Patienten mit AML, die im Allgemeinen eine schlechte Prognose haben, besteht das Hauptziel der Beurteilung vor der Behandlung darin, diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer intensiven Therapie profitieren können (Grimwade and Hills, 2009). Aus diesem Grund wird bei Patienten mit AML der Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) angewendet (Sorrer et al., 2005). Dieser stellt eine Weiterentwicklung des Charlson Comorbidity Index (CCI) (Charlson et al., 1987) dar und bestimmt den Einfluss von Komorbiditäten auf die Prognose. Er wurde unter Verwendung der Daten von 1055 Patienten, die am Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) in Seattle eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, entwickelt. Inkludiert sind Parameter, die speziell für die Prognose von Patienten, bei welchen eine allogene Stammzelltransplantation potenziell kurativ wäre, relevant sind. Der Komorbiditäten-Index umfasst 17 verschiedene Kategorien von Organdysfunktionen, welche unabhängig voneinander mit einer Erhöhung der Rezidiv-unabhängigen Mortalität einhergehen. Je nach Auswirkungsgrad wird den Komorbiditätsparametern 1 bis 3 Punkte zugewiesen. Dazu zählen Laborwerte und Funktionstests zur Diagnostik pulmonaler, hepatischer, kardiologischer, renaler, rheumatologischer und psychischer Komorbiditäten. Daneben werden auch das Alter, vorherige solide Tumorerkrankungen, Adipositas und die Notwendigkeit antimikrobieller Therapie während der Behandlung der AML erfasst. Anhand der erreichten Punktzahl werden Patienten in 3 Risikogruppen klassifiziert: Niedrigrisiko (Nicht-Rezidiv-bezogene Mortalität 14% nach 2 Jahren), intermediäres Risiko (Nicht-Rezidiv-bezogene Mortalität 21% nach 2 Jahren) und Hochrisiko (Nicht-Rezidiv-bezogene Mortalität 41% nach 2 Jahren) (Sorrer et al., 2005). Der HCT-CI gilt als zuverlässiger Prädiktor für Rezidiv-unabhängige Mortalität und Gesamtüberleben und wurde in zahlreichen Studien validiert (Sorrer et al., 2007, Boehm et al., 2008).

1.7.2 AML-spezifische Prognosefaktoren

1.7.2.1 Zytogenetisches und molekulargenetisches Risiko

Der Karyotyp ist eine Schlüsseldeterminante für die Prognose der AML (Weltermann et al., 2004). Die zytogenetische Analyse dient dazu, biologisch unterschiedliche Subgruppen der AML zu identifizieren, die maßgeschneiderte therapeutische Ansätze erfordern. Balancierte Translokationen mit Beteiligung des *core binding factor* (CBF) Komplexes, t(8;21), inv(16) und t(16;16), stellen günstige Risikoaberrationen dar. Karyotypen, die als Hochrisiko-Veränderungen angesehen werden, umfassen inv(3)(q21q26)/t(3;3), del5q, del7q, t(11;19)(q23;p13), t(9;22)(q34,q11) und komplexe chromosomale Aberrationen mit mindestens 3 Abnormitäten ohne das Vorliegen einer günstigen Aberration. Ein normaler Karyotyp geht mit einer intermediären Prognose einher. Jüngst wurden zusätzlich Genmutationen als Risikofaktoren identifiziert. Mutationen des NPM1-Gens sind die häufigsten molekularen Anomalien und stellen einen unabhängigen günstigen Prognosefaktor dar (Estey and Döhner, 2006), (Thiede et al., 2006). Biallelisch mutiertes CEBPA geht ebenso mit einer guten Prognose bei Patienten mit normalem Karyotyp einher (Lin et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass die günstige prognostische Wirkung auch für Patienten mit als intermediärem Risiko klassifizierten Aberrationen gilt, nicht jedoch für Patienten, die gleichzeitig FLT3-ITD aufweisen (Green et al., 2010). Interne Tandem Duplikationen (ITD) des FLT3-Gens verleihen Patienten der günstigen oder intermediären Risikogruppe einen negativen prognostischen Einfluss (Mrózek et al., 2006). Die Entdeckung dieser Mutationen machte es möglich, die Heterogenität der großen Kohorte der AML mit normalem Karyotyp oder innerhalb Subgruppen verschiedener zytogenetischer Anomalien zu reduzieren (Grimwade and Hills, 2009).

Um eine optimale Risikogruppenzuordnung zu ermöglichen ist es essentiell, die Informationen aus zytogenetischen Analysen mit molekularer Diagnostik zu integrieren (Liersch et al., 2014). Der prognostische Einfluss einiger Marker ist kontextabhängig, wobei die Wirkung einer bestimmten Anomalie vom Vorhandensein bzw. Fehlen eines anderen Ergebnisses abhängig ist. So verleiht eine NPM1-Mutation Patienten mit zytogenetisch normaler AML nur eine günstige Prognose in Abwesenheit einer FLT3-ITD-Mutation oder FLT3-ITD-Mutation mit niedrigem Allelverhältnis (Gale et al., 2008). Mutationen sowohl in ASXL1 als auch in RUNX1 weisen

eine besonders schlechte Prognose auf (Papaemmanuil et al., 2016). Bei CBF-AML ist eine zusätzliche KIT-Mutation mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Jedoch soll nicht direkt eine Platzierung in eine andere Risikogruppe vorgenommen werden, sondern eine Überwachung der minimal residual disease (MRD) (Jourdan et al., 2013).

Auch wenn manche genetische Marker aktuell noch keine oder nur geringe prognostische Aussagekraft haben, können sie einen potentielle Angriffspunkt für neue Therapien darstellen (Döhner et al., 2015). Die 2017 revidierte Risikoklassifikation des European Leukemia-Net umfasst die evidenz- und expertenbasierten Empfehlungen zu molekular-zytogenetischen Veränderungen (siehe Tab. 3) (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 (EVI1) -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 3: AML-Risikoklassifikationen des European Leukemia Net (Döhner et al., 2017)

1.7.2.2 Laborparameter

Ein hoher Leukozytenwert im peripheren Blut und ein erhöhter LDH-Serumspiegel bei Erstdiagnose sind mit einer schlechteren Prognose verbunden (Keating et al., 1980). Klare

Grenzwerte sind jedoch nicht einheitlich definiert. Außerdem konnte unter anderem auch ein Einfluss des Hämoglobin-Wertes, der Thrombozytenzahl, des Fibrinogen-Serumspiegels (und weiterer Parameter) gezeigt werden. Verglichen mit der prognostischen Potenz des Alters und des zytogenetischen und molekulargenetischen Risikos ist ihr Einfluss jedoch gering (Krug et al., 2010).

1.8 Klassifikation der AML

1.8.1 FAB-Klassifikation

Die AML stellt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, dessen Vielfalt anfänglich weitgehend auf der Morphologie basierte. Aus diesem Grund entwickelte die FAB-Gruppe 1976 ein Klassifizierungssystem basierend auf morphologischen und zytochemischen Charakteristika, um Vergleiche zwischen AML-Fällen durchführen zu können. Durch mikroskopische Betrachtung wird die AML anhand verschiedener Differenzierungsgrade in neun Subgruppen eingeteilt (siehe Tab. 4). Um eine AML M0 oder M7 zu diagnostizieren, wird zusätzlich noch eine Immunphänotypisierung benötigt. In Abgrenzung zu einem MDS legt die FAB-Klassifizierung einen Blastenanteil von $\geq 30\%$ im Knochenmark oder peripheren Blut fest (Bennett et al., 1985).

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 4: Einteilung der AML nach der FAB-Klassifikation (Bennett et al., 1985)

1.8.2 WHO-Klassifikation 2016

Die Erkenntnis der diversen zytogenetischen und molekularen Anomalien zusammen mit einem besseren Verständnis der Krankheitsbiologie der AML veranlasste die WHO 2016 dazu, ein neues Klassifizierungssystem zu entwickeln. Die aktuelle Version stellt die revidierte

Klassifikation von 2016 dar (siehe Tab. 6). Genetische, immunphänotypische, biologische und klinische Merkmale wurden integriert, um einen hohen Grad an Reproduzierbarkeit zu erreichen. Die FAB-Einteilung wurde weitgehend durch das WHO-Klassifikationsschema ersetzt mit der Ausnahme, dass die FAB-Kategorien weiterhin in die WHO-Kategorie „nicht weiter klassifizierbar“ eingebettet sind. Diese Untergruppe umfasst Fälle, die die WHO-Kriterien für andere Kategorien nicht erfüllen (Arber et al., 2016), (Hwang, 2020).

1.8.2.1 AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen

Die Subgruppe der rekurrenten genetischen Aberrationen macht 20-30% aller AML-Patienten aus und umfasst AML mit balancierten Translokationen und Inversionen sowie AML mit Genmutationen. Zu AML mit balancierten Translokationen zählen t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11, PML-RARA, t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3, t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214; inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM, t(1;22)(p13.3;q13.1); RBM15-MKL1 und als vorläufige Subgruppe AML mit BCR-ABL1. Liegen PML-RARA, inv(16)(p13.1q22) bzw. t(16;16) oder t(8;21) vor, kann eine AML unabhängig von der Blastenzahl diagnostiziert werden. AML mit BCR-ABL wurde als neue Entität eingeführt, da sie sich von der Blastenkrise der chronischen myeloischen Leukämie unterscheiden und Studien gezeigt haben, dass Tyrosinkinase-Inhibitoren für diese Untergruppe eine potentielle neue Therapieform darstellen (Soupir et al., 2007), (Konoplev et al., 2013). Zu den Genmutationen zählen AML mit mutiertem NPM1 und AML mit biallelisch mutiertem CEBPA. AML mit mutiertem RUNX1 stellt eine vorläufige Entität dar, die jedoch nur bei fehlender anderer Klassifizierungsmöglichkeit zugeordnet werden sollte (Arber et al., 2016).

1.8.2.2 Myelodysplasie-assoziierte AML

Für die Diagnose einer AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen müssen mehrere Kriterien erfüllt sein: Mindestens $\geq 20\%$ Blasten, vorausgegangenes MDS oder MDS/MPN, oder das Vorliegen Myelodysplasie-assoziiierter zytogenetischer Veränderungen (siehe Tab. 5) oder eine multilineäre Dysplasie. Zudem dürfen die Patienten keine der beschriebenen genetischen Aberrationen aufweisen oder eine Strahlen- oder Chemotherapie zuvor erhalten haben. Verglichen mit anderen AML-Gruppen weist die AML mit Myelodysplasie-assoziierten

Veränderungen eine schlechtere Prognose mit einer niedrigeren Rate für das Erreichen einer kompletten Remission (Arber et al., 2003).

Myelodysplasie-ass. Zytogenetische Veränderung	Karyotyp
Komplexer Karyotyp	≥3 Aberrationen
Unbalancierte Anomalien	-7/del(7q)
	del(5q)/t(5q)
	i(17q)/t(17p)
	-13/del(13q)
	del(11q)
	del(12p)/t(12p)
	idic(X)(q13)
Balancierte Anomalien	t(11;16)(q23.3;p13.3)
	t(3;21)(q26.2;q22.1)
	t(1;3)(p36.3;q21.2)
	t(2;11)(p21;q23.3)
	t(5;12)(q32;p13.2)
	t(5;7)(q32;q11.2)
	t(5;17)(q32;p13.2)
	t(5;10)(q32;q21)
	t(3;5)(q25.3;q35.1)

Tabelle 5: Myelodysplasie-assoziierte zytogenetische Veränderungen (Arber et al., 2016)

1.8.2.3 Therapieassoziierte AML (t-AML)

Jede AML, die nach vorangegangener zytotoxischer oder Strahlentherapie auftritt, wird als therapieassoziiert definiert ohne Beschränkungen bezüglich Substanzen oder zeitlichen Verlauf (Arber et al., 2016). Daher ist die Gruppe heterogen. Die Prognose der t-AML ist im Allgemeinen schlecht. Sie wird jedoch von zytogenetischen und genetischen Mutationen sowie der primären malignen Erkrankung erheblich beeinflusst (Larson, 2009).

1.8.2.4 Nicht anders klassifizierte AML (NOS)

AML, die keine der zuvor beschriebenen Entitäten zugeordnet werden können, werden als not otherwise specified (NOS) klassifiziert. Die Einordnung beruht auf der FAB-Klassifikation und inkludiert AML mit minimaler Differenzierung, ohne Ausreifung, mit Ausreifung, akute

myelomonozytäre Leukämie, akute monoblastische und monozytäre Leukämie, erythroide Leukämie, akute megakaryoblastische Leukämie, akute basophile Leukämie und akute Panmyelose mit Myelofibrose (Arber et al., 2016).

1.8.2.5 Myeloisches Sarkom

Ein myeloisches Sarkom wird diagnostiziert bei Vorliegen einer aus myeloischen Blasten bestehenden Tumormasse außerhalb des Knochenmarks. Es kann sowohl begleitend zur medullären Manifestation auftreten, als auch der Diagnose einer zytologisch gesicherten AML vorausgehen (Pileri et al., 2007, Arber et al., 2016).

1.8.2.6 Myeloische Proliferation bei Down-Syndrom

Patienten mit Down Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AML. Diese Kategorie umfasst transiente abnorme Myelopoese (TAM) und myeloische Leukämie in Verbindung mit Down Syndrom (Fong and Brodeur, 1987), (Arber et al., 2016).

1.8.2.7 Akute Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit

Die Gruppe der akuten Leukämie unklarer Linienzugehörigkeit umfasst die akute undifferenzierte Leukämie, Leukämie mit gemischten Phänotyp mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL, t(v;11q23); MLL/KMT2A, und B- bzw. T/myeloische Leukämie (NOS).

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)(p13.1q22), CBFβ/MYH11 - Akute Promyelozytenleukämie: AML mit t(15;17)(q22;q11-12), PML/RAR-α - AML mit t(9;11)(p22;q23), MLLT3-KMT2A - AML mit t(6;9)(p23;q34), DEK-NU214 - AML mit inv(3)(q21;q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2), GATA2, MECOM - AML (megakaryoblastic) mit t(1;22)(p13;q13), RBM15-MLK1 - Vorläufig: AML mit BCR-ABL1 - AML mit mutiertem NPM1 - AML mit biallelisch mutiertem CEBPα - Vorläufig: AML mit mutiertem RUNX1
AML mit Myelodysplasie- verwandten Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> - AML nach MDS oder MDS/MPN - MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen - Multilineäre Dysplasie

**AML therapie-
bedingt****AML anderweitig
nicht kategorisiert
(NOS)**

- 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

Myeloisches Sarkom**Myeloische Proliferation bei Down-Syndrom****Blastisch plasmazytoide dendritische Zellneoplasie****Akute undifferenzierte
Leukämie**

- 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 rearranged/KMT2A
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B-myeloid, NOS
- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T-myeloid, NOS

Tabelle 6: WHO-Klassifikation der AML 2016 (Arber et al., 2016)

1.9 Therapie

Nach der Diagnose einer AML, muss im nächsten Schritt zwischen intensiver Chemotherapie, nicht-intensiver Chemotherapie und Palliativtherapie entschieden und die für den Patienten optimale Behandlungsstrategie festgelegt werden. Die Prognoseverbesserung, die durch den Einsatz neuer zielgerichteter Substanzen für spezifische Subgruppen erreicht wird, rechtfertigt den Beginn der Therapie im Gegensatz zu früheren Empfehlungen erst nach umfangreicher Erstdiagnostik (Bertoli et al., 2013).

Ausnahmen bilden Patienten mit Verdacht auf eine Promyelozytenleukämie, welche sofort eine Therapie mit All-trans-Retinsäure (ATRA) erhalten sollten (Adès et al., 2008) und akute Notfälle wie ein Leukostasesyndrom mit oder ohne Hyperleukozytose, ein Tumorlysesyndrom oder Anzeichen entgleister Gerinnung.

Intensive Chemotherapie bietet die einzige Möglichkeit für eine Langzeitremission, trägt jedoch auch hohe Risiken, wie potentiell tödliche Infektionen, Mukositis, Medikamenten-vermittelte Hautreaktionen und kardiale Nebenwirkungen von Anthrazyklinen. Es konnte gezeigt werden,

dass bei älteren Patienten mit intensiver Therapie nur 50% eine komplette Remission (CR) erreichten und 15-20% an Therapiefolgen verstarben (Estey, 2006). Die kurativ intendierte Therapie besteht aus einer Remissions-anstrebenden Induktionstherapie und einer Postremissionstherapie zur Erhaltung der kompletten Remission. Neben dem Alter des Patienten haben vor allem zyto- und molekulargenetische Aberrationen Einfluss auf das Erreichen einer CR. Um eine bestmögliche Therapie durchzuführen, sollten konsequent patienten-bedingte Risikofaktoren wie berücksichtigt werden (Fröhling et al., 2006).

Die Standard-Induktionstherapie, um eine Remission anzustreben besteht aus der 7-tägigen Gabe von Cytarabin in Kombination mit einer 3-tägigen Applikation eines Anthrazyklins (meistens Daunorubicin) gemäß des „7+3“- Schemas. Für spezifische Subgruppen können neu zugelassene Substanzen hinzugefügt werden. Gemtuzumab-Ozogamicin ist ein Immunkonjugat bestehend aus einem mit einem bakteriellen Toxin verbundenen Antikörper gegen CD33. Es kann bei CD33+ Core-Binding-Factor (CBF) und NPM1-positiver AML additiv verabreicht werden (Tsuchikama and An, 2018). 25-30% der Patienten mit AML, die eine FLT3-Mutation aufweisen, sollen zusätzlich den Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin erhalten (Stone et al., 2017). Seit 2020 ist für Patienten mit Myelodysplasie-verwandter AML und t-AML die liposomale Formulierung von Daunorubicin und Cytarabin unter dem Namen CPX-351 zugelassen. Gegenüber der klassischen Therapie mit „7+3“ führt es bei Patienten mit sekundärer AML und t-AML zu einer Verlängerung der Zwei-Jahres-Überlebensrate von 12,3% auf 31,3% (Lancet et al., 2018).

Nach Erreichen einer CR schließt sich zum langfristigen Erhalt der CR und Vermeidung von Rezidiven eine Konsolidierungstherapie in Form einer intensiven Chemokonsolidierung oder einer allogenen Blutstammzelltransplantation an (Röllig et al., 2021). Bei körperlich fitten Patienten mit günstiger genetischer Risikokonstellation wird eine Chemokonsolidierung empfohlen, während bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil eine allogene Stammzelltransplantation (alloTx) angestrebt wird. Vor allem bei älteren Patienten führen alloTx infektiöse Komplikationen und Graft-versus-Host-Reaktionen zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Deshalb sollte bei älteren fitten Patienten eine eingehende Prüfung möglicher Chancen und Risiken durchgeführt werden, um die Patienten zu selektieren, die von einer intensiven Therapie profitieren würden (Appelbaum et al., 2006). Bei älteren fitten

Patienten mit ungünstigen Aberrationen kann eine dosisreduzierte Konditionierung mit nachfolgender alloTx erwogen werden (Zander et al., 2008).

Bei älteren Patienten mit erheblichen Komorbiditäten, für welche eine intensive Therapie nicht tolerierbar ist, liegt die Priorität der Therapieplanung auf einer Lebensverlängerung mit möglichst hoher Lebensqualität (Juliusson et al., 2009). Die Möglichkeiten einer palliativen Therapie bestehen hier neben einer rein symptomatischen zytoreduktiven Therapie aus Hydroxyurea in niedrig dosiertem Cytarabin (low-dose-AraC; LDAC) und den hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacitin und Decitabine (Dombret et al., 2015), (Kantarjian et al., 2012). Randomisierte Studien zeigen, dass durch die Kombination hypomethylierender Substanzen mit dem bcl2-Inhibitor Venetoclax deutliche Steigerungen der Remissionsraten erreicht werden konnten (DiNardo et al., 2020). Glasdegib, ein Inhibitor des Hedgehog-Signalweges, kann seit Juni 2020 zu einer LDAC-Therapie hinzugefügt werden (Cortes et al., 2019). Vergleiche zwischen LDAC in Kombination mit Glasdegib und HMA mit Venetoclax liegen noch nicht vor. Die supportive Therapie kann das Auftreten Leukämie-assoziiierter Folgen hinauszögern. Zu den wichtigsten unterstützenden Maßnahmen zählen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten oder *fresh frozen plasma* sowie die Gabe von Antibiotika und Analgetika. Für einige ältere Patienten sind keine zufriedenstellenden Therapieoptionen vorhanden. Sie werden rein palliativ behandelt oder sollen nach Möglichkeit an klinischen Studien teilnehmen (Röllig et al., 2021).

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) stellt einen Sonderfall in der Prognose und Therapie dar. Wie zuvor beschrieben, wird bereits bei klinischen Bild zur Vermeidung des Früh Todes die Therapie mit ATRA und gleichzeitig eine bedarfsorientierte Substitution mit Fibrinogen, *fresh frozen plasma* und Thrombozytenkonzentraten vorgenommen (Degos et al., 1995). Blutungskomplikationen stellen den größten Anteil der Todessursachen bei APL dar. Die Mehrheit der APL-Patienten erreicht eine CR, toleriert die Therapie und entwickelt nur selten Rezidive. Der auf Leukozytenwerten basierende Risiko-Score der APL legt die Therapiemodalitäten fest. Patienten mit Standardrisiko erhalten ATRA und Arsenitrioxid (ATO) als Induktions- und Konsolidierungstherapie. Eine Kombination aus ATRA und einem Anthrazyklin („AIDA-Protokoll“) kommt bei Patienten mit hohem Risiko zum Einsatz und sollte von einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit Methotrexat, Purinethol und ATRA gefolgt werden (Platzbecker et al., 2017).

1.10 Ziele der Arbeit

Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag zur Evaluierung der Prognosefaktoren der AML älterer Menschen geleistet werden. Dabei wird insbesondere der Einflussfaktor des Alters im Zusammenspiel mit anderen prognostischen Parametern untersucht. Ziel der Arbeit ist die Untersuchung von Patientencharakteristika, Bestimmung von prognostischen Faktoren und die Ermittlung des Einflusses auf das Gesamtüberleben. Daneben werden auch AML-spezifische Faktoren im Hinblick auf ihre prognostische Relevanz untersucht und ein potenzieller wechselseitiger Einfluss analysiert.

Die vorliegende Arbeit soll eine Ergänzung der bisherigen wissenschaftlichen Literatur darstellen, ohne aufgrund ihres retrospektiven Charakters den Anspruch zu haben, diese Fragestellung final beantworten zu können.

2. Patienten und Methoden

2.1 Zusammenstellung des Patientenkollektives

Das Patientengut setzt sich aus den Patienten zusammen, bei welchen im Zeitraum von Januar 2008 bis einschließlich Dezember 2020 in der Universitätsklinik Düsseldorf eine AML diagnostiziert wurde. Auswärts diagnostizierte Patienten, die nur zur Therapie im UKD vorstellig wurden sowie Patienten, dessen initiale Diagnose in der Universitätsklinik gestellt wurde und bei denen die Therapie auswärtig erfolgte, wurden auch mit in die Auswertung einbezogen. Insgesamt umfasste das Kollektiv 940 Patienten.

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

2.2 Methoden der Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde mit der Klinikdatenbank Medico sowie der Patientenakten des Zentral- und Ambulanzarchives durchgeführt. Bei Patienten, die Teil des Ulmer Bioregisters sind, wurden zudem Informationen aus den Studiendokumentationen entnommen. Frau Dr. Hildebrandt und Frau Dr. Dietz vom Institut für Humangenetik (Direktorin: Frau Prof. Dr. Wieczorek) stellte zusätzliche Informationen über zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen zur Verfügung. Ergebnisse histologischer Untersuchungen wurden vom Institut für Pathologie (Direktorin: Frau Prof. Dr. Esposito) bereitgestellt. Molekularbiologische Untersuchungen wurden außerdem vom Studienregister der Universitätsklinik Ulm übermittelt.

2.3 Erhobene Daten

Erfasst wurden demographische, anamnestische und relevante Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und Therapie. Wenn Patienten erst zur Therapie am UKD vorstellig wurden, fehlten teilweise Daten zur Erstdiagnose. Bei Patienten, welche nicht persönlich am UKD behandelt wurden, sondern ausschließlich Serum- oder Knochenmarksproben vorlagen, fehlten häufig Informationen über die Therapie und den klinischen Verlauf. Zu den demographischen Patientendaten zählen Geburtsdatum und Geschlecht der Patienten. Zudem wurde der Verlauf

einer MDS- und MDS/MPN-Erkrankung sowie vorhergehende Chemo- oder Strahlentherapie erfasst, um eine Klassifizierung nach WHO durchzuführen.

2.3.1 Daten zur Erstdiagnose

An Daten anlässlich der Erstdiagnose wurden das Erstdiagnosedatum und die Resultate der initialen Diagnostik erhoben. Die initiale Diagnostik umfasste den prozentualen Blastenanteil im Knochenmark, knochenmarkshistologische und knochenmarksimmunzytologische Befunde sowie den prozentualen Blastenanteil des peripheren Blutes. Dabei wurde auch die zytomorphologische Einteilung nach der FAB-Klassifikation (Bennett et al., 1985) festgehalten. Ebenso wurde dokumentiert, ob die für die WHO-Klassifikation relevanten Untersuchungen wie die Karyotypisierung und die Mutationsanalysen von NPM1, CEBPA und FLT3 sowie die molekulargenetische Untersuchung von Fusionen der Gene PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1 und MYH11-CBFB vorlagen. Weiterhin wurden Laborparameter, zu denen der Hämoglobinwert, die absolute Thrombozyten- und Leukozytenzahl und der LDH-Wert gehören, erfasst. Außerdem wurde das Vorhandensein von extramedullären Manifestationen, Fieber, Infekt- und Blutungszeichen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt.

2.3.2 Daten zur Therapie

Für alle Therapiezyklen wurde das Datum des Therapiebeginns notiert. Es erfolgte eine Klassifikation der Patienten nach maximaler Therapieintensität (siehe Tab. 7). Mithilfe der erhobenen Knochenmarksbefunde wurde das Therapieansprechen 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	Best supportive Care (Hydroxyurea, Low dose-Cytarabin)
2	Hypomethylierende Substanzen (Decitabine, Azacitidine)
3	Induktionstherapie, anschließend Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie
4	Allogene Stammzelltransplantation

Tabelle 7: Einteilung in Gruppen mit verschiedenen maximalen Therapieintensitäten.

Die Remissionskriterien wurde zwischen kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR), no response (NR) und Frühodesfall (ED) differenziert. Rezidive und deren Zeitpunkte wurden dokumentiert (siehe Tab. 8).

Remissionsstatus	Erklärung
Komplette Remission (CR)	< 5 % Blasten im KM; keine Blasten im peripheren Blut; 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/ no response (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 Knochenmark durchgeführt werden konnte
Rezidiv	Wiederauftreten der AML nach CR mit Blasten im peripheren Blut oder mehr als 5% Blasten im Knochenmark ohne andere Ursache, neu aufgetretene extramedulläre Manifestation oder erneutes Auftreten eines molekularen Markers nach ursprünglicher molekularen Remission

Tabelle 8: 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

Am Ende der Datenerhebung fand bei allen Patienten eine Überprüfung statt, ob sie zum untersuchten Zeitpunkt lebten oder verstorben waren. Bei insuffizienten Informationen in Medico oder den schriftlichen Akten, wurde das Follow-Up durch telefonische Nachfrage bei Hausärzten ermittelt. Das letzte Datum des Follow-Ups war der 01.02.2021.

2.4 Einordnung nach WHO-Klassifikation

Bei allen Patienten wurde auf Grundlage der vorhandenen Daten zur Erstdiagnose ermittelt, ob eine Klassifizierung nach WHO 2016 durchgeführt werden konnte. Falls dies bedingt durch fehlende Informationen zum Karyotyp oder molekulargenetischen Untersuchungen nicht möglich war, wurden sie als „nicht klassifizierbar“ kategorisiert (Vardiman et al., 2009). 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, 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, AML mit mutiertem NPM1, AML mit biallelisch mutiertem CEBPA und die provisorische Entität AML mit mutiertem RUNX1. Patienten mit diesen Veränderungen wurden der Gruppe zugeordnet. Erhielten Patienten jedoch eine vorhergehende Chemo- oder Strahlentherapie, wurden sie der Gruppe der therapiebedingten AML zugeordnet. Patienten mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (siehe Tab. X), Patienten mit vorheriger MDS- oder MDS/MPN-Erkrankung und Patienten mit multilineärer Dysplasie bei gleichzeitiger Abwesenheit der zuvor genannten rekurrenten genetischen Aberrationen wurden in die Gruppe der AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen eingeteilt.

Weitere Gruppen stellten das Myeloische Sarkom, die blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie und die akute Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit dar. Der Gruppe der akuten Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit wurden Patienten mit akuter undifferenzierter Leukämie und akute Leukämie gemischten Phänotypes mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 zugewiesen. Zeigten Patienten keines der zuvor genannten Kriterien auf, wurden sie der Gruppe der nicht anders klassifizierten AML zugeordnet und nach ihrem FAB-Typ subklassifiziert.

2.5 Einordnung nach zytogenetischem Risiko

Die Einteilung der AML in molekular-zytogenetische Risikogruppen erfolgte gemäß der Klassifikation des European LeukemiaNet ELN (Döhner et al., 2017).

2.6 Erfassen des Aktivitätsstatus und der Komorbiditäten

Um den Aktivitätsstatus der Patienten zu erfassen, erfolgte die Einteilung nach verschiedenen Performance Scores. Hierzu zählten der ECOG-Score der Eastern Co-operative Oncology Group (Oken et al., 1982) und der Karnofsky-Index (Karnofsky et al., 1948). Der Einfluss der Komorbiditäten auf eine alloTx wurde mithilfe des HCT-CI prognostiziert (Sorrer et al., 2005). Zudem wurde bei allen Patienten der MDS-spezifische Komorbiditäten-Index (Zipperer et al., 2014, della Porta et al., 2011) erfasst. Einschätzungen kardiologischer und pulmonaler Parameter wurden anhand Befunde der Echokardiografie und der Lungenfunktionsuntersuchung gemacht.

2.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Computerprogrammes IBM SPSS Statistics in der Version 26.0 (IBM, 2019). Es erfolgte initial die Berechnung der demographischen Daten, d.h. des medianen Alters und des Geschlechts sowie die Verteilungen des Aktivitätszustands in den verschiedenen Scores zum Performance Status. Der Chi-Quadrat-Test (Chernoff and Lehmann, 1954) wurde benutzt, um Häufigkeiten kategorialer Variablen miteinander zu vergleichen. Für Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen wurde der non-parametrische Mann-Whitney U-Test verwendet (Mann and Whitney, 1947) und bei Mittelwertvergleichen zwischen mehr als zwei Gruppen der non-parametrische Kruskal-Wallis H-Test (Kruskal and Wallis, 1952). Anhand der Kaplan-Meier Methode (Kaplan and Meier, 1958) erfolgte die Bestimmung und grafische Darstellung der Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens. Danach fand eine Überprüfung der Signifikanz mittels des Log Rank-Tests (Peto et al., 1976) statt. Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Erstdiagnosedatum und dem Todesdatum. Das Eintreten des Todes stellte den Endpunkt dar. Wenn Patienten zum Endzeitpunkt der Beobachtungszeit noch lebten oder ihr Überlebensstatus unklar war, wurden diese in der Analyse zensiert. Das rezidivfreie Überleben ist die Zeit zwischen Erstdiagnosedatum und dem Datum des ersten Rezidivs. Das Auftreten eines Rezidivs stellt den Endpunkt der Analyse dar. Falls keine Informationen über ein Rezidiv vorlagen, wurden diese Patienten zensiert.

Die multivariate Analyse wurde mittels der Proportional-Hazards-Regression nach Cox (Cox, 1972) durchgeführt. Signifikante Variablen wurden mit der Methode des Einschlusses ausgewählt. Bei allen zuvor genannten Analysen wurde gegen ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ getestet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika, durchgeführter Diagnostik und Therapie

Tabelle 9 stellt Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose dar. Das mediane Erkrankungsalter der Patienten lag bei 63 Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 18 Jahre alt, der älteste Patient 93 Jahre alt. Bei Betrachtung der Geschlechterverhältnisse zeigte sich eine leichte Mehrheit männlicher Patienten (53,2%).

Epidemiologische Parameter	Kennzahlen					
		Anzahl	%	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	männlich	500	53,2%			
	weiblich	440	46,8%			
Alter				63,16	18	93,68

Tabelle 9: Epidemiologische Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Tabelle 10 zeigt das Alter bei Erstdiagnose gruppiert nach Altersklassen an. Es zeigte sich eine prozentuale Zunahme der Erstdiagnosen mit steigendem Alter bis hin zur Altersklasse der 60-69-Jährigen (siehe Abb. 1). Diese stellte die Gruppe mit den meisten Erstdiagnosen dar (28,3%). Danach sank die Anzahl der Erstdiagnosen, bei den über 80-jährigen Patienten lag sie noch bei 6,5%. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit sekundärer AML im Mittel signifikant älter waren als Patienten mit de novo AML ($U=63222,0$; $Z=-7,323$, $p<0,001$). Das mittlere Alter bei therapieassoziiertes AML unterschied sich nicht signifikant vom restlichen Patientengut.

Altersklassen	Anzahl	%
<30	39	4,1%
30-39	49	5,2%
40-49	119	12,7%
50-59	184	19,6%
60-69	266	28,3%
70-79	218	23,2%
>80	61	6,5%

Tabelle 10: Verteilung nach Altersklassen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. N=936.

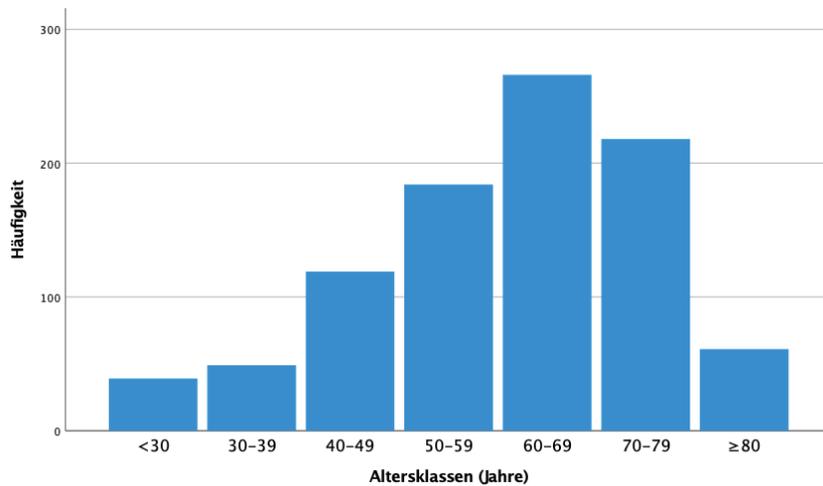


Abb. 1: Anzahl der AML-Diagnosen in Alterskohorten. N=936.

Tabelle 11 zeigt die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose einer AML pro Jahr in den Jahren 2008 bis 2020. Die Anzahl der neu diagnostizierten AML am UKD war in diesem Zeitraum etwa konstant.

Jahr der Diagnose	Anzahl	%
2008	56	6,0%
2009	75	8,0%
2010	62	6,6%
2011	77	8,2%
2012	78	8,3%
2013	79	8,4%
2014	75	8,0%
2015	62	6,6%
2016	63	6,7%
2017	59	6,3%
2018	48	5,1%
2019	72	7,7%
2020	62	6,6%

Tabelle 11: Jahr der Erstdiagnose (N=937)

Laborchemisch wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die meisten Patienten eine Anämie und eine Thrombopenie (Hb im Median 8,8 mg/dl, Thrombozyten im Median 48 x 1000/ μ l) (siehe Tab. 12) auf. Der mediane Leukozytenwert lag knapp über dem Normwert (11,0 x 1000/ μ l). Einige Patienten zeigten jedoch eine ausgeprägte Leukozytopenie (min. 0,2 x 1000/ μ l) oder

Hyperleukozytose (max. 605,0 x 1000/ μ l). Der LDH-Wert war im Median auf 386 U/l erhöht. Der prozentuale mediane Blastenteil im Knochenmark lag zytologisch bei 60,0%, immunzytologisch bei 44,0% und histologisch ebenso bei 60,0%. Im peripheren Blut wurden im Median 28,0% Blasten mittels Zytologie und 47,0% Blasten mittels Immunzytologie nachgewiesen. Das Patientenalter bei Erstdiagnose und der Blastenteil im Knochenmark wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ($p=0,003$ $\rho=-0,116$). Es konnte ein Unterschied des durchschnittlichen Blastenteils im Knochenmark in verschiedenen Altersklassen gezeigt werden ($Z=16,632$ $p=0,011$). Patienten zwischen 30 und 40 Jahren zeigten einen signifikant höheren Blastenteil im Knochenmark bei Erstdiagnose als Patienten zwischen 70 und 80 Jahren ($U=89,636$ $p=0,017$). Ein signifikanter Einfluss des Alters auf den Hämoglobin-Wert, die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten und den Wert der LDH konnte nicht gezeigt werden. Patienten mit de novo AML hatten einen signifikant höheren Blastenteil im Knochenmark ($U=25910,0$ $Z=-8,521$ $p<0,001$) und peripheren Blut ($U=43329,0$ $Z=-4,320$ $p<0,001$) im Vergleich zu Patienten mit sekundärer AML. Patienten mit therapieassoziiertes AML hatten signifikant weniger Leukozyten im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv ($U=29316,0$ $Z=-3,064$ $p=0,002$).

Laborparameter	Median	Minimum	Maximum	Gesamtzahl N*
Hämoglobin mg/dl	8,8	2,1	16,3	781
Leukozyten x 1000/ μ l	11,0	,2	605,0	808
Thrombozyten x 1000/ μ l	48	1	1072	779
LDH U/l	386	94	9034	757
Blastenteil % (KM Histologie)	60	0	99	172
Blastenteil % (KM Zytologie)	54	1	100	658
Blastenteil % (KM Immunzytologie)	44	1	96	377
Blastenteil % (PB Zytologie)	28	0	100	745
Blastenteil % (PB Immunzytologie)	47	0	99	224

Tabelle 12: Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

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

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose präsentierten sich klinisch 13,4% der Patienten mit Fieber und 29,3% der Patienten mit Infektzeichen (siehe Tab. 13). Blutungszeichen konnten in 10,9% der Fälle festgestellt werden. Eine extramedulläre Manifestation der AML bei Erstdiagnose lag bei 11,0% der Patienten vor. Bei insgesamt 29,1% der Patienten war eine vorherige hämatologische Erkrankung bekannt und bei 11,6% eine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie. Bei 69,0%

der Patienten lag eine de novo-AML vor. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Blutungszeichen und einer Promyelozytenleukämie ($\chi^2=18,353$ $p<0,001$ $\varphi=0,435$).

Klinische und anamnestische Parameter	Anzahl	%	Gesamtzahl N*
Fieber	126	13,4	789
Infekt	275	29,3	780
Blutung	102	10,9	749
Extramedulläre Manifestation	103	11,0	811
vorheriges MDS	197	21,0	929
vorheriges MDS/MPN	39	4,1	929
vorherige MPN	38	4,0	929
De novo AML	651	69,3	930
vorherige Chemo/Strahlentherapie	109	11,6	928

Tabelle 13: Klinische und anamnestische Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

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

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die durchgeführten Untersuchungen zur Diagnosesicherung und Klassifizierung der AML. Als häufigste Untersuchung wurde die Bestimmung des Karyotyps durchgeführt (89,8%). Zum Teil stammte dieser aus Diagnostik der vorangegangenen hämatologischen Erkrankung. Danach folgen die zytologische Beurteilung aus peripheren Blutaussstrichen (79,3%) und die Knochenmarks-Zytologie (75,8%). Bei der molekulargenetischen Untersuchung war die FLT-3-Mutationsanalyse mit 62,1% am meisten vertreten, gefolgt von der NPM1-Mutationsanalyse mit 60,6%. CEBPA-Mutationsanalysen wurden bei knapp der Hälfte der Patienten (47,3%) durchgeführt.

Diagnostik		Anzahl	Prozent
Knochenmark	KM-Punktion erfolgt	730	80,8%
	KM- Zytologie	685	75,8%
	KM-Immunphänotypisierung	385	42,6%
	KM-Histologie	246	27,2%
Peripheres Blut	PB- Zytologie	746	79,3%
	PB- Immunzytologie	223	23,7%
Zytogenetik	FISH	533	59,0%
Molekulargenetik	Karyotypisierung	812	89,8%
	CEBPA-Mutationsanalyse	428	47,3%
	NPM1-Mutationsanalyse	548	60,6%
	ASXL1 Mutationsanalyse	47	5,2%
	RUNX1 Mutationsanalyse	51	5,6%
	RUNX1-RUNX1T1 Mutationsanalyse	98	10,8%
	IDH1 Mutationsanalyse	108	11,9%
	IDH2 Mutationsanalyse	109	12,1%
	TP53 Mutationsanalyse	40	4,4%
	CBFB-MYH11 Mutationsanalyse	97	10,7%
	BCR-ABL Mutationsanalyse	105	11,6%
	KMT2A-MLLT3 Mutationsanalyse	104	11,5%
	PML-RARA Mutationsanalyse	104	11,5%
	WT1 Expression bestimmt	92	10,2%
	FLT3-Mutationsanalyse	561	62,1%

Tabelle 14: Durchgeführte Diagnostik bei Erstdiagnose

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der Mutationsanalysen veranschaulicht. Bei knapp 1/3 der Patienten zeigt sich eine NPM1-Mutation. Eine Mutation im CEBPA-Gen war in etwas mehr als 5% vorhanden, dabei waren je ca. $\frac{1}{2}$ *single mutants* und *double mutants*. Eine Mutation im FLT3-Gen zeigte sich bei 29,6% der Patienten, die Mehrheit in Form einer internen Tandemduplikation (21,8%), seltener als Mutation der Tyrosinkinase-Domäne (6,9%). Weniger häufig vertretene Mutationen umfassen das RUNX1-Gen (3,1%) und die Gene IDH1 und IDH2 (0,9% und 2,6%).

Mutationsanalyse	Anzahl	Prozent
NPM1		
Analyse durchgeführt	548	60,6%
davon NPM1+	161	29,4%
FLT3		
Analyse durchgeführt	561	62,1%
davon FLT3+	162	29,6%
-davon FLT3-TKD+	38	6,9%
-davon FLT3-ITD+	118	21,5%
CEBPA		
Analyse durchgeführt	428	47,3%
CEBPA (single mutant)+	14	2,6%
CEBPA (double mutant)+	14	2,6%
RUNX1		
Analyse durchgeführt	51	5,6%
davon RUNX1+	17	3,1%
RUNX-RUNX1T1		
Analyse durchgeführt	98	10,8%
davon RUNX1-RUNX1T1+	3	0,5%
IDH1		
Analyse durchgeführt	108	11,9%
davon IDH1+	5	0,9%
IDH2		
Analyse durchgeführt	109	12,1%
davon IDH2+	14	2,6%
TP53		
Analyse durchgeführt	40	4,4%
davon TP53+	3	0,5%
CBFB-MYH11		
Analyse durchgeführt	97	10,7%
davon CBFB-MYH11+	4	0,7%
BCR-ABL		
Analyse durchgeführt	105	11,6%
davon BCR-ABL+	3	0,5%
KMT2A-MLLT3		
Analyse durchgeführt	104	11,5%
davon KMT2A-MLLT3+	3	0,5%
PML-RARA		
Analyse durchgeführt	104	11,5%
davon PML-RARA+	3	0,5%

Tabelle 15: Ergebnisse der Mutationsanalysen (N=548)

Insgesamt konnten 96,3% der Patienten nach der revidierten WHO-Empfehlung von 2016 klassifiziert werden (Arber et al., 2016). 26,0% dieser Patienten (siehe Tab. 16, Abb. 2) konnten anhand rekurrenten genetischen Aberrationen eingeordnet werden. Die größten Subgruppen bildeten hier die AML mit NPM1-Mutation (16,4%) und die AML mit t(15;17) (3,9%). Eine

AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen zeigte sich bei 34,7% der Patienten, davon wiesen die meisten eine AML nach einem Myelodysplastischen Syndrom auf (21,1%). Die Gruppe der therapiebedingten AML umfasste 11,6% der Untersuchten. Weitere marginale Klassen bilden das Myeloische Sarkom (0,2%) und die blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie (0,4%). Akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit machten 1,7% aus. 24,3% der Patienten konnten nicht in eine der oberen Subgruppen zugeordnet werden und wurden folglich analog zu ihrer FAB-Klassifikation als AML nicht anders klassifizierbar (NOS) definiert.

WHO-Klassifikation	Anzahl	Prozent
Nach WHO klassifizierbar	906	96,3%
Nicht nach WHO klassifizierbar	34	3,7%
AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen	239	26,0%
t(8;21)	14	1,5%
inv(16)	15	1,6%
t(15;17)	36	3,9%
t(9;11)	7	0,7%
t(6;9)	2	0,2%
inv(3)	5	0,5%
NPM1+	149	16,4%
CEBPA+	11	1,2%
AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen	316	34,7%
AML nach MDS	192	21,1%
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	115	12,6%
Multilineäre Dysplasie	9	1,0%
AML therapie-bedingt	106	11,6%
Nicht anders klassifizierte AML (NOS)	222	24,3%
AML minimal differenziert M0	13	1,4%
AML ohne Ausreifung M1	52	5,7%
AML mit Ausreifung M2	56	6,1%
AML myelomonozytär M4	32	3,5%
AML monoblastisch oder monozytär M5	62	6,8%
Akute Erythroleukämie M6	4	0,4%
Akute Megakaryoblastenleukämie M7	2	0,2%
Akute Basophilenleukämie	1	0,1%
Myeloisches Sarkom	2	0,2%
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie	4	0,4%
Akute Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit	17	1,7%
Akute undifferenzierte Leukämie	3	0,3%
mixed phenotype leukemia with t(9;22); BCR-ABL	7	0,7%
mixed phenotype acute leukemia	7	0,7%

Tabelle 16: Einordnung der Patienten nach WHO-Klassifikation 2016 (Arber et al., 2016).

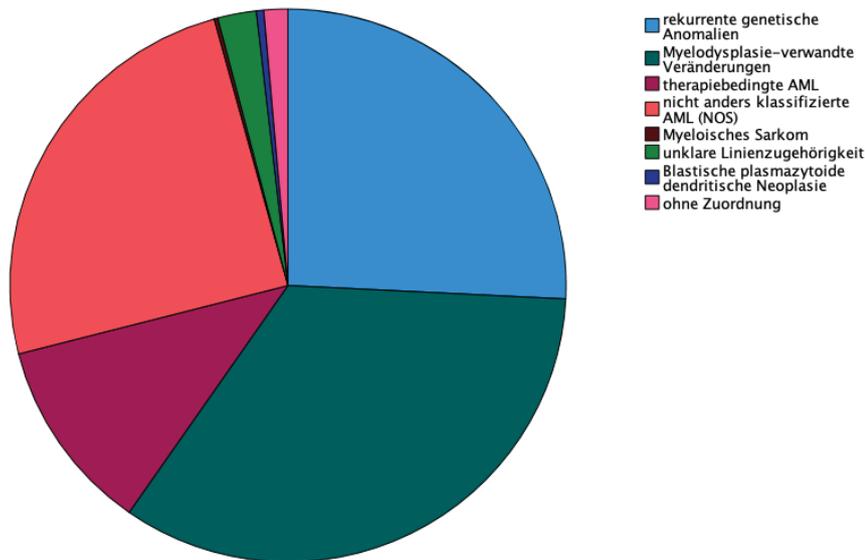


Abb. 2: Anteil der WHO-Klassen. N=940.

Tabelle 17 zeigt die Einteilung der Patienten anhand verschiedener Klassifizierungen zum Performance Status. 72,6% der Patienten wiesen anhand des ECOG-Scores (Oken et al., 1982) einen guten Performance-Score auf. Davon verzeichneten 33,9% der Patienten eine uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung (ECOG 0), 38,7% wiesen eine Einschränkung bei körperlicher Anstrengung auf (ECOG 1). 9,6% der Patienten hatten einen ECOG-Status von 3 oder 4.

Anhand des Karnofsky-Index konnte bei 56,7% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein guter Performance-Score mit einer normalen Leistungsfähigkeit und keinen oder nur minimalen Krankheitssymptomen festgestellt werden und so einen Karnofsky-Index (Karnofsky et al., 1948) von 90-100 attestiert bekommen. 5,8% der Patienten benötigten krankenschwangerische und ärztliche Betreuung und hatten einen Karnofsky-Index von zwischen 0 und 50 (siehe Abb. 3).

Nach der Einteilung der Patienten anhand des *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index* (Sorrer et al., 2005) wurden 41,6% der Patienten der Niedrig-Risiko Kategorie, 25,7% der intermediären Risiko Gruppe und 32,7% der Hochrisikogruppe zugewiesen (siehe Abb. 4).

Es fanden sich signifikante Korrelationen des ECOG-Scores, ($p > 0,001$ $\rho = 0,436$), Karnofsky Index ($p < 0,001$ $\rho = 0,398$) und HCT-CI-Scores ($p > 0,001$ $\rho = 0,494$) mit dem Patientenalter bei Erstdiagnose. Patienten unter 65 Jahren wiesen in den Scores zum Performancestatus häufiger

Kategorien auf, die mit besserem Performance-Status einhergingen als Patienten über 65 Jahren (ECOG: $U= 51289,0$ $Z=-10,821$ $p<0,001$; Karnofsky: $U=54332,0$ $Z=-9,881$ $p<0,001$; HCTCI: $U=39425,5$ $Z=-12,026$ $p<0,001$).

Patienten mit de-novo-AML wurden signifikant häufiger in Klassen der Performance-Scores eingeordnet, die mit einem guten Aktivitätsstatus korrelierten als Patienten mit sekundärer AML (ECOG: $U= 68113,0$ $Z=-2,178$ $p=0,029$; Karnofsky: $U=67505,0$ $Z=-2,525$ $p=0,012$). Zwischen Patienten nach vorheriger Chemotherapie oder Radiatio und dem anderen Patientengut konnten signifikante Unterschiede in den Scores zum Aktivitätsstatus festgestellt werden. Patienten mit einer therapie-assoziierten AML wiesen häufiger einen eingeschränkten Performance-Status auf als die übrigen Patienten (ECOG: $U= 30893$ $Z= -2,357$ $p=0,018$; Karnofsky: $U=30970,0$ $Z=-2,334$, $p=0,02$; HCT-CI $U=14382,5$ $Z=-8,872$ $p<0,001$).

Score		<65 Jahre		>65 Jahre		Alle	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
ECOG Status	Grad 0	218	46,7%	67	18,0%	285	33,9%
	Grad 1	185	39,6%	140	37,5%	325	38,7%
	Grad 2	42	9,0%	108	29,0%	150	17,9%
	Grad 3	14	3,0%	47	12,6%	61	7,3%
	Grad 4	8	1,7%	11	2,9%	19	2,3%
	Grad 5	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Karnofsky Index	100	112	23,9%	35	9,4%	147	17,5%
	90	220	47,0%	110	29,4%	330	39,2%
	80	95	20,3%	119	31,8%	214	25,4%
	70	21	4,5%	58	15,5%	79	9,4%
	60	6	1,3%	19	5,1%	25	3,0%
	50	8	1,7%	16	4,3%	24	2,9%
	40	2	0,4%	11	2,9%	13	1,5%
	30	1	0,2%	3	0,8%	4	0,5%
	20	3	0,6%	2	0,5%	5	0,6%
	10	0	0,0%	1	0,3%	1	0,1%
HCT-CI	0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Niedrigrisiko	265	58,1%	61	18,7%	326	41,6%
	Intermediäres Risiko	109	23,9%	92	28,1%	201	25,7%
	Hochrisiko	82	18,0%	174	53,2%	256	32,7%

Tabelle 17: Scores zum Aktivitätsstatus bei Erstdiagnose: ECOG (Oken et al., 1982), Karnofsky-Index (Karnofsky et al., 1948) und HCT-CI (Sorrer et al., 2005) ECOG N(alle)=840, N(>65)= 373, N(<65)=467. Karnofsky Index N(alle)=842, N(>65)=374, N(<65)=468. HCTCI N(alle)=783, N(>65)=327, N(<65)=456.

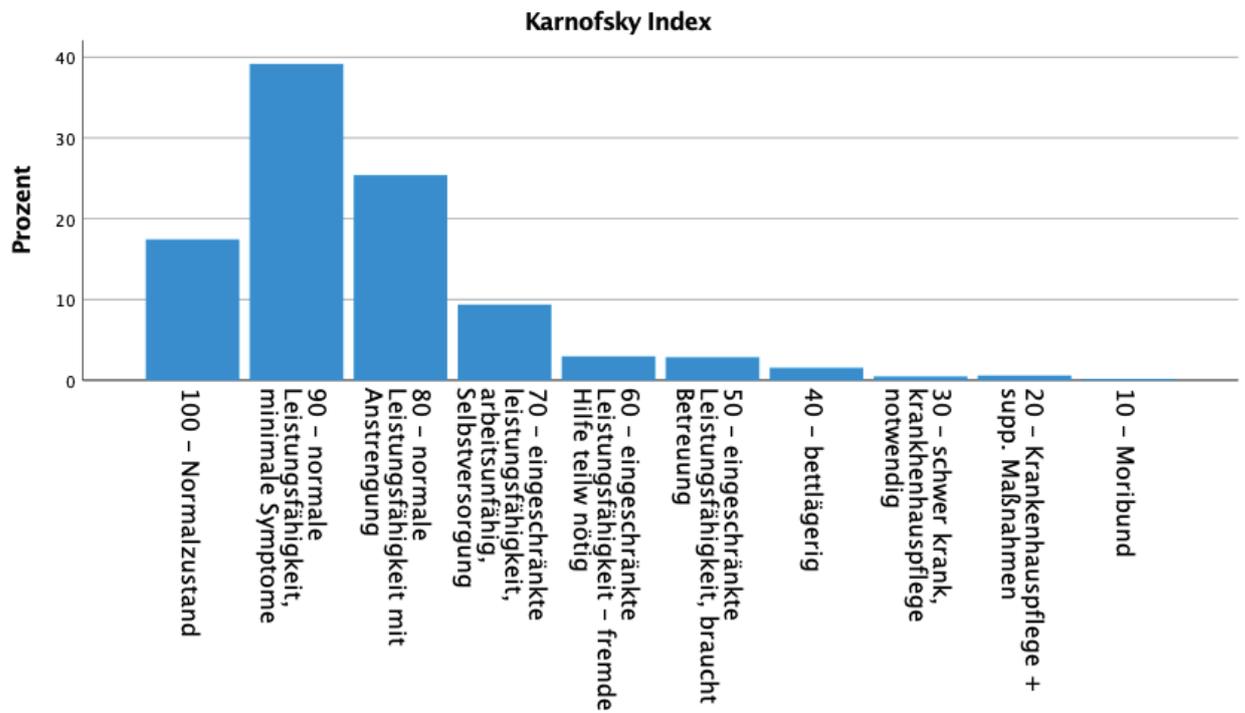


Abb. 3: Prozentuale Anteile der verschiedenen Werte des Karnofsky-Index (Karnofsky et al., 1948), N=842.

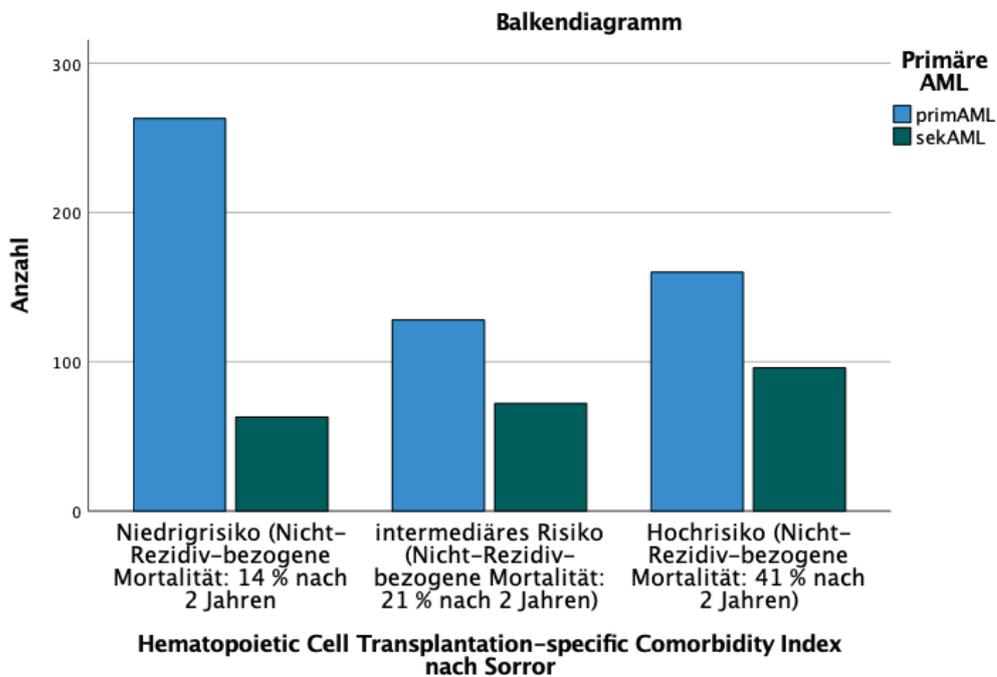


Abb. 4: Anzahl der Patienten in den Risikogruppen des HCT-CI bei primärer und sekundärer AML, N=783.

Anhand der Klassifizierung des MDS-spezifischen Komorbiditäten Index (MDS-CI) wurden 46,3% der Niedrigrisiko-Gruppe, 24,9% der intermediären-Risiko-Gruppe und 16,1% der Hochrisiko-Gruppe zugeteilt (siehe Tab. 18). Analog zu den Scores zum Allgemeinzustand zeigte sich auch beim MDS-CI ein Einfluss des Alters auf die Klassifizierung ($U=47128,500$ $Z=-11,668$ $p<0,001$). Es konnte demonstriert werden, dass Patienten mit primärer AML häufiger der „low risk“ Kategorie zugeordnet wurden als Patienten mit sekundärer AML ($U=58049,5$ $Z=-4,629$ $p<0,001$).

MDS-CI	Anzahl	Prozent
low risk (0)	435	46,3
intermediate risk (1-2)	234	24,9
high risk (>2)	151	16,1

Tabelle 18: MDS-spezifischer Komorbiditäten Index (Zipperer et al., 2014), N=820.

Die Klassifizierung der Patienten anhand des zytogenetischen Risikos gemäß der Klassifikation des *European leukemiaNET* (ELN) (Döhner et al., 2017) wies 15,9% zur günstigen, 41,2% intermediären und 31,1% zur ungünstigen Risikogruppe zu (siehe Abb. 5). Nur bezogen auf de-novo-AML gehörten 15,1% der Patienten zur günstigen und 18,7% zur ungünstigen Risikogruppe. Bei sekundärer AML umfasste die günstige Risikogruppe 0,9% der Patienten, die ungünstige Risikogruppe 12,4% (siehe Tab. 19). Ein Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen zytogenetischer Risikogruppe und primärer bzw. sekundärer AML ($\chi^2 = 58,340$ $p<0,001$ $\phi=0,250$). Patienten mit primärer AML gehörten häufiger der günstigen Risikogruppe an als Patienten mit sekundärer AML ($U=73783,5$ $Z=-4,797$ $p<0,001$). Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und dem zytogenetischen Risikoprofil untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahren signifikant häufiger der Gruppe mit günstigem Risikoprofil angehörten als Patienten älter als 65 Jahre ($U=83341,500$ $Z=-6,544$ $p<0,001$). Patienten der Gruppe mit unbekanntem zytogenetischen Risiko waren im Median 73,97 Jahre alt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Patienten mit günstigem ECOG-Score häufiger eine Niedrig-Risiko-Zytogenetik aufwiesen als Patienten mit schlechtem ECOG-Score ($Z=41,884$ $p<0,001$). Die durchgeführten Post-Hoc-Tests sagten aus, dass es sowohl zwischen der „günstigen“ und „intermediären“ Risikogruppe ($U=9,496$ $p<0,002$) sowie zwischen „günstig“ und „ungünstig“

($U=15,174$ $p<0,001$) signifikante Unterschiede im ECOG-Score gibt. Analog dazu konnte demonstriert werden, dass der HCT-CI nicht gleichmäßig über die Klassen der zytogenetischen Risikogruppe verteilt ist ($Z=30,436$ $p<0,001$). Es liegen signifikante Unterschiede des HCT-CI zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil ($U=10,85$, $p<0,001$) und zwischen der intermediären und Hochrisiko-Gruppe ($U=4,723$ $p=0,03$) vor. Patienten mit AML nach Chemo- oder Strahlentherapie wiesen signifikant häufiger eine ungünstige Zytogenetik auf im Vergleich zu Patienten ohne vorherige zytotoxische Therapie ($U=36491,5$ $Z=-3,275$ $p=,001$).

Zytogenetische Risikogruppe		Primäre AML	Sekundäre AML	Gesamt
günstig	Anzahl	140	8	148
	%	15,1%	0,9%	15,9%
intermediär	Anzahl	256	127	383
	%	27,5%	13,7%	41,2%
ungünstig	Anzahl	174	115	289
	%	18,7%	12,4%	31,1%
unbekannt	Anzahl	81	29	110
	%	8,7%	3,1%	11,8%

Tabelle 19: Einteilung in Molekular-zytogenetische Risikogruppen gemäß der Klassifikation des European LeukemiaNet ELN (Döhner et al., 2017) und primäre bzw. sekundäre AML, N=930.

Tabelle 20 stellt das zytogenetische Risikos nach ELN (Döhner et al., 2017) bei therapiebedingter AML dar. 9,6% der therapiebedingten AML wiesen ein günstiges Risiko auf, je 36,5% ein intermediäres bzw. ungünstiges zytogenetisches Risiko.

Zytogenetische Risikogruppe bei therapiebedingter AML	Anzahl	%
günstig	10	9,6
intermediär	38	36,5
ungünstig	38	36,5
unbekannt	18	17,3

Tabelle 20: Einteilung der therapiebedingten AML in molekular-zytogenetische Risikogruppen gemäß der Klassifikation des European LeukemiaNet ELN (Döhner et al., 2017), N=104.

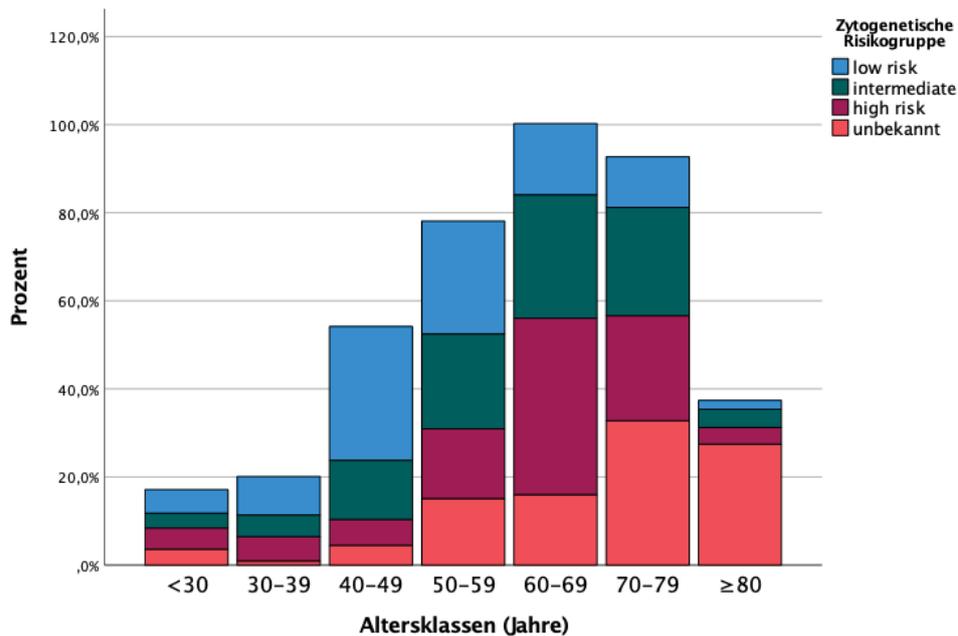


Abb. 5: Prozentuale Häufigkeit der Klassen des zytogenetischen Risikos (Döhner et al., 2017) nach Altersklassen, N= 930.

Aus Tabelle 21 ist zu entnehmen, dass 97,0% der Patienten eine Behandlung erhielten. Bei etwa 1/3 der Patienten bestand die maximale Therapieintensität aus *best supportive care* oder hypomethylierende Substanzen. Ein weiteres 1/3 der Patienten erhielt eine Induktions- und Konsolidierungstherapie. Eine Stammzelltransplantation war für knapp 1/3 der Patienten die maximale Therapieform.

71,3% der Patienten erreichten eine komplette Remission (CR). 4,1% der Patienten verstarben an einem FrühTod (ED), sodass kein Ansprechen evaluiert werden konnte. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer kompletten Remission und erhaltener Therapieintensität ($\chi^2=401,785$ $p<0,001$, $\phi =0,756$ $V=0,436$), ECOG-Score ($\chi^2=105,677$ $p<0,001$, $\phi =0,401$ $V=0,231$), Karnofsky-Index ($\chi^2= 135,392$ $p<0,001$ $\phi=0,453$ $V=0,262$) und HCT-CI ($\chi^2=58,810$, $p<0,001$, $\phi=0,295$, $V= 0,209$). Zwischen ECOG-Score und Therapieansprechen bestand ein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2= 41,111$ $p<0,001$ $\phi=0,295$ $V=0,170$). Im Kruskal-Wallis-Test wurde gezeigt, dass der ECOG-Score sich bei den Stufen des Therapieansprechens signifikant unterschied ($Z=17,425$ $p=0,02$). Beim paarweisen Vergleich konnte festgestellt werden, dass außer zwischen Patienten mit *early death* und ohne Erreichen einer Remission alle Subgruppen signifikant unterschiedliche ECOG-Scores

aufwiesen. Für den Karnofsky-Index bestätigten sich diese Ergebnisse ($Z=27,008$ $p<0,001$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Therapieansprechen für den HCT-CI.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer kompletten Remission und den Altersklassen unter- und über 65 Jahren ($\chi^2=179,612$ $p<0,001$ $\varphi=0,505$). Ein Mann-Whitney-U-Test bestätigte einen signifikanten Unterschied in dem Erlangen einer Remission bei über- und unter 65-Jährigen ($U=49370,0$ $Z=-3,350$ $p<0,001$). Zusätzlich wurde demonstriert, dass sich die zytogenetischen Risikogruppen signifikant im Therapieansprechen unterschieden ($Z=6,469$ $p=0,39$). Einzige nicht-signifikante Ausnahmen beim paarweisen Vergleich stellten die Vergleiche zwischen Patienten mit partieller Remission und ohne Remission, zwischen Patienten mit partieller Remission und *early death* und zwischen Patienten ohne Remission und *early death* dar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied sowohl zwischen Patienten mit primärer und sekundärer AML als auch zwischen therapie-assoziiertes AML und dem restlichen Patientenkollektiv beim Erreichen einer kompletten Remission.

Therapieparameter		Anzahl	Prozent
Therapie erhalten		864	97,0%
Maximale Therapieintensität	keine Therapie	27	3,0%
	BSC (Hydroxyurea, LDAC)	118	13,2%
	HMS (Decitabin, Azacitidin)	174	19,5%
	Induktion, Konsolidierung	307	34,5%
	Stammzelltransplantation	265	29,7%
Therapieansprechen	NR	123	17,5%
	CR	502	71,3%
	PR	50	7,1%
	ED	29	4,1%

Tabelle 21: maximale Therapie (N=891) und maximales Therapieansprechen (N=704).

Die maximalen Therapieintensitäten der verschiedenen Altersklassen sind in Tabelle 22 und Abbildung 6 illustriert. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Altersklasse und Therapieintensität ($\chi^2=462,371$, $p<0,001$, $\varphi=0,721$, $V=0,360$). In der Altersklasse der unter 30-Jährigen erhielten mindestens 92,3% eine Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation. Bei den 60-69-Jährigen betrug der Anteil der Therapie mit Induktion oder Stammzelltransplantation 66,7%, 31,4% wurden mit *best supportive care* oder hypomethylierenden Substanzen behandelt. Bei den Patienten der Altersklasse 70-79 Jahre

reduzierte sich der Anteil mit einer Induktions- oder Stammzelltherapie auf 20%. Bei den über 80-Jährigen wurde keine Stammzelltransplantation durchgeführt und der Anteil der Induktionstherapie betrug 4,5%. Bei den 70-79-Jährigen wird der größte Anteil der Patienten (45,4%) mit hypomethylierenden Substanzen behandelt, danach folgte *best supportive care* mit 27,8%. Bei den über 80-Jährigen war *best supportive care* mit 61,4% am meisten vertreten gefolgt von hypomethylierenden Substanzen mit 22,7%. Ein Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass die Therapieintensität durch die Altersklasse beeinflusst wird ($Z=352,733$ $p<0,001$). Die danach durchgeführten gruppenweisen Vergleiche zeigten, dass sich die Therapieintensitäten in der Gruppe der unter 30-Jährigen nicht signifikant von den anderen Altersgruppen unterscheiden. Bei den anderen Subgruppen lagen signifikante Unterschiede in den Therapieintensitäten vor. Außerdem hat der HCT-CI signifikanten Einfluss auf die Therapieintensität ($Z=162,082$ $p<0,001$). Patienten mit einem Hochrisiko-HCTCI erhalten weniger intensive Therapie als Patienten mit Niedrigrisiko-HCT-CI ($U=60,913$ $p<0,001$) und intermediärem Risiko ($U=24,233$ $p<0,001$). Weiter wurde eine signifikante Korrelation zwischen erhaltener Therapieintensität und zytogenetischer Risikogruppe festgestellt ($\chi^2 = 256,528$ $p<0,001$ $\varphi=0,537$ $V=0,310$). Im durchgeführten Kruskal-Wallis-H-Test stellten sich die Unterschiede in der Zytogenetik jedoch als nicht signifikant dar. Daneben erhielten Patienten mit primärer AML signifikant häufiger eine intensive Therapie als Patienten mit sekundärer AML ($U=70420,5$ $Z=-3,637$ $p<0,001$). Patienten mit therapieassoziiert AML erhielten im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv signifikant häufiger eine Therapie mit geringer Intensität ($U=36851,0$ $Z=-2,135$ $p=0,033$). Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die Therapieintensität.

Altersklassen	Therapieintensität					Gesamt	
	keine Therapie	BSC	HMS	Induktion, Konsolidierung	Stammzelltransplantation		
<30	Anzahl	0	3	0	19	17	39
	%	0,0%	7,7%	0,0%	48,7%	43,6%	100,0%
30-39	Anzahl	0	2	0	18	28	48
	%	0,0%	4,2%	0,0%	37,5%	58,3%	100,0%
30-49	Anzahl	0	6	1	63	48	118
	%	0,0%	5,1%	0,8%	53,4%	40,7%	100,0%
50-59	Anzahl	3	4	7	73	91	178
	%	1,7%	2,2%	3,9%	41,0%	51,1%	100,0%
60-69	Anzahl	5	19	62	96	76	258
	%	1,9%	7,4%	24,0%	37,2%	29,5%	100,0%
70-79	Anzahl	14	57	93	36	5	205
	%	6,8%	27,8%	45,4%	17,6%	2,4%	100,0%
>80	Anzahl	5	27	10	2	0	44
	%	11,4%	61,4%	22,7%	4,5%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	27	118	173	307	265	890
	%	3,0%	13,3%	19,4%	34,5%	29,8%	100,0%

Tabelle 22: Anzahl und Anteil von Patienten mit verschiedenen maximalen Therapieintensitäten in den Altersklassen, N=890.

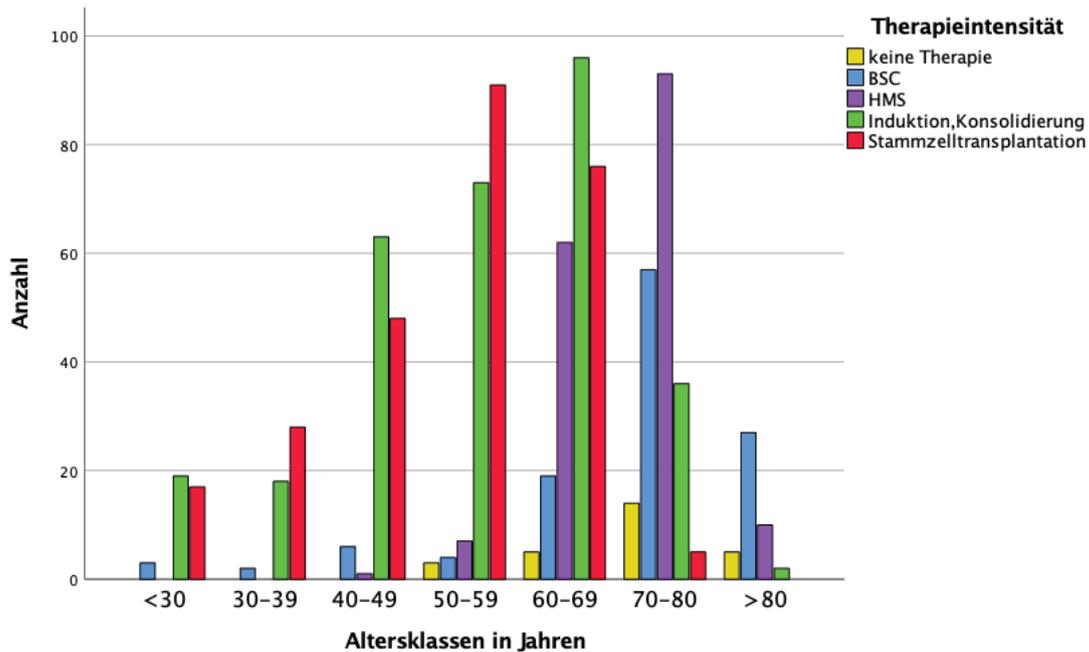


Abb. 6: Maximale Therapieintensität in den Altersgruppen, N=890.

Tabelle 23 und Abbildung 7 stellen die maximalen Therapieintensitäten in den verschiedenen ECOG-Klassen dar. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieintensität und ECOG-Klasse ($\chi^2=308,069$ $p<0,001$ $\phi=0,609$, $V=0,304$). In der ECOG-Klasse 0 erhielten 85,5% der Patienten eine Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation. Bei ECOG Grad 1 betrug der Anteil 72%, bei ECOG Grad 2 noch 20% und bei ECOG Grad 4 10,6%. Der Anteil von *best supportive care* stieg von ECOG Grad 0 an bis er bei Grad 4 sein Maximum von 52,6% erreicht. Während in den ECOG-Klassen 0-2 nahezu jeder Patient eine Therapie erhielt, liegt der Anteil der Patienten ohne Therapie bei Grad 4 bei 21,1%. Es wurde festgestellt, dass die verschiedenen Therapieintensitäten signifikant unterschiedliche ECOG-Scores aufwiesen ($Z=209,252$ $p<0,001$). Die einzige nicht-signifikante Ausnahme bildet der paarweise Vergleich zwischen einer Induktions- und Konsolidierungstherapie mit einer Stammzelltransplantation.

ECOG-Status		Maximale Therapieintensität					Gesamt
		keine Therapie	BSC	HMS	Induktion, Konsolidierung	Stammzelltransplantation	
0	Anzahl	1	9	31	115	127	283
	%	0,4	3,2	11,0	40,6	44,9	100,0%
1	Anzahl	2	23	63	126	106	320
	%	0,6	7,2	19,7	39,4	33,1	100,0%
2	Anzahl	4	42	54	30	19	149
	%	2,7	28,2	36,2	20,1	12,8	100,0%
3	Anzahl	10	25	13	9	3	60
	%	16,7	41,7	21,7	15,0	5,0	100,0%
4	Anzahl	4	10	3	1	1	19
	%	21,1	52,6	15,8	5,3	5,3	100,0%
Gesamt	Anzahl	21	109	164	281	256	831
	%	2,5	13,1	19,7	33,8	30,8	100,0%

Tabelle 23: Anzahl und Anteil der maximalen Therapieintensität in den ECOG-Klassen, N=831.

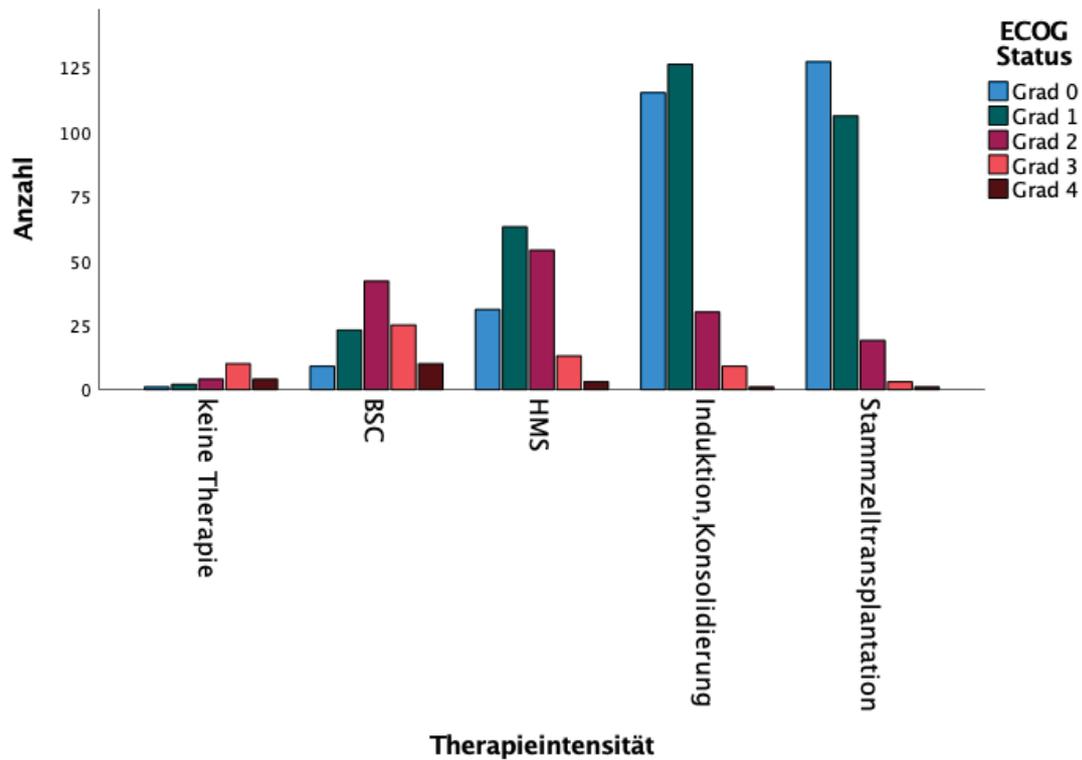


Abb. 7: Therapieintensität nach ECOG-Klassen (Oken et al., 1982), N=831

Tabelle 24 gibt eine Übersicht über das erste und zweite Rezidiv der Erkrankung. 44,6% der Patienten, die zuvor eine CR erreichten, entwickelten ein Rezidiv. Im Median lag der Blastenanteil bei 20,0% im Knochenmark und 14,0% im peripheren Blut. Bei 40,2% der Patienten konnte das rezidiv molekulargenetisch gesichert werden, 10,7% zeigten extramedulläre Manifestationen. Bei 60,0% Patienten, die durch die Therapie des Rezidives eine komplette Remission erreichten, kam es zu einem zweiten Rezidiv. Der mediane Blastenanteil im Knochenmark lag bei 23,0% und im peripheren Blut bei 41,0%. Die Hälfte der Patienten mit einem zweiten Rezidiv hatte ein molekulares Rezidiv (51,0%) und 16,6% zeigten extramedulläre Manifestationen.

Parameter zu Rezidiv I und II	Anzahl	Prozent	Median	Minimum	Maximum
Rezidiv I	224	44,6%*			
- davon molekulares Rezidiv	90	40,2%			
- davon extramedulläre Manifestation	24	10,7%			
Blastenanteil % (KM)			20	0	94
Blastenanteil % (PB)			14	0	99
Rezidiv II	60	60%**			
- davon molekulares Rezidiv	31	51,6%			
- davon extramedulläre Manifestation	10	16,6%			
Blastenanteil % (KM)			23	1	90
Blastenanteil % (PB)			41	0	80

Tabelle 24: Häufigkeit und Charakteristik des 1. und 2. Rezidivs.

* Prozentualer Anteil in Bezug auf Patienten, die zuvor eine CR erreicht hatten (N=502)

**Prozentualer Anteil in Bezug auf Patienten, die nach Rezidiv-Therapie eine CR erreicht hatten (N=100).

Tabelle 25 verdeutlicht die möglichen Todesursachen der Patienten. Bei knapp der ½ der verstorbenen Patienten war keine exakte Todesursache bekannt. Ein Drittel (33,6%) der Patienten verstarben an einer Infektion. Blutungen, die zum Tod führten (7%), ein *early death* (7,2%) und Tod bedingt durch Hyperleukozytose bei Erstdiagnose (1,8%) stellten weitere Ursachen dar. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Todesursache und Therapieintensität ($\chi^2 = 89,526$ $p < 0,001$ $\phi = 0,435$ $V = 0,217$). Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang der Todesursache mit der Altersklasse der über- und unter 65-Jährigen ($\chi^2 = 20,781$ $p < 0,001$ $\phi = 0,205$) festgestellt. Eine signifikante Korrelation des ECOG-Scores und der WHO-Klassifikation mit der Todesursache konnte nicht gezeigt werden.

Todesursache	Anzahl	Prozent
Infektion	167	33,6%
Blutung	35	7,0%
early death	36	7,2%
Hyperleukozytose bei Erstdiagnose	9	1,8%
unklar	243	48,9%
nicht AML assoziiert	7	1,4%

Tabelle 25: Tabelle 17: Anzahl und Anteil der unterschiedlichen Todesursachen, N=497.

Tabelle 26 gibt Parameter zur Lungenfunktion für die Altersklassen unter- und über 65 Jahre wieder. Während der Mittelwert der Vitalkapazität bei über 65-Jährigen bei 3,16l lag, wiesen

unter 65-Jährige im Mittel einen Wert von 3,88 l auf. Ebenso unterscheidet sich der Wert der totalen Lungenkapazität: im Mittel liegt dieser bei über 65-Jährigen bei 6,08 l und bei unter 65-Jährigen bei 6,47 l. Die Einsekundenkapazität beträgt bei der Altersklasse über 65 Jahren durchschnittlich 2,17 l und bei unter 65 Jahren durchschnittlich 2,96 l (siehe Abb. 8). Der Mann-Whitney-U Test stellte einen signifikanten Einfluss der Altersklassen über- und unter 65 Jahren auf Vitalkapazität ($U=5755,0$ $Z=-5,79$ $p<0,001$) und Einsekundenkapazität ($U=5849,5$ $Z=-7,649$ $p<0,001$) fest. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen im Mittel eine signifikant niedrigere Einsekundenkapazität ($U=9566,0$ $Z=-7,414$ $p<0,001$) und Vitalkapazität ($U=5456,0$ $Z=-9,620$ $p<0,001$) hatten als Männer. Patienten unter 30 Jahren wiesen eine signifikant höhere Einsekundenkapazität auf, als Patienten zwischen 50 und 60 Jahren ($U=58,154$ $p=0,044$). Je höher das Alter der Patienten war, umso niedriger ihr Wert der Einsekundenkapazität. Patienten, die eine Induktions- und Konsolidierungstherapie erhielten oder eine allogene Stammzelltransplantation, zeigten im Mittel signifikant höhere Werte der Vitalkapazität (Induktion: $U=6518,0$ $Z=-3,607$ $p<0,001$ alloTx: $U=9851,5$ $Z=-3,761$, $p<0,001$) und des Einsekundenvolumens (Ind.: $U=7173,0$ $Z=-5,362$ $p<0,001$ alloTx: $U=10751$ $Z=-5,666$ $p<0,001$). Im Kruskal-Wallis-Test zeigten sich signifikante Unterschiede im Mittelwert der Vitalkapazität ($Z= 13,854$, $p=0,008$) und des Einsekundenvolumens ($Z= 28,576$, $p<0,001$). Im paarweisen Vergleich wurden signifikante Mittelwertsdifferenzen der Vitalkapazität zwischen ECOG Grad 0 und 1 ($U= 26,994$ $p=0,16$) und ECOG Grad 0 und 2 ($U=48,036$ $p=0,008$) festgestellt. Beim Einsekundenvolumen wurden signifikante Differenzen bei ECOG 0 und 1 ($U= 36,686$ $p=0,002$), ECOG 0 und 2 ($U=72,450$ $p<0,001$) und ECOG 0 und 3 ($U=114,930$ $p<0,001$) deutlich. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des HCT-CI mit dem Einsekundenvolumen ($p<0,001$ $\rho=-4,11$) und der Vitalkapazität ($p<0,001$, $\rho=-2,95$). Ob eine de-novo-AML oder eine sekundäre AML vorlag, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Lungenparameter. Ein Einfluss von vorheriger Chemo- oder Strahlentherapie auf die Lungenfunktion konnte nicht gezeigt werden.

Altersklassen		Vitalkapazität (l)	Totale Lungen- kapazität (l)	Ein- sekunden- kapazität (l)
>65	Anzahl	79	48	89
	Mittelwert	3,1642	6,0752	2,1691
	Standardfehler des Mittelwerts	0,10233	0,15547	0,07255
	Median	3,0000	5,9300	2,1700
	Std.-Abweichung	0,90950	1,07712	0,68441
	Minimum	1,48	3,95	0,88
	Maximum	6,71	8,06	3,53
<65	Anzahl	256	123	284
	Mittelwert	3,8848	6,4728	2,9647
	Standardfehler des Mittelwerts	0,06217	0,12070	0,04832
	Median	3,8200	6,4500	2,9000
	Std.-Abweichung	0,99468	1,33859	0,81434
	Minimum	1,43	2,41	1,02
	Maximum	7,19	10,61	5,73

Tabelle 26: Parameter zur Lungenfunktion in den Altersklassen über- und unter 65 Jahren, N=345.

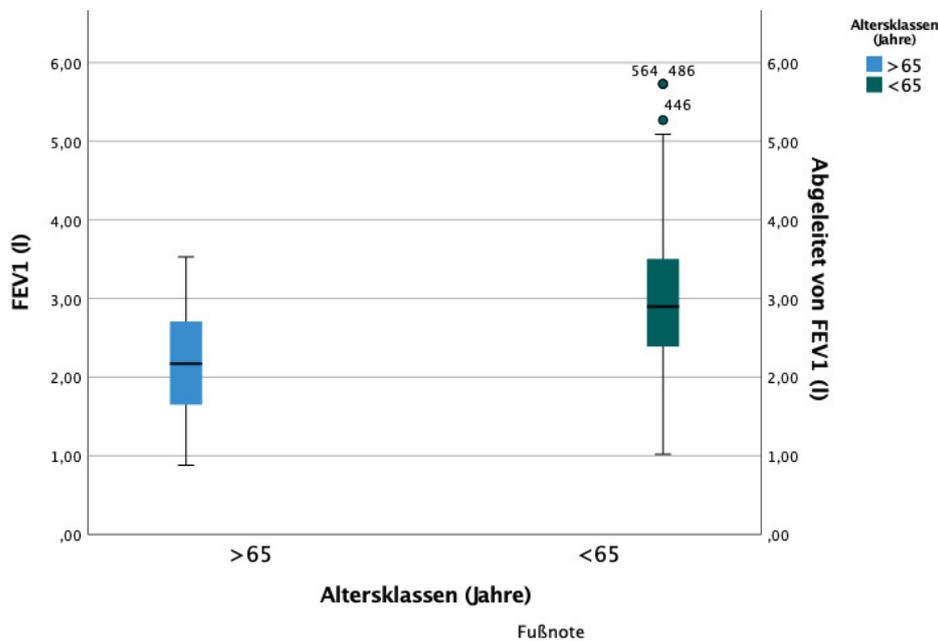


Abb. 8: FEV₁ in den Altersklassen über- und unter 65 Jahren.

Tabelle 27 stellt in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren da, ob eine Lungenobstruktion vorlag. Bei den Patienten über 65 Jahren wiesen 71,8% keine Obstruktion auf. Von den

Patienten mit Obstruktion der Lunge wurde diese in 9,1% der Fälle als leicht klassifiziert und in 8,2% der Fälle als eine schwere Obstruktion. Patienten jünger als 65 Jahre wiesen in 83,9% der Fälle keine Obstruktion auf. Wenn eine Obstruktion vorlag, war diese bei 9,5% als leicht und bei 0,3% schwer eingestuft. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Obstruktion und der Einteilung des Alters in über- und unter 65 Jahre festgestellt ($\chi^2=19,883$ $p<0,001$ $\varphi=0,216$).

Bei unter 65-Jährigen lagen signifikant seltener Obstruktionen vor im Vergleich zu über 65-Jährigen ($U=15053$ $Z=-3,110$ $p=0,002$). Patienten mit allogener Stammzelltransplantation zeigten signifikant seltener eine Lungenobstruktion ($U=18993$ $Z=-3,013$ $p=0,003$). Zudem konnte im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Obstruktion und der ECOG-Kategorie festgestellt werden ($\chi^2=56,427$ $p<0,001$ $\varphi=0,368$ $V=0,212$).

Altersklassen			Häufigkeit	Prozent
>65	Keine Obstruktion		79	71,8
	Obstruktion	leicht	10	9,1
		mittelgradig	12	10,9
		schwer	9	8,2
<65	Keine Obstruktion		266	83,9
	Obstruktion	leicht	30	9,5
		mittelgradig	18	5,7
		schwer	3	,9

Tabelle 27: Vorliegen einer Lungenobstruktion in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren, (N (<65 Jahre)= 317, N(>65 Jahre)=110).

Bei über 65-jährigen Patienten lag in 17,3% der Fälle eine restriktive Lungeneinschränkung vor (siehe Tab. 28). 8,2% waren dabei als leicht klassifiziert und ebenso viele als mittelgradig. In der Altersklasse der unter 65-Jährigen wiesen 12,6% der Patienten eine Restriktion auf. 7,5% waren als leicht eingestuft und 3,5% als mittelgradig. Statistisch konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Lungenrestriktion und dem Alter jünger und älter als 65 festgestellt werden. Wenn Patienten eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, wiesen sie signifikant seltener eine Lungenrestriktion auf ($U= 20082,0$ $Z=-2,183$ $p=0,029$).

Altersklassen		Häufigkeit	Prozent	
>65	Keine Restriktion	91	82,7	
	Restriktion	leicht	9	8,2
		mittelgradig	9	8,2
		schwer	1	,9
<65	Keine Restriktion	281	88,4	
	Restriktion	leicht	24	7,5
		mittelgradig	11	3,5
		schwer	2	,6

Tabelle 28: Vorliegen einer Lungenrestriktion in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren, (N(<65 Jahre)= 318; N(>65 Jahre)=110).

Eine pathologische Überblähung der Lunge wurde bei 20,0% der über 65-Jährigen und 13,5% der unter 65-Jährigen festgestellt (siehe Tab. 29). Davon wurden bei den über 65 Jahre alten Patienten 12,7% als leicht und 0,9% als schwer klassifiziert. Bei den unter 65 Jahre alten Patienten wurden 10,4% als leicht und 1,9% als schwer eingeordnet. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein schwach signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Lungenüberblähung und den beiden Altersklassen ($\chi^2=10,030$ $p=0,04$ $\phi=0,153$). Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, wiesen signifikant seltener eine Lungenüberblähung auf ($U= 19862,5$ $Z=-2,302$ $p=0,021$).

Altersklassen		Häufigkeit	Prozent	
>65	Keine Überblähung	88	80,0	
		leicht	11	12,7
		mittelgradig	7	6,4
		schwer	1	,9
<65	Keine Überblähung	275	86,5	
		leicht	33	10,4
		mittelgradig	4	1,3
		schwer	6	1,9

Tabelle 29: Vorliegen einer Lungenüberblähung in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren, (N(<65 Jahre)= 318; N(>65 Jahre)=110).

Tabelle 30 gibt eine Übersicht über die Herzfunktion in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren. Patienten jünger als 65 Jahre hatten in 95% der Fälle eine globale normale Ejektionsfraktion, bei Patienten älter als 65 Jahre waren es knapp 90%. Eine normale diastolische Funktion lag bei 2/3 der über 65-Jährigen vor, während es bei den Patienten unter 65 Jahren 76,9% waren. Patienten älter als 65 Jahre zeigten häufiger relevante Klappenvitien (42,3%) als bei den jüngeren Patienten (32,8%). Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge

zwischen dem Vorliegen einer normalen Ejektionsfraktion ($\chi^2=5,773$ $p=0,16$ $\varphi=0,98$), der diastolischen Funktion ($\chi^2=15,013$ $p<0,001$ $\varphi=0,159$), relevanten Klappenvitien ($\chi^2=33,988$ $p<0,001$ $\varphi=0,239$) und der Funktion des rechten Ventrikels ($\chi^2= 9,813$ $p=0,02$ $\varphi=0,129$) mit den Altersklassen unter- und über 65 Jahren. Druchgeführte Mann-Whitney-U-Tests bestätigte, dass physiologische Untersuchungsbefunde der Herzechokardiografie (EF: $U=38574,0$ $Z=-2,401$ $p=0,16$; diast. Fkt: $U=33660,0$ $Z=54163,0$ $p<0,001$; Vitien: $U=29667,0$ $Z=-5,825$ $p<0,001$) signifikant häufiger bei unter 65-Jährigen vorkommen als bei über 65-Jährigen. Ein signifikanter Unterschied in der Funktion des rechten Ventrikels in den zwei Altersklassen konnte nicht gezeigt werden. Ob ein Perikarderguss bei Erstdiagnose vorlag, hatte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersklassen.

Außerdem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen HCT-CI-Risikogruppe und dem Vorliegen einer normalen Ejektionsfraktion ($\chi^2=26,436$ $p<0,001$ $\varphi=0,213$) und dem Vorliegen von relevanten Klappenvitien ($\chi^2= 62,832$ $p<0,001$ $\varphi= 0,330$) deutlich. Patienten mit primärer AML hatten signifikant seltener relevante Klappenvitien im Vergleich zu Patienten mit sekundärer AML ($U=29777,0$ $Z=-2,879$ $p=0,004$). Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, wiesen signifikant seltener eine reduzierte Ejektionsfraktion ($U=40212,0$ $Z=-2,565$ $p=0,010$), reduzierte diastolische Funktion des linken Ventrikels ($U=40301,0$ $Z=-2,426$ $p=0,015$) und relevante Klappenvitien ($U=35054$ $Z=-3,732$ $p<0,001$) im Vergleich zu Patienten, die keine Transplantation erhielten. Auch Patienten, die induziert wurden, zeigten signifikant weniger pathologische Veränderungen der Herzfunktion in der Echokardiografie (EF: $U= 29746,0$ $Z= -2,951$ $p=0,003$; norm. diast. Fkt: $U= 26839,0$ $Z= -3,066$ $p=0,002$ Vitien: $U=23340,0$ $Z=-5,267$ $p<0,001$) gegenüber Patienten, die keine Induktion erhielten.

Außerdem wurde untersucht, ob Patienten mit therapiebedingter AML aufgrund vorausgegangener Chemotherapie eine schlechtere Herzfunktion aufwiesen, die auf eine Therapie mit Anthrazyklinen zurückzuführen sein könnte. Es zeigte sich, dass Patienten mit t-AML häufiger eine abnorm niedrige Ejektionsfraktion, relevante Klappenvitien und eine Einschränkung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels aufwiesen als das restliche Patientengut. Diese Unterschiede stellten sich jedoch als nicht signifikant im Vergleich zu den Patienten ohne therapie-assoziierte AML heraus.

Altersklassen			Anzahl	Prozent
>65	Globale normale	nein	21	10,2%
	Ejektionsfraktion	ja	184	89,8%
	normale diastolische LV-	nein	76	37,6%
	Funktion	ja	126	62,4%
	keine relevanten	nein	116	57,7%
	Klappenvitien	ja	85	42,3%
	kein relevanter	nein	6	3,0%
	Perikarderguss	ja	196	97,0%
	normale Funktion des	nein	11	5,5%
	rechten Ventrikels	ja	189	94,5%
<65	Globale normale	nein	20	5,0%
	Ejektionsfraktion	ja	377	95,0%
	normale diastolische LV-	nein	90	23,1%
	Funktion	ja	300	76,9%
	keine relevanten	nein	129	32,8%
	Klappenvitien	ja	264	67,2%
	kein relevanter	nein	15	3,8%
	Perikarderguss	ja	377	96,2%
	normale Funktion des	nein	8	2,0%
	rechten Ventrikels	ja	384	98,0%

Tabelle 30: Herzfunktion in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren, N(Vitien, EF <65) = 393, N(Vitien > 65)= 201 N(EF <65)= 397, N (EF>65)=305.

Tabelle 31 zeigt die Anzahl der Transfusionen des jeweiligen Blutproduktes pro Altersklasse an. Im Mittel erhielten Patienten älter als 65 Jahre knapp 27 Erythrozytenkonzentrate, 26 Thrombozytenkonzentrate und 8 *fresh frozen plasma* im gesamten Behandlungsverlauf. Bei den jüngeren Patienten unter 65 Jahren lagen die Mittelwerte für Erythrozytenkonzentrate bei etwa 31, für Thrombozytenkonzentrate bei 35 und für *fresh frozen plasma* bei knapp 10. Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet um zu überprüfen, ob sich die Anzahl der Transfusionen nach Altersklassen unterschied. Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander (EK: $U=62828,0$ $Z=-4,760$ $p<0,001$; TK: $U=53671,0$ $Z=101566,0$ $p<0,001$; FFP: $U=1479,5$ $Z=-2,305$ $p=0,21$).

Altersklassen	Blutprodukt	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abweichung	N
>65	Erythrozytenkonzentrat	26,99	1	198	30,096	340
	Thrombozytenkonzentrat	25,68	1	237	32,795	309
	Fresh frozen plasma	7,71	1	127	18,532	51
<65	Erythrozytenkonzentrat	31,20	1	183	26,027	460

Thrombozytenkonzentrat	35,18	1	339	38,969	454
Fresh frozen plasma	9,51	1	75	12,640	76

Tabelle 31: Anzahl der Transfusionen in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren.

N= Anzahl der Patienten, die jeweiliges Blutprodukt erhalten haben.

Tabelle 32 verdeutlicht die Anzahl der erhaltenen Blutprodukte je nach Therapieintensität an. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass die Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten ($Z=82,640$, $p<0,001$) und Thrombozyten ($Z: 97,654$, $p<0,001$) durch die Therapieintensität beeinflusst wird. Anschließend durchgeführte Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigten, dass sich bei Thrombozytentransfusionen nur die Gruppen "keine Therapie" und "best supportive care" nicht signifikant unterscheiden. Bezogen auf die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „keine Therapie“ und „best supportive care“ sowie „hypomethylierende Substanzen“ und „Induktion und Konsolidierung“. Die Mittelwerte der anderen Subgruppenvergleiche unterscheiden sich signifikant. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit sekundärer AML signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate erhielten als Patienten mit primärer AML ($U=59480,5$ $Z=-2,873$ $p=0,004$).

Therapieintensität	Blutprodukt	Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abweichung	N
keine Therapie	Erythrozytenkonzentrat	12,87	2	55	14,242	15
	Thrombozytenkonzentrat	10,67	2	33	9,424	15
BSC	Fresh frozen plasma	4,00	4	4	.	1
	Erythrozytenkonzentrat	20,19	1	154	29,603	95
	Thrombozytenkonzentrat	14,03	1	95	18,628	78
HMS	Fresh frozen plasma	3,87	1	13	3,399	15
	Erythrozytenkonzentrat	28,51	1	198	31,861	144
	Thrombozytenkonzentrat	26,28	1	237	36,504	129
Induktion, Konsolidierung	Fresh frozen plasma	13,63	2	127	28,991	19
	Erythrozytenkonzentrat	27,83	1	141	21,960	286
	Thrombozytenkonzentrat	30,43	2	218	30,969	281
Stammzelltransplantation	Fresh frozen plasma	7,40	1	49	8,848	55
	Erythrozytenkonzentrat	36,72	2	183	29,699	254
	Thrombozytenkonzentrat	41,59	1	339	44,476	257
	Fresh frozen plasma	10,67	1	75	15,721	36

Tabelle 32: Anzahl von Transfusionen in den Therapieintensitäten.

N= Anzahl der Patienten, die jeweiliges Blutprodukt erhalten haben.

3.2 Überlebenszeitanalysen

Im Folgenden wird neben dem Gesamtüberleben des Patientenkollektivs, der Einfluss der WHO-Gruppen, maximalen Therapieintensitäten, des Alters, der Performance-Scores sowie 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

Abbildung 9 stellt das kumulative Überleben des Gesamtkollektivs dar. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstarben 499 (54,5%) der Patienten. Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs belief sich auf 20,8 Monate (1,7 Jahre). Die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 47,7% und die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 39,2%.

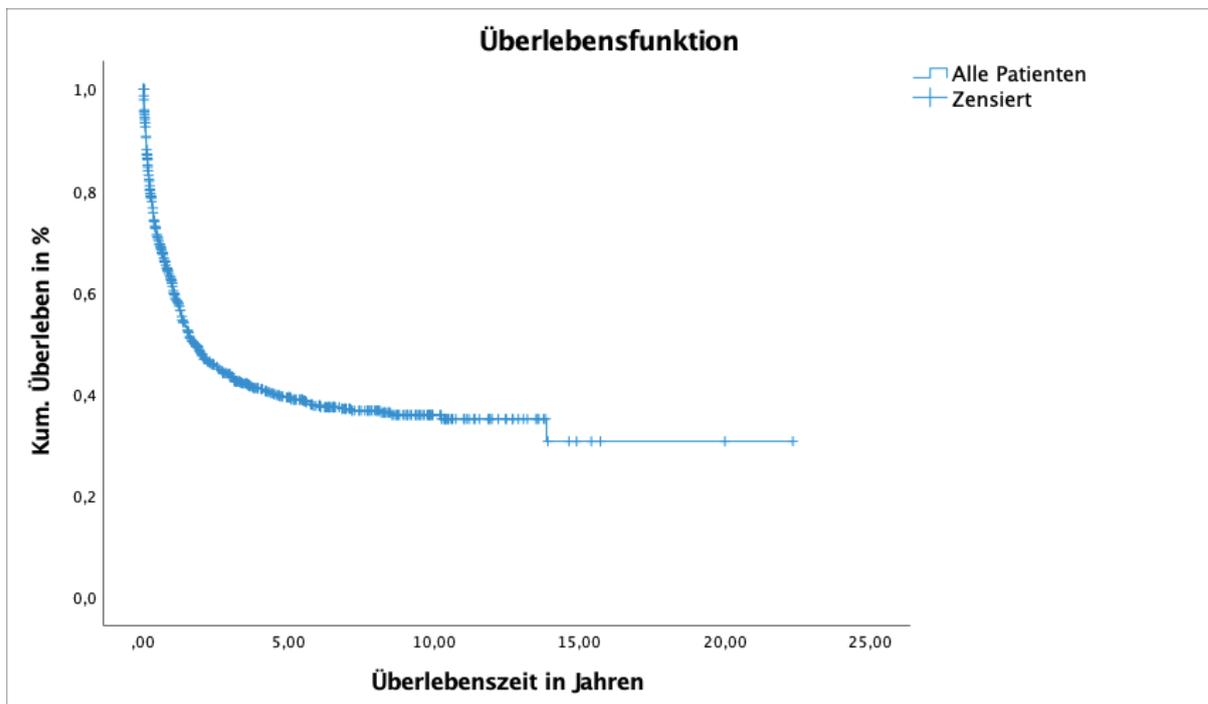


Abb. 9: Kumulatives Überleben des gesamten Patientenkollektivs. N=915.

3.2.2 Überleben in Abhängigkeit des Alters

3.2.2.1 Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit im Gesamtvergleich bezogen auf die Altersklassen festgestellt werden ($p < 0,001$, siehe Abb. 10). Tabelle 33 zeigt die paarweisen Vergleiche in den Altersklassen.

In den Altersklassen bis 49 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied im medianen Überleben festgestellt werden. Patienten in den Altersklassen bis einschließlich 59 Jahren erreichten das mediane Überleben im Beobachtungszeitraum nicht. Patienten in der Altersklasse 60 bis 69 Jahre ($n=262$) hatten ein signifikant längeres medianes Überleben von 16,0 Monaten im Vergleich zu 4,8 Monate in der Altersklasse von 70 bis 79 Jahren ($n=210$, $p < 0,001$). Patienten über 80 Jahre ($n=54$) lebten mit einer medianen Überlebenszeit von 2,2 Monaten signifikant kürzer ($p=0,027$) im Vergleich zu Patienten der Altersklasse von 70 bis 79 Jahren. Das Zwei- und Fünfjahres-Überleben der unter 30-jährigen Patienten betrug 81,2%. Die 50- bis 59-jährigen Patienten wiesen ein Zwei-Jahres-Überleben von 67,2% und ein Fünf-Jahres-Überleben von 59,2% auf. In der Altersklasse der über 80-Jährigen erreichten 7,9% der Patienten das Zwei-Jahres-Überleben, kein Patient lebte länger als fünf Jahre.

Altersklassen in Jahren	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
<30	38	n.r.	81,2	81,2	0,889
30-39	49	n.r.	77,7	74,0	0,323
40-49	119	n.r.	76,0	66,7	0,159
50-59	182	n.r.	67,2	59,2	<0,001
60-69	262	16,0	41,0	29,3	<0,001
70-79	210	4,8	13,9	5,3	0,027
≥80	54	2,2	7,9	0,0	

Tabelle 33: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen (N = 914). n.r. = not reached

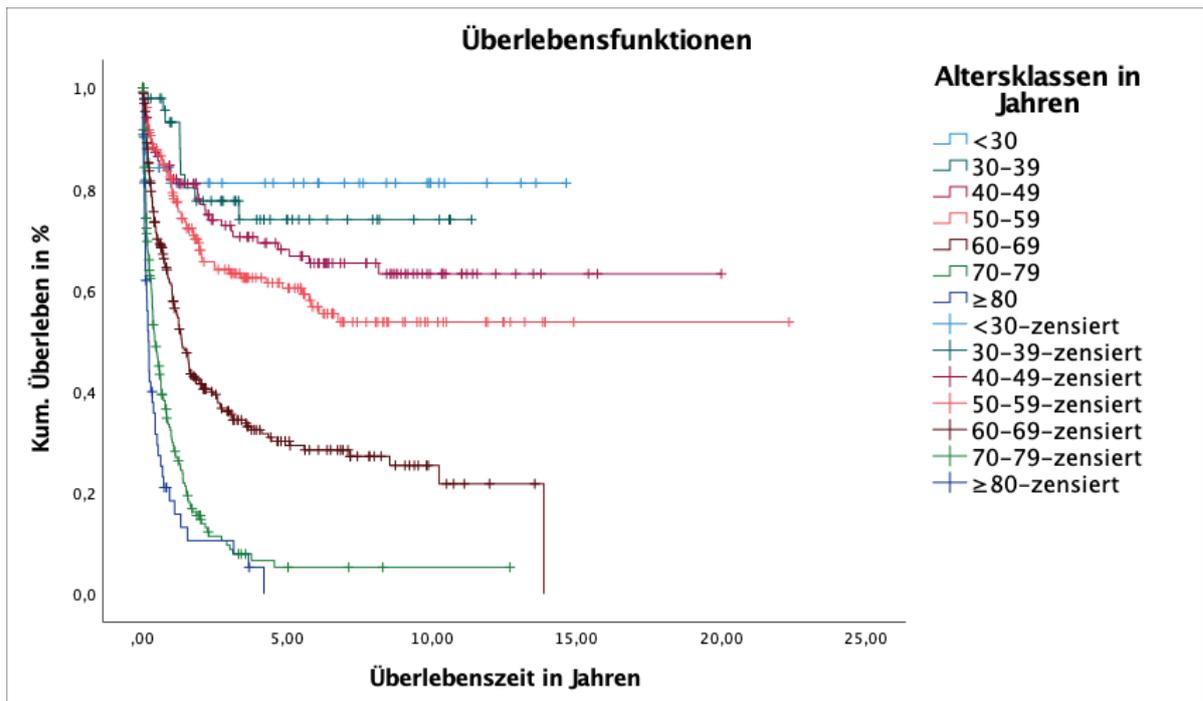


Abb. 10: Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen (N = 914, $p < 0,001$)

3.2.2.2 Überleben in Abhängigkeit des Alters \leq 65 Jahre

Der Vergleich des Überlebens zwischen Patienten unter- und über 65 Jahren erbrachte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$, siehe Tab. 34). Während Patienten jünger als 65 Jahren ein medianes Überleben von 166,41 Monaten aufwiesen, lebten Patienten älter als 65 Jahre im Median 6,9 Monate (siehe Abb. 11).

Das Zwei-Jahres-Überleben betrug in der jüngeren Kohorte 67,6% und in dem Patientenkollektiv der über 65-Jährigen 22,4%.

Altersklassen in Jahren	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Wert-Vergleich benachbarter Gruppen
>65	416	6,90	22,4	11,5	<0,001
<65	498	166,41	67,6	59,9	

Tabelle 34: Abbildung 4: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen (N = 914).

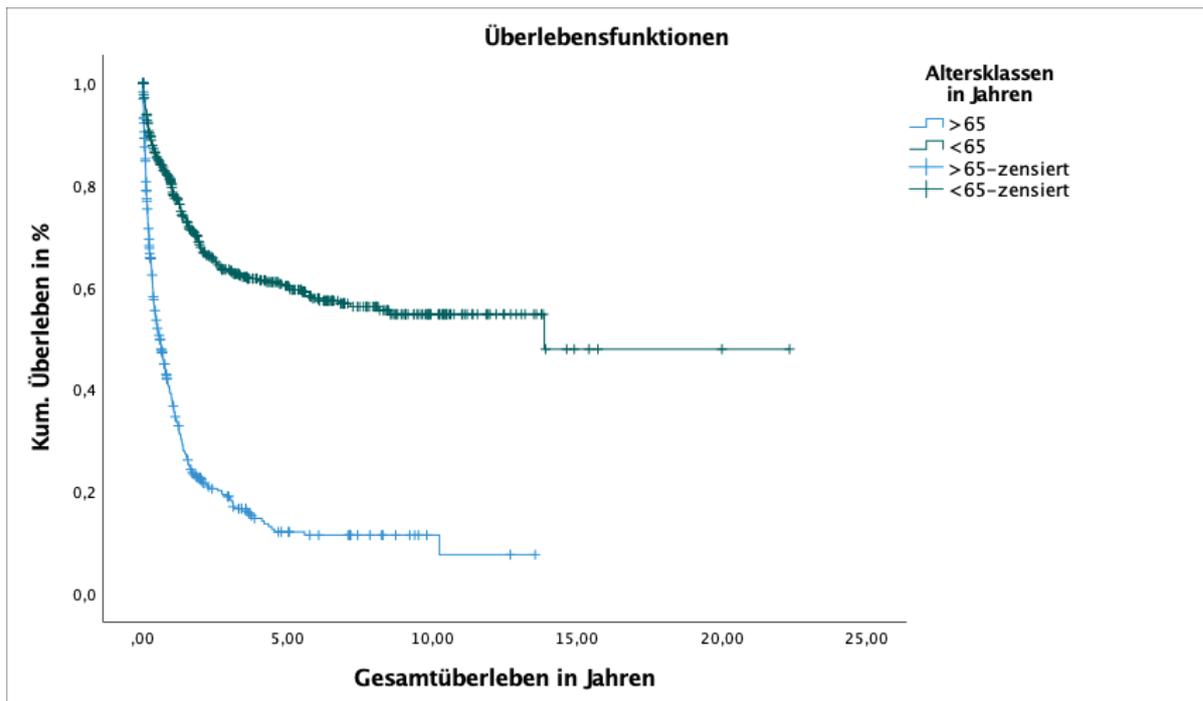


Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit vom Alter 65 Jahre (N=914, $p<0,001$).

3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im Überleben bei der Einteilung der Patienten anhand des Karyotyps und durchgeführter molekularbiologischer Diagnostik in die zytogenetischen Risikogruppen ($p<0,001$, siehe Abb. 12 und Tabelle 35). Die mediane Überlebenszeit wurde von Patienten der Gruppe mit günstigem zytogenetischen Risiko ($n=148$) nicht erreicht. Sie zeigten ein Zwei-Jahres-Überleben von 73,7% und ein Fünf-Jahres-Überleben von 67,3%. Patienten der intermediären Risikogruppe ($n=380$) wiesen ein medianes Überleben von 27,3 Monaten auf. Nach zwei Jahren lebten noch 52,3% von ihnen und nach fünf Jahren von 42,3%. Bei Patienten der ungünstigen Risikogruppe ($n=283$) betrug das mediane Überleben 12,3%. Das Überleben nach zwei Jahren belief sich auf 34,6% und nach fünf Jahren auf 27,2%. Patienten, bei denen keine Einteilung in eine zytogenetische Risikogruppe vorgenommen wurde ($n=104$), zeigten ein medianes Überleben von 2,4 Monaten. Ihr Zwei-Jahres-Überleben betrug 22,5%, ihr Fünf-Jahres-Überleben 15,0%.

Zytogenetisches Risiko	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
Günstig	148	n.r.	73,7	67,3	<0,001
Intermediär	380	27,3	52,3	42,3	<0,001
Ungünstig	283	12,3	34,6	27,2	<0,001
Unbekannt	104	2,4	22,5	15,0	

Tabelle 35: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risikoprofil nach dem European LeukemiaNET ELN (Döhner et al., 2017), (N = 915).

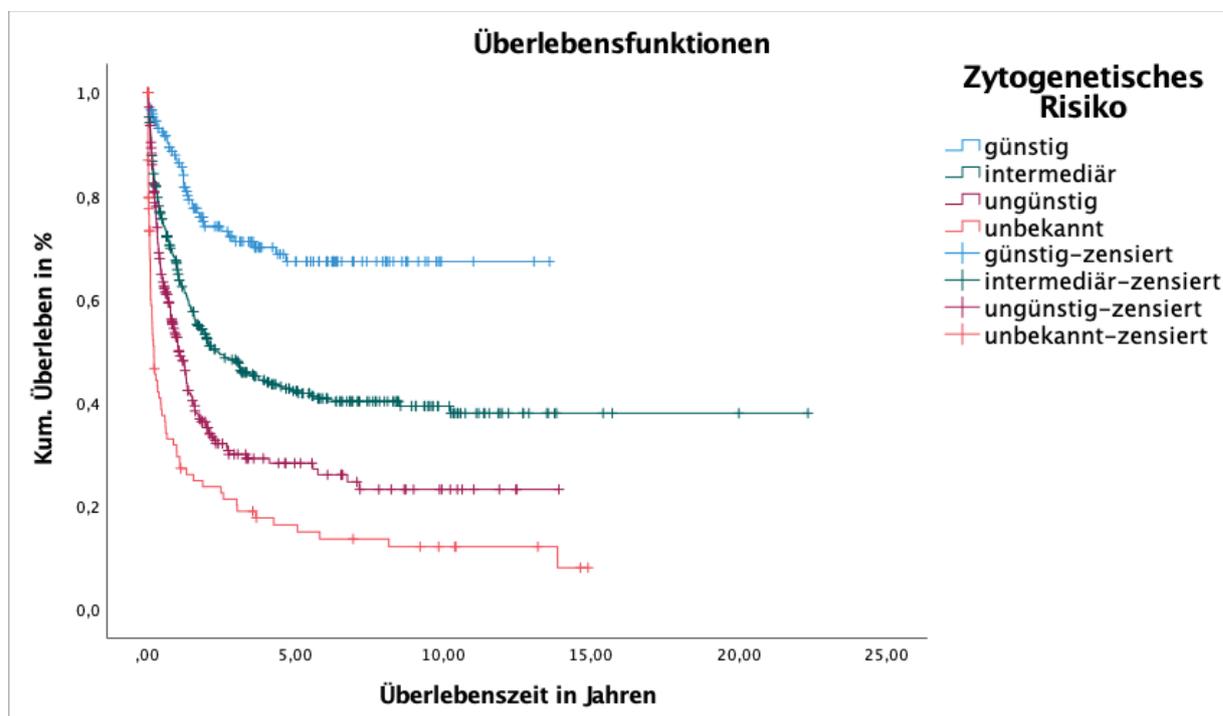


Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risikoprofil nach European LeukemiaNET ELN (Döhner et al., 2017), (N = 915, $p < 0,001$).

3.2.4 Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko und Altersklasse 65 Jahre

Abbildungen 13 bis 16 sowie Tabelle 36 zeigen den Einfluss des zytogenetischen Risikogruppen in den Altersklassen unter- und über 65 Jahre. Patienten über 65 Jahren zeigten ein insgesamt ungünstigeres Überleben mit einem signifikanten Unterschied des Überlebens in Abhängigkeit des zytogenetischen Risikos ($p < 0,001$). Ihr medianes Überleben bei günstigem zytogenetischen Risiko betrug 18 Monate und das Zwei-Jahres-Überleben 43,4%. Die Gruppe der über 65-Jährigen mit intermediärem zytogenetischen Risiko hatte ein medianes Überleben von 9,6

Monaten und 27,1% überlebten die ersten zwei Jahre. Bei den Patienten über 65 Jahren mit ungünstigem zytogenetischen Risiko betrug die mediane Überlebenszeit 5,6 Monate und bei Patienten, deren zytogenetische Risikogruppe nicht ermittelt wurde, lag es bei 1,2 Monaten. Nur 9,7% von ihnen überlebten die ersten zwei Jahre. Patienten jünger als 65 zeigten ebenfalls einen signifikanten Unterschied im Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko ($p < 0,001$). Patienten unter 65 Jahren mit günstigem und intermediärem Risikoprofil erreichten das mediane Überleben nicht. Ihr Zwei-Jahres-Überleben betrug 83,6% und 72,1%. Patienten jünger als 65 Jahre mit ungünstiger Zytogenetik lebten im Median 24,5 Monate und wiesen ein Zwei-Jahres-Überleben von 50,9% auf. Bei Patienten unter 65 Jahren und unbekannter Zytogenetik ergab sich ein medianes Überleben von 29,6 Monaten. Ihr Zwei-Jahres-Überleben betrug 50,9%. Die paarweisen Vergleiche erbrachten signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den Risikogruppen „günstig“ ($p = 0,005$) und „intermediär“ sowie zwischen „intermediär“ und „ungünstig“ ($p < 0,001$).

Der direkte Vergleich des Überlebens von unter- und über 65-Jährigen innerhalb der gleichen zytogenetischen Risikogruppe erbrachte bei allen paarweisen Vergleichen signifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

Alters- klassen in Jahren	Zyto- genetisches Risiko	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
>65	günstig	37	18,0	43,4	25,7	0,030
	intermediär	169	9,6	27,1	14,4	0,031
	ungünstig	139	5,6	16,2	5,6	<0,001
	unbekannt	71	1,2	9,7	5,2	
<65	günstig	111	n.r.	83,6	78,1	0,005
	intermediär	211	n.r.	72,1	64,2	<0,001
	ungünstig	144	24,5	50,7	44,7	0,176
	unbekannt	32	29,6	50,9	37,3	

Tabelle 36: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risikoprofil nach European LeukemiaNET ELN (Döhner et al., 2017), (N = 914).

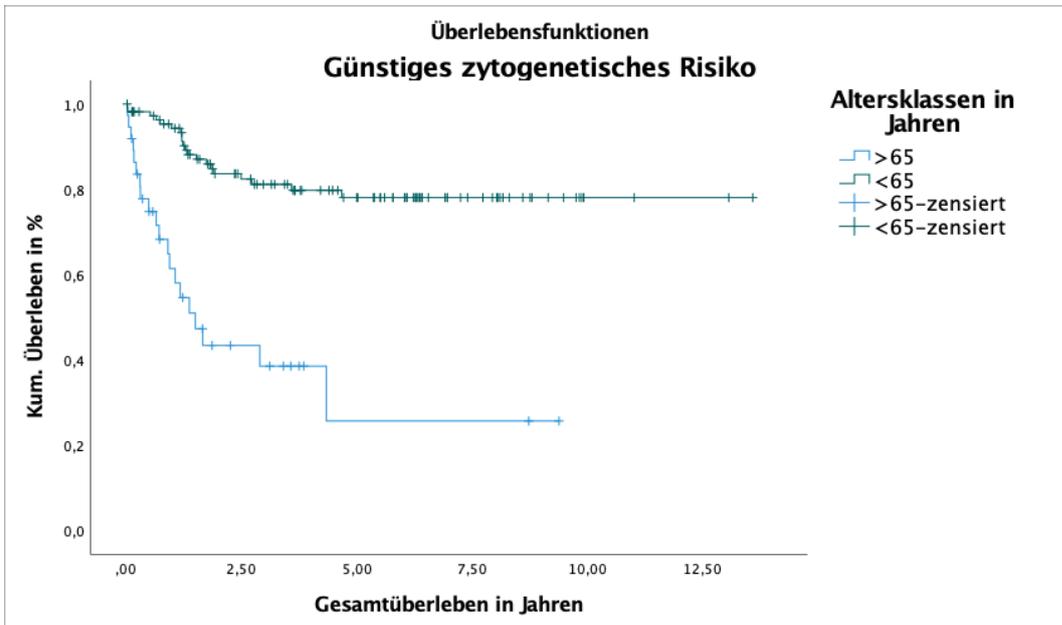


Abb. 13: Überleben in der Gruppe mit günstigem zytogenetischen Risiko in Abhängigkeit von Altersklassen (N=148).

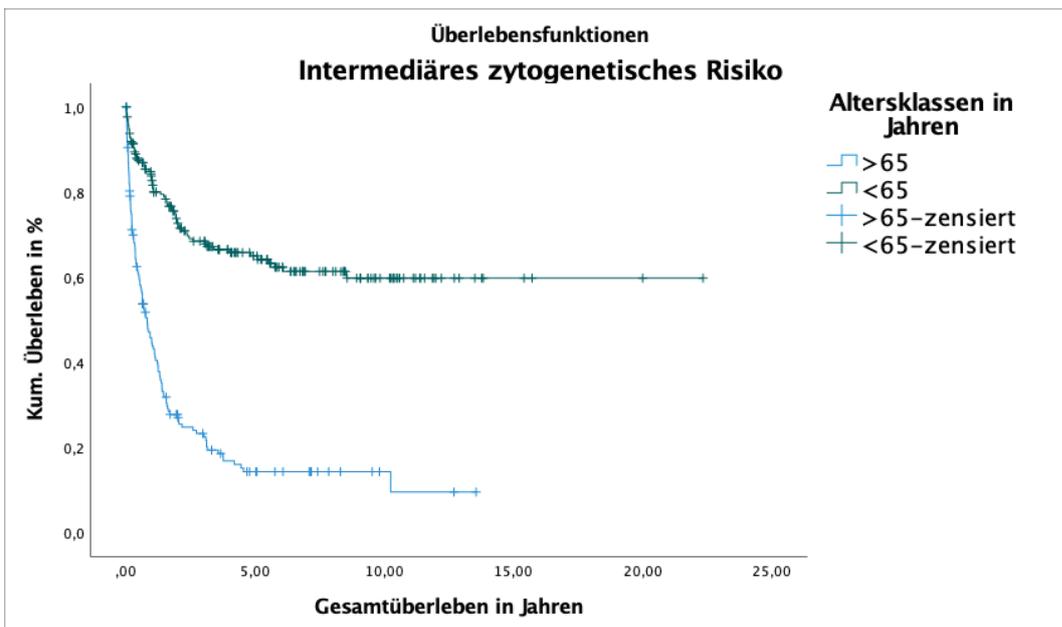


Abb. 14: Überleben in der Gruppe mit intermediärem zytogenetischen Risiko in Abhängigkeit von Altersklassen (N=380).

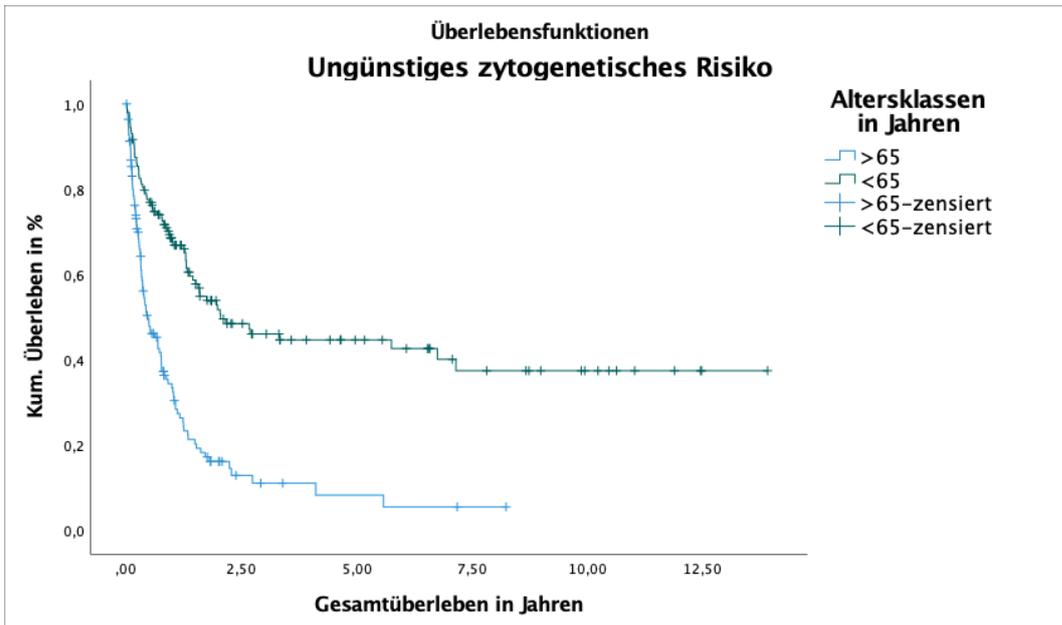


Abb. 15: Überleben in der Gruppe mit ungünstigem zytogenetischen Risiko in Abhängigkeit von Altersklassen (N=283).

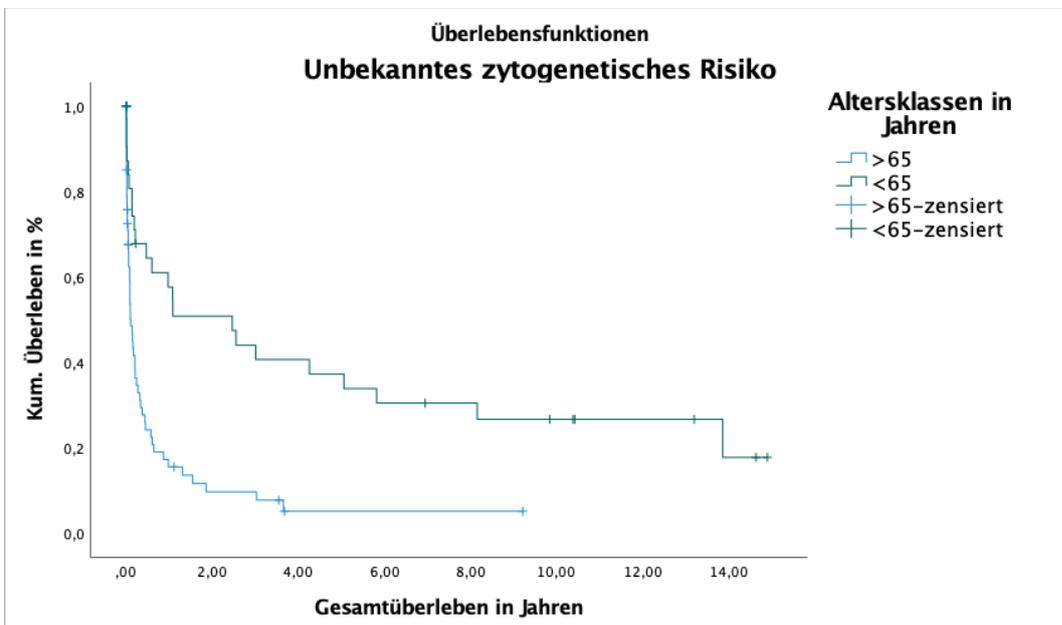


Abb. 16: Überleben in der Gruppe mit unbekanntem zytogenetischen Risiko in Abhängigkeit von Altersklassen (N=103).

3.2.5 Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Behandlungsintensität auf das Überleben ($p < 0,001$) im Gesamtvergleich (siehe Tab. 37). Patienten ohne Therapie lebten im Median 0,5 Monate. Bei

best supportive care verlängerte sich das Überleben auf 1,3 Monate im Median. Dieser Unterschied im Überleben zeigte sich als nicht signifikant. Kein Patient ohne Therapie überlebte die ersten zwei Jahre. Patienten mit Induktions- und Konsolidierungstherapie lebten im Median 166,4 Monate und ihre Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug 61,7%. Nach Erhalt einer Stammzelltransplantation wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Diese Form der Therapie hatte das beste Zwei-Jahres-Gesamtüberleben mit 75,6% und ein Fünf-Jahres-Überleben von 66,2%. Die Unterschiede im Überleben zwischen den Therapieformen erwiesen sich (bis auf die zuvor erwähnte Ausnahme) als signifikant.

Therapieintensität	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte benachbarter Gruppen
Keine Therapie	27	,460	0,0	0,0	0,138
BSC	113	1,281	0,0	0,0	<0,001
HMS	169	7,786	15,1	1,2	<0,001
Induktion, Konsolidierung	302	166,407	61,7	53,9	0,004
Stammzelltransplantation	265	n.r.	75,6	66,2	

Tabelle 37: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität, N=876.

3.2.5.1 Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren

Abbildung 17 und 18 konkretisieren das Überleben von Patienten jünger und älter als 65 Jahren bezogen auf die erhaltene Therapieintensität. Patienten jünger als 65 Jahre, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten älter als 65 Jahre und Transplantation lebten im Median 36 Monate. Ebenso lag die mediane Überlebenszeit bei erhaltener Induktions- und Konsolidierungstherapie bei den Patienten unter 65 Jahren (166,4 Monate) über dem medianen Überleben von Patienten über 65 Jahren (18,6 Monate). Der Gesamtvergleich ergab einen signifikanten Unterschied des Überlebens abhängig von Therapieintensität und Alter ($p < 0,001$).

Innerhalb des Patientenkollektives der über 65-Jährigen konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit Induktion- und Konsolidierungstherapie und Stammzelltransplantation festgestellt werden. Die anderen Therapieintensitäten unterschieden sich signifikant. Bei Patienten unter 65 Jahren lagen signifikante Überlebensunterschiede sowohl zwischen den Therapieintensitäten *best supportive care* und Hypomethylierenden Substanzen ($p<0,001$) und zwischen Hypomethylierenden Substanzen und Induktions- und Konsolidierungstherapie ($p<0,001$). Patienten mit erhaltener Induktionstherapie unterschieden sich nicht signifikant von der Kohorte, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielt (siehe Tab. 38).

Altersklassen in Jahren	Therapieintensität	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
>65	keine Therapie	20	0,36	0,0	0,0	0,03
	BSC	93	1,48	3,5	0,0	<0,001
	HMS	150	6,46	11,9	0,0	<0,001
	Induktion, Konsolidierung	88	18,56	43,6	31,2	0,064
	Stammzelltransplantation	34	36,30	64,5	42,6	
<65	keine Therapie	7	1,08	0,0	0,0	0,209
	BSC	20	0,23	0,0	0,0	<0,001
	HMS	19	10,12	23,9	8,0%	<0,001
	Induktion, Konsolidierung	214	166,41	68,7	62,9	0,221
	Stammzelltransplantation	231	n.r.	76,1	67,6	

Tabelle 38: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität in den Altersklassen </> 65 Jahre (N = 876).

n.r.= not reached

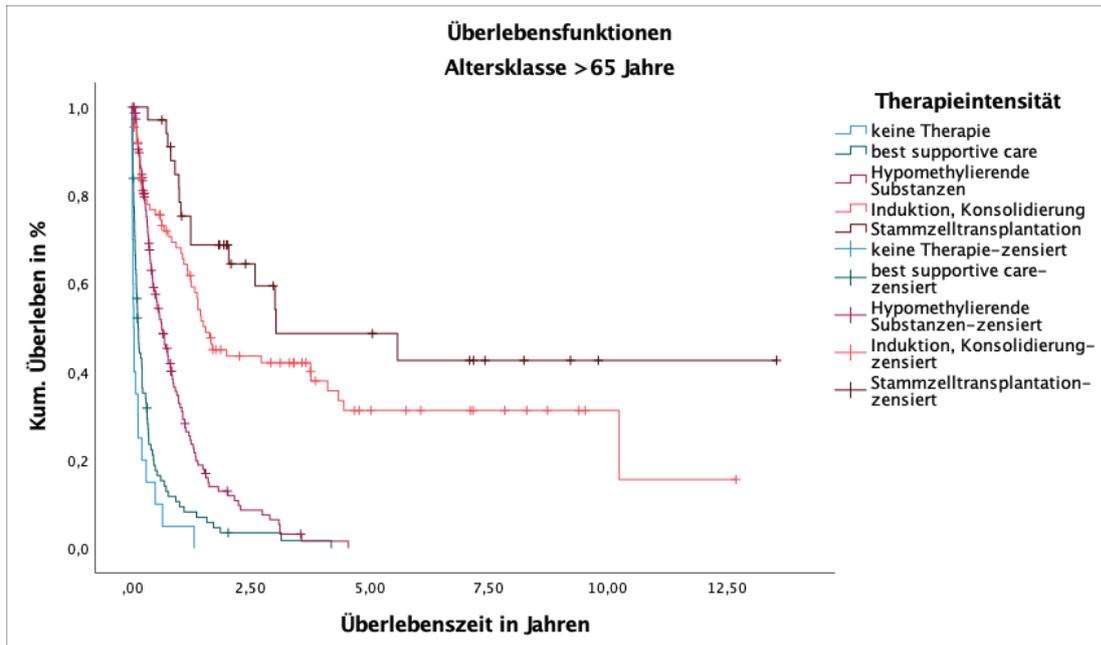


Abb. 17: Überleben der Patienten > 65 Jahre in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität (N = 385, $p < 0,001$).

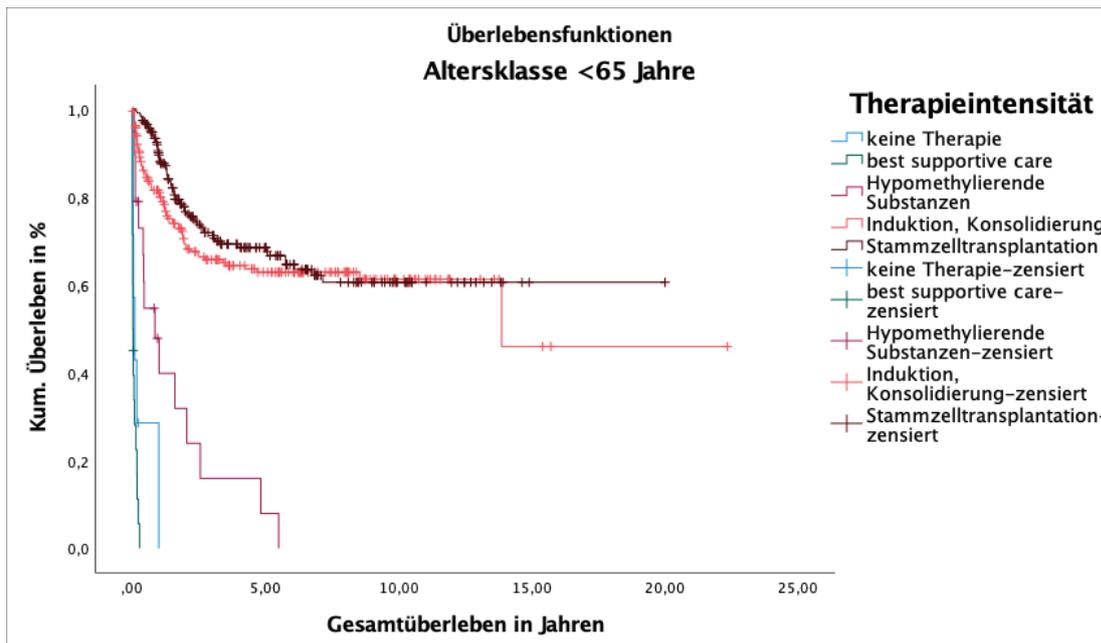


Abb. 18: Überleben der Patienten < 65 Jahre in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität (N = 491, $p < 0,001$).

Vergleiche innerhalb der gleichen Therapieintensitäten ergaben signifikante Unterschiede bei *best supportive care* ($p < 0,001$) und Induktion- und Konsolidierungstherapie ($p < 0,001$) zwischen unter- und über 65-Jährigen (siehe Abb. 19). Nach erhaltener allogener

Stammzelltransplantation war der Unterschied im Überleben zwischen den zwei Altersklassen knapp nicht signifikant ($p=0,057$, siehe Abb. 20).

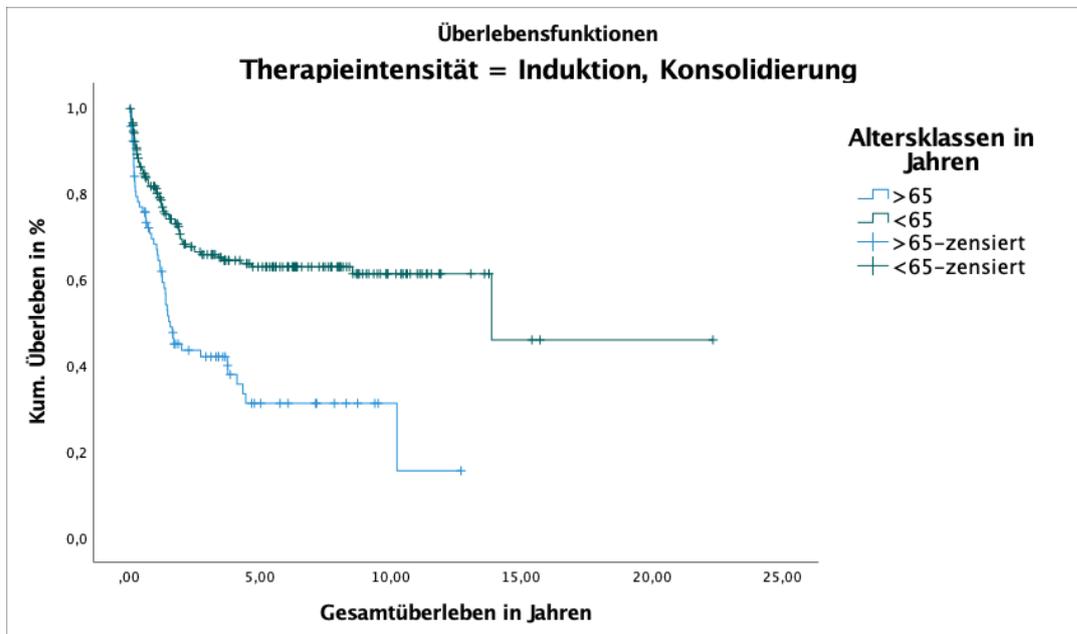


Abb. 19: Überleben bei Patienten mit Induktions- und Konsolidierungstherapie in Abhängigkeit von Altersklassen (N=302).

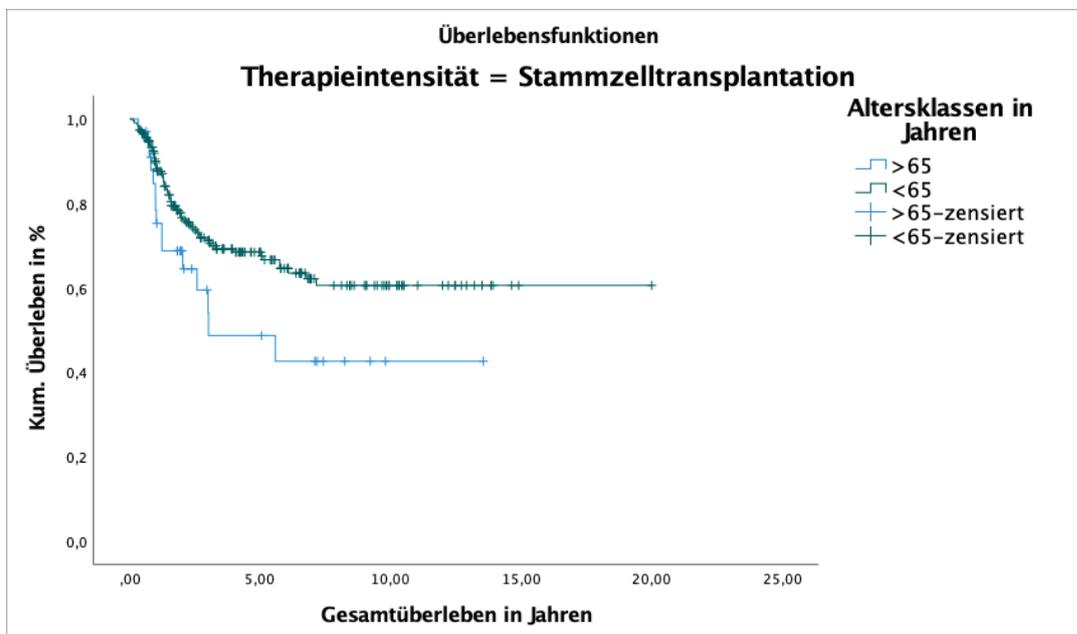


Abb. 20: Überleben bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von Altersklassen (N=265).

3.2.5.2 Überleben in Abhängigkeit von Therapieintensität und zytogenetischer Risikogruppe

Im Folgenden sind die Effekte auf die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Therapieintensität auf die zytogenetischen Risikogruppen dargestellt (siehe Tab. 39). In Abbildung 21 ist dargestellt, wie sich das Überleben bei Patienten mit günstiger Zytogenetik je nach erhaltener Therapie ändert. Mit Induktions- und Konsolidierungstherapie und Stammzelltherapie wurde ein signifikant besseres Überleben erreicht als mit niedrigen Therapieintensitäten ($p < 0,001$). Die beiden intensiven Therapieintensitäten unterschieden sich im Überleben nicht signifikant voneinander. In beiden Fällen wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Das Zwei-Jahres-Überleben lag zwischen 80,3 und 88,2%. Bei Patienten, die Hypomethylierende Substanzen erhielten, erreichten 18,9% die ersten zwei Jahre und die mediane Überlebenszeit betrug 7,8 Monate.

Wie in Abb. 22 ersichtlich, wurde auch bei Patienten mit intermediärem Zytogenetischen Risiko ein signifikant besseres Überleben nach Transplantation oder Induktionstherapie und ggf. Konsolidierungstherapie im Vergleich zu den anderen maximalen Therapieintensitäten ($p < 0,001$) festgestellt. Auch zwischen den beiden intensiven Therapieformen wurde ein signifikanter Überlebensunterschied festgestellt ($p = 0,003$). Patienten mit Stammzelltransplantation erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Patienten mit Induktionstherapie lebten im Median 122,8 Monate. Das Zwei-(Fünf)- Jahres-Überleben lag zwischen 59,7% und 80,2% (52,2% und 69,5%). Patienten, die mit geringerer Therapieintensität behandelt wurden, zeigten ein medianes Überleben zwischen 1,4 und 10,1 Monaten und eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von bis zu 4,2%.

In der Gruppe der AML mit ungünstigem zytogenetischen Risiko erzielte eine Therapie mit Stammzelltransplantation mit einer medianen Überlebenszeit von 81,0 Monaten ein signifikant besseres Überleben als alle anderen Therapieintensitäten ($p < 0,001$, siehe Abb. 23). Die Zwei-Jahres-Überlebensrate betrug nach Stammzelltransplantation 69,2%. Patienten, die eine Induktionstherapie erhielten, lebten im Median 9,1 Monate und zeigten ein Zwei-Jahres-Überleben von weniger als der Hälfte im Vergleich zur Stammzelltransplantation (33,0%). Patienten mit einem unbekanntem zytogenetischen Risiko zeigten bei allen Therapieintensitäten außer der Stammzelltransplantation ein medianes Überleben von unter 6 Monaten (siehe Abb. 24).

Zyto- genetische Risiko- gruppe	Therapie- intensität	Pat- ienten- anzahl	Medianes Über- leben Monate	2-Jahres- Überlebe n %	5-Jahres- Überlebe n %	p-Wert Vergleich benach- barter Gruppen
günstig	keine Therapie	1	3,548	0,0	0,0	0,646
	BSC	5	,329	0,0	0,0	0,015
	HMS	11	7,786	18,9	0,0	<0,001
	Induktion, Konsolidierung	112	n.r.	80,3	72,4	0,282
	Stammzell- transplantation	18	n.r.	88,2	88,2	
	Gesamt	147	n.r.			
intermediär	keine Therapie	9	,460	0,0	0,0	0,081
	BSC	49	1,413	4,2	0,0	<0,001
	HMS	61	10,152	23,3	2,6	<0,001
	Induktion, Konsolidierung	129	122,842	59,7	52,2	0,003
	Stammzell- transplantation	126	n.r.	80,2	69,5	
	Gesamt	374	29,207			
ungünstig	keine Therapie	4	1,446	0,0	0,0	0,767
	BSC	36	1,774	3,5	3,5	<0,001
	HMS	86	5,060	6,9	0,0	0,004
	Induktion, Konsolidierung	45	9,133	33,0	28,3	<0,001
	Stammzell- transplantation	109	81,018	69,2	58,0	
	Gesamt	280	12,780			
unbekannt	keine Therapie	13	,197	0,0	0,0	0,986
	BSC	23	,526	0,0	0,0	0,002
	HMS	11	6,867	27,3	13,6	0,944
	Induktion, Konsolidierung	16	5,585	26,9	13,5	0,001
	Stammzell- transplantation	12	n.r.	83,3	66,7	
	Gesamt	75	2,431			

**Tabelle 39: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko. N = 876).
n.r.= not reached**

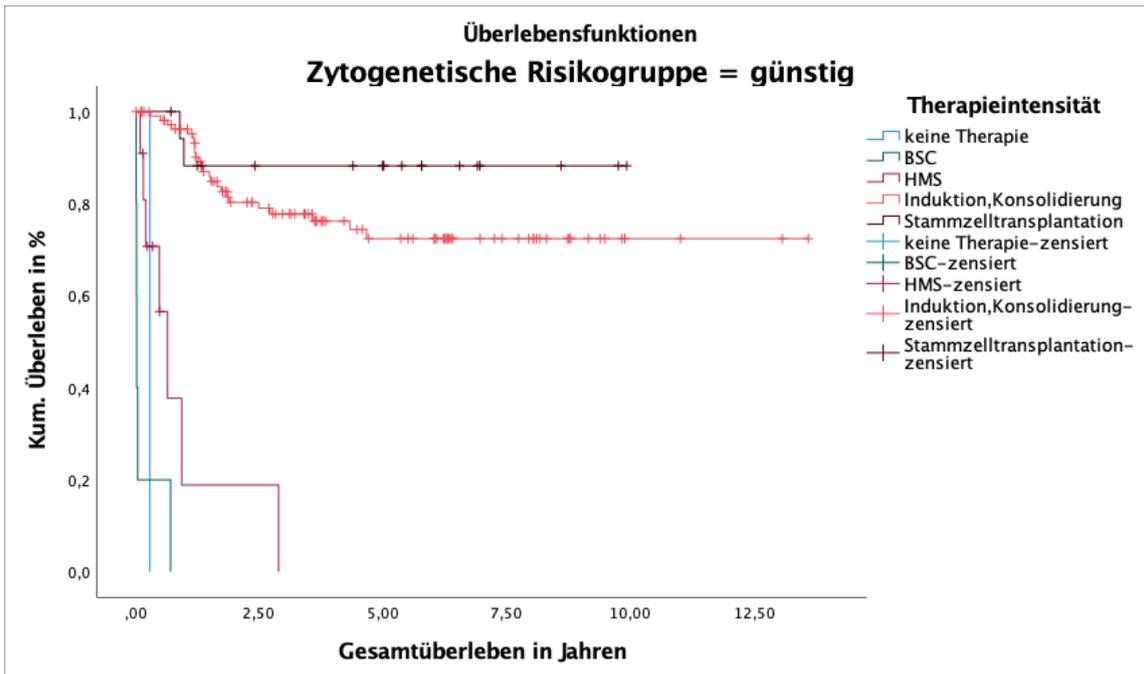


Abb. 21: Überleben bei Patienten mit günstigen genetischen Aberrationen in Abhängigkeit von Therapieintensität, N=147.

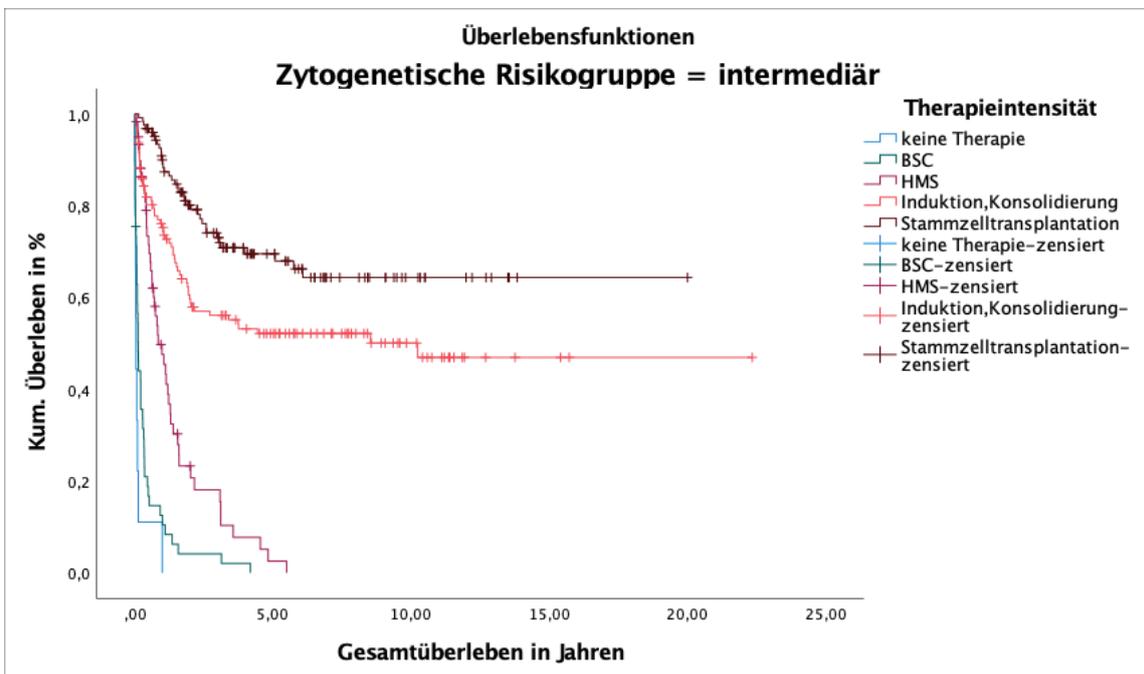


Abb. 22: Überleben bei Patienten mit intermediären genetischen Aberrationen in Abhängigkeit von Therapieintensität, N=374.

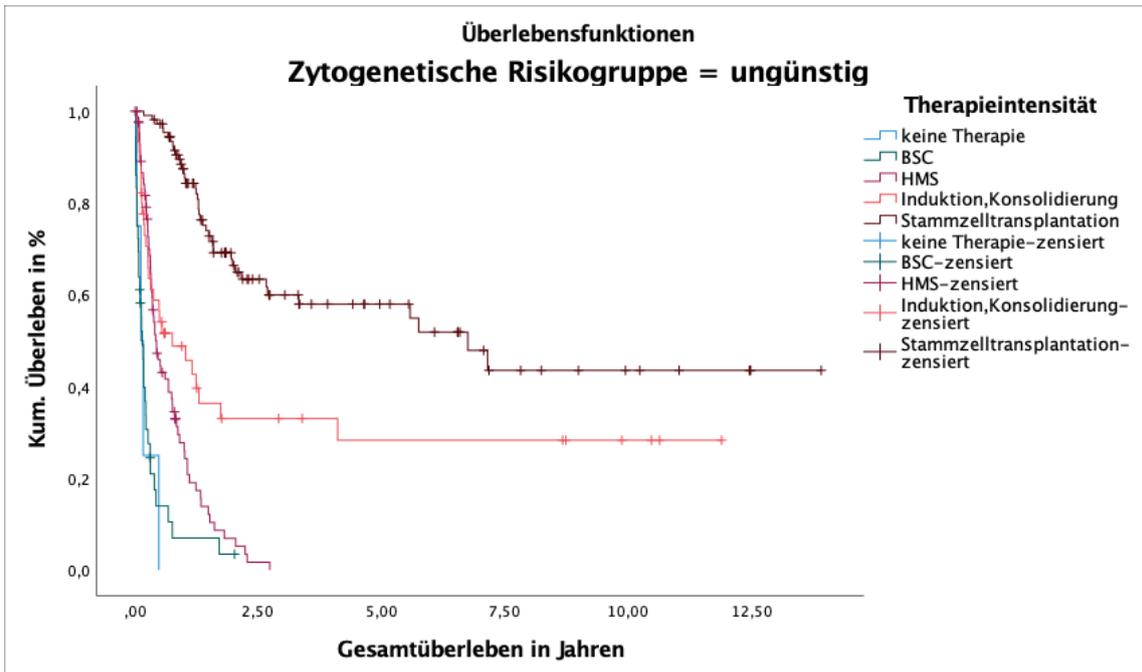


Abb. 23: Überleben bei Patienten mit günstigen genetischen Aberrationen in Abhängigkeit von Therapieintensität, N=280.

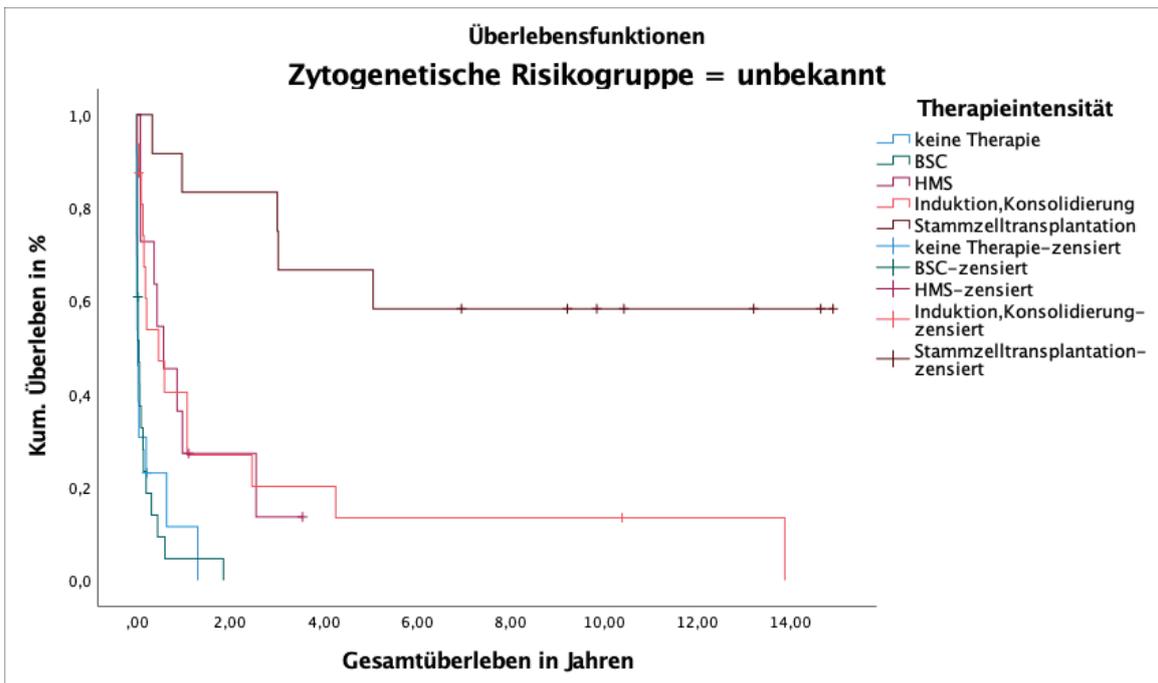


Abb. 24: Überleben bei Patienten mit unbekanntem Risiko der genetischen Aberrationen in Abhängigkeit von Therapieintensität, N=75.

3.2.6 Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Grades in den Altersklassen </> 65 Jahren

Bei den Patienten der Altersgruppe unter 65 Jahren unterschied sich das Überleben signifikant zwischen den verschiedenen ECOG-Graden ($p < 0,001$, siehe Tab. 40). In den Klassen null und eins der unter 65-Jährigen wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Das Zwei-Jahres-Überleben in Klasse null betrug 77,8% und das Fünf-Jahres-Überleben 69,5%. Patienten unter 65 Jahren mit ECOG Grad 2 wiesen ein medianes Überleben von 19,1 Monaten auf. Nach zwei Jahren lebten noch 48,0% von ihnen und nach fünf Jahren noch 36,2%. Zwischen ECOG Grad 0 und 1 konnte bei den unter 65-Jährigen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben festgestellt werden. Zwischen ECOG Grad 1 und 2 ($p < 0,001$) und zwischen ECOG Grad 2 und 3 (0,036) fanden sich signifikante Unterschiede im Überleben. Auch in der Altersklasse der über 65-jährigen Patienten gab es einen signifikanten Unterschied im Überleben bezogen auf die unterschiedlichen ECOG-Grade ($p < 0,001$).

Während Patienten älter als 65 Jahre mit ECOG 0 im Median 18,6 Monate lebten, zeigten Patienten mit ECOG 2 nur noch ein medianes Überleben von 3,9 Monaten und mit ECOG 3 von 2,1 Monaten. In der Altersgruppe der über 65-Jährigen mit ECOG 2 erreichte kein Patient das Fünf-Jahres-Überleben. Analog dazu erreichte kein Patient über 65 Jahren mit ECOG 3 das Zwei-Jahres-Überleben. Der paarweise Vergleich von ECOG-Graden ergab bei den über 65-Jährigen signifikante Unterschiede zwischen ECOG 1 und 2 ($p < 0,001$) und zwischen ECOG 3 und 4 ($p < 0,001$). ECOG 0 und 1 und ECOG 2 und 3 unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Altersklasse n in Jahren	ECOG Status	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
>65	Grad 0	67	18,6	36,2	23,2	0,395
	Grad 1	136	13,3	36,0	20,9	<0,001
	Grad 2	106	3,9	5,7	0,0	0,981
	Grad 3	45	2,1	8,4	0,0	<0,001
	Grad 4	10	0,30	0,0	0,0	
<65	Grad 0	218	n.r.	77,8	69,5	0,182
	Grad 1	181	n.r.	69,0	64,3	<0,001
	Grad 2	42	19,1	48,0	36,2	0,036
	Grad 3	14	1,0	22,2	22,2	0,128
	Grad 4	8	0,3	0,0	0,0	

Tabelle 40: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von ECOG-Score in den Altersklassen </> 65 Jahre (N=827); n.r.= not reached.

Innerhalb des gleichen ECOG-Grades zeigten sich signifikante Unterschiede bezogen auf das Überleben (siehe Tab. 40 und Abb. 25 bis 29) bei unter- und über 65-jährigen Patienten in ECOG-Grad 0 ($p < 0,001$), 1 ($p < 0,001$) und 2 ($p < 0,001$).

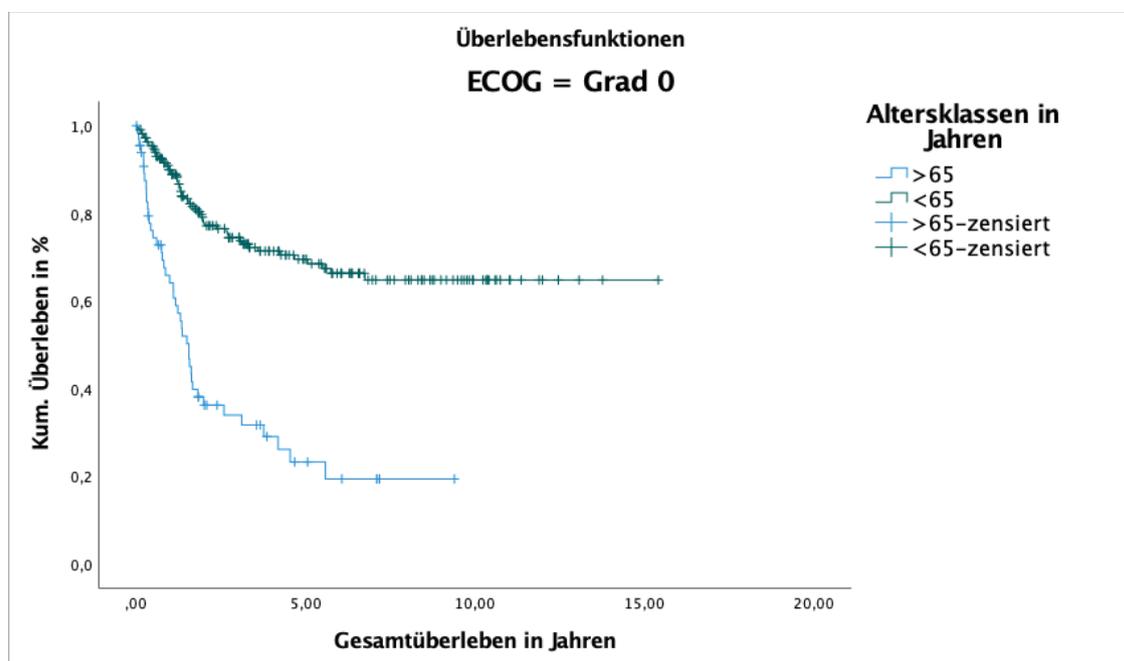


Abb. 25: Überleben bei Patienten mit ECOG 0 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=285).

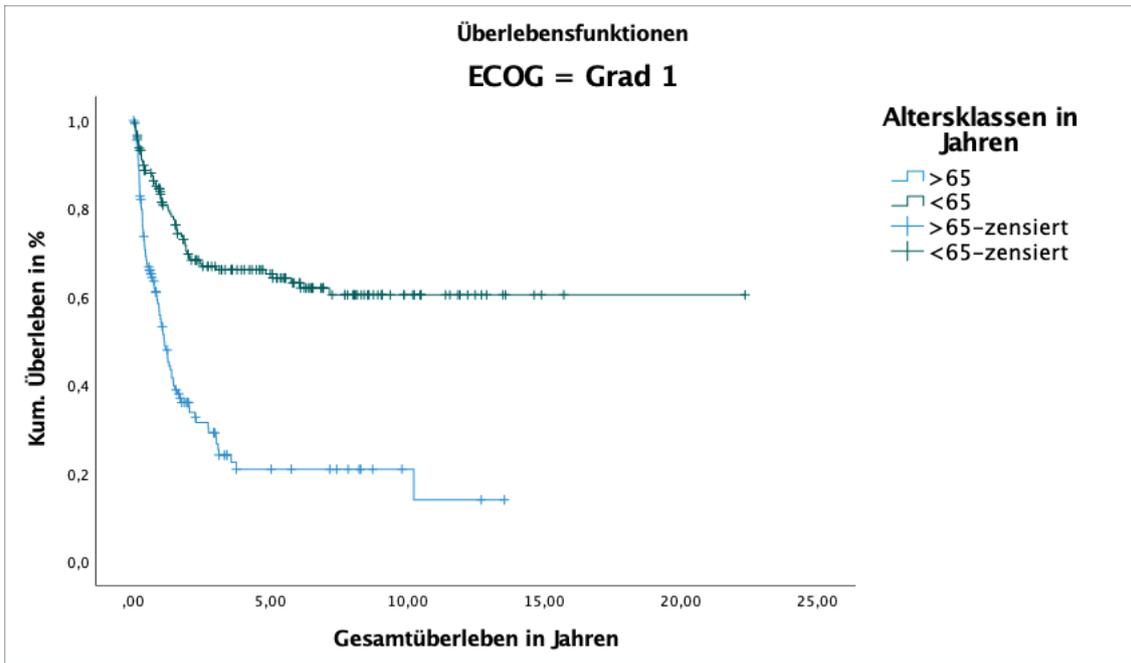


Abb. 26: Überleben bei Patienten mit ECOG 1 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=317).

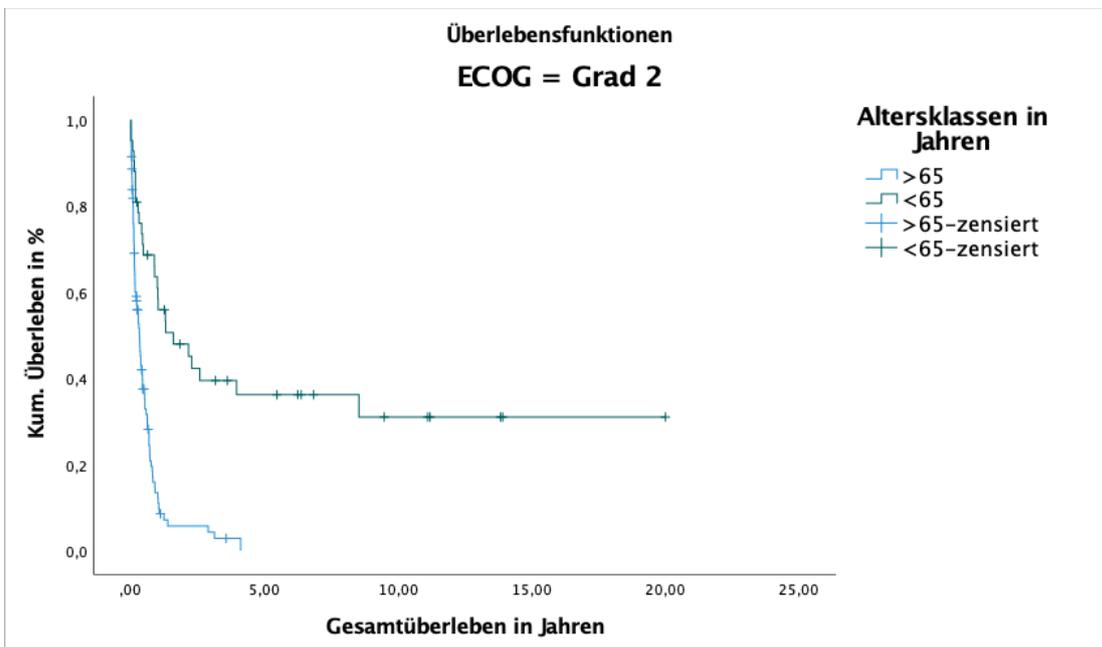


Abb. 27: Überleben bei Patienten mit ECOG 2 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=148).

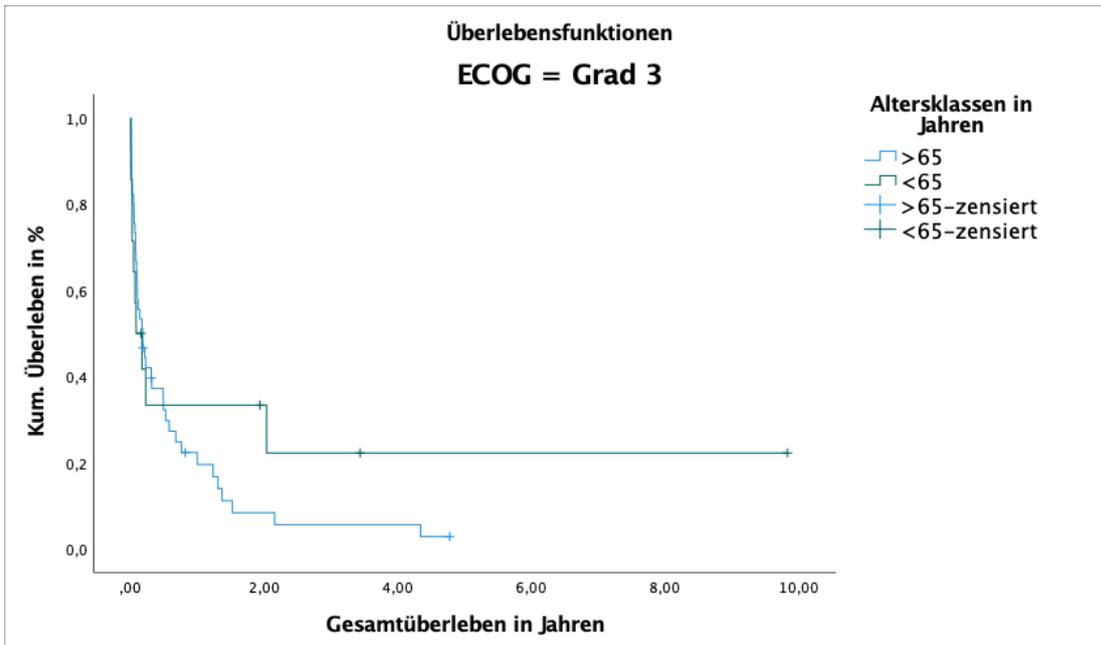


Abb. 29: Überleben bei Patienten mit ECOG 3 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=59).

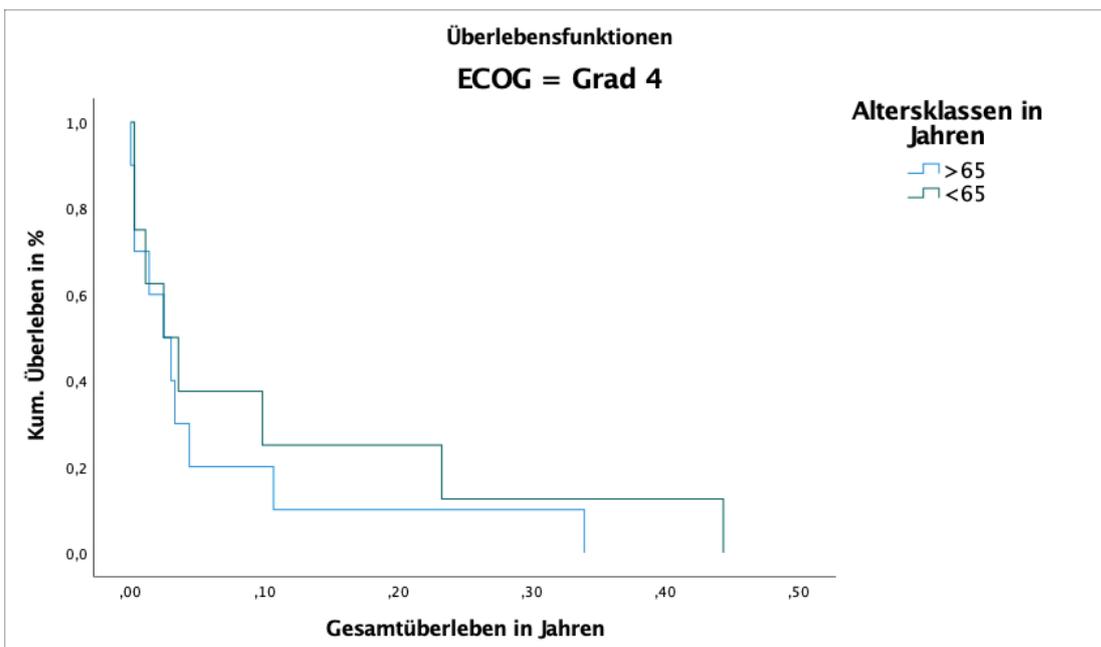


Abb. 28: Überleben bei Patienten mit ECOG 4 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=18).

3.2.7 Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Grades und zytogenetischer Risikogruppe

Abbildungen 30 bis 33 und Tabelle 41 stellen das Überleben in den verschiedenen zytogenetischen Risikogruppen abhängig vom ECOG-Grad dar. Patienten mit günstigem zytogenetischem Risikoprofil und ECOG zwischen null und drei erreichen das mediane Überleben nicht. Das gilt auch für Patienten mit intermediärem zytogenetischen Risiko und ECOG = 0. Patienten mit ungünstiger Zytogenetik und ECOG = 0 lebten im Median 81,0 Monate, während es bei Patienten mit unbekanntem zytogenetischen Risiko und ECOG = 0 10,3 Monate waren. Patienten der Gruppe mit günstigem zytogenetischen Risiko und ECOG = 3 lebten im Median 16,4 Monate, Patienten des gleichen ECOG Grades mit intermediärem Risiko im Median 5,8 Monate, Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risiko und ECOG = 3 im Median 2,1 Monate und Patienten mit unbekannter Zytogenetik im Median 0,1 Monat. Nach zwei Jahren lebten noch 77,8% der Patienten mit günstigem zytogenetischen Risiko und ECOG = 0 und nach fünf Jahren noch 70,6%. Von den Patienten der gleichen zytogenetischen Risikogruppe, jedoch mit ECOG = 4 erreichte keiner das Zwei-Jahres-Überleben. Bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik und ausgezeichnetem Allgemeinzustand (ECOG = 0) erreichten 63,5% das Zwei-Jahres-Überleben und 56,0% das Fünf-Jahres-Überleben. Von Patienten, die ebenso eine ungünstige Zytogenetik aufwiesen und zusätzlich ECOG = 3 waren, überlebten 7,3% die ersten zwei Jahre und keiner von ihnen die ersten fünf Jahre.

Der Vergleich des Überlebens innerhalb der Klassen des zytogenetischen Risikos zwischen benachbarten ECOG-Scores erbrachte signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit ECOG = 0 und ECOG = 1 und zwischen ECOG = 3 und ECOG = 4 bei intermediärem Risiko ($p < 0,001$). Als ebenso signifikant erwiesen sich die Unterschiede im Überleben zwischen Patienten mit ECOG = 0 und ECOG = 1 ($p < 0,001$), zwischen Patienten mit ECOG = 1 und ECOG = 2 ($p < 0,001$) und zwischen Patienten mit ECOG = 2 und ECOG = 3 ($p = 0,003$) bei ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil. Die Gruppe mit unbekanntem zytogenetischen Risiko zeigte einen signifikanten Unterschied im Überleben bei Patienten mit ECOG = 1 und ECOG = 2 ($p = 0,010$). Es wurde zudem festgestellt, dass einen signifikanten Unterschied im Überleben innerhalb des gleichen ECOG-Scores abhängig vom zytogenetischen Risiko gibt. So unterschieden sich Patienten, die als ECOG = 0 klassifiziert wurden und eine günstige Zytogenetik aufwiesen, signifikant von Patienten der gleichen ECOG-Kategorie mit intermediärer Zytogenetik

($p=0,019$). Dies ist auch gültig für Patienten mit ECOG=1 ($p=0,022$) und ECOG=2 ($p=0,008$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezogen auf das Überleben bei Patienten mit ECOG =1 zwischen den intermediären und ungünstigen Risikogruppen ($p<0,001$). Patienten der ECOG-Klassen 2 ($p=0,008$) ,3 ($p=0,013$) und 4 ($p=0,006$) zeigten zudem signifikante Unterschiede im Überleben zwischen ungünstiger Zytogenetik und unbekanntem zytogenetischem Risiko.

Zytogenetische Risikogruppe	ECOG Status	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
günstig	Grad 0	75	n.r.	77,8	70,6	1,0
	Grad 1	49	n.r.	75,4	75,4	0,094
	Grad 2	12	n.r.	62,5	52,1	0,307
	Grad 3	6	16,394	44,4	0,0	0,177
	Grad 4	1	,296	0,0	0,0	
intermediär	Grad 0	117	n.r.	65,7	55,0	0,688
	Grad 1	151	122,842	63,2	53,5	<0,001
	Grad 2	73	3,647	20,5	13,4	0,672
	Grad 3	16	5,815	25,0	16,7	0,008
	Grad 4	4	,033	0,0	0,0	
ungünstig	Grad 0	85	81,018	63,5	56,0	<0,001
	Grad 1	105	13,240	34,5	28,4	<0,001
	Grad 2	50	6,275	10,5	3,5	0,003
	Grad 3	26	2,136	7,3	0,0	0,076
	Grad 4	8	,526	0,0	0,0	
unbekannt	Grad 0	8	10,316	50,0	16,7	0,769
	Grad 1	12	11,696	46,3	18,5	0,010
	Grad 2	13	1,807	0,0	0,0	0,234
	Grad 3	11	,099	0,0	0,0	0,220
	Grad 4	5	,033	0,0	0,0	

Tabelle 41: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit des zytogenetischen Risikos und ECOG-Scores (N=827); n.r.= not reached.

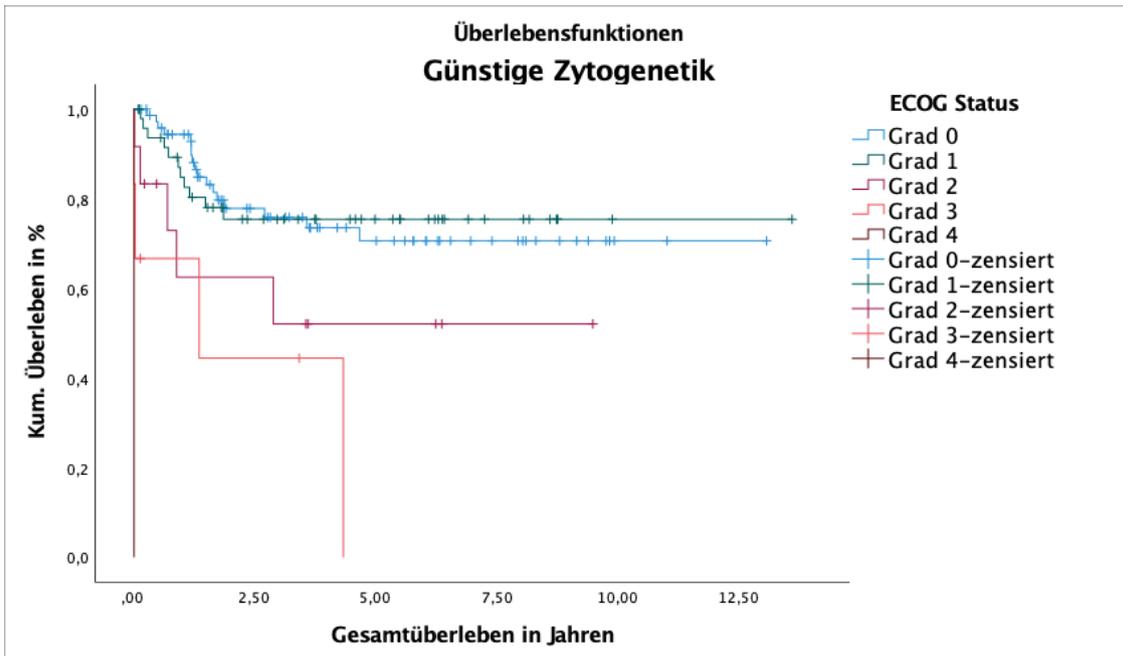


Abb. 30: Überleben bei günstiger Zytogenetik in Abhängigkeit des ECOG-Status, N=143.

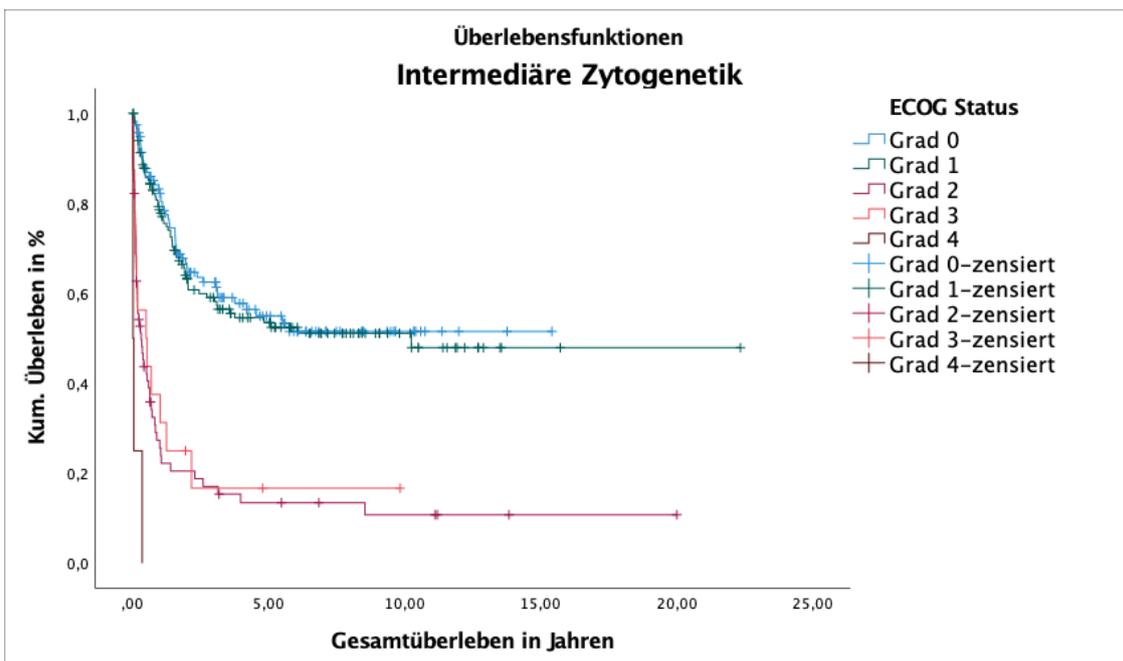


Abb. 31: Überleben bei intermediärer Zytogenetik in Abhängigkeit von ECOG-Status, N=361.

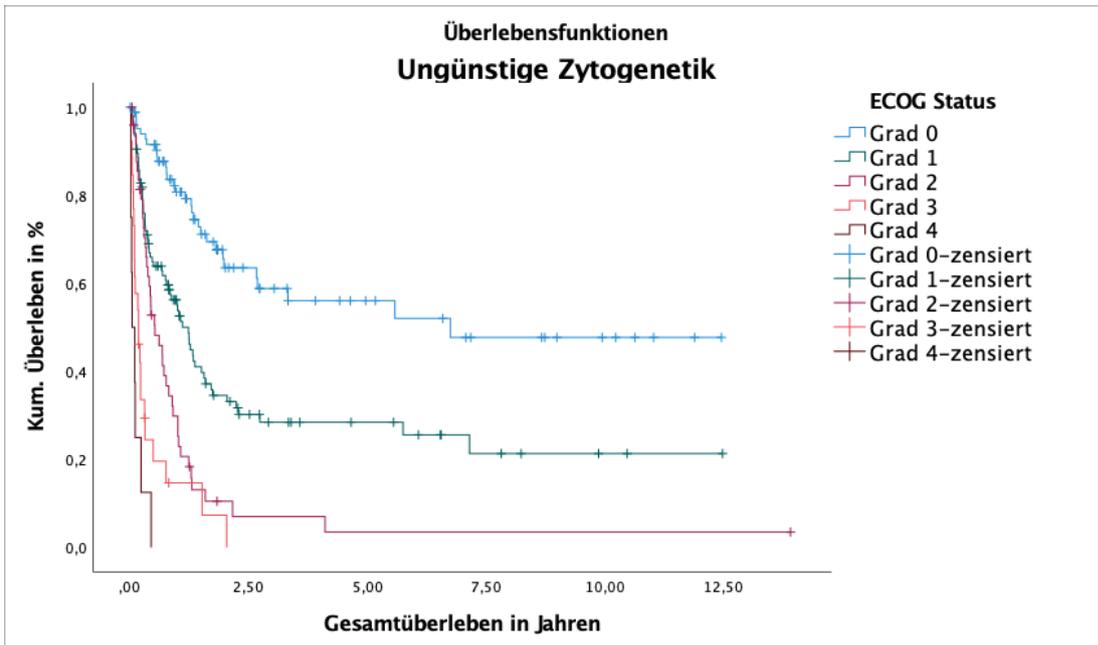


Abb. 32: Überleben bei ungünstiger Zytogenetik in Abhängigkeit des ECOG-Status, N=274.

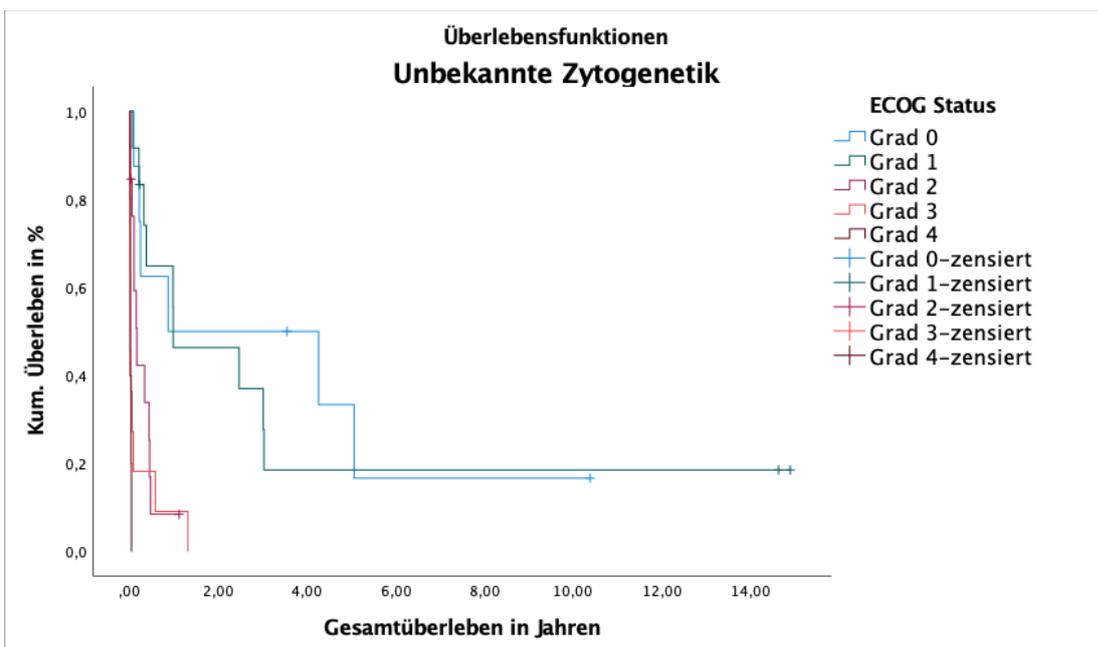


Abb. 33: Überleben bei unbekannter Zytogenetik in Abhängigkeit des ECOG-Status, N=49.

3.2.8 Überleben in Abhängigkeit des Karnofsky Index und der Altersklassen über- und unter 65 Jahre

Abbildungen 34 bis 43 und Tabelle 42 stellen das Überleben in Abhängigkeit des Karnofsky Indexes in den Altersklassen unter- und über 65 Jahren dar. Patienten über 65 Jahren mit einem Karnofsky-Index von 100 oder 90 lebten im Median 15,6 bzw. 18,0 Monate. Im Gegensatz dazu erreichten Patienten jünger als 65 Jahre dieser Kategorien das mediane Überleben nicht. Patienten älter als 65 Jahre mit Karnofsky-Index = 100 wiesen ein Zwei-Jahres-Überleben von 38,7% und ein Fünf-Jahres-Überleben von 33,2% auf. Von den Patienten unter 65 Jahren mit Karnofsky = 100 lebten nach zwei Jahren noch 84,1% und nach fünf Jahren noch 79,0%. Nach zwei Jahren lebte keiner der Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren und Karnofsky Index = 60 mehr. Dies gilt auch für die niedrigeren Karnofsky-Grade für Patienten über 65 Jahren. Bei Patienten unter 65 Jahren mit Karnofsky-Index = 70 erreichte mehr als die Hälfte (52,8%) das Zwei-Jahres-Überleben. Nach fünf Jahren lebten noch 39,6% von ihnen.

Vergleiche innerhalb der Gruppe der über 65-Jährigen erbachten signifikante Unterschiede im Überleben zwischen Patienten mit Karnofsky-Index = 90 und Karnofsky-Index = 80 und zwischen Patienten mit Karnofsky-Index = 50 ($p < 0,001$) und Karnofsky-Index = 40 ($p = 0,011$). In der Gruppe der unter 65-Jährigen wurden signifikante Unterschiede bezogen auf das Überleben zwischen Patienten, die einen Karnofsky-Index von 90 aufwiesen und denen mit einem Karnofsky-Index von 80 ($p < 0,001$) und zwischen Patienten mit Karnofsky-Index = 60 und Karnofsky-Index = 50 ($p = 0,005$) festgestellt.

Der direkte Vergleich des Überlebens innerhalb der einzelnen Karnofsky-Klassen erbrachte signifikante Unterschiede zwischen den unter- und über 65-Jährigen bei Karnofsky-Index 100 ($p < 0,001$), 90 ($p < 0,001$), 80 ($p < 0,001$) und 70 ($p < 0,001$). Patienten mit einem Karnofsky-Index von 60 oder weniger zeigten keine signifikanten Unterschiede mehr in Bezug auf das Überleben.

Altersklassen in Jahren	Karnofsky Index	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
>65	100	35	15,573	38,7	33,2	0,925
	90	108	17,971	41,2	24,6	<0,001
	80	117	5,125	15,5	5,5	0,262
	70	53	3,844	12,3	3,3	0,633
	60	19	1,610	0,0	0,0	0,663
	50	15	2,497	0,0	0,0	0,011
	40	11	,591	0,0	0,0	0,435
	30	3	,394	0,0	0,0	0,786
	20	2	,164	0,0	0,0	0,808
	10	1	,296	0,0	0,0	
<65	100	112	n.r.	84,1	79,0	0,103
	90	218	n.r.	73,9	67,6	<0,001
	80	93	36,074	55,0	45,9	0,670
	70	21	27,335	52,8	39,6	0,633
	60	6	,230	16,7	0,0	0,005
	50	8	,953	16,7	0,0	0,418
	40	2	1,183	0,0	0,0	0,147
	30	1	,427	0,0	0,0	0,918
	20	3	,296	0,0	0,0	

Tabelle 42: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von Karnofsky-Index in den Altersklassen </> 65 Jahre (N=828); n.r.= not reached.

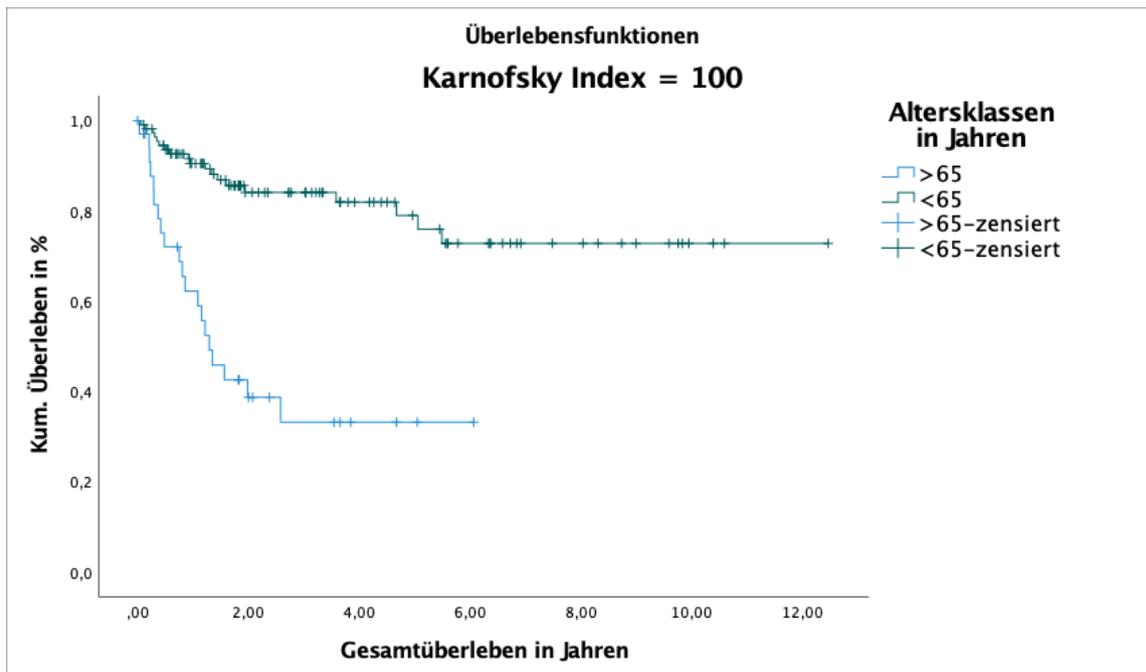


Abb. 34: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 100 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=147).

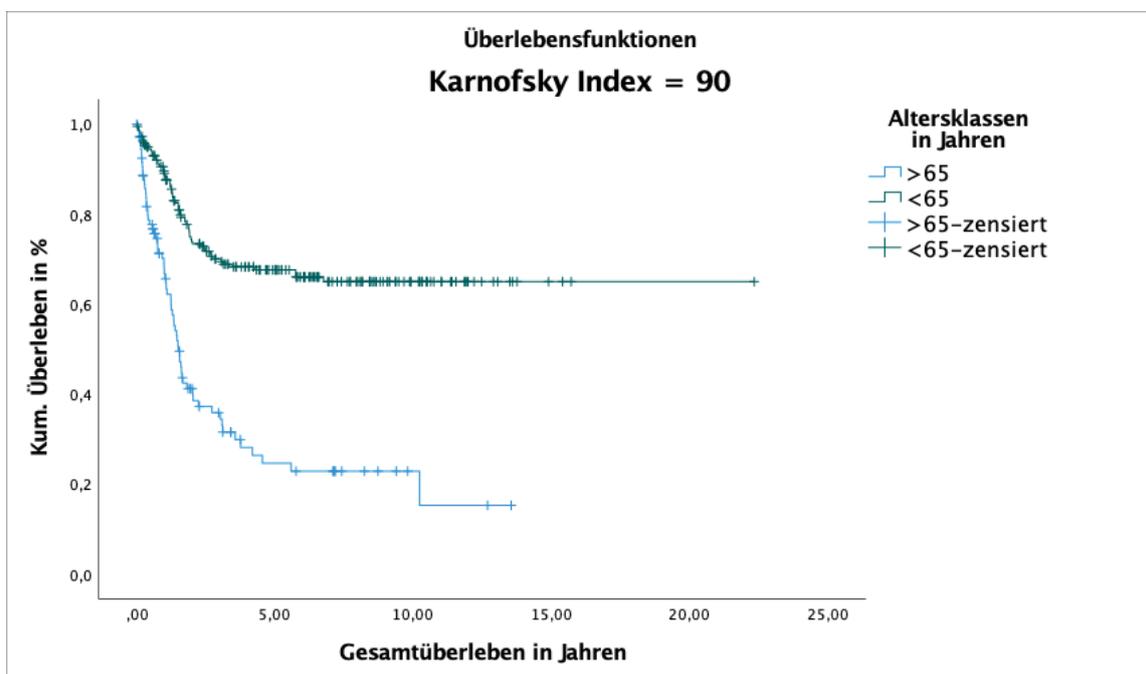


Abb. 35: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 90 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=326).

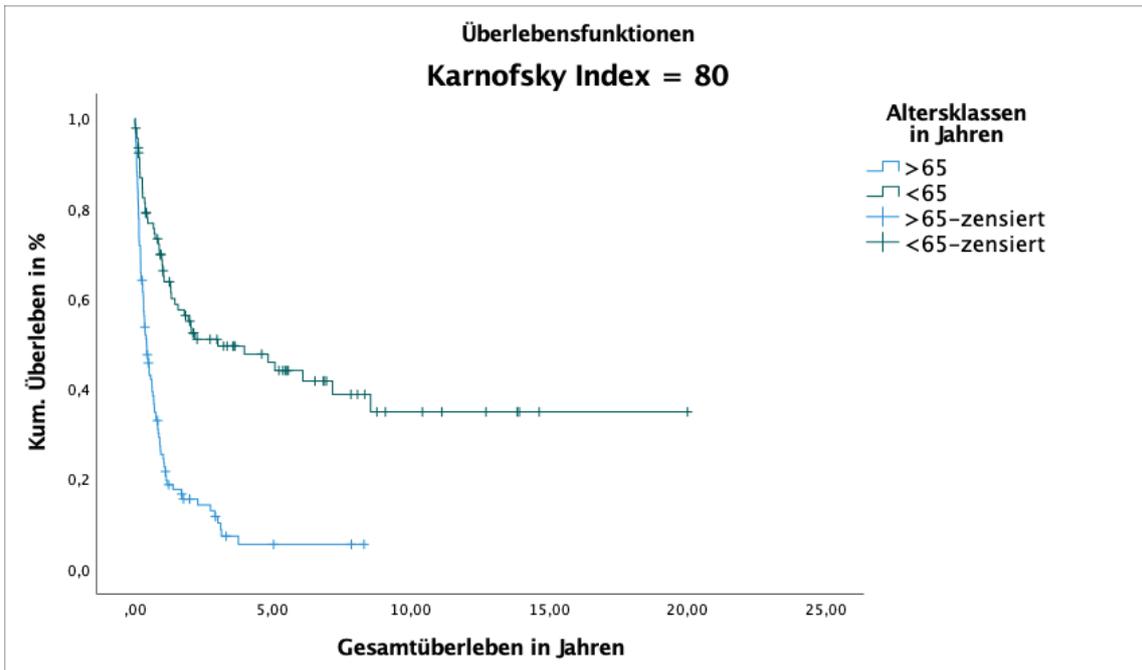


Abb. 36: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 80 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=210).

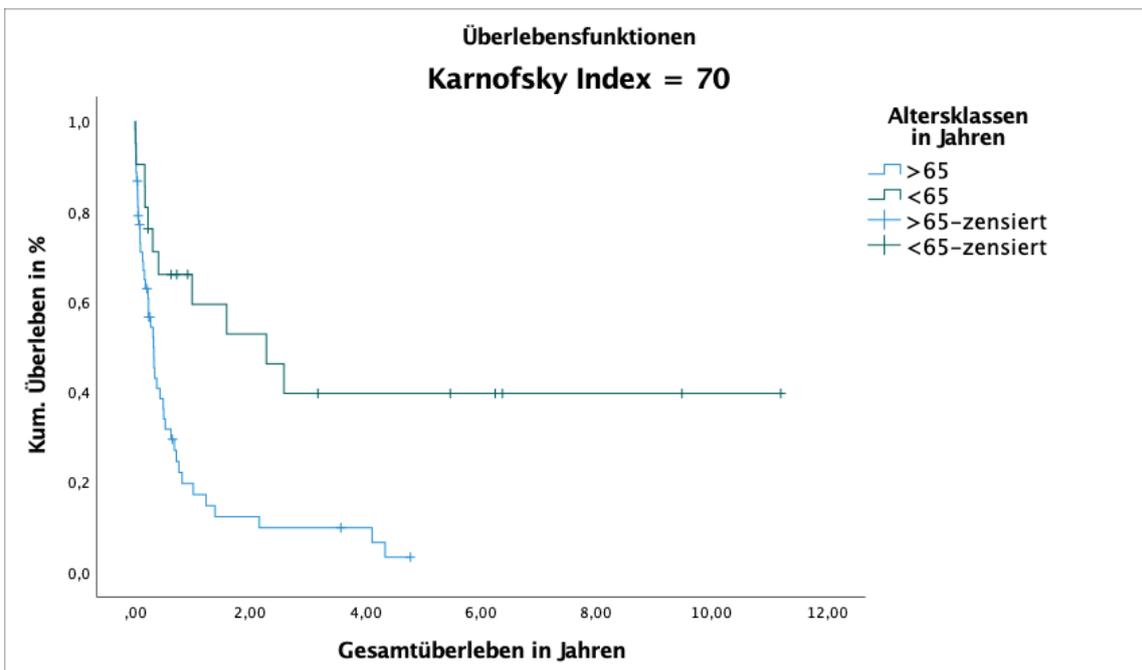


Abb. 37: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 70 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=74).

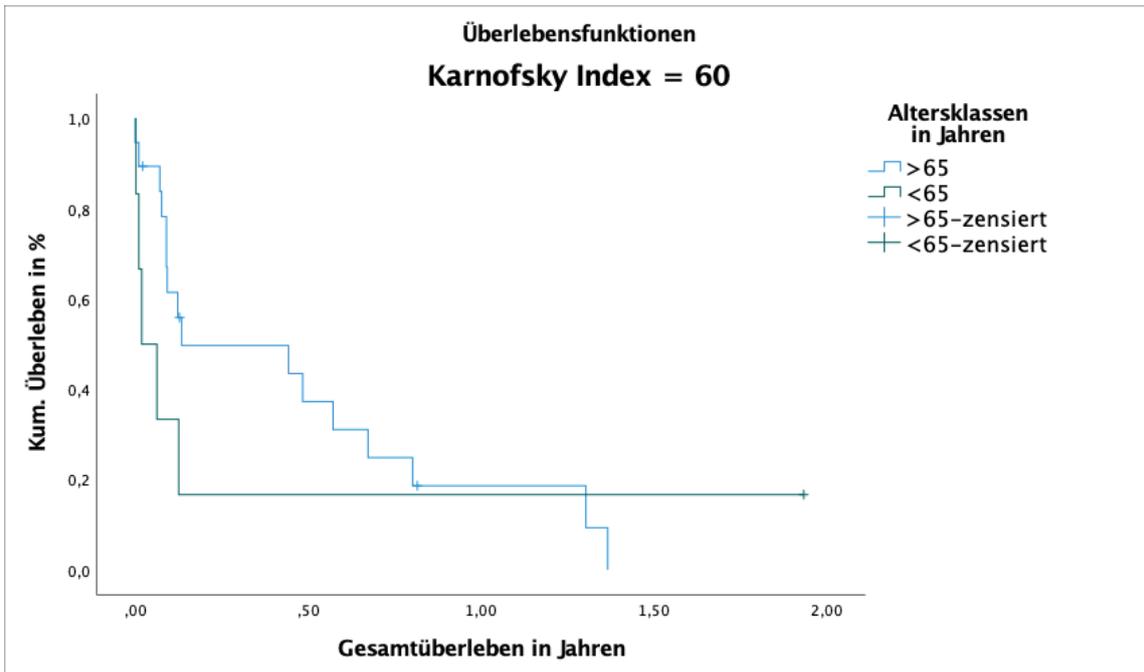


Abb. 38: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 60 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=25).

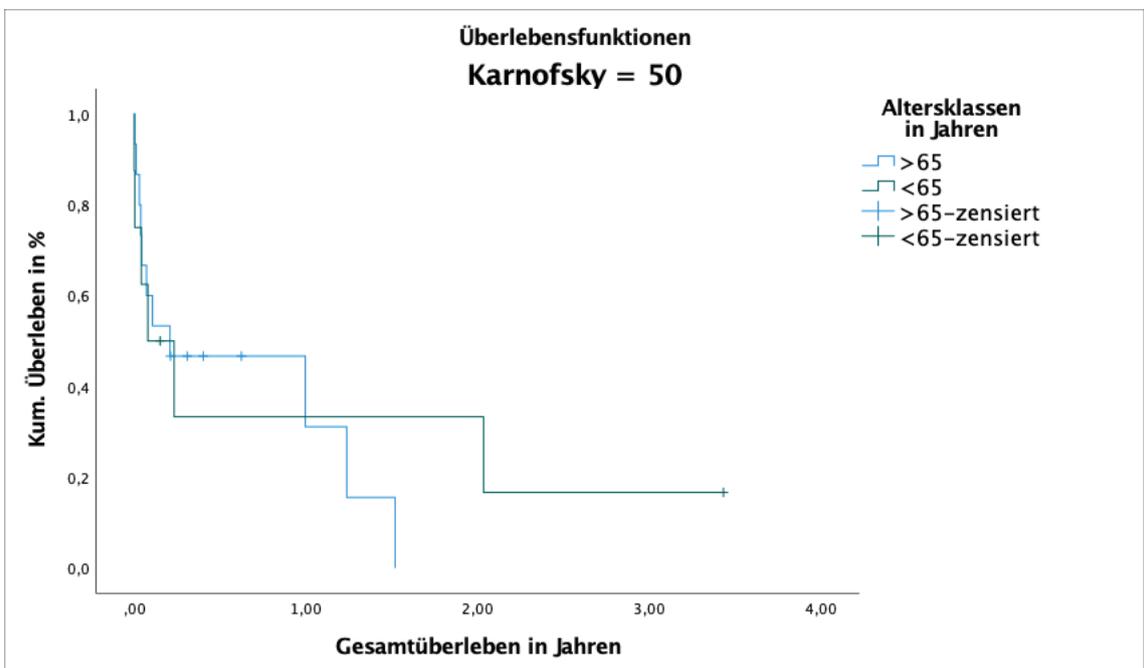


Abb. 39: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 50 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=23).

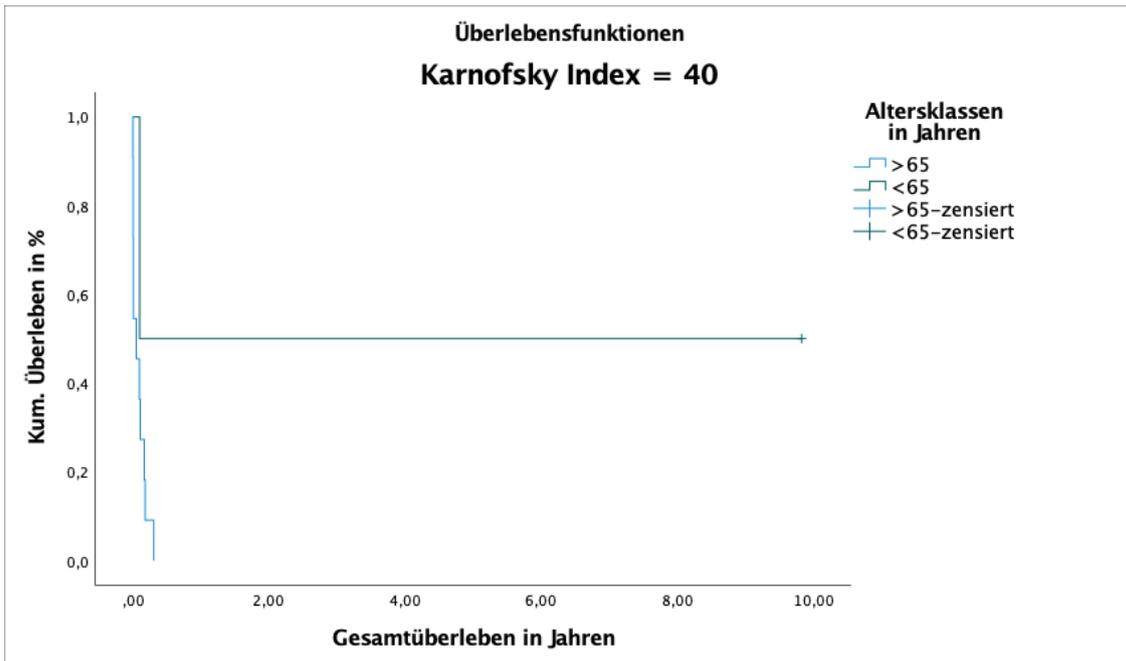


Abb. 40: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 40 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=13).

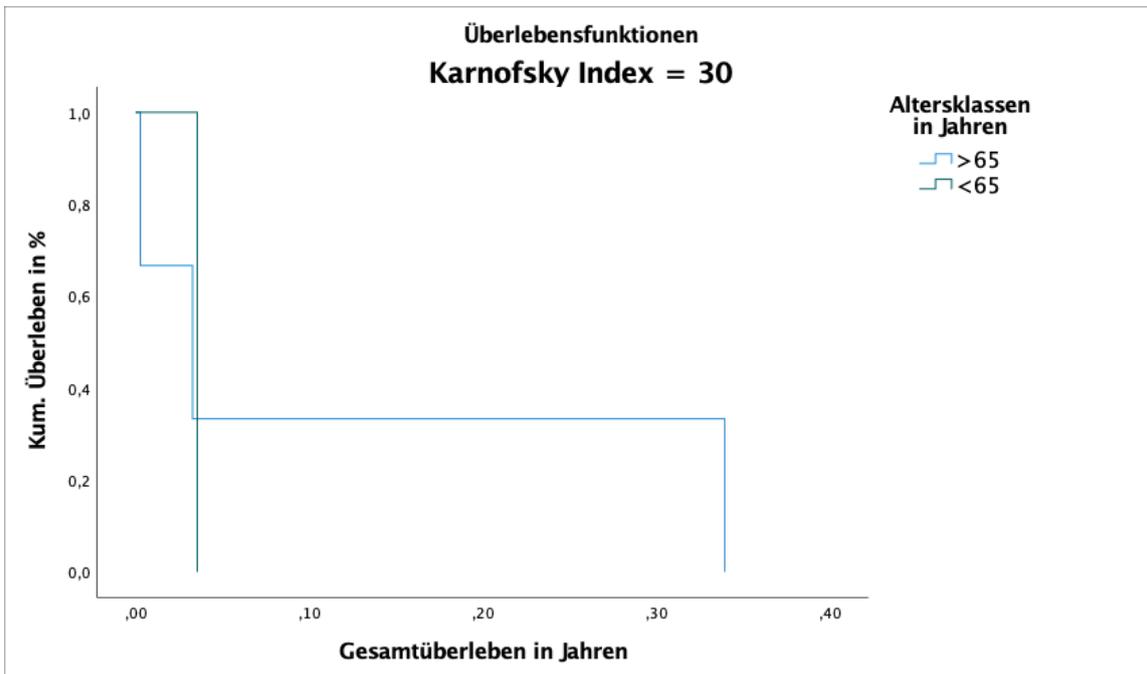


Abb. 41: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 30 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=4).

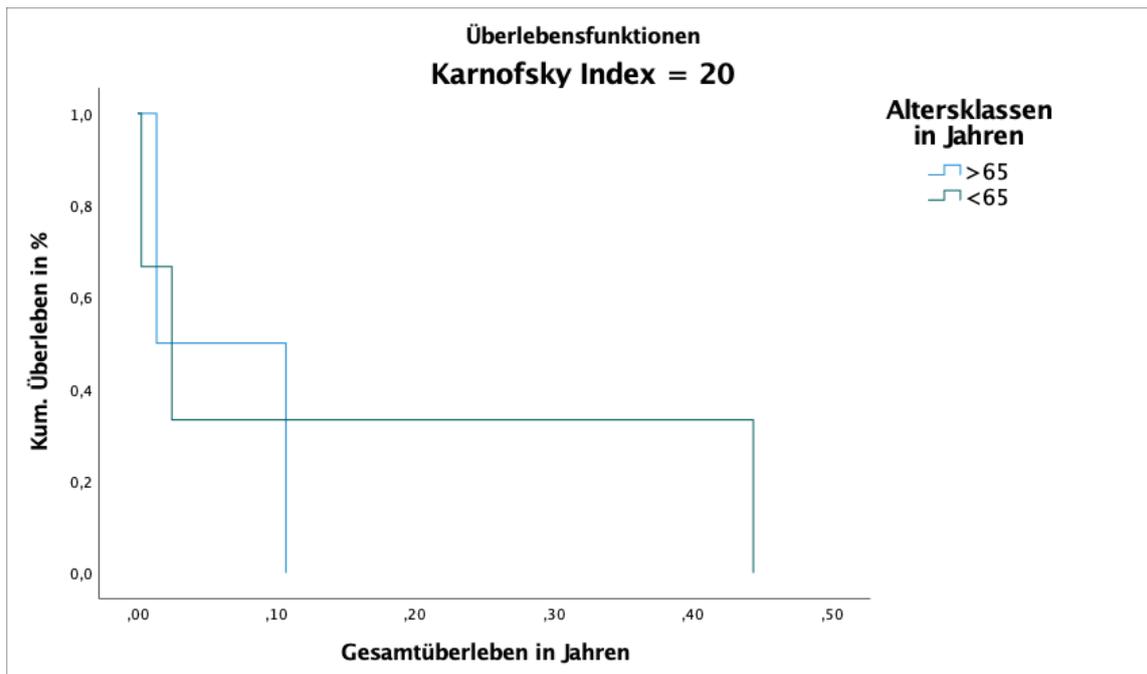


Abb. 42: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 20 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=5).

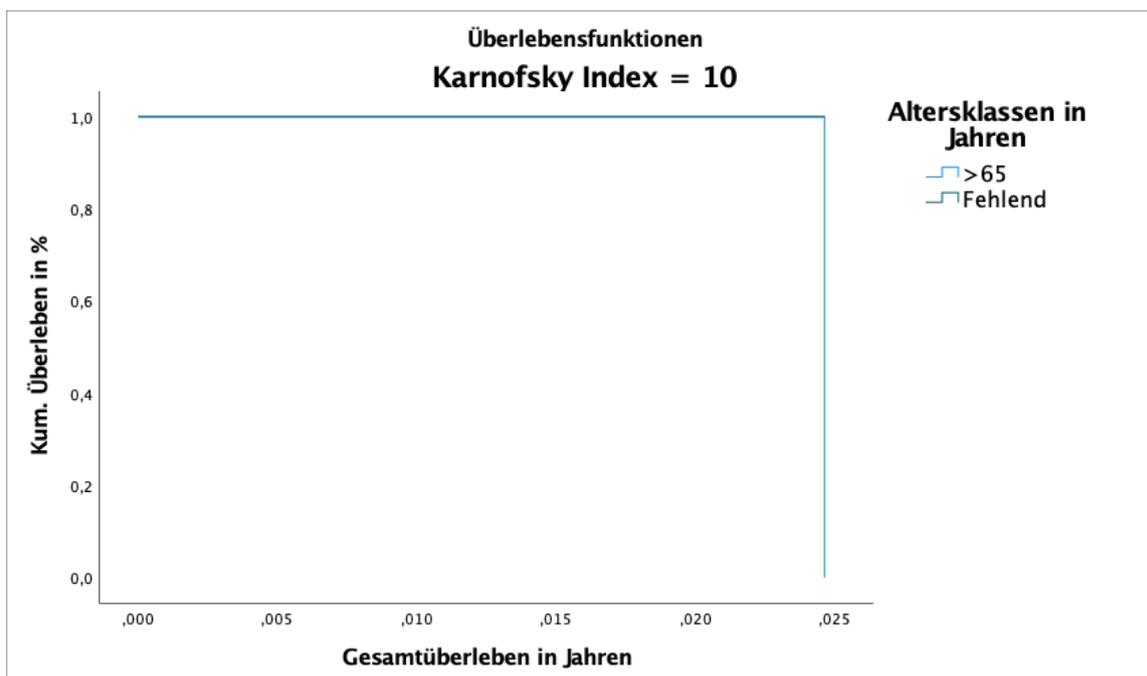


Abb. 43: Überleben bei Patienten mit Karnofsky Index = 10 in Abhängigkeit von Altersklassen (N=1)

Für eine anschaulichere Darstellung wurden Patienten mit Karnofsky-Index = 80-100 (N=683), 70-50 (N=122) und 40-10 (N=23) jeweils zusammengefasst (siehe Abb. 44). Es zeigten sich

signifikante Unterschiede im Überleben zwischen den drei Klassen ($p < 0,001$) bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv. Patienten über 65 Jahren (siehe Abb. 45) und Karnofsky-Index 80-100 lebten im Median 10,9 Monate, während Patienten der gleichen Karnofsky-Kategorien unter 65 Jahren das Mediane Überleben nicht erreichten (siehe Abb. 46). Patienten über 65 Jahren mit Karnofsky 70-50 lebten im Median 3,8 Monate und Patienten mit Karnofsky niedriger als 40 0,4 Monate. Bei den unter 65-Jährigen lebten Patienten mit Karnofsky 70-50 im Median 11,8 Monate und mit Karnofsky niedriger als 40 0,4 Monate. Paarweise Vergleiche innerhalb der zwei Altersklassen erbrachten signifikante Unterschiede zwischen den drei neu geschaffenen Karnofsky-Kategorien ($p < 0,001$). Es zeigten sich zudem signifikante Unterschiede im Überleben sowohl zwischen den Patienten unter- und über 65 Jahren in den Karnofsky-Klassen 80-100 ($p < 0,001$), als auch in den Klassen 70-50 ($p < 0,001$). Bei den Patienten mit einem Karnofsky-Index ≤ 40 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Altersklassen.

Bei der Untersuchung des Überlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigte sich bei Karnofsky = 80-100 ein medianes Überleben von 37,3 Monaten für Männer, während sich für Frauen das Überleben auf 57,9 Monaten verlängerte. Innerhalb der Gruppe mit Karnofsky-Index = 70-50 lebten Frauen im Median 4,0 Monate und Männer 3,6 Monate. Auch bei Karnofsky-Index ≤ 40 lebten Frauen im Median 0,5 Monate und Männer nur 0,1 Monate. Diese Differenzen im Überleben stellten sich jedoch als nicht signifikant heraus. In der weiteren Untersuchung wurden die Überlebenszeiten zwischen Frauen und Männern mit Karnofsky 80-100, die eine Induktions- und ggf. Konsolidierungstherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben, verglichen. Auch hier zeigte sich der beobachtete Unterschied im Überleben als nicht signifikant.

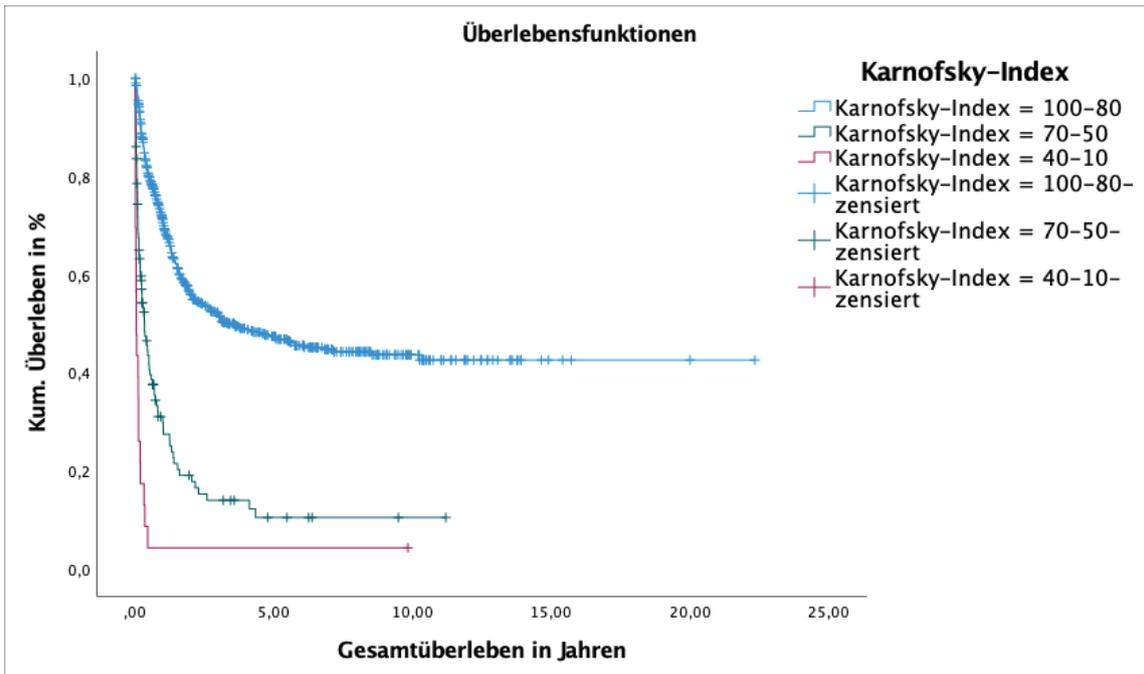


Abb. 44: Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index (N=828).

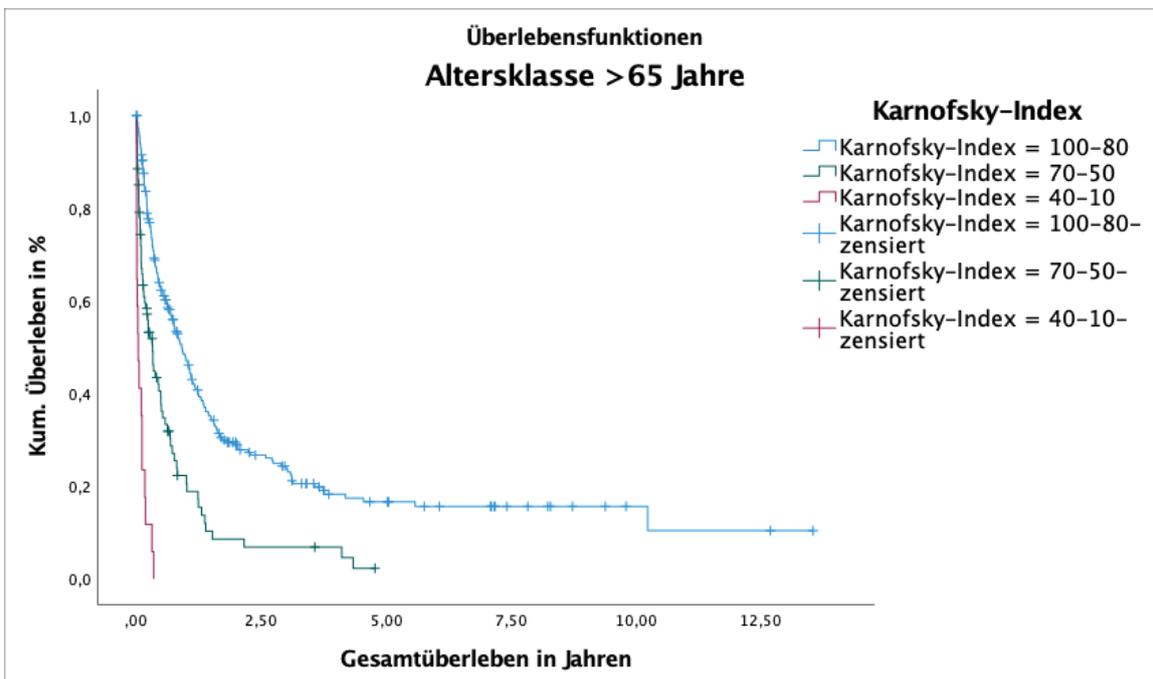


Abb. 45: Überleben bei Patienten >65 Jahre in Abhängigkeit von Karnofsky-Index (N=364).

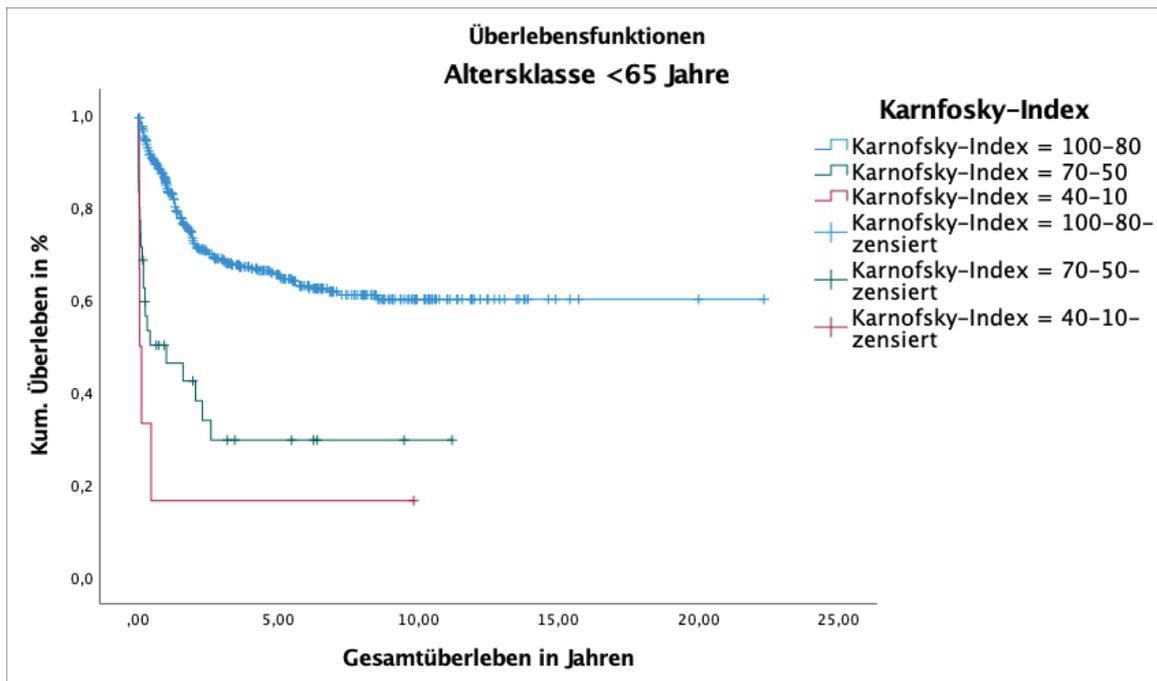


Abb. 46: Überleben bei Patienten <65 Jahre in Abhängigkeit von Karnofsky-Index (N=464).

3.2.9 Überleben in Abhängigkeit des HCT-CI in den Altersklassen </> 65 Jahren

Im Gesamtvergleich zeigte sich ein signifikanter Einfluss des HCT-CI auf das Überleben ($p < 0,001$, siehe Tab. 43 und Abb. 47 bis 49). Patienten über 65 Jahre lebten im Median 17,8 Monate bei Niedrigrisiko-HCT-CI, Patienten unter 65 Jahren das erreichten das mediane Überleben nicht. In der Gruppe der über 65-Jährigen verkürzte sich das mediane Überleben auf 8,5 Monate bei intermediärem Risiko und auf 4,8 Monate bei Hochrisiko-HCT-CI. Patienten jünger als 65 Jahre lebten im Median 57,9 Monate bei intermediärem Risiko und 29,2 Monate bei Hochrisiko-HCT-CI. Das Zwei-Jahres-Überleben lag bei über 65-Jährigen bei 21,0% in der Hochrisiko-Kategorie und erhöhte sich auf 39,2% bei Patienten mit Niedrigrisiko-HCT-CI. 55,7% der Hochrisiko-Patienten und 78,3% der Niedrigrisiko-Patienten unter 65 Jahren erreichten das Zwei-Jahres-Überleben. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten über 65 Jahren mit Niedrigrisiko- und intermediärem Risiko HCT-CI ($p = 0,011$). Der Unterschied dieser beiden HCT-CI-Klassen erwies sich auch bei unter 65-Jährigen als signifikant ($p < 0,001$). Ebenso wurden signifikante Unterschiede im Überleben in jeder Klasse des HCT-CI zwischen den beiden Altersklassen festgestellt ($p < 0,001$).

Altersklassen in Jahren	HCT-CI	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich benachbarter Gruppen
>65	Niedrigrisiko	60	17,840	39,2	30,0	0,011
	intermediäres Risiko	91	8,542	27,3	15,8	0,075
	Hochrisiko	169	4,830	21,0	8,2	
<65	Niedrigrisiko	265	n.r.	78,3	72,9	<0,001
	intermediäres Risiko	109	57,889	62,7	49,2	0,158
	Hochrisiko	79	29,207	55,7	44,7	

Tabelle 43: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von HCT-CI in den Altersklassen </> 65 Jahre (N=773); n.r.= not reached.

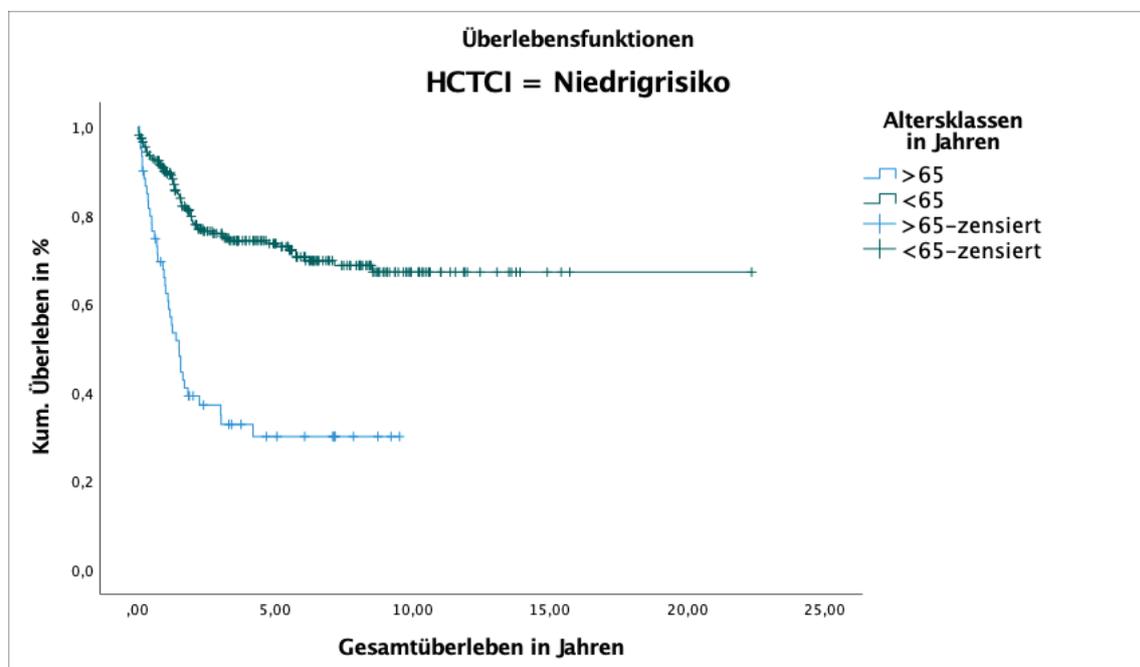


Abb. 47: Überleben bei Niedrigrisiko HCT-CI abhängig von Altersklassen (N=325).

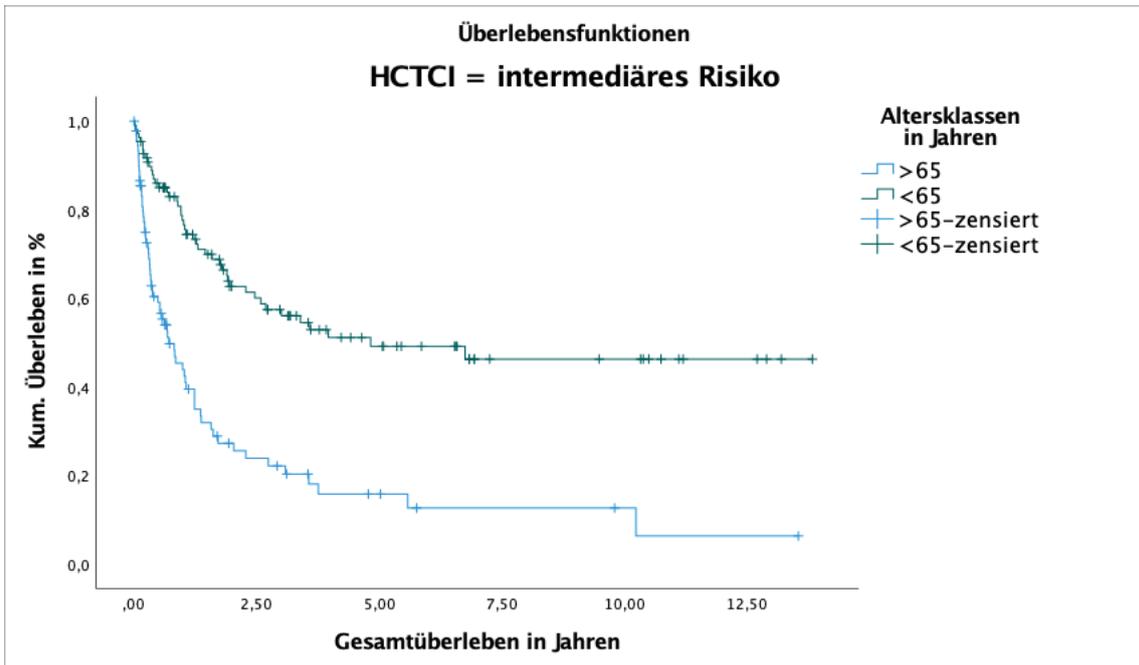


Abb. 48: Überleben bei intermediärem HCT-CI in Abhängigkeit von Altersklassen (N=200).

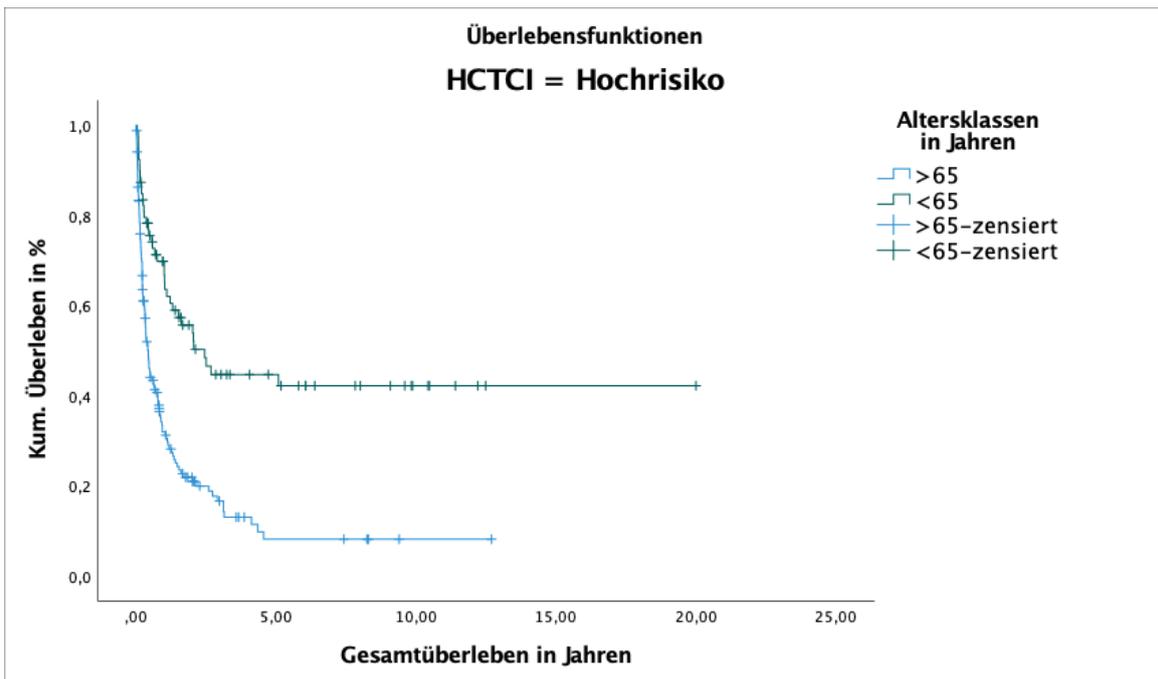


Abb. 49: Überleben bei Hochrisiko HCT-CI in Abhängigkeit von Altersklassen (N=248).

3.2.10 Überleben in Abhängigkeit des MDS-CI in den Altersklassen

Anhand der Komorbiditäten wurde bei den Patienten der MDS-spezifische Komorbiditäten Index (Matteo et al., 2011) berechnet. Ziel der Untersuchung war es herauszufinden, ob der für MDS entwickelte Score auch auf Patienten mit AML angewendet werden kann. Es zeigte sich, dass das mediane Überleben sowohl mit steigender Risikogruppe als auch mit zunehmenden Alter sank (siehe Abb. 50 und 51). Patienten über 65 Jahren der *low risk* Kategorie (N=115) lebten im Median 12,8 Monate, in der *high risk* Gruppe (N=119) reduzierte es sich auf 4,9 Monate. Patienten unter 65 Jahren mit MDS-CI *low risk* (N=318) erreichten das mediane Überleben nicht, Patienten mit MDS-CI *high risk* (N=26) lebten im Median 19,2 Monate.

Der Gesamtvergleich erbrachte signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten ($p < 0,001$). Innerhalb der Altersklassen unter- und über 65 Jahren konnten zwischen den drei Risikogruppen signifikante Unterschiede des Überlebens festgestellt werden. Bei über 65-Jährigen unterschied sich das Überleben signifikant zwischen *intermediate risk* und *high risk* ($p = 0,002$). Patienten unter 65 Jahren zeigten signifikante Unterschiede des medianen Überlebens zwischen allen drei Risikoklassen (*low-risk* und *intermediate*: $p = 0,004$, *intermediate* und *high risk*: $p < 0,001$). Zusätzlich war ein signifikanter Unterschied im Überleben innerhalb der gleichen MDS-CI-Kategorien zwischen den Altersklassen unter- und über 65 Jahren zu sehen (*low risk*: $p < 0,001$, *intermediate risk*: $p < 0,001$, *high risk*: $p = 0,006$).

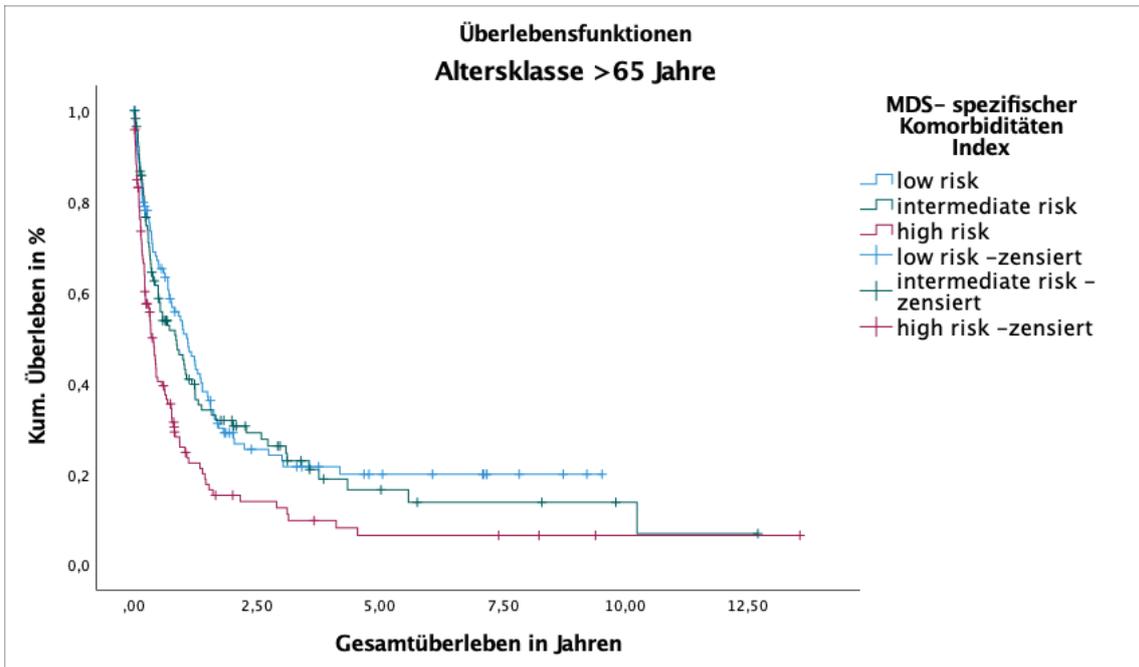


Abb. 50: Überleben in Abhängigkeit des MDS-CI (Matteo et al., 2011) bei >65-Jährigen, N=364

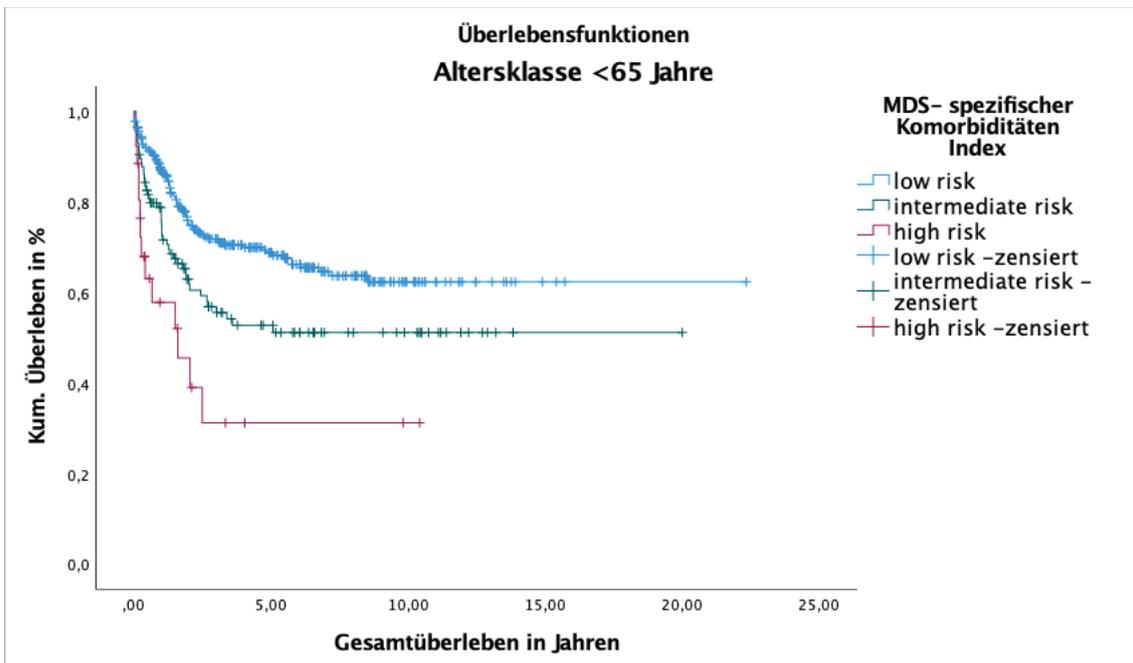


Abb. 51: Überleben in Abhängigkeit des MDS-CI (Matteo et al., 2011) bei <65-Jährigen, N=464.

3.2.11 Überleben in Abhängigkeit von primärer und sekundärer AML

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben abhängig davon, ob es sich um eine primäre oder sekundäre AML handelte. Patienten mit primärer AML lebten im Median 36,1 Monate (siehe Tab. 44). Patienten, bei denen die AML aus einer hämatologischen Erkrankung entstanden ist, zeigten ein verkürztes Überleben von 11,9 Monaten (siehe Abb. 52).

AML	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %	p-Wert Vergleich
primär	639	36,074	53,9	46,0	<0,001
sekundär	270	11,860	33,4	24,2	

Tabelle 44: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres Überleben in Abhängigkeit von primärer und sekundärer AML (N=1029).

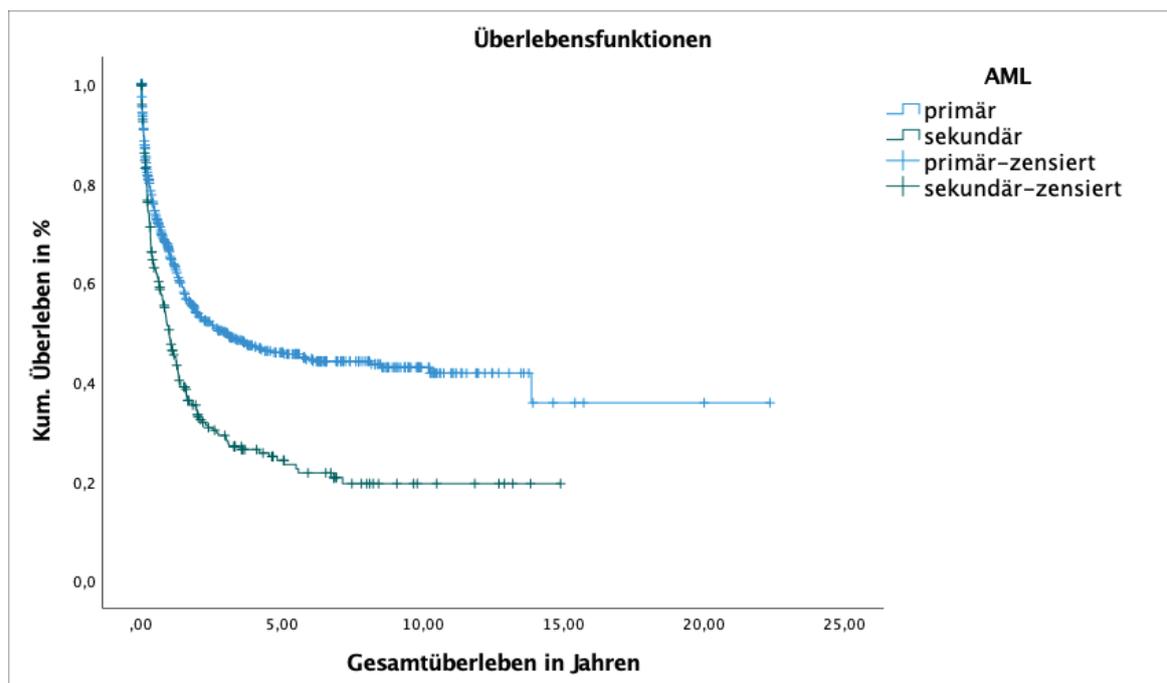


Abb. 52: Überleben in Abhängigkeit von de-novo und sekundärer AML. N(de-novo)= 639, N(sekundär)= 270.

3.2.12 Überleben in Abhängigkeit von primärer und sekundärer AML in den Altersklassen < vs. > 65 Jahre

Wie in Abbildung 53 zu erkennen ist, lebten Patienten unter 65 Jahren mit primärer AML signifikant länger als Patienten der gleichen Altersklasse mit sekundärer AML ($p=0,01$). Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten unter 65 Jahren mit primärer AML bei 166,4 Monaten, bei sekundärer AML bei 60,9 Monaten. Das Zwei-Jahres-Überleben betrug in dieser Altersklasse bei primärer AML 25,4% und das Fünf-Jahres-Überleben 15,7%. Bei Patienten mit sekundärer AML lebten nach zwei Jahren noch 17,7% und nach fünf Jahren noch 7,1%. Patienten älter als 65 Jahre wiesen keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen primärer und sekundärer AML auf (Abb. 54). Im Median lebten sie 6,7 Monate bei primärer AML und 6,9 Monate bei sekundärer AML. Die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei über 65-Jährigen mit primärer AML 25,4% und bei Patienten mit sekundärer AML 17,7%. Es wurde ein signifikanter Unterschied im Überleben sowohl bei den Patienten mit primärer AML ($p<0,001$) als auch bei Patienten mit sekundärer AML ($p<0,001$) zwischen unter- und über 65-Jährigen festgestellt (Tab. 45).

Altersklassen in Jahren	AML	Patientenanzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres-Überleben %	5-Jahres-Überleben %	p-Werte Vergleich zwischen benachbarten Gruppen
>65	primär	244	6,7	25,4	15,7	0,142
	sekundär	167	6,9	17,7	7,1	
<65	primär	394	166,4	69,2	62,9	0,01
	sekundär	103	60,9	58,8	50,3	

Tabelle 45: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von primärer und sekundärer AML in den Altersklassen </> 65 Jahre (N=908).

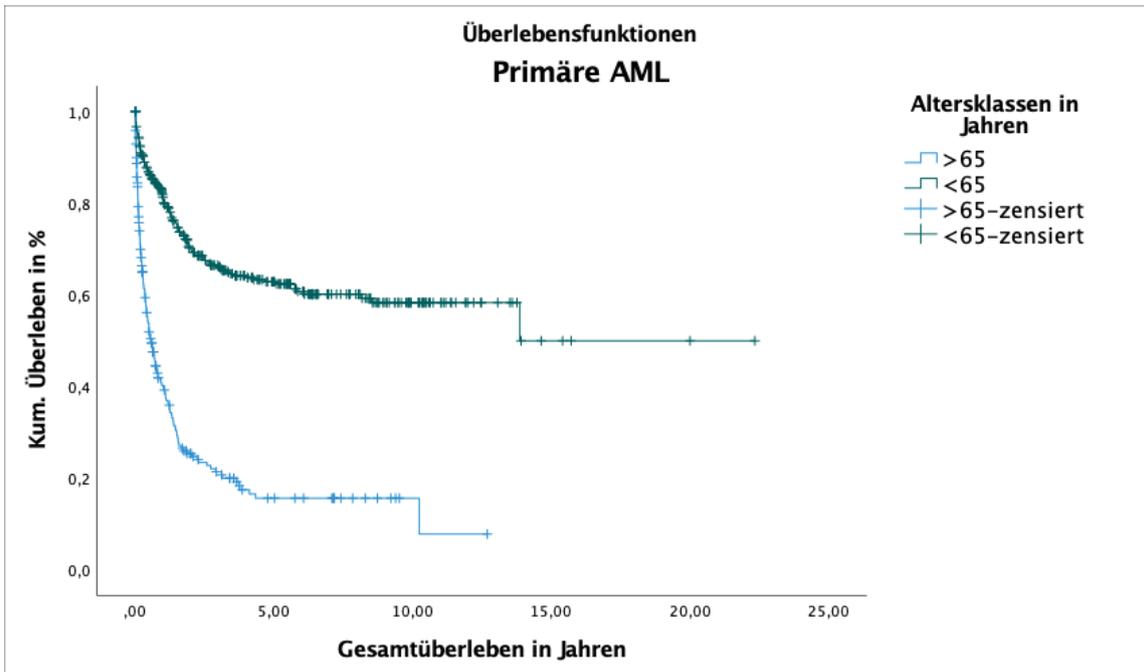


Abb. 53: Überleben bei Patienten mit primärer AML in Abhängigkeit von Altersklassen (N=638).

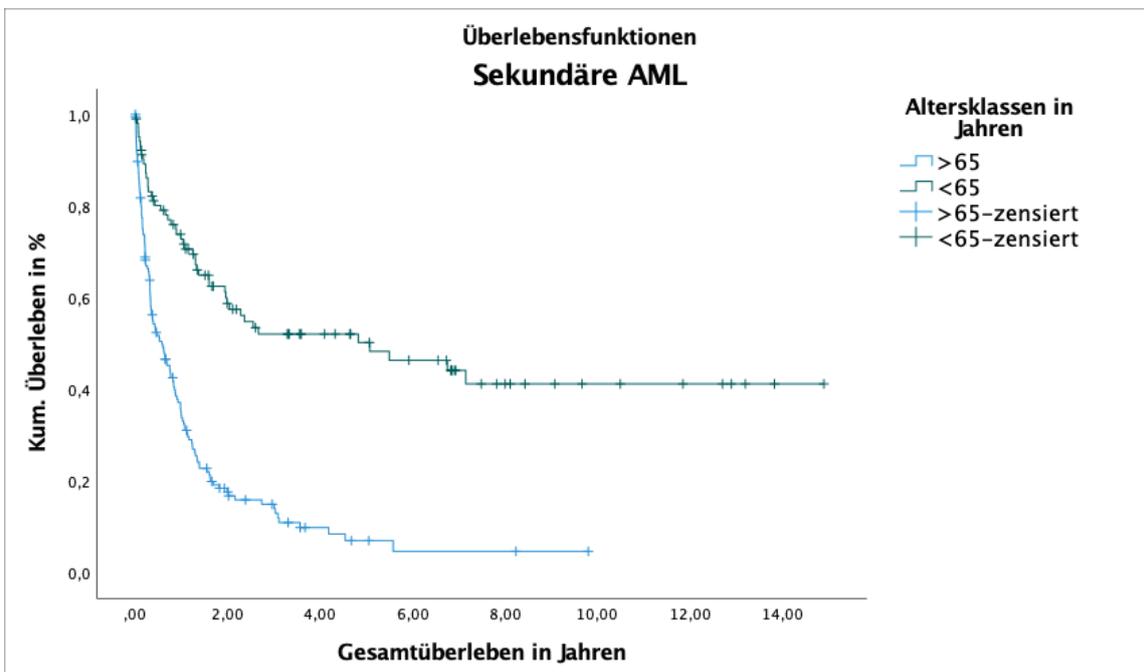


Abb. 54: Überleben bei Patienten mit sekundärer AML in Abhängigkeit von Altersklassen (N=270).

Bei der weiteren Analyse wurde zusätzlich das zytogenetische Risiko hinzugenommen. Patienten mit günstigem Risikoprofil wiesen bei primärer AML (N=140) weiterhin eine signifikante Differenz im Überleben zwischen unter- und über 65 Jahren auf ($p < 0,001$).

Dementgegen war bei Patienten mit sekundärer AML (N=8) der Unterschied im Überleben zwischen den Altersklassen nicht mehr signifikant. Die intermediäre und Hochrisiko Gruppe zeigten weiterhin signifikante Unterschiede im Überleben zwischen unter- und über 65-Jährigen mit primärer bzw. sekundärer AML (jeweils $p < 0,001$).

3.2.13 Überleben in Abhängigkeit der WHO-Klassifikation und den Altersklassen unter- und über 65 Jahren

Tabelle 46 stellt die Daten zur Überlebenszeit in den übergeordneten WHO-Klassen AML definiert durch rekurrente genetische Anomalien, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapiebedingte AML und nicht weiter klassifizierte AML dar. Während Patienten über 65 Jahren mit einer AML mit rekurrenten Aberrationen im Median 12,7 Monate lebten, erreichten Patienten der gleichen WHO-Klasse unter 65 Jahren die mediane Überlebenszeit nicht (siehe Abb. 55). Patienten über 65 Jahren mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen lebten im Median 8,1 Monate, bei Patienten unter 65 Jahren verlängerte sich die Überlebenszeit auf 32,0 Monate im Median (siehe Abb. 56). Patienten über 65 Jahren mit therapiebedingter AML lebten im Median 9,1 Monate und mit nicht anders klassifizierter AML 4,1 Monate. Bei den Patienten unter 65 Jahren waren es für t-AML im Median 24,4 Monate und AML ohne weitere Klassifizierung 97,8 Monate (siehe Abb. 57 und 58). Es konnte für diese vier WHO-Gruppen jeweils ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen unter- und über 65-Jährigen nachgewiesen werden (rekurrente Anomalien: $p < 0,001$, Myelodysplasie-ass.: $p < 0,001$, t-AML: $p = 0,015$, NOS: $p < 0,001$).

Altersklassen in Jahren	WHO-Gruppen	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %
>65	rekurrente genetische Anomalien	55	12,715	40,0	26,9
	Myelodysplasie-ass. Veränderungen	180	8,082	19,4	8,6
	t-AML	52	9,101	28,6	14,3
	NOS	110	4,172	14,6	11,4
<65	rekurrente genetische Anomalien	184	n.r.	82,3	75,6

Myelodysplasie-ass. Veränderungen	128	31,967	53,2	45,8
t-AML	53	24,411	50,7	42,1
NOS	112	97,873	68,9	58,7

Tabelle 46: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen bei unter- und über 65-Jährigen.

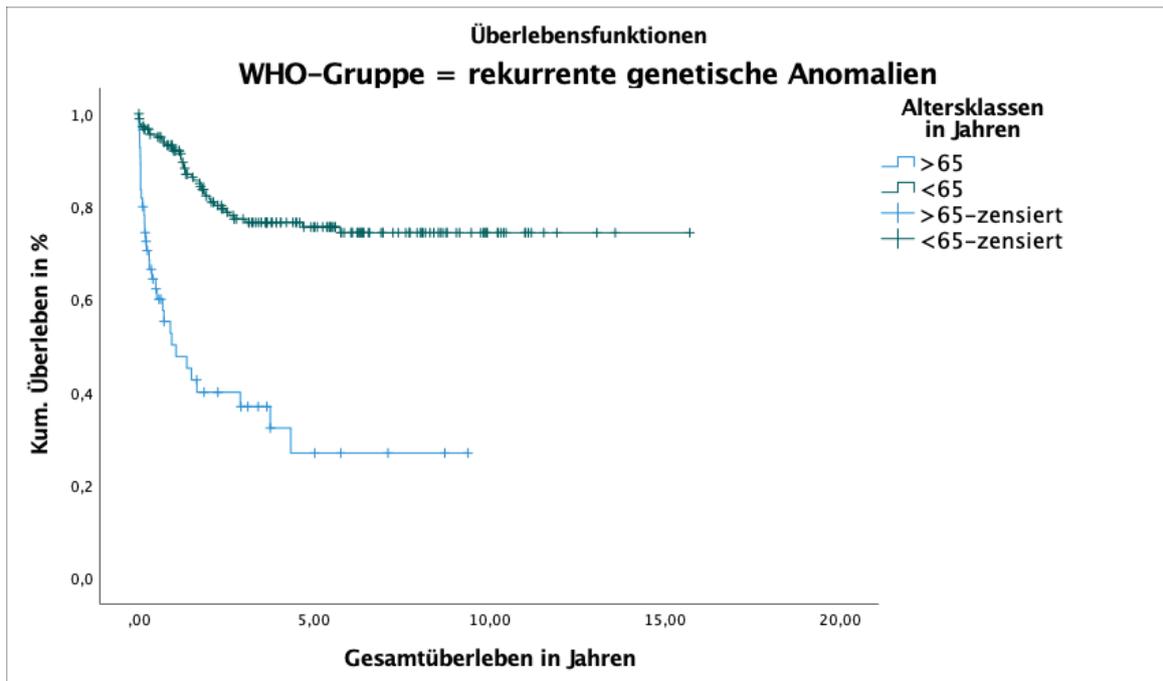


Abb. 55: Überleben bei AML mit rekurrenten genetischen Anomalien in Abhängigkeit des Alters, N=329.

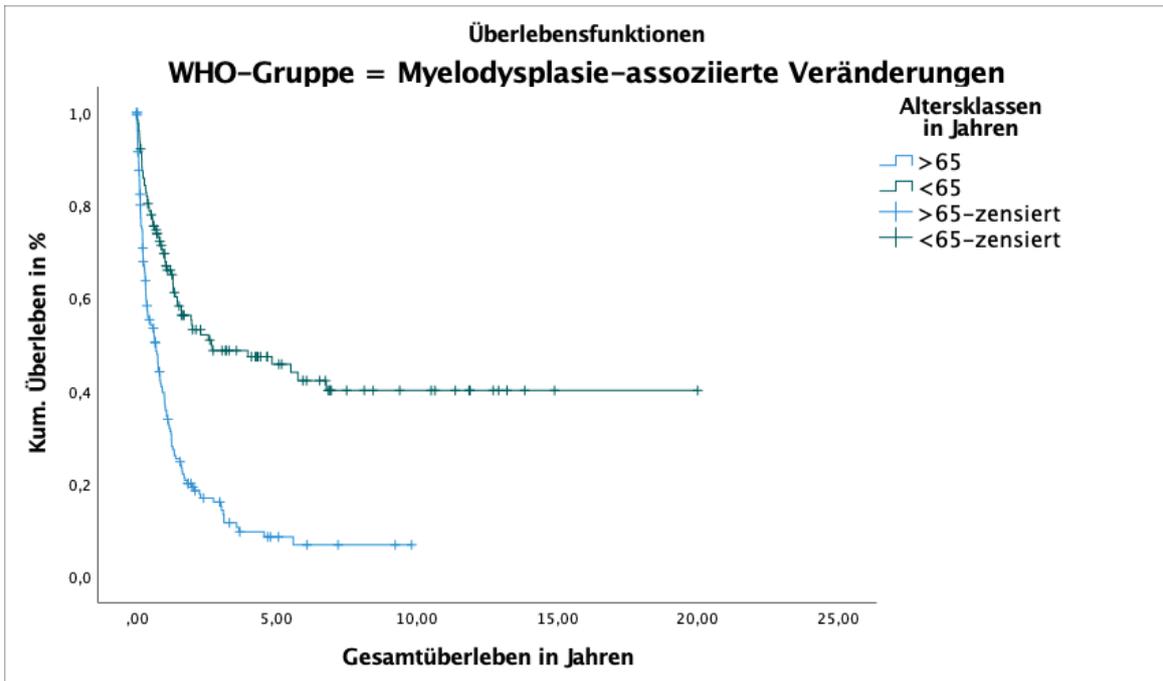


Abb. 56: Überleben bei AML mit Myelodysplasie-ass. Veränderungen in Abhängigkeit des Alters, N=308.

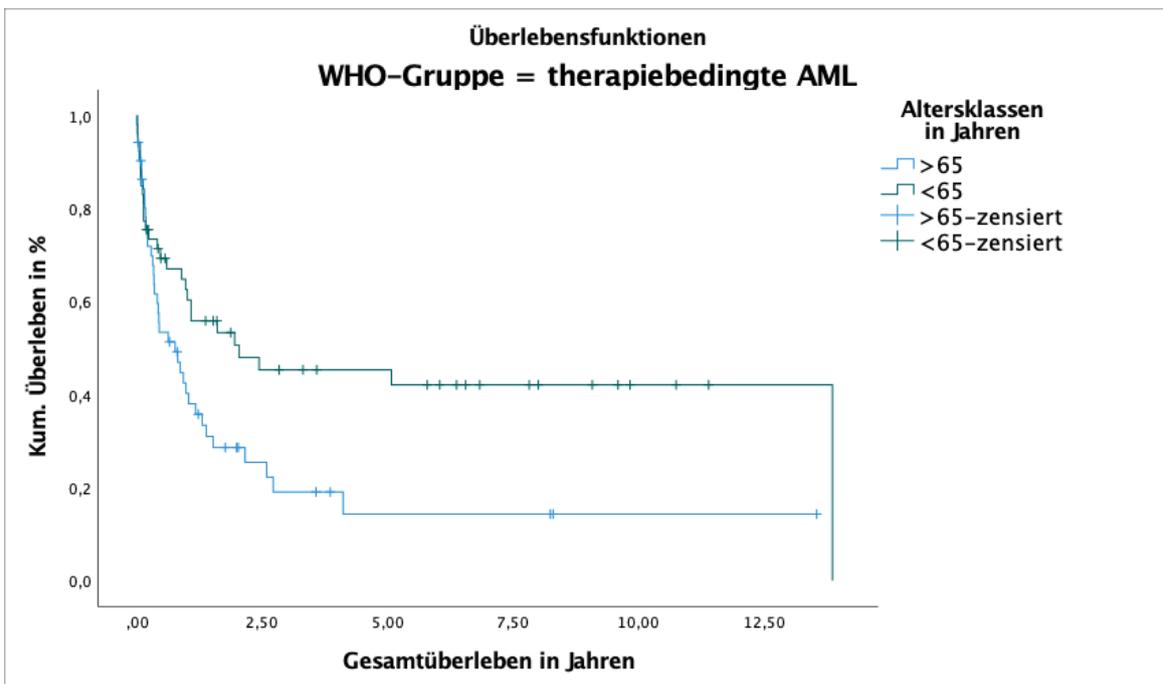


Abb. 57: Überleben bei therapiebedingter AML in Abhängigkeit des Alters, N=105.

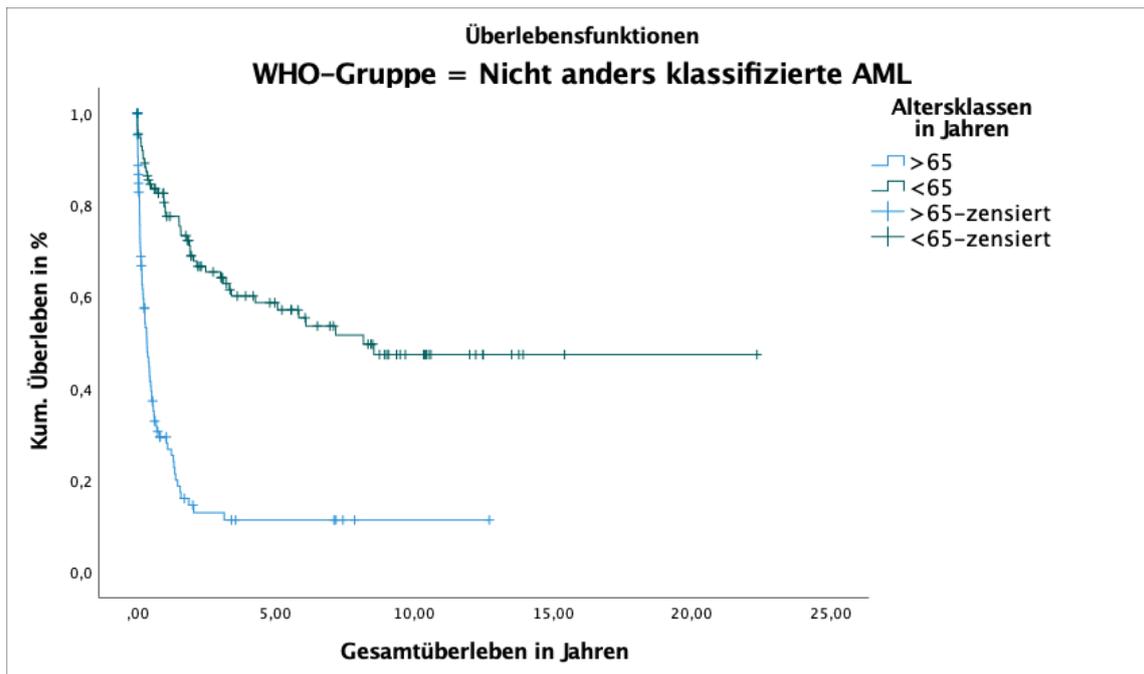


Abb. 58: Überleben bei nicht anderweitig klassifizierbarer AML in Abhängigkeit des Alters, N=222.

In der weiteren Untersuchung wurden die Patienten in ihrer exakten WHO-Klasse analysiert. Zur besseren Übersicht wurden die WHO-Gruppen tabellarisch und grafisch zu drei Gruppen zusammengefasst (AML definiert durch Zytogenetik, AML mit myelodysplasie-verwandten Veränderungen/ therapiebedingte AML und nicht weiter klassifizierte AML) und separat dargestellt (siehe Tabelle 47 bis 49 und Abb. X bis X). Die WHO-Klassifikationen t(6;9), CEBPA+ und die Basophilenleukämie wurden von den Überlebenszeitanalysen ausgeschlossen, weil alle Fälle zensiert waren.

3.2.13.1 Überleben bei AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen

Das längste Überleben in den durch die Zytogenetik definierten WHO-Kategorien zeigte sich bei Patienten über 65 Jahren mit einer AML mit inv(16) (12,7 Monate, siehe Abb. 59). Danach folgte die AML mit NPM1+ mit einer medianen Überlebenszeit von 11,2 Monaten. 36,7% dieser Patienten überlebten die ersten zwei Jahre, nach fünf Jahren lebten noch 20,4% von ihnen. Das kürzeste Überleben bei Patienten älter als 65 Jahre wurde bei AML mit t(8;21) festgestellt (0,3 Monate). Patienten über 65 Jahren, die mit einer AML t(8;21), inv(16), t(15;17), NPM1+ und t(9;11) diagnostiziert wurden, erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Das höchste

Zwei-Jahres-Überleben in dieser Altersklasse zeigten Patienten mit AML t(15;17) (96,0%, sie Abb. 61). Danach folgt die AML mit inv(16), welche ein Zwei-Jahres-Überleben von 91,7% aufweist. Das kürzeste mediane Überleben bei den Patienten unter 65 Jahren zeigt die AML inv(3) mit 15,2 Monaten. Patienten mit vorliegender NPM1 Mutation zeigten ein signifikant längeres Überleben (medianes Überleben wurde nicht erreicht) im Vergleich zu den anderen Patienten (11,5 Monate, $p=0,006$). Bei der Analyse innerhalb der Altersklassen unter- und über 65 Jahren ist jedoch kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen NPM1-positiver AML und Patienten ohne Vorliegen der Mutation festzustellen (siehe Tab. 47).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zwischen den WHO-Gruppen ($p<0,001$). Bei Vergleichen innerhalb der durch Zytogenetik definierten WHO-Subgruppen zeigten nur AML mit t(15;17) ($p<0,001$, Abb. 61) und AML mit NPM1+ ($p<0,001$, Abb. 62) signifikante Unterschiede zwischen unter- und über 65-Jährigen bezogen auf das Überleben. Sowohl bei den unter ($p=0,006$) als auch bei den über 65-Jährigen ($p=0,05$) wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen AML mit inv(3) und inv (16) festgestellt. Zudem zeigte sich bei den unter 65-Jährigen ein signifikanter Unterschied im Überleben von AML mit t(15;17) mit AML mit t(9;11) ($p=,007$) und inv(3) ($p<0,001$). Außerdem zeigte sich bei den jüngeren Patienten ein Überlebensunterschied der AML mit NPM1+ mit AML mit t(15;17) ($p=0,026$) und inv(3) ($p=0,014$).

Altersklassen in Jahren	WHO-Klassifikation Zytogenetische Subgruppen	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %
>65	t(8;21)	2	,329	50,0	0,0
	inv(16)	3	12,715	50,0	50,0
	t(15;17)	8	,624	33,3	33,3
	inv(3)	3	6,177	0,0	0,0
	NPM1+	34	11,236	36,7	20,4
<65	t(8;21)	12	n.r.	73,3	73,3
	inv(16)	12	n.r.	91,7	91,7
	t(15;17)	26	n.r.	96,0	96,0
	inv(3)	2	15,211	0,0	0,0
	NPM1+	115	n.r.	78,6	71,1
	t(9;11)	7	n.r.	85,7	51,4

Tabelle 47: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von rekurrenten genetischen Anomalien bei unter- und über 65-Jährigen.

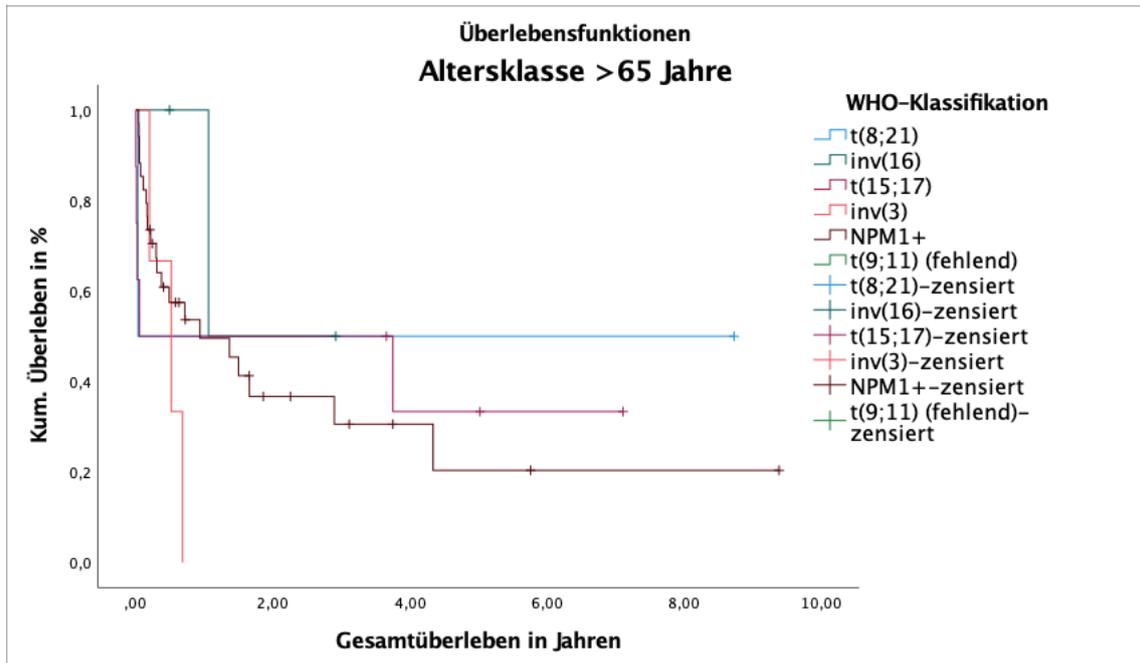


Abb. 59: Überleben bei >65-Jährigen in Abhängigkeit der rekurrenten genetischen Anomalien, N=50.

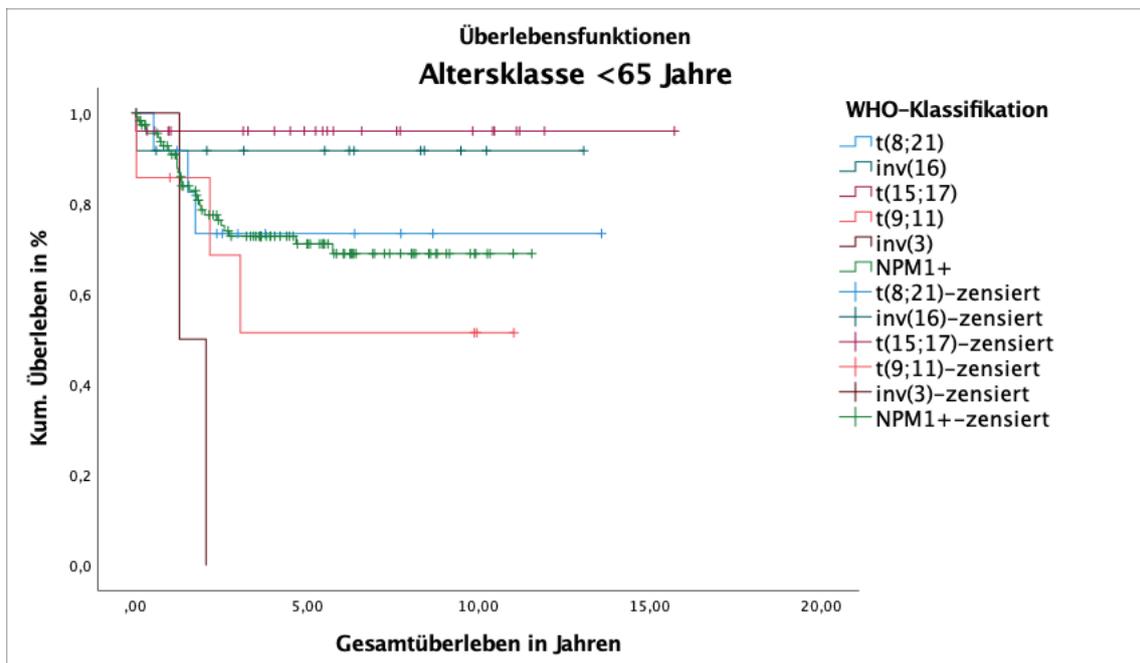


Abb. 60: Überleben bei <65-Jährigen in Abhängigkeit rekurrenter genetischer Anomalien, N=174.

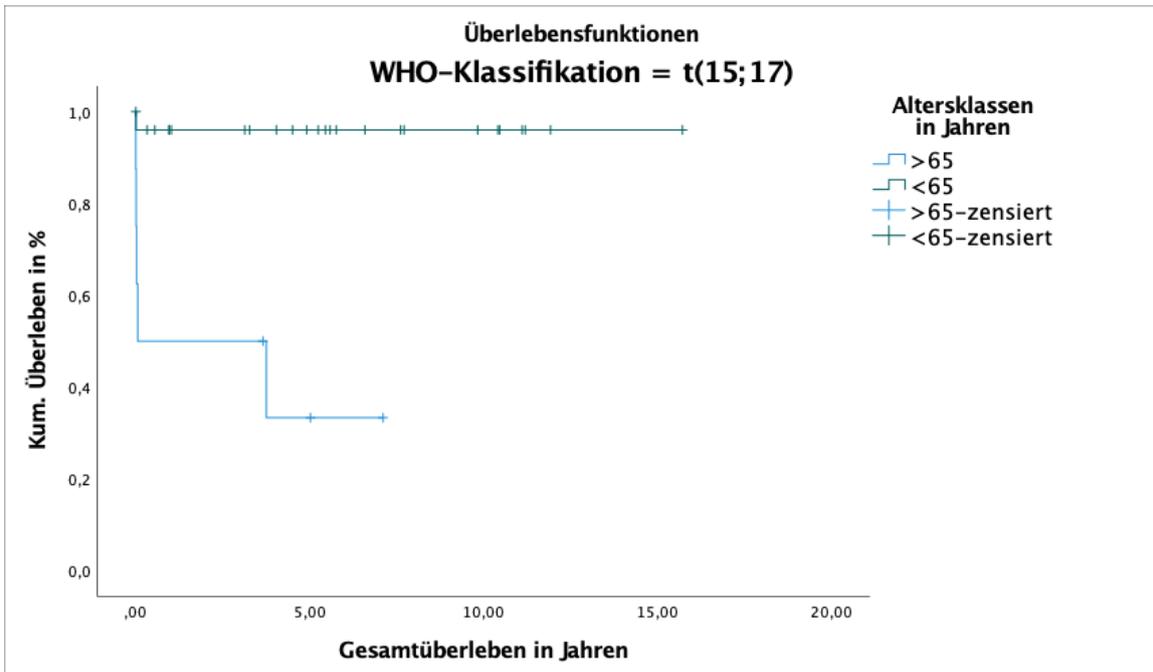


Abb. 61: Direkter Vergleich des Überlebens bei unter- und über 65-Jährigen mit t(15;17), N=34.

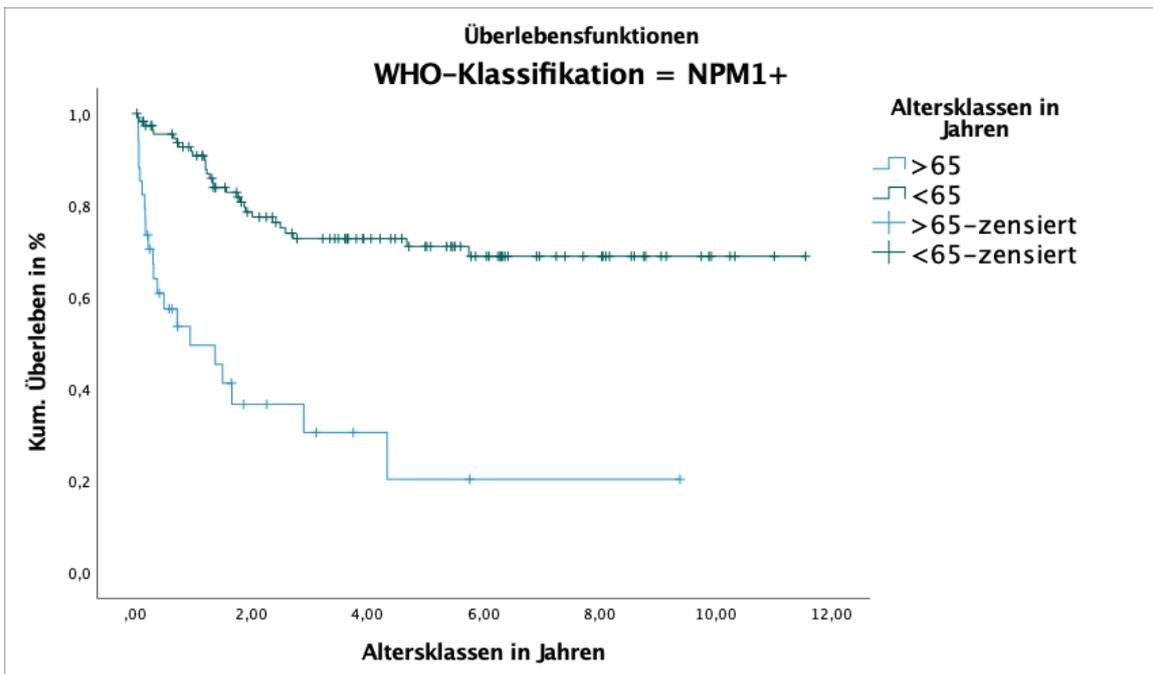


Abb. 62: Direkter Vergleich des Überlebens bei unter- und über 65-Jährigen mit Mutation im NPM1-Gen, N=149.

3.2.13.2 Überleben bei AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen und therapiebedingter AML

In der zusammengefassten Gruppe AML mit Myelodysplasie-verwandten Veränderungen und therapiebedingter AML zeigten bei den über 65-Jährigen Patienten mit multilineärer Dysplasie das beste mediane Überleben (14,9 Monate). 33,3% von ihnen erreichten das Zwei-Jahres-Überleben und 16,7% das Fünf-Jahres-Überleben. Das kürzeste mediane Überleben bei dieser Altersklasse zeigten Patienten mit AML nach MDS (7,1 Monate). 14,7% von ihnen erreichten das Zwei-Jahres-Überleben und 1,7% überlebte die ersten fünf Jahre. Patienten über 65 Jahre mit AML nach Chemo-oder Radiotherapie lebten im Median 9,1 Monate. 28,6% erreichten das Zwei-Jahres-Überleben und 14,3% erreichten das Fünf-Jahres-Überleben. Bei den unter 65-Jährigen zeigten jedoch Patienten mit AML nach MDS die längste mediane Überlebenszeit (57,9 Monate). Mehr als die Hälfte dieser Patienten (54,7%) überlebte die ersten zwei Jahre. Nach fünf Jahren lebten noch 48,3% von ihnen. Bei Patienten der gleichen Altersklasse mit multilineärer Dysplasie verkürzte sich das mediane Überleben auf 17,4 Monate. Patienten unter 65 Jahren mit therapiebedingter AML lebten im Median 23,3 Monate und wiesen ein Zwei-Jahres-Überleben von 59,6% und ein Fünf-Jahres-Überleben von 44,1% auf. Der Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Patienten unter- und über 65 Jahren erbrachte signifikante Unterschiede in den WHO-Gruppen AML nach MDS ($p < 0,001$), Myelodysplasie-verwandte Veränderungen ($p < 0,001$) und der therapiebedingten AML ($p = 0,021$). Innerhalb des Patientenkollektives der über-bzw. unter 65-Jährigen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede auf das Überleben bezogen auf die WHO-Gruppen AML nach MDS, MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen, Multilineäre Dysplasie und therapiebedingte AML (siehe Abb. 63 bis 66).

Altersklassen in Jahren	WHO-Klassifikation	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %
>65	AML nach MDS	116	7,129	14,7	1,7
	MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	57	8,575	24,8	17,3
	Multilineäre Dysplasie	7	14,916	33,3	16,7

<65	AML therapiebedingt	52	9,101	28,6	14,3
	AML nach MDS	70	57,889	54,7	48,3
	MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	55	32,230	53,1	44,1
	Multilineäre Dysplasie	2	17,380	50,0	50,0
	AML therapiebedingt	52	23,326	49,6	44,1

Tabelle 48: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben bei AML mit Myelodysplasie-ass. Veränderungen von bei unter- und über 65-Jährigen.

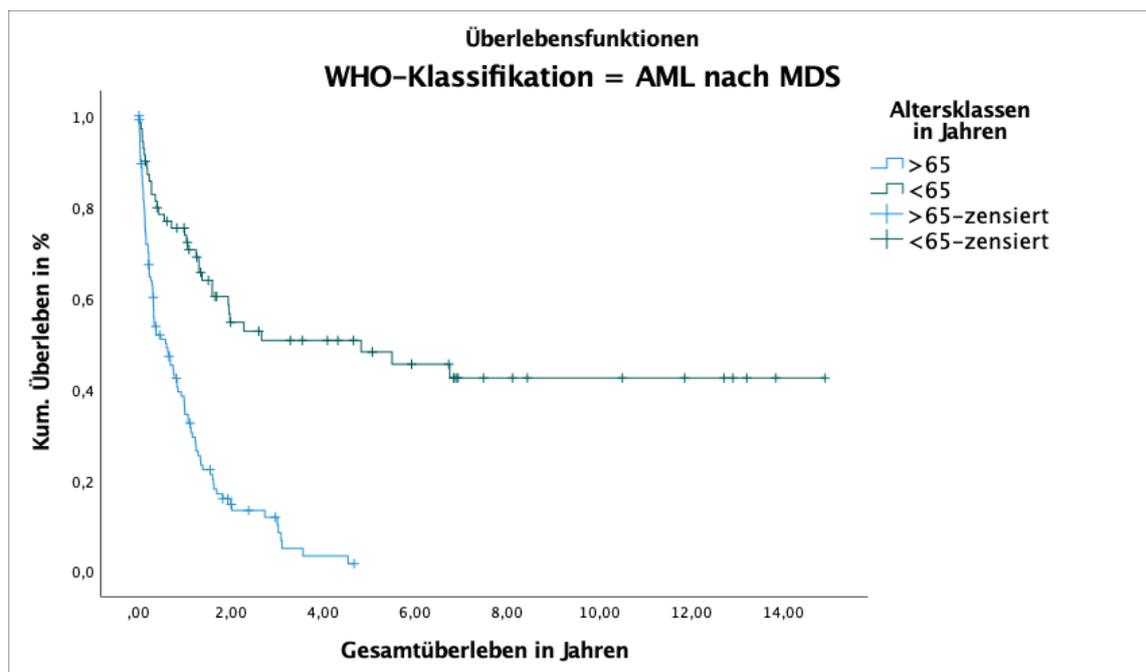


Abb. 63: Überleben bei AML nach MDS in Abhängigkeit von Altersklassen, N=186.

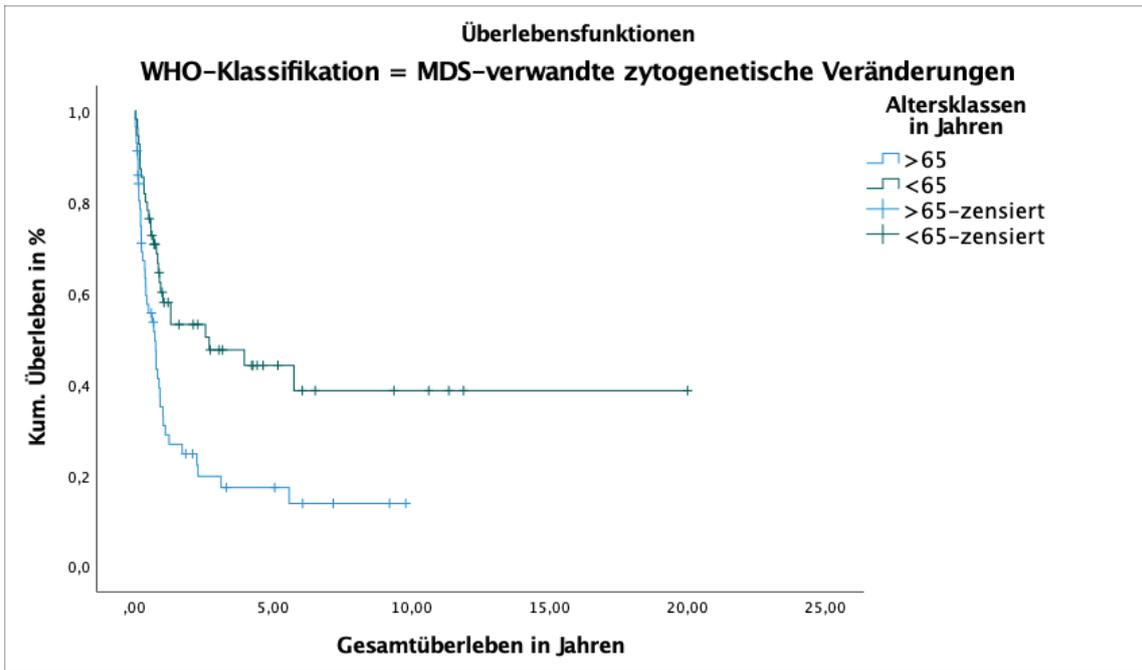


Abb. 64: Überleben bei AML mit Myelodysplasie-ass. Veränderungen in Abhängigkeit von Altersklassen, N=127.

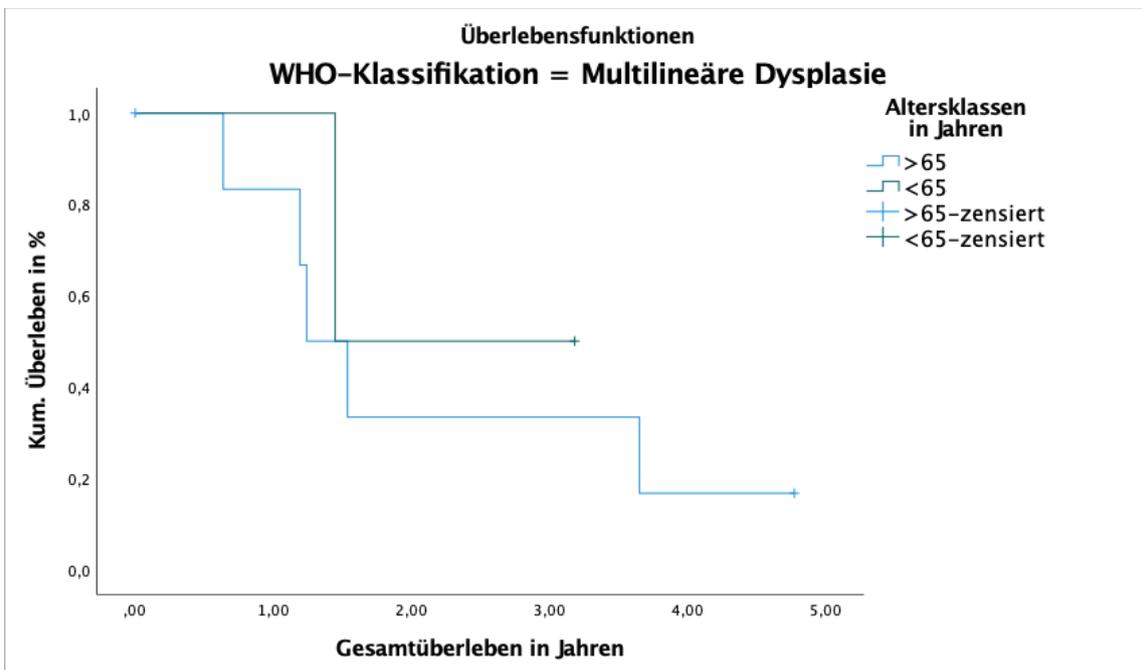


Abb. 65: Überleben bei AML mit multilineärer Dysplasie in Abhängigkeit von Altersklassen, N=9.

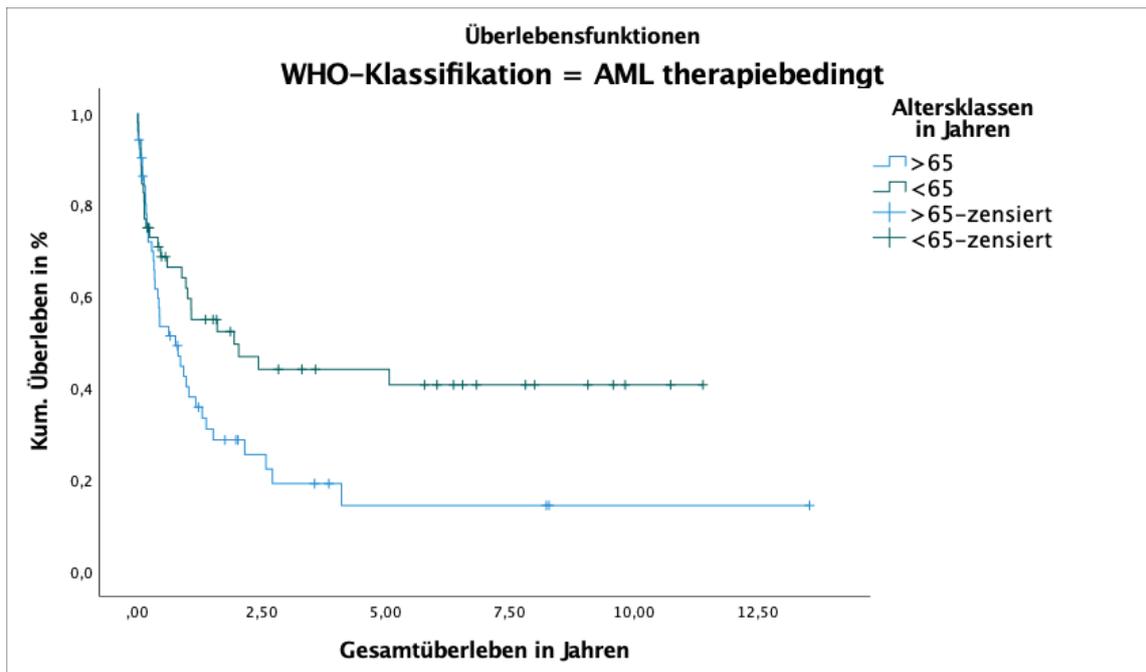


Abb. 66: Überleben bei t-AML in Abhängigkeit von Altersklassen, N=104.

3.2.13.3 Überleben bei nicht anderweitig klassifizierbarer AML

Bei den Untersuchungen zur Gruppe der nicht anders klassifizierten AML (siehe Tabelle 49 und Abb. 67 und 68) wurden Patienten unter 65 Jahren mit AML M6 und blastischer plasmazytoider dendritischer Neoplasie aus der Analyse entfernt, da alle Fälle zensiert waren.

Das längste mediane Überleben zeigte sich bei Patienten über 65 Jahren mit akuter undifferenzierter Leukämie (17,8 Monate). Danach folgten AML M4 mit 6,7 Monaten und AML M2 mit 6,3 Monaten medianer Überlebenszeit. 22,4% der Patienten mit AML M2 erreichten das Zwei-Jahres-Überleben, nach fünf Jahren lebten noch 16,8% von ihnen. Patienten mit AML M0 lebten bei dieser Altersgruppe am kürzesten (2,0 Monate). Von ihnen erreichte keiner das Zwei-Jahres-Überleben. Bei den unter 65-Jährigen erreichten Patienten mit AML M0, M2 und M4 die mediane Überlebenszeit nicht. Alle Patienten mit AML M0 jünger als 65 Jahre überlebten die ersten zwei Jahre, 66,7% von ihnen erreichten das Fünf-Jahres-Überleben. Das kürzeste mediane Überleben in diesem Patientenkollektiv wurde bei der WHO-Gruppe M7 festgestellt (8,3 Monate).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen den Patienten unter- und über 65 Jahren in den WHO-Kategorien M0 ($p < 0,001$), M1 ($p < 0,001$), M2 ($p = 0,004$), M4 ($p < 0,001$) und AML mit t(9;22). Innerhalb der Kohorte der über 65-Jährigen unterschied sich

das Überleben zwischen Patienten mit einer AML M6 und einer AML M4 ($p=0,05$) signifikant voneinander und auch das Überleben zwischen Patienten mit einer AML M6 und einer blastischen plasmazytoiden dendritischen Neoplasie ($p=0,019$) wick signifikant voneinander ab. In der Altersklasse der unter 65-Jährigen konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Subgruppen festgestellt werden.

Altersklassen in Jahren	WHO-Klassifikation	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %	
>65	M0	6	1,971	0,0	0,0	
	M1	26	5,060	21,0	15,8	
	M2	30	6,275	22,4	16,8	
	M4	12	6,702	10,4	10,4	
	M5	26	3,121	11,5	11,5	
	M6	3	3,450	0,0	0,0	
	M7	0	/	/	/	
	Mixed phenotype Leukemia mit t(9;22), BCR-ABL	3	1,577	0,0	0,0	
	Akute undifferenzierte Leukämie	2	17,840	50,0	0,0	
	Myeloisches Sarkom	0	/	/	/	
	Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie	3	5,881	50,0	0,0	
	<65	M0	7	n.r.	100,0	66,7
		M1	24	51,055	60,9	45,0
M2		24	n.r.	66,1	61,4	
M4		20	n.r.	73,1	67,5	
M5		31	60,715	62,6	51,2	
M6		1	*			
M7		2	8,312	50,0	0,0	
Mixed phenotype Leukemia mit t(9;22), BCR-ABL		4	9,232	50,0	50,0	
Akute undifferenzierte Leukämie		0	/	/	/	
Myeloisches Sarkom		2	43,039	50,0	0,0	
Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie		1	*			

Tabelle 49: Medianes Überleben und kumulatives 2-Jahres/5-Jahres-Überleben bei nicht anderweitig klassifizierbarer AML bei unter- und über 65-Jährigen.

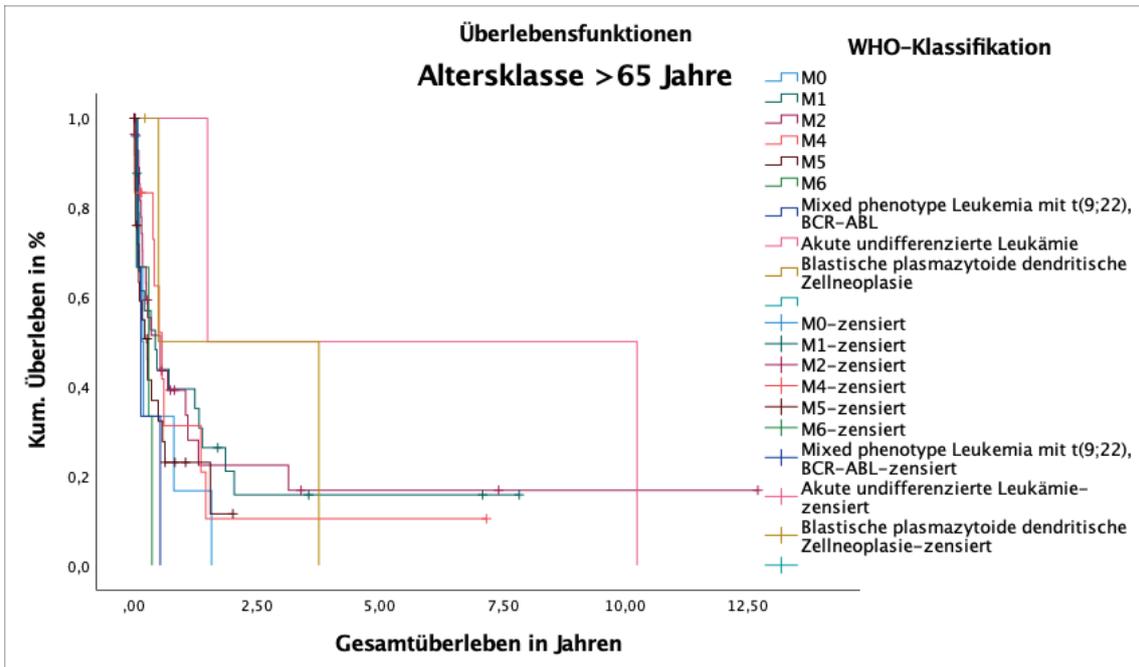


Abb. 67: Überleben bei nicht anderweitig klassifizierbarer AML bei >65-Jährigen, N=106.

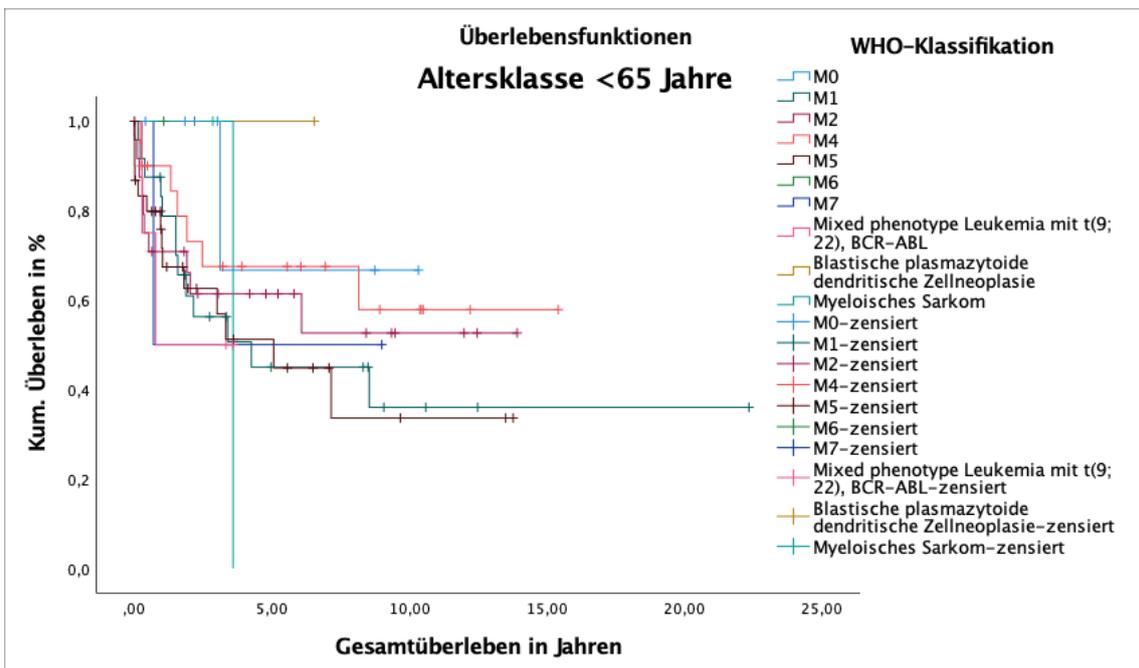


Abb. 68: Überleben bei nicht anderweitig klassifizierbarer AML bei <65-Jährigen, N=116.

3.2.14 Überleben in Abhängigkeit kardialer Parameter

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne relevante Klappenvitien im Median signifikant länger lebten als Patienten mit relevanten Klappenvitien (siehe Tab. 50, $p < 0,001$). Aufgeteilt in die Altersklassen unter- und über 65 Jahren bestätigte sich der Unterschied in der Überlebenszeit und stellte sich ebenso als signifikant heraus (siehe Abb. 69 und 70, $p < 0,001$).

Relevante Klappenvitien	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	2-Jahres- Überleben %	5-Jahres- Überleben %
Ja	241	25,856	51,7	36,6
Nein	347	n.r.	66,7	59,9

Tabelle 50: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Vitiums. N=588.

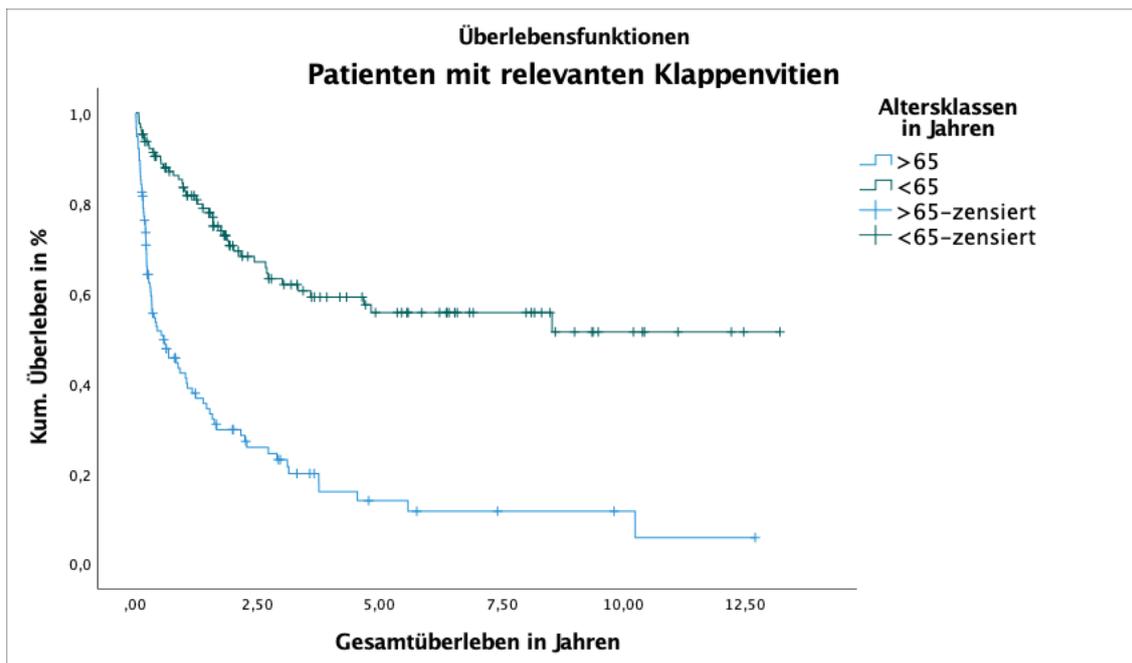


Abb. 69: Überleben bei Präsenz von Klappenvitien in Abhängigkeit des Alters, N=241.

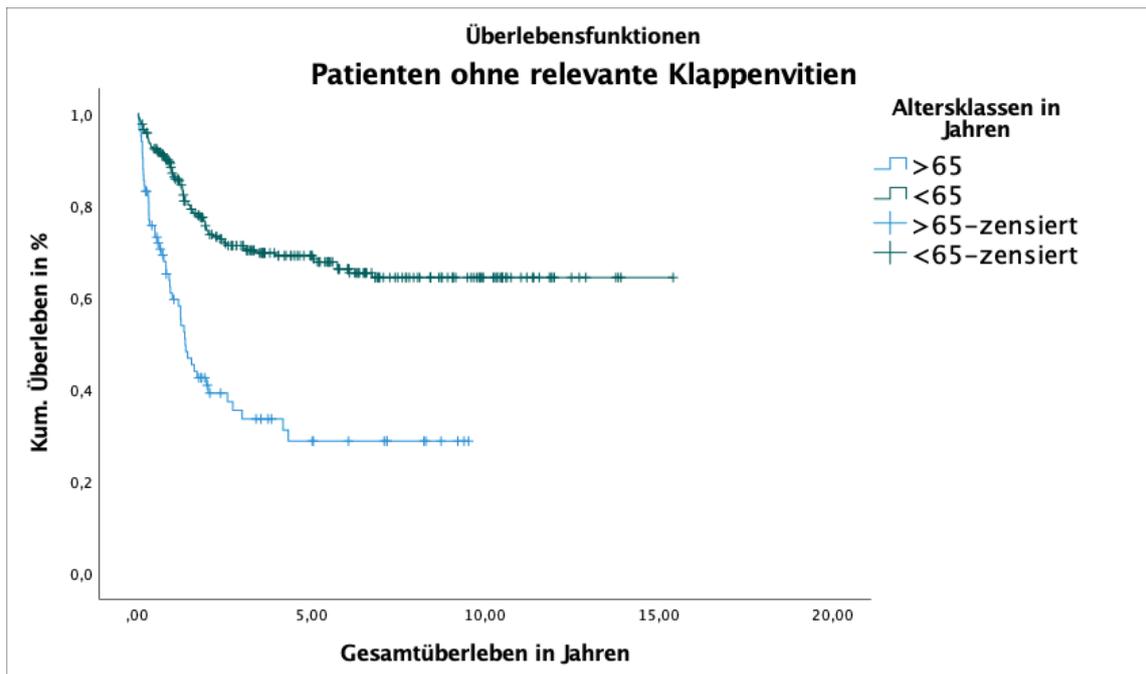


Abb. 70: Überleben bei Patienten ohne Klappenvitien in Abhängigkeit des Alters, N=347.

Außerdem wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit normaler Ejektionsfraktion (N=556) und Patienten, die eine eingeschränkte Funktion aufwiesen (N=40), festgestellt ($p=0,028$). Patienten mit normaler Pumpfunktion lebten im Median 72,9 Monate, während sich die Überlebenszeit bei Patienten mit eingeschränkter Funktion auf 37,3 Monate im Median verkürzte. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit normaler Ejektionsfraktion sich abhängig von den Altersklassen unter- und über 65 Jahren signifikant im medianen Überleben unterscheiden ($p<0,001$). Patienten unter 65 Jahren erreichten das mediane Überleben nicht, während die über 65-Jährigen im Median 12,7 Monate lebten. Ebenso wurde dies für Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion gezeigt ($p=0,011$). Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion unter 65 Jahren lebten (N=19) 102,4 Monate, während sich das mediane Überleben bei Patienten über 65 Jahren (N=21) auf 3,9 Monate verkürzte. In den Altersklassen unter- und über 65 Jahren konnte zwischen Patienten mit- und ohne normaler Ejektionsfraktion kein signifikanter Überlebensunterschied mehr gezeigt werden.

3.2.15 Überleben in Abhängigkeit von Lungenparametern

In dem Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit normaler Einsekundenkapazität (N=161; 65-100%) mit Patienten, die ein eingeschränktes FEV₁ aufwiesen (N=39), konnte ein signifikanter Unterschied im medianen Überleben gezeigt werden (siehe Abb. 71, $p=0,008$). Patienten mit normalen FEV₁ erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten mit eingeschränktem FEV₁ lebten im Median 37,3 Monate. Der Vergleich zwischen Patienten unter- und über 65 Jahren mit normalem FEV₁ erbrachte, dass Patienten unter 65 Jahren im Median signifikant länger lebten (kein Erreichen des medianen Überlebens) im Vergleich zu über 65-Jährigen (32,8 Monate, $p=0,015$). Analog dazu zeigte sich ein signifikanter Unterschied im medianen Überleben bei eingeschränktem FEV₁ zwischen unter 65-Jährigen (N=24; kein Erreichen der medianen Überlebenszeit) und über 65-Jährigen (N=15; 11,1 Monate, $p<0,001$). Innerhalb der zwei Altersklassen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben in Abhängigkeit der Einsekundenkapazität.

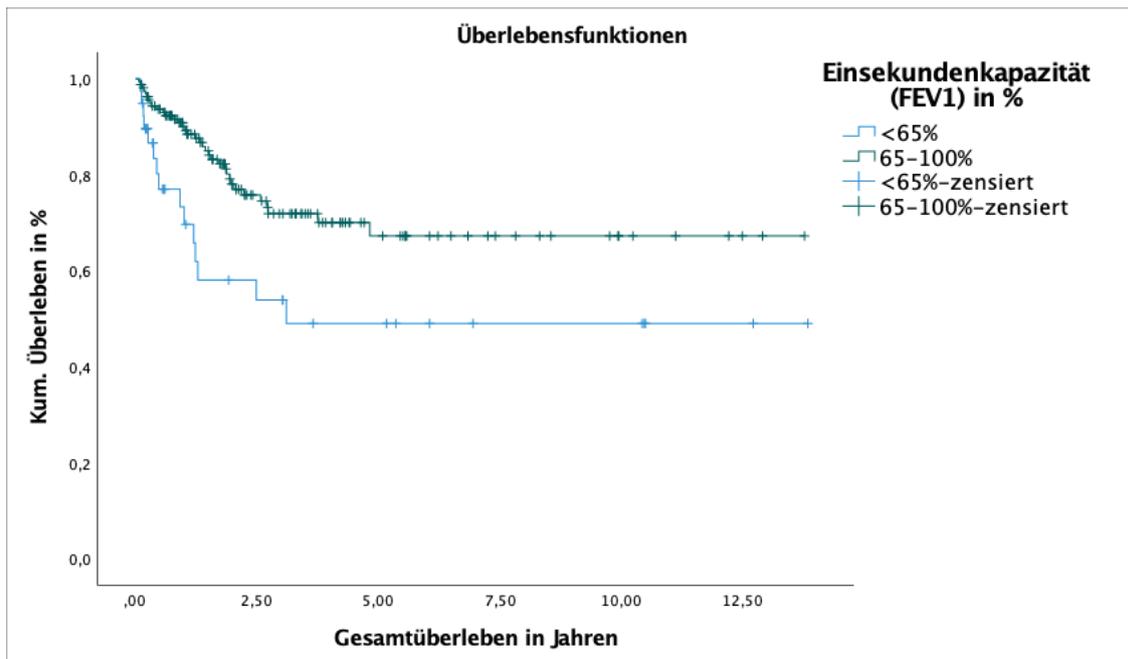


Abb. 71: Überleben in Abhängigkeit von FEV₁, N=200.

Patienten ohne Lungenobstruktion (N=344) zeigten ein signifikant besseres Überleben (medianes Überleben nicht erreicht), als Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung (N=80; 26,8 Monate, $p<0,001$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters ($p<0,001$). Patienten unter 65 Jahren mit Lungenobstruktion erreichten die mediane

Überlebenszeit nicht (siehe Abb. 72). Patienten über 65 Jahre mit Obstruktion der Lunge lebten im Median 14,8 Monate (siehe Abb. 73). Es zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit- und ohne Lungenüberblähung ($p=0,048$). Patienten, die eine Lungenüberblähung aufwiesen, lebten im Median 45,1 Monate, Patienten ohne Lungenüberblähung erreichten das mediane Überleben nicht. Innerhalb der Altersklasse der über 65-Jährigen zeigte sich ein signifikanter Überlebensunterschied beim Vorliegen einer Lungenüberblähung ($N=30$; $p=0,014$). Patienten dieser Altersklasse ohne Überblähung ($N=78$) wiesen eine mediane Überlebenszeit von 31,0 Monaten auf, Patienten mit Lungenüberblähung 7,5 Monate. Das Vorliegen einer restriktiven Lungenerkrankung zeigte im Gesamtvergleich keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. In der Altersklasse der über 65-Jährigen konnte zwischen Patienten mit- und ohne Lungenrestriktion ein signifikanter Überlebensunterschied gezeigt werden ($p=0,007$). Patienten in dieser Alterskategorie ohne restriktive Lungeneinschränkung ($N=90$) lebten im Median 32,8 Monate, bei Patienten mit Lungenrestriktion ($N=18$) verkürzte sich das mediane Überleben auf 11,1 Monate.

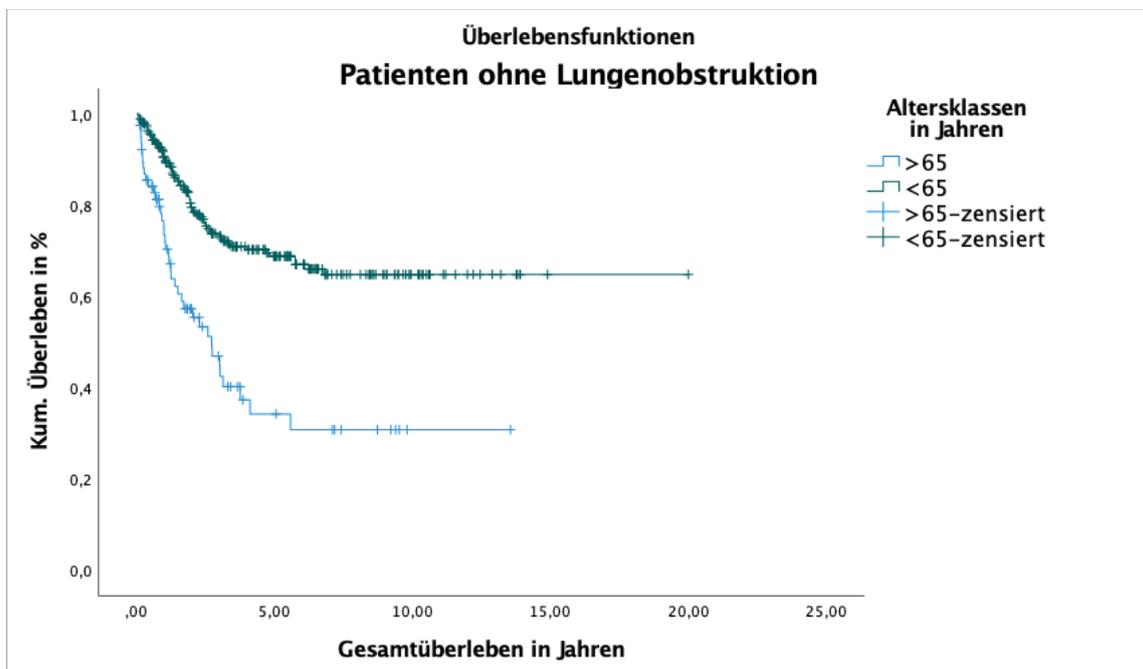


Abb. 72: Überleben bei Patienten ohne Lungenobstruktion in Abhängigkeit von Altersklassen, N=344.

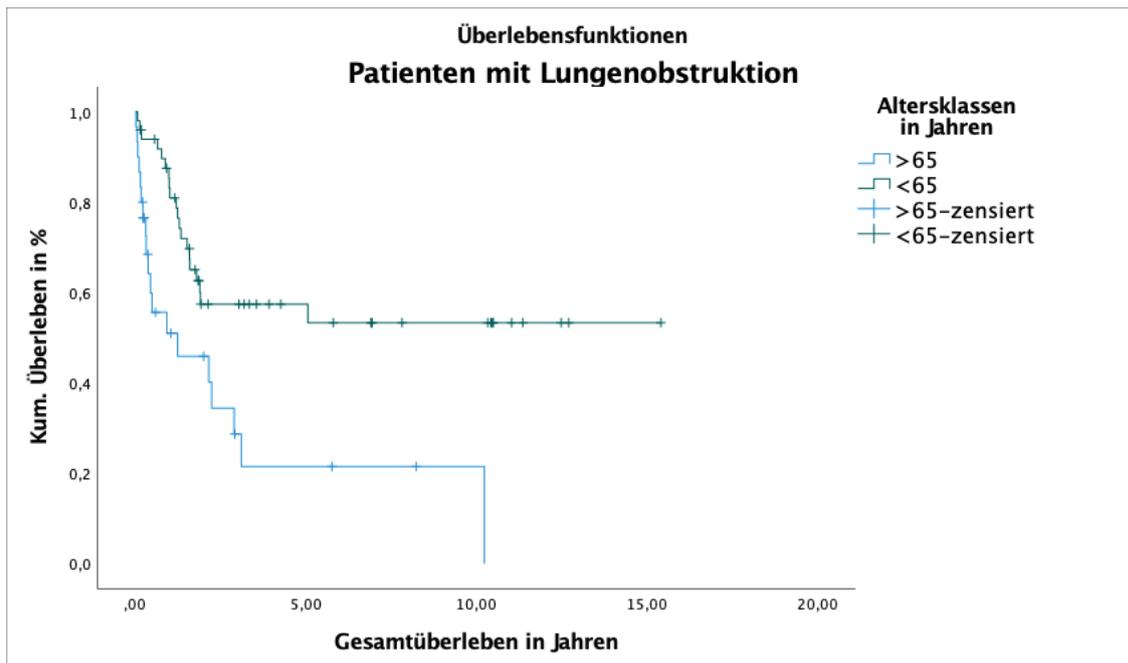


Abb. 73: Überleben bei Patienten mit Lungenobstruktion in Abhängigkeit von Altersklassen, N=80.

3.2.16 Überleben in Abhängigkeit anamnestischer Parameter

Es konnte gezeigt werden, dass Fieber zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Gesamtvergleich keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Innerhalb der Altersklassen unter ($p=0,031$) - und über 65 ($p=0,014$) Jahren fand sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten abhängig von Fieber bei Erstdiagnose. Patienten unter 65 Jahren mit Fieber (N=78) lebten im Median 51,1 Monate, ohne Fieber (N=350) wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Bei den über 65-Jährigen lebten Patienten mit Fieber (N=48) im Median 1,9 Monate, Patienten ohne Fieber lebten im Median (N=302) 7,1 Monate. Ebenso als signifikant erwies sich der Unterschied der medianen Überlebenszeit bei Patienten mit- und ohne Fieber zwischen den Altersklassen ($p<0,001$).

Ein Infekt bei Erstdiagnose erwies im Gesamtvergleich einen schwach signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,045$). Bei Patienten, die einen Infekt aufwiesen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Überlebens abhängig von der Altersklasse (siehe Abb. 75). Patienten unter 65 mit Infekt (N=149, siehe Abb. 74) lebten im Median 57,9 Monate, Patienten über 65 Jahre (N=121) wiesen eine mediane Überlebenszeit von 4,1 Monaten auf ($p<0,001$). Dieser Unterschied in der Überlebenszeit konnte auch für Patienten ohne Infekt gezeigt werden ($p<0,001$). Aufgeteilt in die zwei Altersklassen konnte kein signifikanter Unterschied im

Überleben abhängig vom Vorliegen eines Infektes festgestellt werden. Das Vorliegen von Blutungszeichen bei Erstdiagnose erwies sich als nicht signifikant bezogen auf das Überleben. Auch innerhalb der Altersklassen unter- und über 65 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Gezeigt werden konnte jedoch, dass bei Patienten mit- bzw. ohne Blutungszeichen die jüngere Altersklasse jeweils signifikant länger lebt im Vergleich zur älteren Altersklasse ($p < 0,001$). Patienten mit Blutungszeichen über 65 Jahren lebten im Median 5,8 Monate. Patienten jünger als 65 Jahre, die ebenfalls Blutungszeichen aufwiesen, erreichten das mediane Überleben (47,5 Monate) nicht.

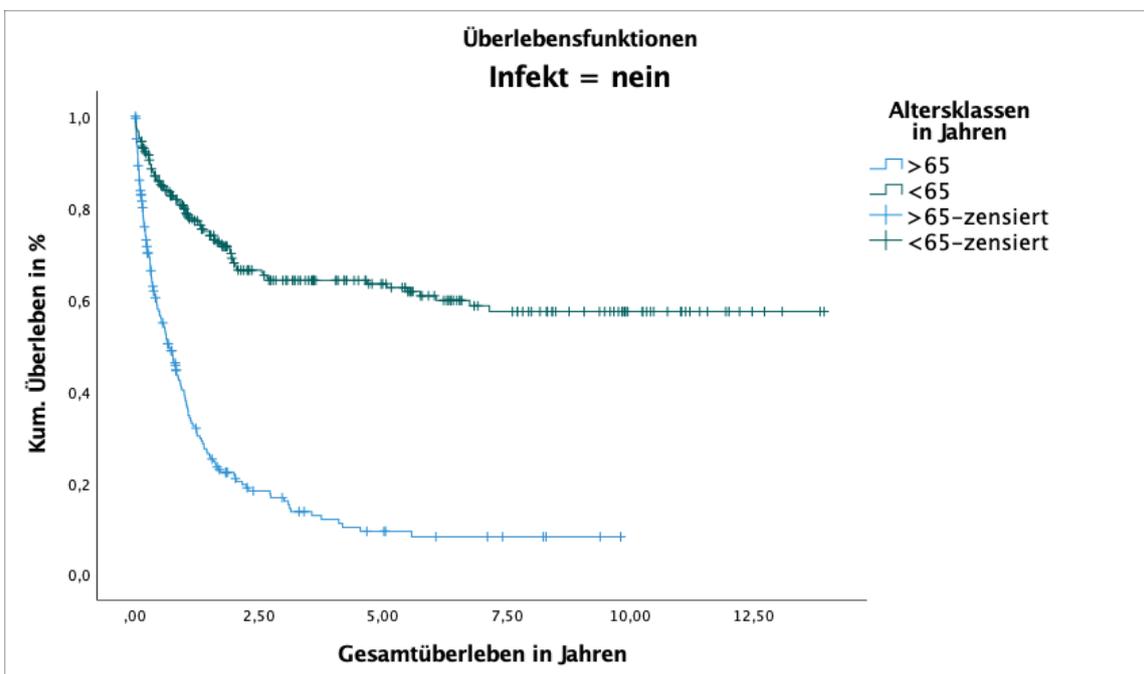


Abb. 74: Überleben bei Abwesenheit von Infektionszeichen bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von Altersklassen, N=652.

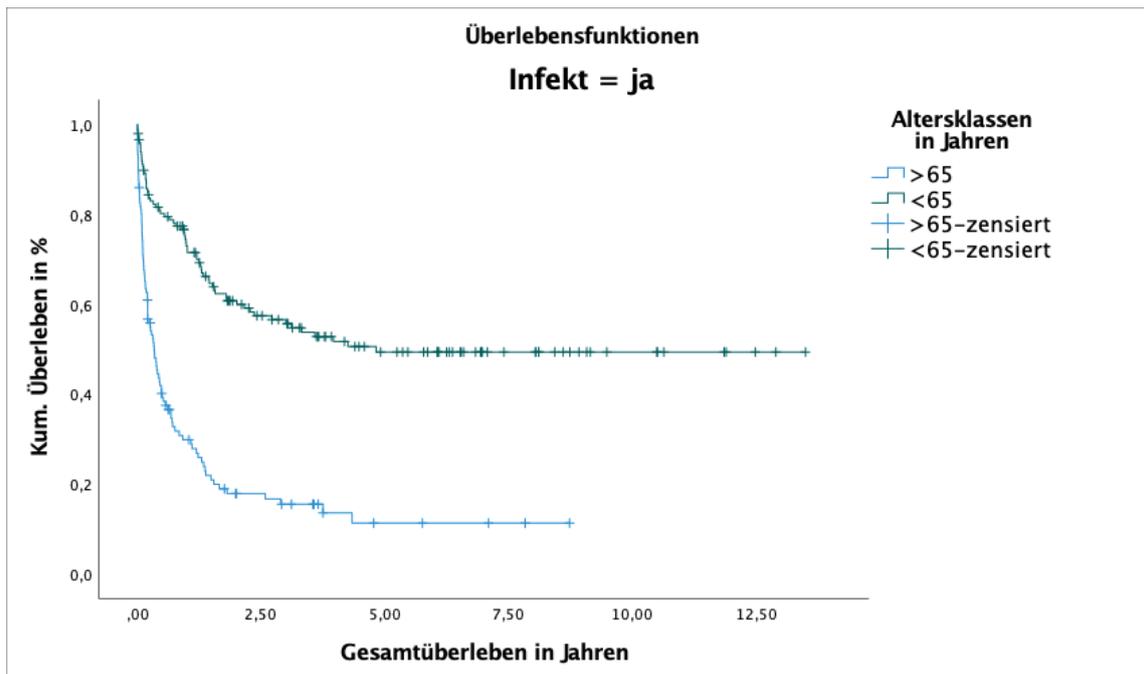


Abb. 75: Überleben bei Präsenz von Infektionszeichen bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von Altersklassen, N=126.

Das Vorliegen von extramedullären Manifestationen bei Erstdiagnose zeigte im Gesamtvergleich signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,001$). Innerhalb der Altersklassen der über 65-Jährigen bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben abhängig davon, ob extramedulläre Manifestationen vorlagen. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied bei Patienten unter 65 Jahren abhängig von dem Vorliegen extramedullärer Manifestationen ($p = 0,044$). Zudem wurde ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Alterskategorien festgestellt ($p < 0,001$). Patienten unter 65 Jahren erreichten beim Vorhandensein von extramedullären Manifestationen (N=77) das mediane Überleben (14,8 Monate) nicht, während Patienten über 65 Jahren (N=26) ein medianes Überleben von 12,0 Monaten aufwiesen (siehe Abb. 76 und 77).

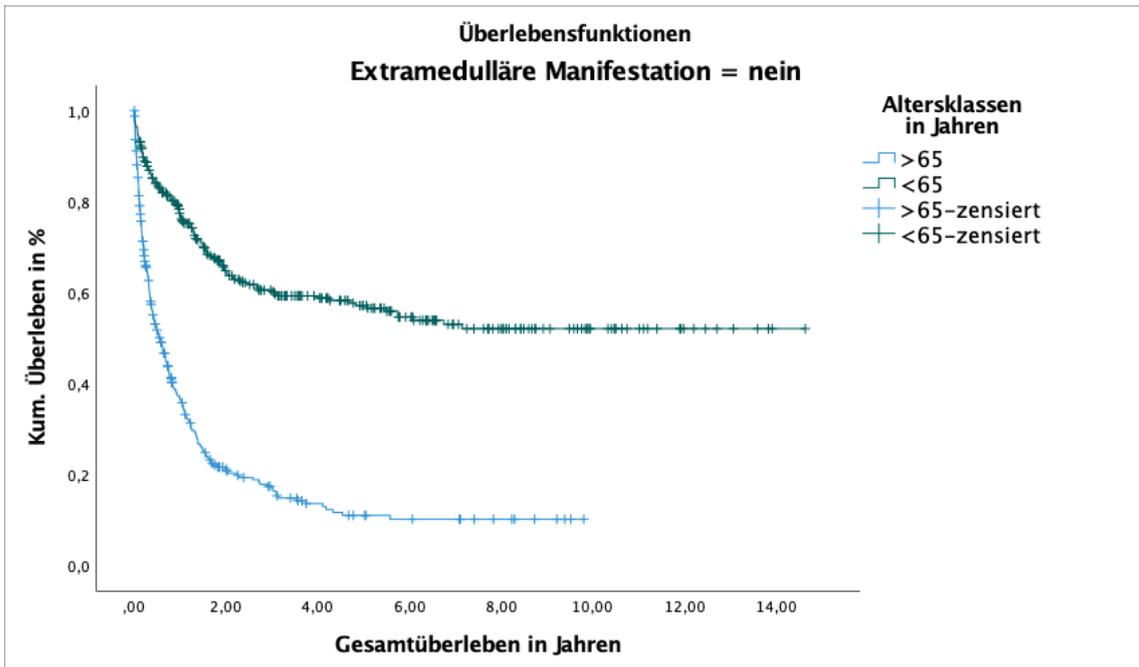


Abb. 76: Überleben bei Abwesenheit extramedullärer Manifestationen bei Erstdiagnose, N=708.

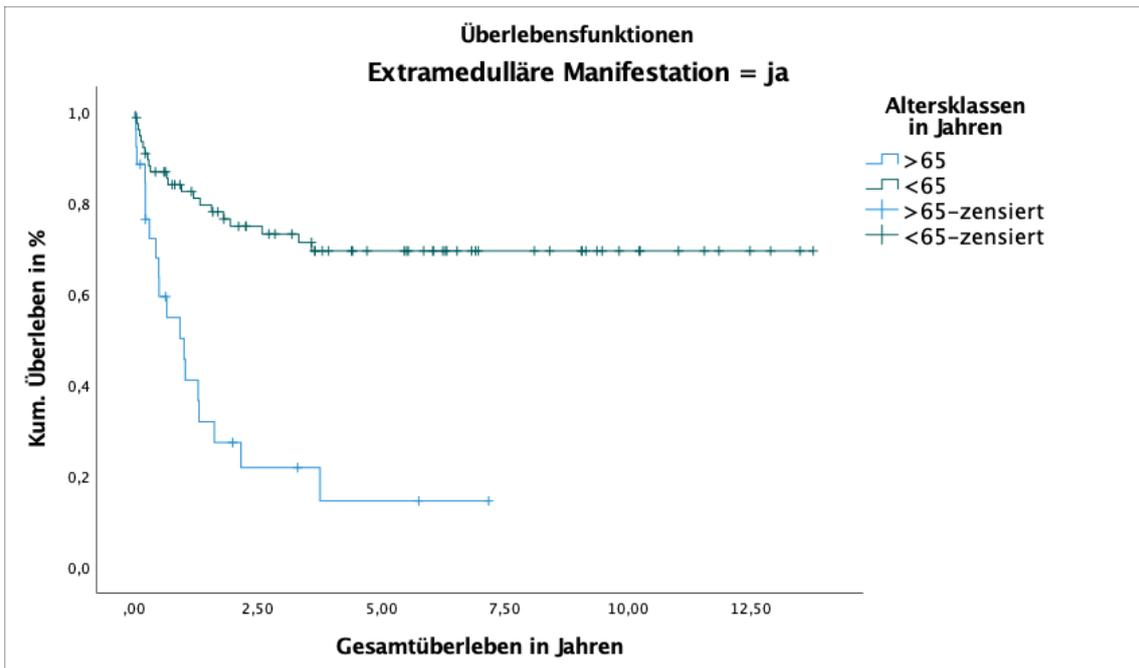


Abb. 77: Überleben bei Präsenz von extramedullären Manifestationen bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von Altersklassen, N=103.

3.2.17 Überleben in Abhängigkeit weiterer potenziellen Prognosefaktoren

In univariaten Analysen wurden weitere klinische Parameter explorativ als potenzielle Prognosefaktoren untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 51 dargestellt und Faktoren, die zu signifikanten Unterschieden im Überleben führten, farblich hervorgehoben. Grafische Darstellungen sind Abbildungen 78 bis 84 zu entnehmen.

Der medulläre Blastenanteil bei Erstdiagnose wies einen signifikanten Einfluss auf das Überleben auf. Patienten mit unter 20,0% Blasten im Knochenmark hatten ein signifikant längeres medianes Überleben als Patienten mit mehr als 20,0% Blasten. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch beim Blastenanteil im peripheren Blut. Patienten mit weniger als 30,0% Blasten peripher lebten im median 23,9 Monate. Patienten mit einem peripheren Blastenanteil von mehr als 30,0% lebten im Median 13,2 Monate. Die Tatsache, ob Blasten im peripheren Blut vorhanden waren oder nicht, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Patienten, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Hyperleukozytose von mehr als 50 000/ μ l und 100 000/ μ l zeigten, lebten signifikant kürzer als Patienten, deren Leukozytenwerte unterhalb dieser Grenzen lagen ($p=0,014$ bzw. $p=0,05$). Das Vorliegen einer Thrombopenie mit unter 50 000/ μ l Thrombozyten ging mit einer signifikant kürzeren medianen Überlebenszeit (15,5 Monate) im Vergleich zu Patienten mit mehr als 50 000/ μ l Thrombozyten (22,9 Monate, $p=0,016$) einher. Diese Beobachtung wurde auch bei einem Thrombozytenwert von \geq 100 000 gemacht ($p=0,02$). Während Patienten mit einem LDH-Wert von unter 390 U/l im median 24,4 Monate lebten, verkürzte sich bei einem LDH-Wert von über 390 U/l die mediane Überlebenszeit signifikant auf 13,2 Monate ($p<0,001$).

Das Vorliegen einer NPM1-Mutation zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,006$). Mit NPM1-Mutation wurde die mediane Überlebenszeit nicht erreicht, bei Patienten ohne NPM1-Mutation betrug sie 32,2 Monate. Ein signifikanter Einfluss einer CEBPA-Mutation auf das Überleben konnte nicht gezeigt werden.

Es zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied der medianen Überlebenszeit zwischen Patienten mit vorheriger Chemo- oder Strahlentherapie (12,9 Monate) im Vergleich zu Patienten ohne therapieassoziierte AML (22,4 Monate, $p=0,045$).

Patienten, die Thrombozytenkonzentrate erhalten haben, zeigten ein signifikant längeres medianes Überleben (27,3 Monate) als Patienten ohne Transfusionen dieses Blutproduktes (7,4 Monate, $p<0,001$). Für den Erhalt von *fresh frozen plasma* ließ sich ein umgekehrter

Zusammenhang feststellen. Patienten ohne Erhalt von *fresh frozen plasma* lebten signifikant kürzer (10,8 Monate) als Patienten, welche *fresh frozen plasma* erhielten (32,3 Monate, $p < 0,001$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Anzahl der Transfusionen auf das Überleben. Patienten, die weniger als 10 Thrombozytenkonzentrate bekamen, zeigten ein medianes Überleben von 9,1 Monate, während es bei Patienten mit ≥ 10 Thrombozytenkonzentraten 23,7 Monate waren ($p = 0,002$). Analog dazu lebten Patienten, welche ≥ 9 bzw. ≥ 30 Erythrozytenkonzentrate erhielten signifikant länger als Patienten, die < 9 bzw. < 30 erhielten (jeweils $p = 0,001$). Das mediane Überleben bei Patienten mit < 9 EK betrug 8,9 Monate, während Patienten mit ≥ 30 EK im Median 23,5 Monate lebten. Die Anzahl des transfundierten *fresh frozen plasma* zeigte keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf das Überleben.

Abhängige Variable	Ausprägung	Patienten- anzahl	Medianes Überleben Monate	Log-rank	p-Wert		
Geschlecht	weiblich	431	22,9	3,103	0,078		
	männlich	484	18,0				
Blasten KM%	< 60	352	23,261	1,874	0,171		
	≥ 60	300	22,899				
	< 30	129	24,542			0,018	0,894
	≥ 30	522	22,899				
	< 20	38	n.r.			4,804	0,028
	≥ 20	613	21,749				
Blasten PB %	< 30	371	23,852	9,901	0,002		
	≥ 30	358	13,240				
	< 10	230	31,014			8,191	0,004
	≥ 10	499	15,310				
	0	99	25,922			1,352	0,245
	≥ 1	629	16,394				
Leukozyten /μl	$< 1\ 800$	135	29,207	2,701	0,100		
	$\geq 1\ 800$	651	16,066				
	$< 50\ 000$	606	19,154			6,041	0,014
	$\geq 50\ 000$	183	11,433				
	$< 100\ 000$	694	18,563			3,830	0,050
	$\geq 100\ 000$	96	13,240				
Thrombozyten /μl	$< 50\ 000$	406	15,474	5,753	0,016		
	$\geq 50\ 000$	357	22,899				
	$< 100\ 000$	580	15,606			5,441	0,020
	$\geq 100\ 000$	184	32,591				
	$< 150\ 000$	664	16,427			3,626	0,057
	$\geq 150\ 000$	100	34,760				

LDH U/l	<240	151	32,591	4,423	0,035
	≥240	592	15,474		
	<390	374	24,411	11,259	<0,001
	≥390	368	13,240		
Hämoglobin g/dl	<9	400	17,314	0,070	0,791
	≥9	366	18,825		
t(15;17)	Positiv	34	n.r.	14,883	<0,001
	negativ	881	19,1		
NPM1-Mutation	Positiv	161	n.r.	7,525	0,006
	Negativ	385	32,230		
FLT3-Mutation	Positiv	161	37,027	0,320	0,572
	Negativ	397	65,938		
FLT3-ITD	Positiv	44	31,014	1,097	0,295
	Negativ	118	n.r.		
FLT3-TKD	Positiv	38	n.r.	0,005	0,944
	Negativ	124	37,027		
Vorherige Chemo-/ Strahlentherapie	Ja	108	12,912	4,001	0,045
	nein	800	22,407		
Erhalt von TK	Ja	758	27,335	22,020	<0,001
	Nein	49	7,42		
	<10	117	9,166	10,037	0,002
TK	≥10	717	23,721		
	<20	405	36,074	3,504	0,061
EK	≥20	510	18,858		
	Nein	49	7,425		
	<9	160	8,903	10,608	0,001
EK	≥9	755	23,458		
	<30	520	37,618	10,121	0,001
	≥30	395	18,037		
Erhalt von EK	Ja	790	24,115	2,760	0,097
	Nein	16	3,778		
Erhalt von FFP	Ja	125	10,809	29,536	<0,001
	Nein	680	32,230		
FFP	<9	96	11,696	0,041	0,840
	≥9	30	8,476		

Tabelle 51: Medianes Überleben in Abhängigkeit von weiteren potentiellen Prognosefaktoren

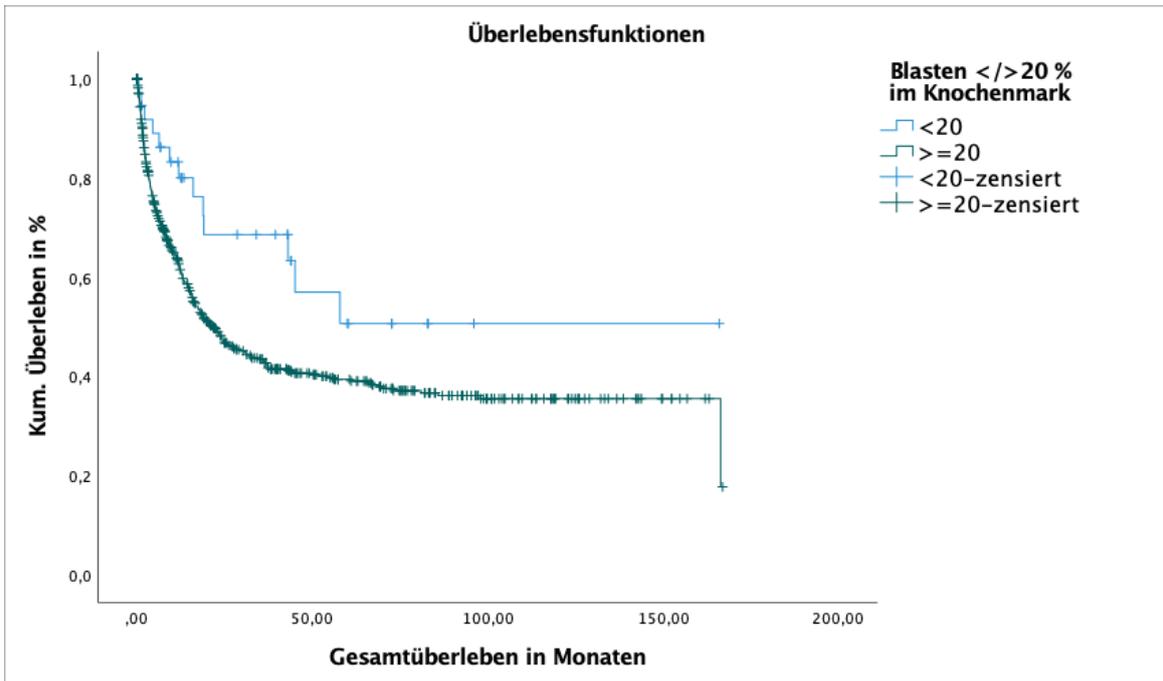


Abb. 78: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von $\neq 20\%$ Blasten im Knochenmark, N=651

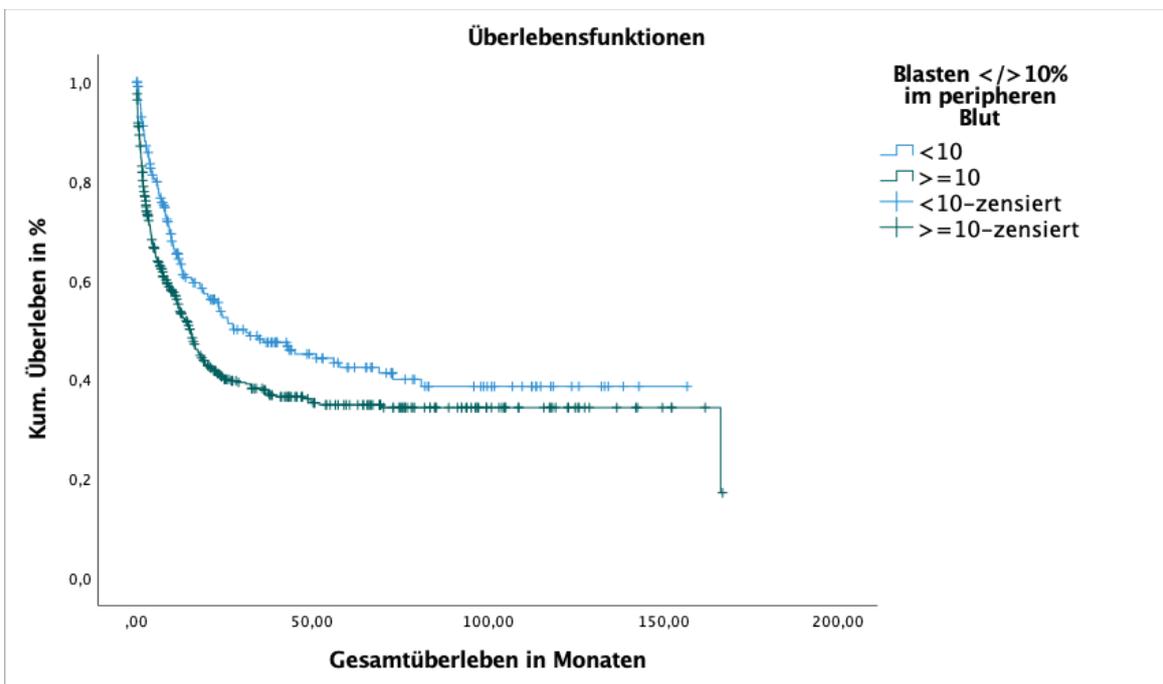


Abb. 79: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von $\neq 10\%$ Blasten im peripheren Blut, N=729.

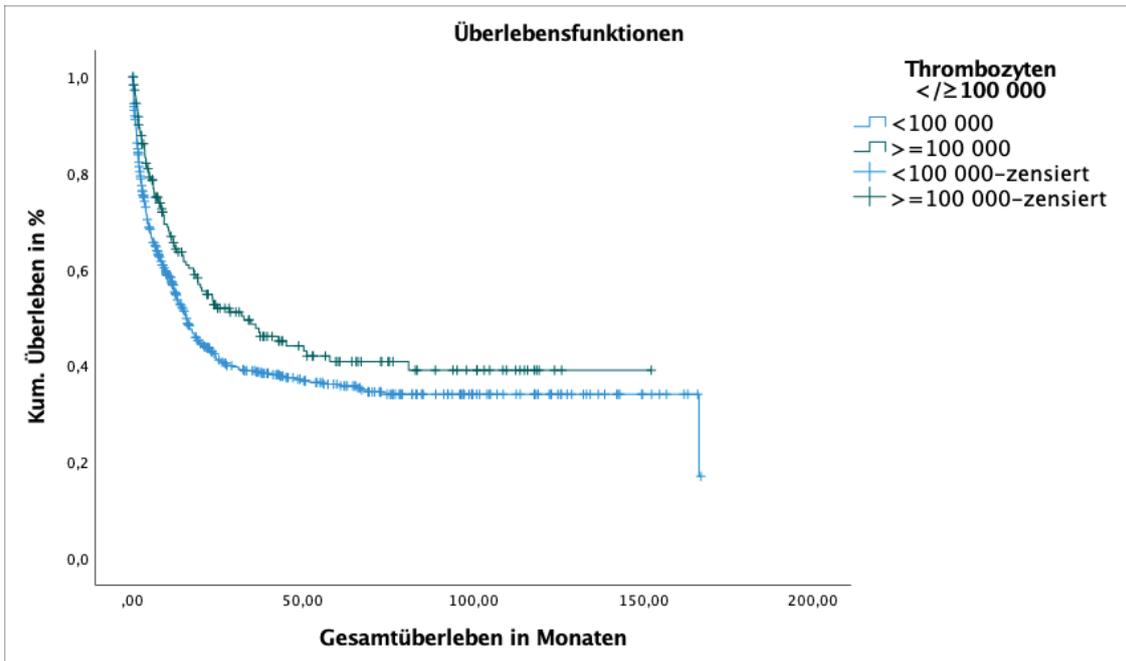


Abb. 80: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von $</\geq 100\ 000$ Thrombozyten/ μl , N=764.

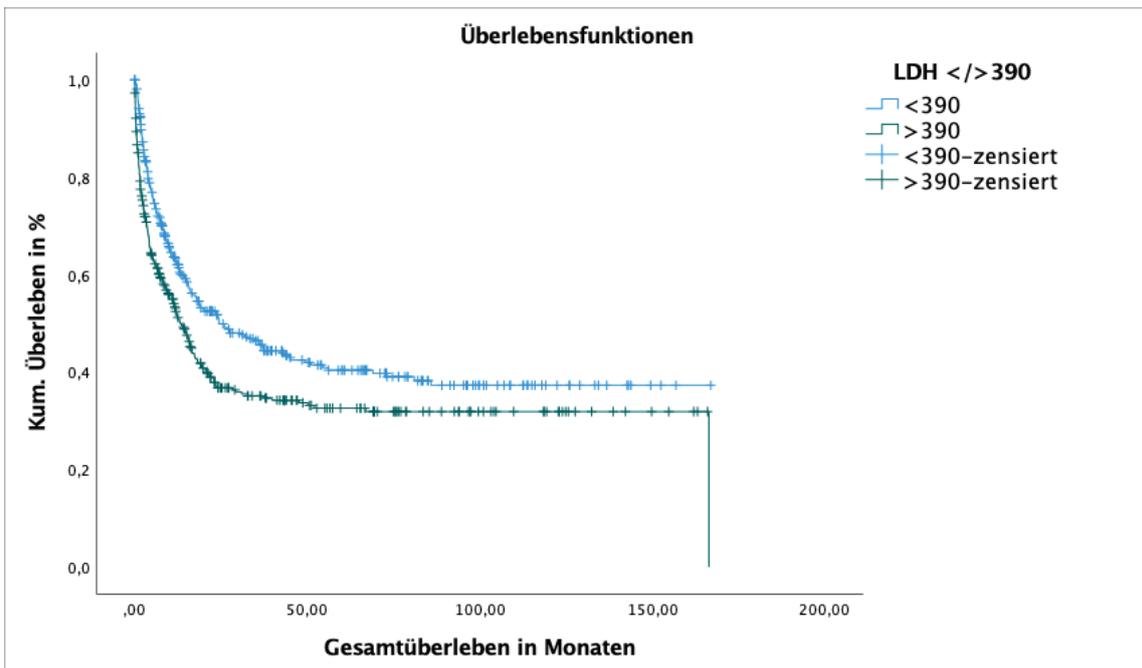


Abb. 81: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von LDH $</\geq 390$ U/l, N=740.

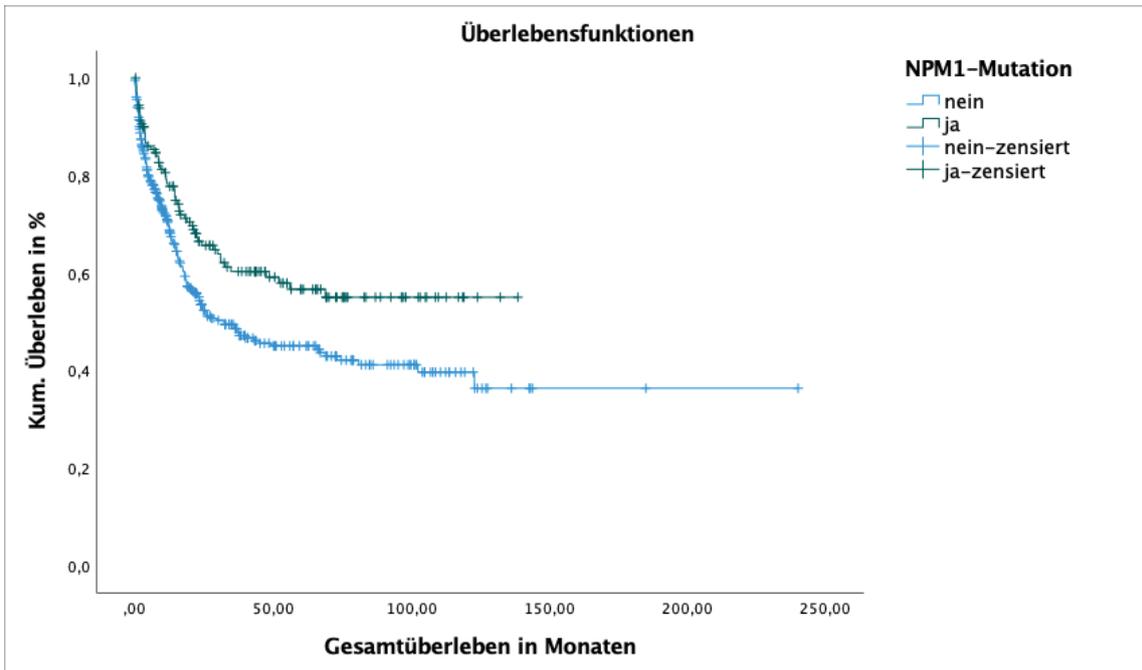


Abb. 82: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer NPM1-Mutation, N=546.

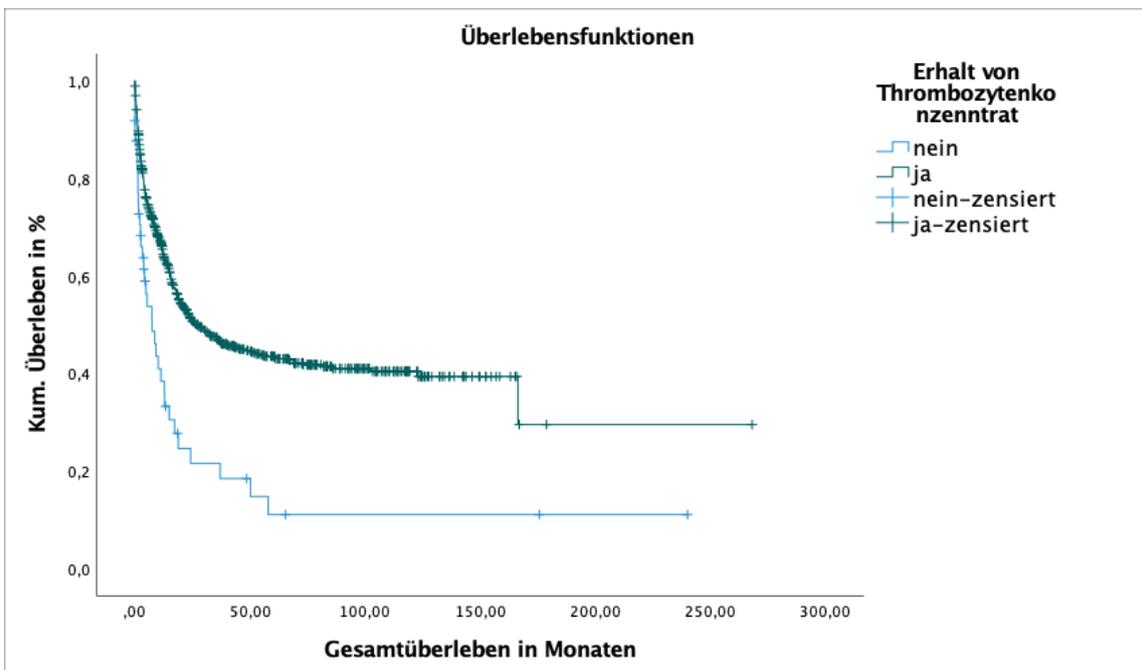


Abb. 83: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Erhalt von Thrombozytenkonzentraten, N=807.

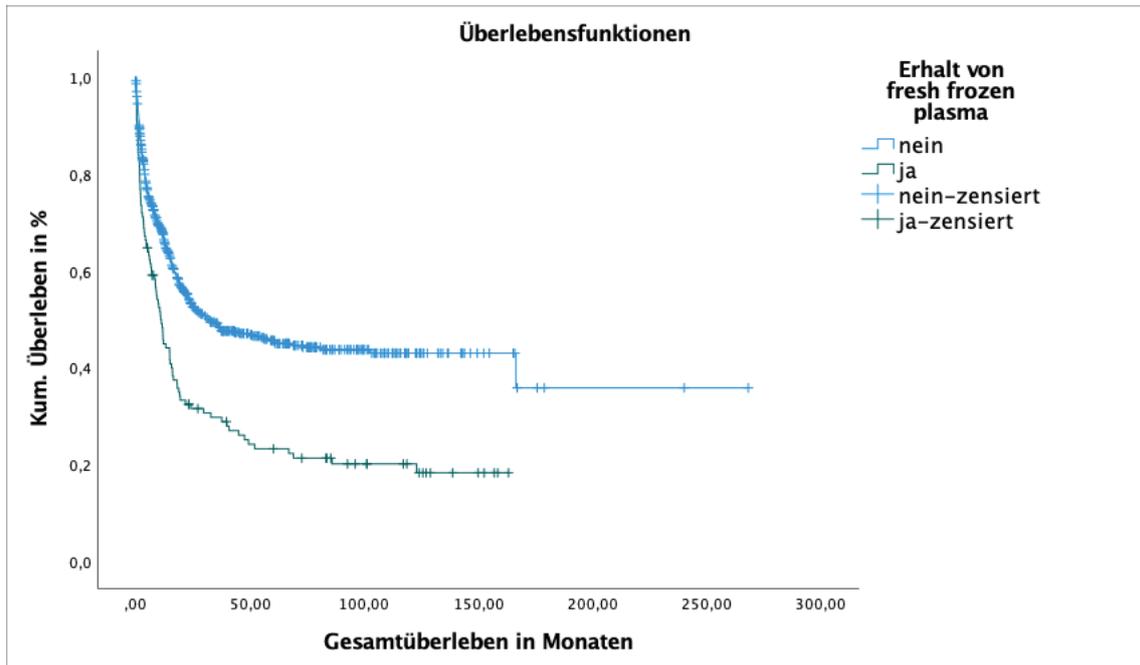


Abb. 84: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Erhalt von fresh frozen plasma, N=795.

3.3 Rezidivfreies Überleben

3.3.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

Wie in Abbildung 85 zu sehen ist, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit bei Patienten unter- und über 65 Jahren. Das mediane Überleben lag für über 65-Jährige bei 12,2 Monaten und für unter 65-Jährige bei 15,9 Monaten. Das Zwei-(bzw. Fünf-)Jahres-Überleben für über 65-Jährige Patienten lag bei 31,4% (bzw. 6,6%) und bei 34,1% (bzw. 21,0%) für unter 65-Jährige Patienten.

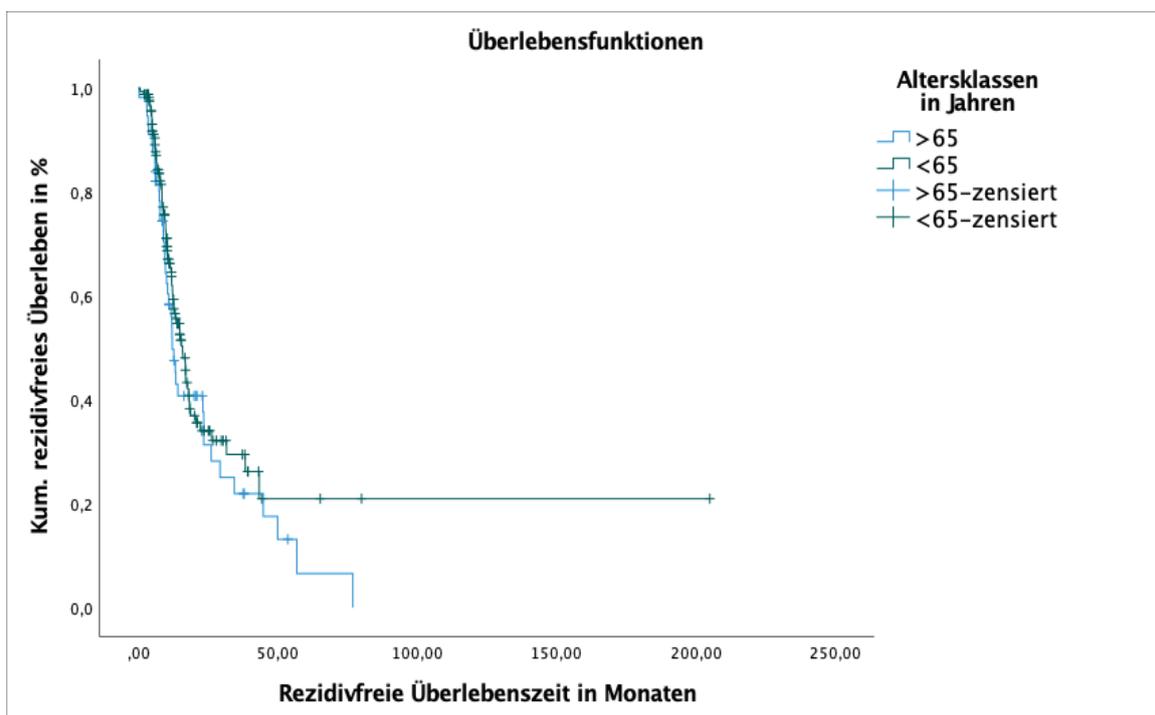


Abb. 85: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten. N=224, p=0,271
CR= komplette Remission.

3.3.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Scores

Der Vergleich des rezidivfreien Überlebens zwischen den ECOG-Klassen (siehe Abb. 86) erbrachte nur zwischen ECOG 3 und ECOG 4 einen schwach signifikanten Unterschied ($p=0,045$). Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei ECOG 0 (n=94) bei 14,9 Monaten für Patienten mit ECOG 1 (n=90) erhöhte es sich auf 17,0 Monate. Patienten mit ECOG 2 (n=22) wiesen ein medianes rezidivfreies Überleben von 9,9 Monaten auf. Das rezidivfreie Zwei-Jahres bzw. Fünf-Jahres-Überleben lag für Patienten mit ECOG 0 bei 34,6% bzw. 10,6%.

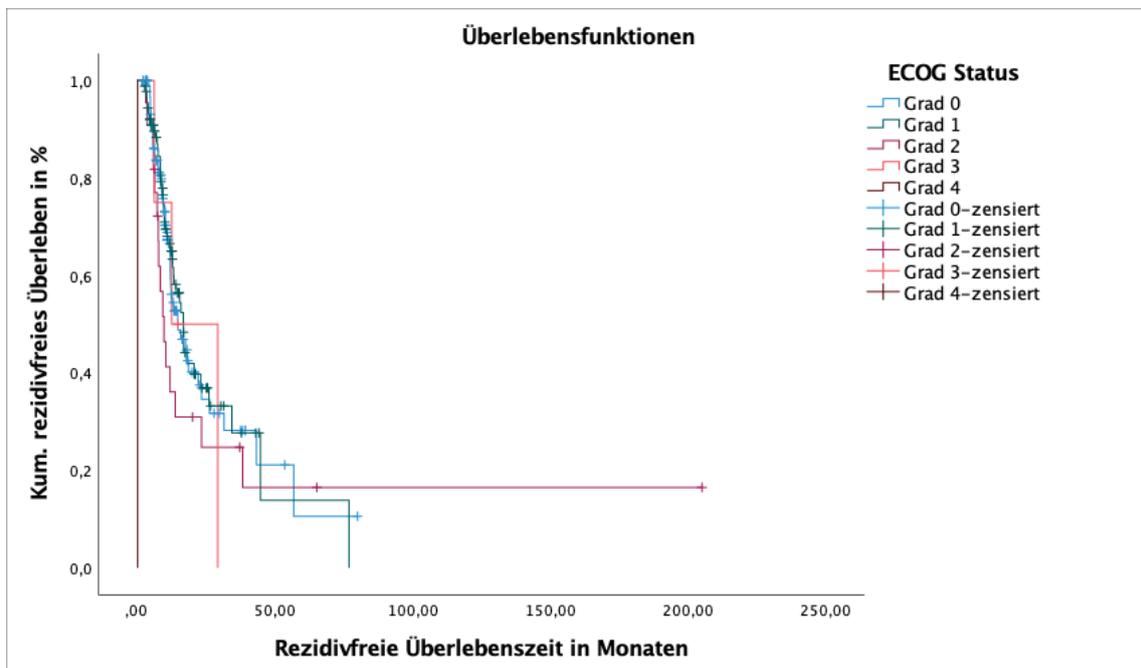


Abb. 86: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des ECOG Scores. N=211

Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten.

CR= komplette Remission.

3.3.3 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des HCT-CI

Bei den verschiedenen Risikogruppen des HCT-CI unterschied sich das rezidivfreie Überleben nicht signifikant voneinander. Während das mediane rezidivfreie Überleben bei Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe (n=117) bei 15,0 Monaten lag, reduzierte es sich für Patienten mit mittlerem Risiko (n=61) auf 12,3 Monate. Für Patienten der Hochrisiko-Gruppe (n=40) erhöhte es sich auf 17,1 Monate. Das rezidivfreie Zwei-Jahres bzw. Fünf-Jahres-Überleben lag in der Gruppe mit niedrigem Risiko bei 34,7%, in der Gruppe mit mittlerem Risiko bei 36,1% bzw. 23,0% und in der Hochrisiko-Gruppe bei 27,7% bzw. 11,1% (siehe Abb. 87).

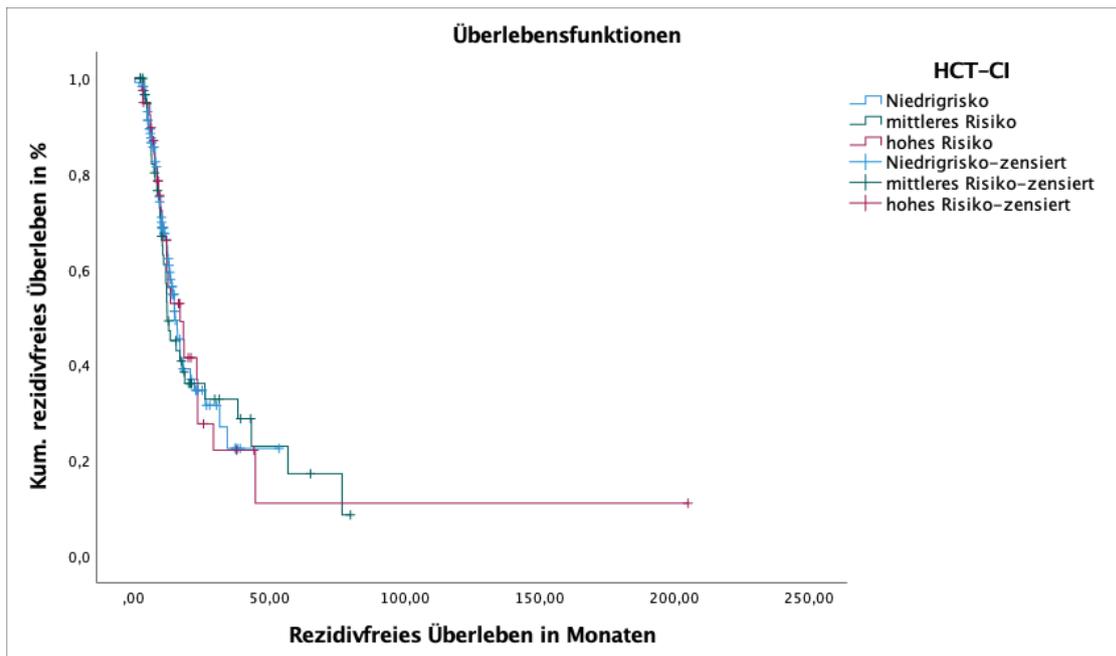


Abb. 87: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von HCT-CI (Sorrör et al., 2005), N=218. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten. CR= komplette Remission.

3.3.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischem Risiko

Ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben in den Subgruppen des zytogenetischen Risikos konnte nicht gezeigt werden. (siehe Abb. 88). Patienten mit günstigem Risikoprofil (n=55) wiesen ein medianes rezidivfreies Überleben von 18,5 Monaten auf. Für Patienten mit intermediärem Risiko (n=97) lag es bei 16,9 Monaten und bei Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risiko (n=65) bei 12,7 Monaten. Das rezidivfreie Zwei-Jahres-Überleben lag bei der günstigen Subgruppe bei 45,3%, bei der intermediären Gruppe bei 35,5% und bei der ungünstigen Gruppe bei 22,9%.

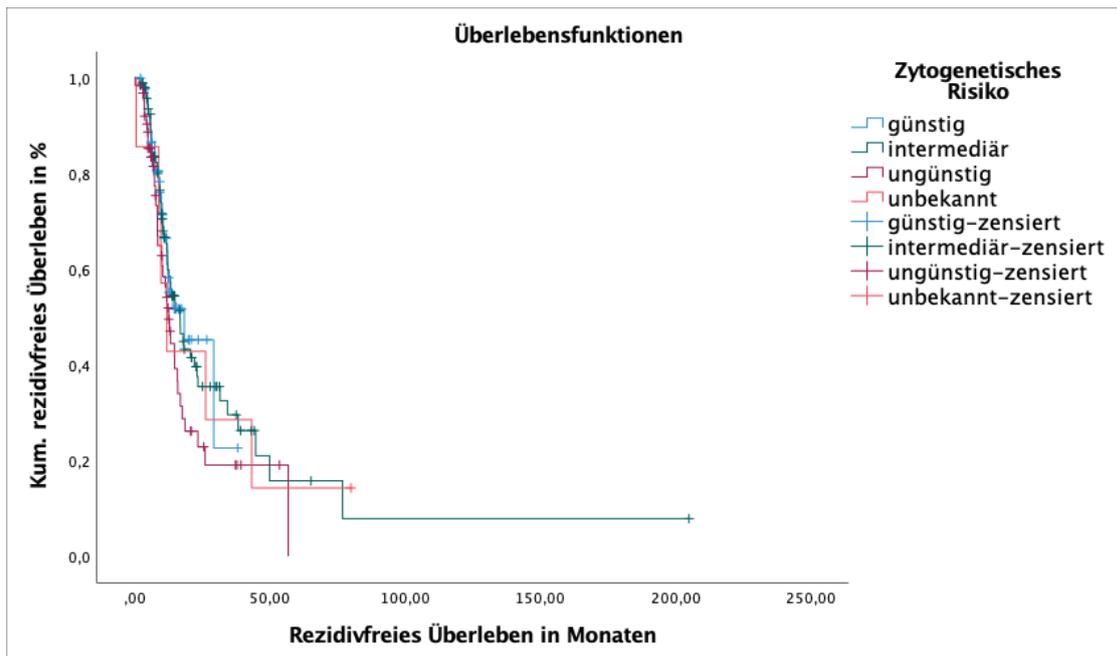


Abb. 88: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von zytogenetischen Risiko nach ELN. N=224.
 Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten.
 CR= komplette Remission.

3.3.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität

Zwischen Patienten, die eine Induktions- und Konsolidierungstherapie erhalten haben und denen, die eine allogene Stammzelltransplantation bekamen, konnte kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben festgestellt werden. Patienten mit Induktions- und Konsolidierungstherapie (n=114) wiesen ein medianes rezidivfreies Überleben von 16,9 Monaten auf, für Patienten mit Transplantation (n=104) lag es bei 14,8 Monaten. Das Zwei-Jahres-rezidivfreie-Überleben lag bei erhaltener Transplantation bei 31,5% und bei Patienten, die nur eine intensive Chemotherapie erhielten bei 36,8% (siehe Abb. 89).

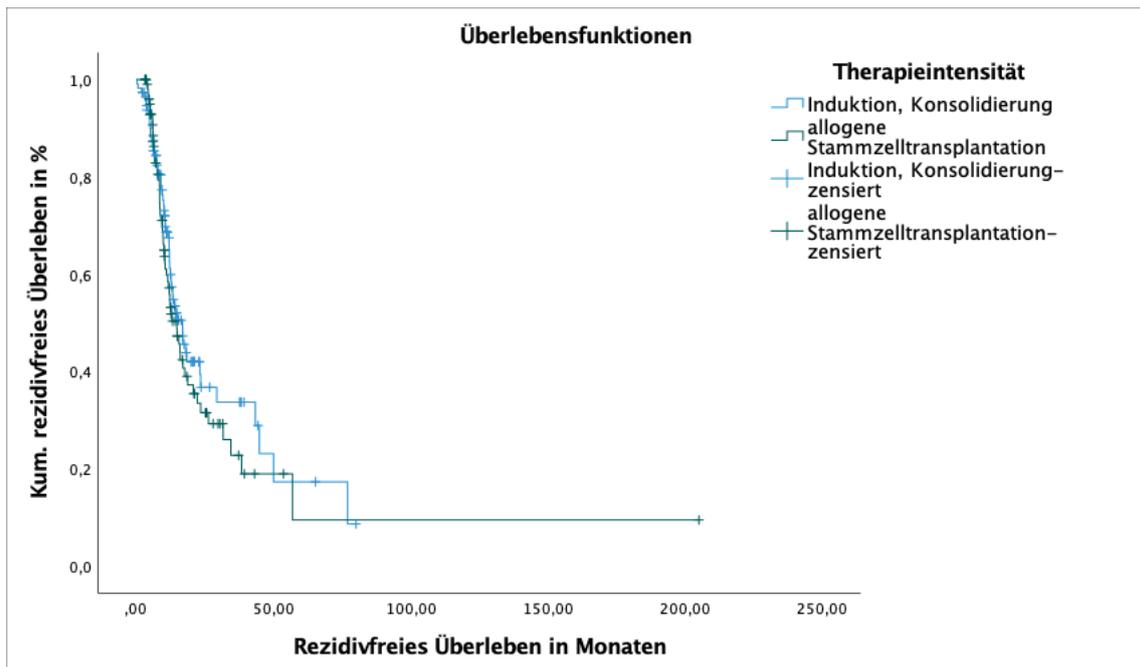


Abb. 89: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität.

N=218, p=0,357

Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zuvor eine CR erreicht hatten.

CR= komplette Remission.

3.4 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren

Mit allen Variablen, welche in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten, wurde zur Analyse des unabhängigen Einflusses der ermittelten Prognosefaktoren eine multivariate Überlebensanalyse mittels *Cox Proportional-Hazards Regression* durchgeführt (siehe Tab. 52 bis 58). Es wurden zunächst die Parameter ECOG-Status, Karnofsky-Index, HCT-CI, Vitalkapazität (< vs. $\geq 4,5l$), Vorliegen einer Lungenobstruktion, Ejektionsfraktion (global normal/ reduziert), diastolische Funktion des linken Ventrikels (normal vs. abnorm), Vorliegen relevanten Klappenvitien sowie normodimensionierter Wanddicken und Ventrikel in die Analyse einbezogen. Als signifikante Prognoseparameter erwiesen sich Karnofsky-Index ($p=0,001$) und HCT-CI ($p=0,001$). Die anderen Variablen konnten im multivariaten Modell nicht als signifikant beurteilt werden (siehe Tab. 52).

Variable	Wald χ^2	p
ECOG	0,43	0,51
Karnofsky Index	42,50	0,001
HCT-CI	12,48	0,001
Vitalkapazität (</ $\geq 4,5l$)	0,83	0,36
Lungenobstruktion (ja/nein)	1,40	0,24
Ejektionsfraktion (normal/ reduziert)	0,34	0,56
Diastolische Funktion des linken Ventrikels (normal/ abnorm)	0,47	0,49
Relevante Klappenvitien (ja/nein)	0,27	0,60
Normodimensionierte Wanddicken (ja/nein)	0,015	0,903

Tabelle 52: Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren.

Im nächsten Schritt wurden die Parameter zur Erfassung des Allgemeinzustandes ECOG, Karnofsky-Index und HCT-CI zusammen analysiert. Alle Parameter zeigten einen signifikanten Einfluss (siehe Tab. 53).

Variable	Wald χ^2	p
ECOG	228	0,001
Karnofsky Index	205	0,002
HCT-CI	121	0,001

Tabelle 53: Multivariate Analyse in Abhängigkeit von Parametern des Allgemeinzustandes.

Anschließend wurden als weiterer Parameter die Therapieintensität (BSC, HMS, Induktions- und Konsolidierungstherapie oder Stammzelltransplantation) in das Modell aufgenommen (Tab. 54). Der ECOG-Status verlor dabei seinen signifikanten Einfluss ($p=0,082$), die Therapieintensität erwies sich demgegenüber als hoch signifikant ($p=0,001$).

Variable	Wald χ^2	p
Karnofsky	48,07	0,001
HCT-CI	13,01	0,001
Therapieintensität	193,93	0,001
ECOG	3,01	0,082

Tabelle 54: Multivariate Analyse in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und Therapieintensität.

Bei Aufnahme der Altersklassen $< vs. \geq 65$ Jahre in das Modell konnten die signifikanten Einflüsse von Karnofsky-Index ($p=0.001$), HCT-CI ($p=0.001$) und ECOG-Status ($p=0,03$) beibehalten werden, wobei der ECOG-Status den schwächsten Einfluss zeigte. Die Unterscheidung in die Altersklassen $</\geq 65$ Jahre erwies sich ebenso als signifikant ($p=0.001$, Tab. 55).

Variable	Wald χ^2	p
Karnofsky	13,10	0,001
HCT-CI	16,49	0,001
ECOG	4,70	0,03
Altersklassen $</\geq 65$ Jahre	74,7	0,001

Tabelle 55: Multivariate Analyse in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und Altersklassen $</\geq 65$ Jahre.

In einem weiteren Schritt wurde zusätzlich die Therapieintensität in die Auswertung hinzugenommen. Dabei verlor der ECOG seinen signifikanten Einfluss ($p=0,108$), die anderen Parameter erwiesen sich weiterhin als signifikant (Tab. 56).

Variable	Wald χ^2	p
Karnofsky	46,71	0,001
HCT-CI	7,60	0,006
Altersklassen $</\geq 65$ Jahre	12,75	0,001
Therapieintensität	124,08	0,001
ECOG	2,59	0,108

Tabelle 56: Multivariate Analyse in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Therapieintensität und Altersklasse $</\geq 65$ Jahre.

Der univariat signifikante Einfluss der anamnestischen Parameter bei Erstdiagnose (Vorliegen eines Infektes, Fieber oder einer Blutung) konnte im multivariaten Modell nicht bestätigt werden. Ebenso zeigte sich der ECOG als nicht mehr signifikant ($p=0,102$). Karnofsky-Index, HCT-CI, Altersklassen ≤ 65 Jahre und die Therapieintensität zeigten sich weiterhin signifikant (Tab. 57).

Variable	Wald χ^2	p
Karnofsky	39,46	0,001
HCT-CI	6,608	0,010
Altersklassen ≤ 65 Jahre	11,16	0,001
Therapieintensität	110,81	0,001
ECOG	2,67	0,102
Infekt bei ED	2,94	0,087
Fieber bei ED	0,86	0,353
Blutung bei ED	1,53	0,216

Tabelle 57: Multivariate Analyse in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes, Altersklassen ≤ 65 Jahre sowie anamnestischer Parameter.

Von den erhobenen Laborparametern bei Erstdiagnose zeigte lediglich der Wert einer erhöhten Serum-LDH ($< vs. \geq 390$ U/l) prognostische Bedeutung ($p=0,22$). Die Parameter Karnofsky-Index, HCT-CI, Altersklassen ≤ 65 Jahre sowie Therapieintensität blieben weiterhin signifikant. Der ECOG-Status erwies sich als nicht signifikant ($p=0,647$), ebenso der Blastenanteil im Knochenmark ($< 20\%$), sowie die Leukozyten- und Thrombozytenanzahl (siehe Tab. 58).

Variable	Wald χ^2	p
Karnofsky	19,33	0,001
HCT-CI	5,90	0,015
Altersklassen ≤ 65 Jahre	11,94	0,001
Therapieintensität	60,38	0,001
LDH < 390 U/l	5,26	0,022
ECOG	0,21	0,647
Blasten KM $< 20\%$	1,71	0,191
Leukozyten $< 50.000/\mu\text{l}$	2,68	0,102
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$	0,003	0,955

Tabelle 58: Multivariate Analyse in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes, Altersklassen ≤ 65 Jahre, Therapieintensität sowie laborchemischer Parameter.

4. Diskussion

Diese Arbeit untersuchte den Krankheitsverlauf von 940 Patienten mit AML, die am UKD zwischen 2008-2020 diagnostiziert und zum Großteil auch behandelt wurden. Trotz großer Fortschritte in der Identifikation potenzieller Risiko- und Prognoseparameter bei AML und einer Prognoseverbesserung bei jüngeren Patienten, ist der Einfluss des biologischen Alters auf die Prognose weiterhin unzureichend bekannt. Die Therapie für Patienten fortgeschrittenen Alters mit AML konnte in den letzten 40 Jahren nur geringe Fortschritte verzeichnen. Der negative Effekt höheren Alters sowohl auf den spontanen Verlauf der Krankheit als auch die Verträglichkeit gegenüber verschiedenen Therapieintensitäten ist unumstritten. Es ist aber unklar, ob primär das Alter an sich oder Co-Faktoren des Alters, diverse Komorbiditäten und die gehäufte Inzidenz ungünstiger zyto- und molekulargenetischer Befunde bei älteren Patienten ursächlich für die schlechtere Prognose sind. Ziel der Auswertung war die Identifikation von Patienten- und Krankheitsspezifischen Charakteristika, die Einfluss auf das Überleben und den Therapieerfolg nehmen, um die Unklarheiten prognostischer Aussagekraft bei Patienten über 65 Jahren mit AML zu beheben.

Folgende Ergebnisse konnten ermittelt werden:

- I. Patienten ≥ 65 Jahren zeigten signifikant häufiger niedrigere Performance-Scores, schlechtere Herz- und Lungenfunktionen, ungünstige zyto- und molekulargenetische Veränderungen und erreichten seltener eine komplette Remission im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren. Niedrigere Klassen der Performance-Scores gingen mit verminderter Überlebenswahrscheinlichkeit einher.
- II. Das Patientenalter hatte einen signifikanten Einfluss auf die Wahl der Therapieintensität, d.h. ältere Patienten werden weniger erfolgreich behandelt.
- III. Innerhalb gleicher zytogenetischer Risikogruppen zeigten unter 65-Jährige signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu über 65-Jährigen.
- IV. Innerhalb der durch die WHO definierten Gruppen AML mit NPM1+, t(15;17), AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapiebedingte AML und AML M0, M1, M2 und mit t(9,22) lebten unter 65-Jährige signifikant länger als über 65-Jährige.
- V. Innerhalb gleicher Klassen des ECOG-Scores, Karnofsky-Index und HCT-CI ergaben sich signifikante Unterschiede im Überleben. Diese Unterschiede waren auch nach

Stratifizierung durch zyto-und molekulargenetisches Risiko und Unterteilung in die Altersklassen < 65 Jahre weiterhin signifikant.

- VI. Physiologische Herz- und Lungenfunktionen gingen altersunabhängig mit signifikant besserem Überleben einher.
- VII. In der Gruppe der über 65-Jährigen beeinflusst der Unterschied zwischen einer de-novo oder sekundären AML nicht die Überlebenswahrscheinlichkeit.
- VIII. Bei Patienten über 65 Jahren stellt eine extramedulläre Manifestation keinen negativen prädiktiven Parameter dar.

4.1 Alter als Prognosefaktor

Es ist anerkannt, dass es im Rahmen des normalen Alterungsprozesses zu Beeinträchtigungen von Organfunktionen und Reduktion der körperlichen Ressourcen kommt und das Patientenalter bei der Prognose der meisten onkologischen Erkrankungen einen wichtigen prognostischen Marker darstellt. Das hier untersuchte Patientengut wurde in zwei Altersgruppen eingeteilt: Alter < 65 Jahre vs. Alter ≥ 65 Jahre. Es zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil der jüngeren Patientengruppe mit einem längeren medianen Überleben von knapp 160 Monaten. Insgesamt konnte eine Differenz von 45,2% der Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit und von 48,4% der Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen unter- und über 65-Jährigen festgestellt werden. Bei genauerem Subgruppenvergleich zeigte sich ein Einfluss des Patientenalters auf das Überleben erst ab ≥ 50 Jahren. Ab diesem Alter nahm der prognostisch negative Einfluss des Alters auf das Überleben pro 10-Jahres-Alterskohorte deutlich zu. Betrug das Fünf-Jahres-Überleben bei Patienten zwischen 50 und 59 Jahren noch 59,2%, halbierte es sich für Patienten zwischen 60-69 Jahren auf 29,3%. Von den 70-79-Jährigen lebten noch 5,3% nach fünf Jahren, von den über 80-Jährigen sind nach fünf Jahren alle Patienten verstorben. In allen Altersgruppen war die mediane Überlebenszeit deutlich kürzer als die erwartete Restlebensdauer aller deutschen Bürger. Sie beträgt für 65-jährige Männer 17,94 Jahre, für Frauen 21,11 Jahre (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2021). Diese Erkenntnisse stimmen mit dem breiten wissenschaftlichen Konsens überein (Appelbaum et al., 2006, Schoch et al., 2001a, Büchner et al., 2005).

4.1.1 Alter und Mikroumgebung im Knochenmark

Trotz der nicht standardmäßigen Erhebung und Analyse von Parametern der *microenvironment*, stelle ich im Folgenden aufgrund der wachsenden Bedeutung eine kurze Übersicht der Bedeutung der Mikroumgebung, besonders im alternden Patienten, dar. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass die Mikroumgebung und daraus ergebende durch Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen gesteuerte Interaktion zwischen den leukämischen Stamm-, bzw. Progenitorzellen und dem Stroma des Knochenmarks Einfluss auf die Präsentation und den Verlauf der AML haben. Für eine langfristige Remissionserhaltung ist die Verdrängung des leukämischen Klon aus seiner Stammzellnische obligat. Die Anzahl gesunder Stammzellen nimmt mit dem Alter ab, wodurch der Pool von Zellen, die mit dem malignen Klon um die Nische im Knochenmark rivalisieren und diese nach zytotoxischer Therapie neu besiedeln sollen, sinken (Appelbaum et al., 2006). Die bei AML erhöhte Angiogenese wird von den leukämischen Blasten und dem Knochenmarks-Stroma gefördert. Zu den wichtigsten proangiogenen Mediatoren zählen Wachstumsfaktoren wie der *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblastic growth factor* (FGF2) und Angiopoietine (Ayala et al., 2009). Schliemann et al. zeigten, dass eine Verschiebung des Angiopoietin-Gleichgewichtes zugunsten Angiopoietin-2 eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der AML spielt und der initiale Angiopoietin-2 Wert ein positiver Prognosemarker für das Überleben ist (Schliemann et al., 2006). Daneben untersuchten Liersch et al. die Rolle des Glycoproteins Osteopontin (OPN), welches die Proliferation von hämatopoetischen Stammzellen unterdrückt. Patienten mit erhöhten OPN-mRNA-Werten zeigten vor allem bei dem Intermediärrisiko-Karyotyp ein verkürztes Überleben (Liersch et al., 2012). Geriatriische Studien konnten zeigen, dass erhöhte Werte bestimmter Zytokine wie IL-6, IL-1, IL-2, TNF- α und der Entzündungsparameter CRP mit einem verminderten Funktionsstatus, Fatigue und Einschränkungen kognitiver Funktionen verbunden sind und vor allem bei älteren Patienten eine Disposition für Gebrechlichkeit vorhersagen können (Morley and Baumgartner, 2004, Meyers et al., 2005). Besonders IL-6, bereits 1993 von William Ershler als „geriatriisches Zytokin“ identifiziert, kann durch seine proinflammatorische und sarkopenieauslösende Wirkung zu einem verminderten Funktionsstatus und erhöhter Mortalität führen (Ershler, 1993). Die Modulation der primären IL-6 Dysregulation, eine der ersten Schritte des physiologischen Alterns und Entwicklung von Gebrechlichkeit, könnte in der Prävention und Behandlung von Menschen im fortgeschrittenen

Alter einen neuen Ansatz darstellen (Maggio et al., 2006). Daneben ist die Überexpression des *IL-1-receptor accessory protein* (IL1RAP) mit einem schlechteren Gesamtüberleben bei AML-Patienten assoziiert (Barreyro et al., 2012). Die *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)-*Elderly Task Force* (ETF) misst mit dem Ziel der Evaluierung von Biomarkern bezogen auf die Lebenserwartung, körperlichen Ressourcen, Therapietoleranz und Risiko für Komplikationen bei allen Probanden der EORTC-ETF Studien altersassoziierte Parameter. Dazu zählen die Telomerlänge von Leukozyten, Immunoseneszenz-Marker, Marker für oxidativen Stress, zirkulierende Entzündungsmediatoren und genetische Variabilität in altersbezogenen Genen (Pallis et al., 2014). Die Interaktionen zwischen leukämischer Stammzelle und ihrer Nische werden bezüglich ihrer Option als mögliches therapeutisches Ziel in klinischen Studien evaluiert.

4.1.2 Alter und klonale Hämatopoese

In jüngster Zeit konnten durch Exon-Sequenzierungen die häufigsten *Driver*-Mutationen der AML identifiziert werden. Neben ASXL1 und TET2 ist vor allem DNMT3A von besonderer Bedeutung. Studien legten dar, dass DNMT3A bei 18% der AML-Patienten mutiert ist. Bei bis zu 40% dieser Patienten ist jedoch auch nach Erreichen einer CR weiterhin die DNMT3A-Mutation nachweisbar. Diese klonal expandierte Stammzelle wird als präleukämisch bezeichnet (Thol et al., 2011, Shlush et al., 2014). Es ist Gegenstand aktueller Studien, ob die Persistenz präleukämischer Stammzellen nach der Induktion ein mögliches Reservoir für die Entwicklung von Rezidiven darstellen (Corces-Zimmerman et al., 2014). Auch bei Personen ohne eine hämatologische Erkrankung konnten DNMT3A-Mutationen nachgewiesen werden, sodass eine neue Entität, die klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*, CHIP) eingeführt wurde, um Patienten mit somatischen Mutationen, die die Kriterien für ein MDS nicht erfüllen, zu identifizieren. Die klonale Hämatopoese stellt ein altersabhängiges Phänomen dar, die Prävalenz bei über 65-Jährigen beträgt etwa 10%. Als potenzielle Vorstufe für myeloische Erkrankungen beträgt die Transformationsrate 1,0% pro Jahr. Die Mechanismen der Entwicklung einer AML aus CHIP sind noch nicht abschließend analysiert. Dennoch stellt es einen distinkten genetischen Subtyp dar und könnte zur Erklärung der altersabhängigen ungünstigen Prognose beitragen (Steensma et al., 2015). Bei denen in

dieser Arbeit untersuchten Patienten lagen ergänzende Untersuchungen auf sonstige Mutationen im Sinne eines CHIP nur lückenhaft vor.

4.2 Alter und genetische Anomalien

In dieser Arbeit wurde der von Döhner et. al. beschriebene signifikante Einfluss der Risikoklassen der zyto- und molekulargenetischer Aberrationen auf das Überleben bestätigt (Döhner et al., 2017). Der Unterschied im Fünf-Jahres-Überleben zwischen Patienten günstiger und ungünstiger Risikogruppe betrug 40,2%. Es zeigte sich in jeder Risikogruppe ein Einfluss des Alters auf das Überleben. Für Patienten der günstigen Risikogruppe bis 65 Jahre verdreifacht sich die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu über 65-Jährigen der gleichen Kategorie (78,1% vs. 25,7%). Auch in der ungünstigen Gruppe zeigte sich ein deutlicher Alterseinfluss mit einer Differenz im Zwei-Jahres-Überleben von 34,5% und der Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 39,1%.

Die AML weist nicht nur altersbedingte modifizierte Patienten-assoziierten Merkmale auf, sondern auch unterschiedliche Inzidenzen biologischer Merkmale in den verschiedenen Altersklassen. Patienten ≥ 65 Jahren wiesen signifikant seltener günstige genetische Aberrationen (8,9% vs. 22,2%) und de-novo AML (59,4% vs. 79,9%) im Vergleich zur jüngeren Kohorte auf. Das Fünf-Jahres-Überleben halbierte sich für Patienten mit AML nach vorherigen hämatologischen Erkrankungen auf 24,2%. Der signifikante Überlebensvorteil der de-novo AML konnte innerhalb der Altersklassen nur für < 65 -Jährige bestätigt werden. Interessanter Weise konnte eine Stratifizierung nach zyto- und molekulargenetischen Risiko, Ursprung der AML und den Altersklassen $< /> 65$ Jahren keinen Einfluss des Alters für die Subgruppe mit sekundärer AML und günstigen Anomalien mehr feststellen. Dies stellte den raren Fall dar, in dem das Alter nicht den prognostisch stärksten Einfluss hatte. Da diese Gruppe jedoch mit einem Umfang von 8 Patienten sehr gering war, ließ sich daraus keine generelle Konsequenz ableiten. Es ist jedoch festzustellen, dass unter besonderen Gegebenheiten prognostisch günstige chromosomale Veränderungen einen größeren Einfluss nehmen als das Alter. Während es wenig überraschend ist, dass in höherem Alter mehr Patienten eine AML nach einer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung entwickeln, ist es unklar weshalb ungünstige Aberrationen vermehrt bei älteren Patienten auftreten. Bereits 2001 wurde eine prognosebasierte

Hierarchisierung verschiedener Karyotypen vorgenommen (Moorman et al., 2001). Schoch et al. stellte fest, dass die Inzidenz balancierter Translokationen mit dem Alter langsam kontinuierlich zunimmt und die Inzidenz komplexer Veränderungen, speziell auf den Chromosomen 5 und 7, exponentiell steigt (Grimwade et al., 1998, Schoch et al., 2001b). Eine Deletion des langen Arms von Chromosom 5 (del5q) ist eine wiederkehrende Aberration bei Erkrankungen der myeloischen Zellreihe. Sie tritt vor allem bei MDS und sekundärer AML auf und kann die Regionen 5q31 und 5q33 betreffen. Durch eine Haplodefizienz des Ribosomen-Gens RPS14 mit nachfolgendem Haplodefekt kommt es über eine P53-Aktivierung zu einer gestörten Erythropoese (Zhao et al., 1997), (Boultonwood, 2011).

Der prognostische Einfluss seltener Mutationen bei älteren Patienten ist nicht ausreichend untersucht. Diese werden häufig der intermediär- oder Hochrisikogruppe zugeordnet (Fröhling et al., 2006). Potenzielle Ursachen für die fehlenden Prognosedaten einiger Mutationen bei älteren AML-Patienten sind die reduzierte Teilnahme älterer Patienten an klinischen Studien, der Erhalt schwächerer Therapie und die daraus hervorgehende mangelnde Vergleichbarkeit von Ergebnissen mit Studien intensiver Therapie, reziproke Beeinflussung von Mutationen und der altersabhängige Einfluss auf den Prognosegrad gewisser Mutationen (Krug et al., 2017).

Der prognostische Einfluss einer FLT3-ITD-Mutation auf das Überleben bei älteren Patienten mit intensiver Therapie bei AML mit mutiertem NPM1 wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert (Mrózek et al., 2012, Ostronoff et al., 2015). Die Ursache für das gehäufte Auftreten adverser Aberrationen mit zunehmendem Alter ist nicht geklärt. Die unterschiedlichen Altersprofile für genetische Gruppen können auf verschiedene Mechanismen der AML-Pathogenese hinweisen. Es wird angenommen, dass mehrere genetische Ereignisse, inklusive epigenetischer Veränderungen im Laufe des Lebens zur Entwicklung komplexer Aberrationen beitragen und die Anzahl der Mutationen durch Exposition gegenüber potenziellen Karzinogenen in der Umwelt proportional mit dem Alter steigt (Galm et al., 2006, Bleyer, 2002). Der Prozess des Alterns ist auch bei gesunden Menschen mit der Akkumulation genetischer Zellschäden verbunden. Zu Mechanismen, die zur genomischen Instabilität führen können und somit für verschiedene Neoplasien prädisponieren, zählen fehlerhafte Reparatur von

DNA-Brüchen, ungleiche Verteilung der Chromosomen an die Tochterzellen und die Verkürzung der Telomere (Obe et al., 2002).

Aufgrund der Inzidenz der AML primär in hohem Alter ist die Abnahme günstiger genetischer Veränderungen jedoch nur relativ. Auch Kinder können prognostisch ungünstige Anomalien aufweisen. Nach der Exposition gegenüber toxischen Substanzen oder Bestrahlung ist die Inzidenz von Leukämien im Kindesalter erhöht. Ob eine solche Exposition die Hauptursache oder nur einen von vielen Pathomechanismen darstellt, ist nicht abschließend untersucht (Creutzig et al., 2016). Die altersabhängige Inzidenz von Karyotyp-Anomalien erklärt jedoch nicht ausreichend die bedeutend schlechtere Prognose älterer Patienten. Der direkte Vergleich zwischen Patienten unter und über 65 Jahren der gleichen genetisch-definierten WHO-Gruppe erbrachte auch bei gleicher Aberration ein signifikant kürzeres Überleben für >65-Jährige: 36,7% der >65-Jährige mit mutiertem NPM1 überlebten die ersten zwei Jahre, bei <65-Jährigen mit NPM1-AML beträgt die Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 78,6%. Analog dazu beträgt bei >65-Jährigen mit Promyelozytenleukämie das Zwei-Jahres-Überleben 33,3%, demgegenüber bei <65-Jährigen 96,0%.

Verschiedene Theorien versuchen, den Einfluss des Alters auf molekular identische AML zu erklären. Appelbaum et al. postulieren, dass jüngere Patienten weniger Mutationen aufweisen und deshalb die AML nur aus einer begrenzten Anzahl leukämischer Klone entstehen kann. Die Akkumulation von Mutationen in Stammzellen mit steigendem Alter kann eine Vielzahl verschiedener Subklone hervorbringen, die für die Therapieresistenz verantwortlich sein könnten (Appelbaum et al., 2006). Fortschritte in der Sequenzierung machten es möglich, ein Profil der häufigsten Mutationen bei älteren Patienten zu erstellen. Dazu gehören RUNX1, TET2, IDH1/2, ASXL1, SRSF2, TP53, BCOR und SF3B1, welche sämtlich als schlechte prognostische Prädiktoren gelten (Tsai et al., 2016). Silva et al. konnten bei 555 Patienten zwischen 65 und 90 Jahren zeigen, dass bei 85,0% der Patienten Mutationen in epigenetischen Regulatoren und bei 38,0% der Probanden Mutationen in *Splicing*-Faktoren, wie SRSF2 und U2AF1 auftraten. Der Vergleich epigenetischer Profile dieser Kohorte mit einer Gruppe jüngerer Patienten zeigte neben altersspezifischen Clustern auch unterschiedliche Distributionen zellulärer Komponenten, die mit dem Alter verbunden sind (Silva et al., 2017).

Das zeitgleiche Auftreten von Mutationen der Gene RUNX1, ASXL1, SRSF2 und BCOR bei älteren Patienten gibt Hinweise auf einen distinkten genetisch determinierten Subtyp, der vor allem bei älteren Patienten auftritt (Papaemmanuil et al., 2016). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl AML-Patienten mit einem vorausgegangenem MDS, als auch 1/3 der Patienten mit einer de-novo AML Mutationen der Gene SF3B1, SRSF2, BCOR und ASXL1 aufweisen Die de-novo AML älterer Patienten scheint sich teilweise aus einem zuvor bereits bestehenden nicht-diagnostizierten MDS zu entwickeln (Lindsley et al., 2015, Krug et al., 2017).

Aufgrund der Unempfindlichkeit der AML älterer Patienten gegenüber intensiver Chemotherapie erhalten die neuen Profile prädominanter Mutationen wichtige Informationen für neue Behandlungsansätze ungünstiger AML-Entitäten (Silva et al., 2017). In einer schwedischen Studie wurde der prognostische Wert der Expression *long non-coding RNA* (lncRNA) untersucht. Diese nicht kodierenden RNAs werden nicht in Proteine übersetzt, sondern übernehmen als RNA-Transkripte regulierende Funktionen. Es konnten 4 molekulare Subtypen anhand der Expression nicht kodierender RNAs identifiziert werden, welche einen prognostischen Einfluss besaßen. In einem zweiten Patientenkollektiv von Mer et al. wurde der prognostische Einfluss der lncRNAs bestätigt. Ein direkter Einfluss von rekurrenten chromosomalen Aberrationen konnte nicht hergestellt werden, der Zusammenhang mit verschiedenen Mutationen bedarf weiterer Untersuchungen (Mer et al., 2018). Neue RNA- und DNA-Sequenzierungsmethoden haben eine nahezu unendliche Menge an Daten bereitgestellt, sodass die Analyse und Identifikation der Inzidenz, möglicher Pathogenese und des prognostischen Wertes verschiedener Anomalien in nächster Zeit weiter erforscht wird.

4.3 Alter und Therapie

4.3.1 Zytostatische Therapie

Es wurde gezeigt, dass das Alter signifikanten Einfluss auf die Wahl der Therapie hat: Patienten unter 60 Jahren erhalten in >90% der Fälle eine Induktions- und Konsolidierungstherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation. In der Altersklasse der 60-69-Jährigen sinkt dieser Anteil auf 66,7%, bei 70-79-Jährigen sind es noch 20% und bei über 80-Jährigen nur noch 4,5%. Da eine CR grundlegend für ein langfristiges Überleben ist, wird mit steigendem Alter ein höherer Anteil an Patienten von einem kurativ intendierten Therapieansatz exkludiert. Folglich

ist die schlechte Prognose bei steigendem Alter zum Teil durch eine unausgewogene Verteilung der Therapieformen zwischen den Altersklassen bedingt.

Unter Ausschluss der Patienten, die keine Therapie erhielten, ging eine intensivere Therapie mit einem signifikant besseren Überleben im Vergleich zur nächsttieferen Therapiestufe einher. Der Vergleich der Altersgruppen $</>$ 65 Jahre erbrachte einen signifikanten Unterschied des Überlebens bei Patienten, die als maximale Therapieintensität BSC (medianes Überleben $<$ 65: 20 Monate, $>$ 65: 93 Monate) oder eine Induktions- und ggf. Konsolidierungstherapie (medianes Überleben $<$ 65: 214 Monate, $>$ 65:88 Monate) erhielten. Bei über 65-Jährigen mit Erhalt einer Induktions-bzw. Konsolidierungstherapie reduzierte sich das Fünf-Jahres-Überleben auf 31,2% im Vergleich zu 62,9% bei den unter 65-Jährigen. Die Differenz des Fünf-Jahres-Überlebens zwischen den Altersgruppen nach allogener Stammzelltransplantation beträgt 25,0%, zeigt sich jedoch statistisch als nicht signifikant. Bei Patienten mit günstigen Aberrationen konnte kein Überlebensunterschied zwischen einer allogenen Stammzelltransplantation und einer Induktions- und Konsolidierungstherapie nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit ungünstigen Anomalien, die eine alloTx erhalten haben, ein Fünf-Jahres-Überleben von 58% im Vergleich zu einem Fünf-Jahres-Überleben von 28,3% für Patienten, die eine konservativer Chemotherapie erhielten. Büchner et. al. untersuchten im Rahmen der AMLCG99-Studie an 3540 AML-Patienten, ob die Dosisintensität der Induktionstherapie im Hinblick auf das Überleben unabhängig von dem Patientenalter ist. Es zeigte sich kein Unterschied bei Patienten gleichen Alters im Überleben durch Dosissteigerung von Cytarabin oder der Hinzunahme von Mitoxantron, G-CSF oder Autotransplantation. Folglich sei Alter statt Therapieintensität der entscheidende Faktor des Therapieerfolges (Büchner et al., 2016). Krug et al. untersuchten ebenso den Effekt einer intensivierten Therapie. Es zeigte sich kein Unterschied im Therapieansprechen und Überleben zwischen konventioneller und intensivierter Therapie sowie G-CSF-Gabe (Krug et al., 2016). Die Applikation von G-CSF wird in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers bewertet: Nur Patienten, die mit einer erhöhten Cytarabin-Dosis behandelt wurden, profitierten in ihrem Gesamtüberleben von einer Einbindung von G-CSF (Pabst et al., 2012). Löwenberg et al. konnten durch eine Verdopplung der konventionellen Daunorubicin-Dosis auf $90\text{mg}/\text{m}^2$ bei Patienten $>$ 60 Jahren eine Steigerung

der Remissionsraten von 54% auf 64% erreichen ohne Entwicklung eines toxischen Knochenmarksschadens (Löwenberg et al., 2009).

Eine Metaanalyse 65 randomisierter Studien mit 15.110 Patienten zeigte kein effizienteres Therapieregime als das standardmäßige verwendete Induktionstherapie bestehend aus „7+3“ (Ziogas et al., 2011). Die durch eine remissionsinduzierende Therapie verlängerten Krankenhausaufenthalte mit intensiverer Pflege und mehr Frühodesfällen sind mit Vorsicht durchzuführen. Konträr dazu fordern Wissenschaftler einer Studie des schwedischen Krebsregisters eine aggressivere Therapie bei Patienten bis zu 80 Jahren. Das geringere Therapieansprechen durch dosisreduzierte Therapie sei toxischer als die Standardtherapie. Außerdem sei die Lebensqualität und die Dauer der Krankenhausaufenthalte bei Erreichen einer Remission im Vergleich zu einem rein palliativen Vorgehen besser (Juliusson et al., 2009). Es stellt eine Herausforderung dar, die geeigneten älteren Patienten auszuwählen, die von einer intensiven Behandlung profitieren, und jene zu identifizieren, bei welchen bei intensiver Therapie mehr Risiken auftreten. Juliusson et al. stellten bei ihrer schwedischen Analyse für mit intensiver Therapie behandelte Patienten zwischen 70 und 80 Jahren im Vergleich zu rein palliativem Vorgehen gleiche Remissionsraten und eine gleiche Anzahl induktionsbedingter Todesfälle fest. Juliusson et al. ziehen ausschließlich Patienten mit primärer AML, günstigen genetischen Risikofaktoren und einem ECOG ≤ 2 für intensive Therapie bis zu 80 Jahren in Betracht (Juliusson et al., 2012).

4.3.2 Blutprodukte

Neben der bereits bekannten Tatsache, dass Patienten unter 65 Jahren in dieser Arbeit signifikant häufiger eine intensive Therapie erhielten im Vergleich zu Patienten über 65 Jahren, erhielten jüngere Patienten signifikant mehr Transfusionen (31 vs. 27 EK, 35 vs. 26 TK, 10 vs. 8 TK). Weiterhin ließ sich auch ein signifikanter Einfluss der Therapieintensität auf die mittlere Anzahl der Transfusionen beobachten. Die höchste Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (EK) (MW=37) und Thrombozytenkonzentraten (TK) (MW=42) erhielten Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation (Mittelwert=37) gefolgt von Patienten mit Induktions- und Konsolidierungstherapie. Patienten mit sekundärer AML wurden häufiger transfundiert als Patienten mit primärer AML. Die Gabe von TK weist dabei einen positiven Einfluss auf das

Überleben auf. Zudem zeigte sich auch ein positiver Zusammenhang der Anzahl der EK's und TK's mit dem Überleben. Dies lässt darauf schließen, dass Patienten mit intensiver Chemotherapie, die ggf. von einer alloTx gefolgt wird, aufgrund der Toxizität in der Phase der Regeneration der Blutzellen und der damit einhergehenden Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie mehr Bedarf für eine Substitution von Blutprodukten haben.

In meinen Untersuchungen ist in der Gruppe der über 65-Jährigen hingegen ist der Anteil an supportiver Therapie größer. In dieser Arbeit wurden jedoch nur Transfusionen, die am UKD verabreicht wurden, in die Analysen einbezogen, das Transfusionsverhalten externer Kliniken ist nicht bekannt. Folglich gibt es eine Diskrepanz zu der tatsächlich erhaltenen Anzahl. Vor allem die Daten der Patienten, die nur zur alloTx am UKD vorstellig wurden und jene, die nur im Rahmen der Diagnosesicherung erschienen, verzerren die Aussagekraft. Weiter wurde bei Patienten mit AML nach MDS zeitlich nicht zwischen dem Erhalt von Transfusionen während des MDS und nach dem Übergang in die AML unterschieden, sodass dies ebenso die Aussagekraft mindert. Mit einer mittleren Überlebenszeit von 1,3 Monaten bei Patienten mit BSC und 7,8 Monaten bei Patienten mit HMS ist zudem die Zeitspanne, in der diese Patienten potentiell Transfusionen erhalten können, gering, sodass dies die geringe Anzahl von EK's und TK's zum Teil erklärt. Es wurde nicht erfasst, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Transfusionspflichtigkeit bestand, sodass die Einschätzung der Anzahl von Transfusionen als prognostischer Marker nur sehr eingeschränkt besteht. In einer französischen Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen EK und TK-Transfusionsbedürftigkeit und vermindertem Therapieansprechen festgestellt werden. Zusammen mit der Anzahl an Transfusionen während der Induktionstherapie konnte der Transfusionsbedarf bei Erstpräsentation als starker prognostischer Faktor identifiziert werden (Cannas et al., 2015).

4.4 Alter und Performance-Status

Der Effekt des Alters in Bezug auf den Performance-Status ist bekannt. Somit wird bei der Therapieplanung eine Risikoadaption an die individuelle Therapietoleranz vorgenommen. Dennoch zeigte sich in dieser Arbeit, dass das Alter auch innerhalb der gleichen Klassen von ECOG-Score und Karnofsky-Index einen signifikanten Einfluss auf das Überleben besaß: Bei Patienten unter 65 Jahren mit ECOG ≥ 2 überlebten 69,0%-77,8% die ersten zwei Jahre, bei

Patienten über 65 Jahren der gleichen ECOG-Klassen waren es hingegen nur 36,0-36,2%. Die Klassifizierung des Aktivitätsstatus anhand des Karnofsky-Index erbrachte gleichfalls signifikante Einflüsse des Alters auf das Überleben bei Patienten mit gleichem Performance-Status. Bei Patienten über 65 Jahren mit einem Karnofsky-Index <70 erreichten kein Patient ein Zwei-Jahres-Überleben, während bei den unter 65-Jährigen der gleichen Karnofsky-Klassen bis zu 16,7% zwei Jahre überlebten. Alter und Performance-Status können somit als individuelle Prognose-Parameter angesehen werden. Die multivariate Analyse bestätigte ihren jeweils unabhängigen Einfluss auf das Überleben.

Alter bei Erstdiagnose und ECOG-Score korrelieren mit der induktionsbedingten Mortalität in den ersten 30 Tagen (Appelbaum et al., 2006). Jedoch scheint es, dass der adverse Effekt des Alters vor allem bei Patienten mit schlechtem Aktivitätsstatus sichtbar wird. Appelbaum et al. stellten 2006 in einer retrospektiven Analyse von 968 AML-Patienten aus Studien der *Southwest Oncology Group* einen geringen Effekt des Alters bei Patienten mit einem exzellenten Leistungsstatus für die Wahrscheinlichkeit eines Früh Todes fest, bei Patienten mit ECOG ≥ 2 zeigte sich jedoch ein enormer Einfluss des Alters. So verstarben innerhalb der ECOG=3-Kohorte 82% der über 75-Jährigen innerhalb 30 Tagen nach Induktionsbeginn, bei Patienten zwischen 56 und 65 Jahren waren es nur 29%. Dementgegen ist die altersbedingte Differenz für die Wahrscheinlichkeit eines induktionsbedingten Todes bei ECOG=0 geringer. 11% der 56-65-Jährigen und 14% der >75 -Jährigen verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach Induktionsbeginn (Appelbaum et al., 2006). Der ECOG-Score und Karnofsky-Index differenzieren nicht zwischen körperlichen Einschränkungen, die auf die Leukämie zurückzuführen sind wie eine Anämie oder Infektion, und ätiologisch von der Leukämie unabhängige bei Diagnose bereits bestehenden Einschränkungen. Zusätzlich sind die Methoden zur Einschätzung des Aktivitätsstatus abhängig vom subjektiven Eindruck des Behandlers, wenig sensitiv und unspezifisch in ihrer Definition der Anforderungen der jeweiligen Stufen (Repetto et al., 2002). Aus diesem Grund sollte eine separate Bewertung der Komorbiditäten vor Therapieentscheidung erfolgen (Juliusson et al., 2009).

4.5 Alter und Komorbiditäten

Die am UKD beobachteten Patienten wiesen mit höherem Alter einen verminderten Performance-Status, eine Reduktion der Therapieintensität und eine schlechtere Lungenfunktion auf. Bei meinen Patienten verringerten sich mit zunehmendem Alter, verminderten Performance-Status und verminderter Therapieintensität die Parameter der Lungenfunktion signifikant. Patienten unter 65 Jahren und diese, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, zeigten signifikant seltener eine obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung im Vergleich zu den übrigen Patienten auf. Das Vorliegen einer Lungenobstruktion wirkte sich negativ auf die Überlebenswahrscheinlichkeit aus, der Einfluss des Alters war jedoch bedeutend größer und führte auch innerhalb der gleichen Komorbiditäten-Klassen zu einer Diskrepanz im Überleben. In der multivariaten Analyse ließ sich der Einfluss pathologischer Lungenparameter auf das Überleben nicht bestätigen.

Äquivalent dazu zeigte sich ein Zusammenhang zwischen steigender Altersklasse und Therapieintensität mit dem Vorliegen physiologischer Herzfunktionen wie normalen Ejektionsfunktionen, normgerechten Wanddicken und dem Fehlen von Vitien. Patienten ohne relevante Klappenvitien lebten univariat signifikant länger, innerhalb dieser Kategorie zeigen <65-Jährige ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu >65-Jährigen. Multivariat zeigten pathologische Herzfunktionen keinen Einfluss auf das Überleben. Insofern wird ein gewisser Einfluss von Komorbiditäten demonstriert, der hingegen den immensen Einfluss des Alters bestätigt und die Komplexität des Alterseffektes nur partiell erklärt. Alibhai et al. beobachtete ebenso einen negativen Einfluss von Komorbiditäten auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Alibhai et al., 2009).

Konträr dazu konnte eine dänische Registerstudie mit 2805 Patienten zeigen, dass das Vorhandensein von Komorbiditäten bei intensiver Therapie nicht mit einem signifikant geringeren Kurzzeitüberleben assoziiert ist (Mortality Rate=1,06 KI: 0,76-1,48) und auf das Langzeitüberleben nur minimal einwirkt (MR=1,1, KI=0,97-1,44). Die Wahrscheinlichkeit, eine intensive Therapie zu erhalten, nahm ebenso wie in dieser Arbeit mit der Anzahl der Komorbiditäten ab (Østgård et al., 2015). Patienten mit Komorbiditäten erhalten eher dosisreduzierte konventionelle oder ambulante Chemotherapien, sodass die fehlende Diskriminierung zwischen palliativer und kurativer Therapie in der statistischen Auswertung zu

einem stärkeren Zusammenhang zwischen Komorbidität und Mortalität führt. Sowohl Performance-Status als auch eine Abschätzung der Komorbiditäten können unabhängig voneinander als Instrumente für die Selektion geeigneter Patienten für intensive Therapie herangezogen werden, die prognostische Aussagekraft des Performance Status wird jedoch als größer bewertet (Østgård et al., 2015).

Der HCT-CI beruht auf organspezifischen, für Stammzelltransplantationen relevanten Komorbiditäten und stellt ein Werkzeug zur Abschätzung der Post-Transplantations-Prognose dar (Sorró et al., 2005). In dieser Arbeit wiesen Patienten mit fortgeschrittenem Alter sowie Patienten mit sekundärer AML signifikant häufiger eine Hochrisiko-Zwei-Jahres-Mortalität auf. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Patienten mit ungünstigem zyto-und molekulargenetischen Risiko signifikant häufiger einen schlechten HCT-CI Wert erzielten. Der HCT-CI hat einen signifikanten Einfluss auf die Therapieintensität und die Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Ergebnisse bestätigen die bereits in zahlreichen Studien mit ≥ 200 Patienten statistisch signifikante Verbindung zwischen HCT-CI und Nicht-Rezidiv-bezogener Mortalität innerhalb 2 Jahre nach Transplantation (Farina et al., 2009, Pavlů et al., 2010). Eine in Dresden durchgeführte retrospektive Arbeit mit 340 Patienten konnte multivariat keinen signifikanten Einfluss des HCT-CI auf das Gesamtüberleben und die Rezidiv-unabhängige Mortalität feststellen (Birninger et al., 2011). Guilfoyle et al. konnten in einer Untersuchung ebenso keinen Einfluss des HCT-CI auf das Gesamtüberleben feststellen, der Karnofsky-Index jedoch erwies sich als prognostischer Marker für die Überlebenswahrscheinlichkeit (Guilfoyle et al., 2009). Mögliche Ursachen für die unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Vorhersagekraft könnte eine ungleiche Verteilung der Komorbiditäten sein. Dosis-reduzierte Induktionsregime mit exakter Risikostratifizierung ermöglichen es auch Patienten im fortgeschrittenen Alter und mehr Komorbiditäten, eine allogene Stammzelltransplantation zu erhalten. Weiterhin kann eine abweichende Auslegung der Kriterien der jeweiligen Kategorien Einfluss auf die Behandlung nehmen. So könnten erhöhte Leberwerte bedingt durch eine Leberzirrhose einen anderen prognostischen Wert haben als transient erhöhte nach Antibiotika-Behandlung oder Resttoxizität nach Chemotherapie. Abweichende Todesraten können zudem durch Heterogenität von Parametern, die nicht in den HCT-CI einfließen, wie CMV-Serologie, Anzahl vorheriger Therapie-Regime, Spendertyp und die Art der Stammzellspende bedingt sein.

Dennoch kann auch eine Adjustierung durch bekannte Risikofaktoren die Unterschiede der Prognosekraft des HCT-CI nur teilweise erklären. Folglich dürfen auch andere Faktoren wie die Nähe zu spezialisierten Behandlungszentren und die Behandlungskontinuität nicht ignoriert werden (Abou-Nassar et al., 2012, ElSawy et al., 2015). Multifaktoriell, aber dennoch nicht zu vernachlässigen ist der Effekt des sozioökonomischen Status.

Es ist Konsens, dass der sozioökonomische Status der Patienten ihre klinischen Managemententscheidungen beeinflusst (Bernheim et al., 2008). Der in Seattle entwickelte HCT-CI basiert auf einem Gesundheitssystem, welches keine verpflichtende Krankenversicherung und zusätzlich Patientenzuzahlungen vorsieht. Es kann vermutet werden, dass ein leichter Zugang zu ärztlicher Behandlung für mehr Patienten zu einem besseren Behandlungsergebnis führt. Folglich ist die Inzidenz prognoserelevanter Komorbiditäten in Studien zur Validierung des HCT-CI unterschiedlich und kann partiell die Diskrepanz bei der Validierung erklären.

Neben den zuvor genannten Einteilungen anhand Komorbiditäten, wurden die Patienten dieser Arbeit auch anhand des 2010 in Italien entwickelten und in Düsseldorf von Zipperer et al. validierten MDS-spezifischen Komorbiditäten Index eingeteilt. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Risikoklassifizierungen auf das Überleben. Ebenso bestand ein signifikanter Unterschied der Überlebenschancen bei Patienten unter- und über 65 Jahren der gleichen Risikoklasse. Folglich ist der MDS-CI nicht nur für die Evaluierung von Komorbiditäten bei MDS-Patienten geeignet, sondern kann auch bei AML-Patienten zur Risikostratifizierung dienen (Matteo et al., 2011, Zipperer et al., 2014).

4.6 Alter und geriatrische Beurteilung

Ob Induktion- und Konsolidierungstherapie, HMS oder allogene Stammzelltransplantation, Patienten im fortgeschrittenen Alter profitieren von einer Therapie, die präzise an ihre individuelle körperliche Kapazität angepasst wird. Zu den möglichen Mechanismen, die zu einem geringeren Überleben beitragen können, zählen Immobilität aufgrund lang andauernder Behandlung, ein durch Komorbiditäten wie Diabetes mellitus bedingtes höheres Risiko für Infektionen, Stürze und eine langsame Regeneration der Blutzellen mit verzögertem Beginn der Konsolidierungstherapie (Rao, 2016). Für die geriatrischen AML-Patienten ist eine Bewertung

der Patienten-spezifischen Prognosemarker anhand von ECOG-Score und Karnofsky-Index sowie eine Beurteilung relevanter Komorbiditäten nicht ausreichend, um ihren Funktionsstatus abzuschätzen. Zudem ist durch die Subjektivität des Performance-Status keine exakte Korrelation mit dem Funktionsstatus gegeben.

Als komplementäre Instrumente zur Erfassung des Funktionsstatus stehen die Punktesysteme ADL (*activities of daily living*) und IADL (*instrumental activities of daily living*) zur Verfügung, welche bei Krankheit eventuell eingeschränkte wiederkehrende Tätigkeiten zur physischen und psychischen Bedürfniserfüllung beschreiben (Katz et al., 1963). Ärzte der Universität Jena zeigten in einer kleinen Studie mit 63 Probanden den Einfluss des Funktionsstatus unabhängig vom zytogenetischen Risiko als wichtigsten Prädiktor für das Überleben auf (Wedding et al., 2006). Eine umfassende geriatrische Evaluierung klinischer Merkmale sowie kognitiver, emotionaler und körperlicher Funktionen kann bei Patienten, deren chronologisches Alter ein inadäquates Instrument zur Prognoseabschätzung darstellt, Anfälligkeit für Komplikationen und Toxizität voraussagen (Klepin et al., 2011). Dadurch können Patienten, die durch ihre AML einen schlechten Performance-Status aufweisen, vor Unterbehandlung geschützt und gleichzeitig Patienten mit gutem Performance-Status vor unerwarteter Toxizität mit hoher Mortalität bewahrt werden. Neben den zuvor genannten Aspekten erhöhen auch Polypharmazie, Gewichtsverlust, Depression und soziale Isolation das Risiko für Komplikationen (Rao, 2016).

Eine 2014 veröffentlichte Metaanalyse mit dem Ziel der Relevanzbeurteilung einer geriatrischen Einschätzung untersuchte anhand 15 Studien, davon 3 Studien mit AML-Patienten, Prävalenz und Effekt altersbedingter Beeinträchtigungen. Das mediane Patientenalter betrug 73 Jahre. Limitierung geriatrischer Art wurde zu 55% in IADL, 67% ernährungsbedingt, 83% kognitiv-verwandt und 100% bei objektiv gemessener körperlicher Leistung festgestellt. Die meisten Parameter zeigten auch multivariat weiterhin einen unabhängig signifikanten Einfluss, während Alter und Performance-Status in den meisten Studien ihren prädiktiven Wert verloren (Hamaker et al., 2014). Bereits seit mehr als 10 Jahren demonstrieren Studien das Nutzen geriatrischen Begutachtungen (Hurria et al., 2011). Die Praktikabilität im klinischen Alltag ist umstritten. Eine Studie zeigte, dass es durchschnittlich 44 Minuten dauerte, eine ausführliche geriatrische Erhebung inklusive des Mini-Mental-Status-Tests, der geriatrischen Depressionsskala, kurzer Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit und weiteren

Methoden durchzuführen (Klepin et al., 2011). Eine einheitliche Empfehlung ist aufgrund eingeschränkter Umsetzbarkeit und fehlenden groß angelegten Studien zum Einfluss auf das Überleben deshalb nicht gegeben. Nur bei Integration der additiven Patientenparameter in den klinischen Entscheidungsprozess würde ein Vorteil für den Patienten entstehen. Speziell für Patienten im fortgeschrittenen Alter stellt die Erhaltung der Lebensqualität ein bedeutendes Therapieziel dar.

Eine prospektive kanadische Studie fand bei 239 AML Patienten, die eine Induktionstherapie erhielten und im Median 57,5 Jahre alt waren, einen signifikanten univariaten Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und Notwendigkeit intensivmedizinischer Betreuung und Remissionsstatus an Tag 30. Ein Zusammenhang zwischen Lebensqualität und induktionsbedingter Mortalität innerhalb von 30 Tagen konnte nicht festgestellt werden (Timilshina et al., 2014). Die Aussagekraft der Studie wird durch die subjektive Bewertung der Lebensqualität deutlich reduziert. Jedoch fließt in die Evaluation der Lebensqualität zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Schweregrad der leukämiebedingten Symptome wie verminderte Leistungsfähigkeit und rezidivierende Infektionen mit ein, sodass eine partielle Korrelation zwischen Lebensqualität und Performance-Status gezogen werden kann.

4.7 Ausblicke in der Therapie der AML bei Patienten fortgeschrittenen Alters

Die Fortschritte in der Behandlung der AML der letzten 40 Jahre kamen mehrheitlich nur jüngeren Patienten zu Gute, sodass ein Bedarf an neuen Therapien für Ältere besteht. Die Therapie von Patienten mit per se reduziertem Allgemeinzustand umfasst neben BSC und der symptomatischen Gabe von Hydroxyurea die hypomethylierenden Substanzen (HMA) 5-Azacytidine und Decitabine (Röllig et al., 2021). Der Einsatz von HMA konnte im Vergleich zu BSC die Prognose älterer Patienten leicht verbessern, dennoch erhält die Mehrheit der über 65-Jährigen in den USA keine Therapie (Medeiros et al., 2015).

Folglich sind neue, auf leukämiefördernde Angriffspunkt-gerichtete Therapien für Ältere erforderlich. Neben Sorafenib stellt der Tyrosinkinase-Inhibitor der 2. Generation Midostaurin eine Therapieoption für FLT-3-positive AML dar, seine Wirksamkeit bei älteren Patienten bedarf weiterer Analysen (Stone et al., 2017). DiNardo et. al konnten bei 431 Patienten mit einem medianen Alter von 76 Jahren durch die Hinzunahme des bcl2-Antagonisten Venetoclax

zur klassischen HMA-Therapie mit Azacitidine eine Verlängerung der Lebenszeit von 9,6 auf 14,7 Monaten und mehr als eine Verdopplung der Ansprechrate von 28,0 auf 66,0% in allen genetischen Subgruppen erreichen (DiNardo et al., 2020). Die Kombination aus Azacitidine oder LDAC mit Venetoclax stellt einen neuen Behandlungsstandard dar und ist kürzlich von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen worden. Hämatologische Neoplasien weisen häufig eine aberrante Aktivierung des Hedgehog-Signalübertragungsweges auf, welche sich auf die Proliferation leukämischer Stammzellen auswirkt (Heidel et al., 2015).

Der 2021 zugelassene Hedgehog-Inhibitor Glasdegib stellt eine neue gezielte Therapie für Patienten mit AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind dar. In Kombination mit LDAC konnte eine Steigerung der Rate kompletter Remissionen und eine Erhöhung der Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu einer Standardchemotherapie gezeigt werden (Wei et al., 2019, Cortes et al., 2019, Cortes et al., 2018). Neben dem geringen Umfang der Glasdegib-Zulassungsstudie von 116 Patienten, davon 38 Patienten im Kontrollarm, fehlt ein Direktvergleich mit Azacitidin oder Decitabine, sodass weitere Studien zur Validierung Glasdegibs folgen müssen. Ein weiterer Angriffspunkt stellt der Multikinase-Inhibitor Nintedanib dar, der wachstumshemmende und pro-apoptotische Wirkungen auf myeloische Zellen hat. Im Gegensatz zur enttäuschenden Wirkung einzelner Angiogenese-hemmenden Mediatoren bei der AML wie Bevacizumab, bietet Nintedanib den Vorteil der simultanen Einwirkung auf mehrere relevante Signalwege. In einer Phase-I-Studie konnten ermutigende Ergebnisse in der Kombination von LDAC mit Nintedanib erzielt werden, sodass derzeit eine Phase-II-Studie zur weiteren Evaluierung der Effektivität bei Patienten mit nicht intensiv behandelbarer AML läuft (Schliemann et al., 2016). Zielgerichtete Therapien verbesserten die unbefriedigenden Ergebnisse in dieser schwer behandelbaren Altersgruppe. Ein wichtiger Aspekt bei der Überprüfung potenzieller neuer Substanzen ist eine an ältere und schwache Personen angepasste Durchführung von Studien. Höhere Anfälligkeit für möglicherweise tödlich verlaufende Infektionen und eine verminderte Toleranz von Toxizität sollten beim Studiendesign bedacht werden.

4.8 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit das Patientenalter und das Vorliegen bestimmter zyto- und molekulargenetischer Aberrationen als stärkste Prognosefaktoren auf das Überleben

identifiziert werden, wobei diese sich wechselseitig beeinflussen. Es wurde gezeigt, dass das Alter einen großen Einfluss auf weitere Patienten- und leukämiebedingte Prädiktoren besitzt und somit das Risiko anderer Parameter moduliert. Diese Arbeit konnte die zahlreichen Erkenntnisse über den negativen Zusammenhang zwischen Alter, Genetik, Komorbiditäten und Funktionsstatus und den Einfluss der Therapieintensität auf das Gesamtüberleben bestätigen. Durch die Abwendung vom chronologischen Alter und der Berücksichtigung des biologischen und funktionellen Alters kann in Zukunft für jeden AML-Patienten die optimale Therapiemodalität mit maximalem Ansprechen und minimaler Toxizität gewählt werden. Ein geriatrisches Assessment älterer Patienten kann zur Aufklärung der Heterogenität und Bestimmung weiterer Einflussfaktoren im Alter beitragen. Durch den zu erwartenden Anstieg in der Inzidenz der AML bei alternder Bevölkerung, stellt die Entwicklung optimaler Behandlungsstrategien für diese Patientengruppe weiterhin ein wichtiges Forschungsfeld dar.

5. Literaturverzeichnis

- ABELSON, S., COLLORD, G., NG, S. W. K., WEISSBROD, O., MENDELSON COHEN, N., NIEMEYER, E., BARDA, N., ZUZARTE, P. C., HEISLER, L., SUNDARAVADANAM, Y., LUBEN, R., HAYAT, S., WANG, T. T., ZHAO, Z., CIRLAN, I., PUGH, T. J., SOAVE, D., NG, K., LATIMER, C., HARDY, C., RAINE, K., JONES, D., HOULT, D., BRITTEN, A., MCPHERSON, J. D., JOHANSSON, M., MBABAALI, F., EAGLES, J., MILLER, J. K., PASTERNAK, D., TIMMS, L., KRZYWANOWSKI, P., AWADALLA, P., COSTA, R., SEGAL, E., BRATMAN, S. V., BEER, P., BEHJATI, S., MARTINCORENA, I., WANG, J. C. Y., BOWLES, K. M., QUIRÓS, J. R., KARAKATSANI, A., LA VECCHIA, C., TRICHOPOULOU, A., SALAMANCA-FERNÁNDEZ, E., HUERTA, J. M., BARRICARTE, A., TRAVIS, R. C., TUMINO, R., MASALA, G., BOEING, H., PANICO, S., KAAKS, R., KRÄMER, A., SIERI, S., RIBOLI, E., VINEIS, P., FOLL, M., MCKAY, J., POLIDORO, S., SALA, N., KHAW, K.-T., VERMEULEN, R., CAMPBELL, P. J., PAPAEMMANUIL, E., MINDEN, M. D., TANAY, A., BALICER, R. D., WAREHAM, N. J., GERSTUNG, M., DICK, J. E., BRENNAN, P., VASSILIOU, G. S. & SHLUSH, L. I. 2018. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*, 559, 400-404.
- ABOU-NASSAR, K. E., KIM, H. T., BLOSSOM, J., HO, V. T., SOIFFER, R. J., CUTLER, C. S., ALYEA, E. P., KORETH, J., ANTIN, J. H. & ARMAND, P. 2012. The impact of geographic proximity to transplant center on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18, 708-715.
- ADÈS, L., SANZ, M. A., CHEVRET, S., MONTESINOS, P., CHEVALLIER, P., RAFFOUX, E., VELLENGA, E., GUERCI, A., PIGNEUX, A., HUGUET, F., RAYON, C., STOPPA, A. M., DE LA SERNA, J., CAHN, J.-Y., MEYER-MONARD, S., PABST, T., THOMAS, X., DE BOTTON, S., PARODY, R., BERGUA, J., LAMY, T., VEKHOFF, A., NEGRI, S., IFRAH, N., DOMBRET, H., FERRANT, A., BRON, D., DEGOS, L. & FENAUX, P. 2008. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*, 111, 1078-1084.
- ALIBHAI, S. M., LEACH, M., MINDEN, M. D. & BRANDWEIN, J. 2009. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer*, 115, 2903-11.
- 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.

- AYALA, F., DEWAR, R., KIERAN, M. & KALLURI, R. 2009. Contribution of bone microenvironment to leukemogenesis and leukemia progression. *Leukemia*, 23, 2233-41.
- BARJESTEHE 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., LÖWENBERG, 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.
- BARREYRO, L., WILL, B., BARTHOLDY, B., ZHOU, L., TODOROVA, T. I., STANLEY, R. F., BEN-NERIAH, S., MONTAGNA, C., PAREKH, S., PELLAGATTI, A., BOULTWOOD, J., PAIETTA, E., KETTERLING, R. P., CRIPE, L., FERNANDEZ, H. F., GREENBERG, P. L., TALLMAN, M. S., STEIDL, C., MITSIADES, C. S., VERMA, A. & STEIDL, U. 2012. Overexpression of IL-1 receptor accessory protein in stem and progenitor cells and outcome correlation in AML and MDS. *Blood*, 120, 1290-8.
- 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.
- BERNHEIM, S. M., ROSS, J. S., KRUMHOLZ, H. M. & BRADLEY, E. H. 2008. Influence of patients' socioeconomic status on clinical management decisions: a qualitative study. *Ann Fam Med*, 6, 53-9.
- BERTOLI, S., BÉRARD, E., HUGUET, F., HUYNH, A., TAVITIAN, S., VERGEZ, F., DOBBELSTEIN, S., DASTUGUE, N., MANSAT-DE MAS, V., DELABESSE, E., DUCHAYNE, E., DEMUR, C., SARRY, A., LAUWERS-CANCES, V., LAURENT, G., ATTAL, M. & RÉCHER, C. 2013. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 121, 2618-26.
- BIRNINGER, N., BORNHÄUSER, M., SCHAICH, M., EHNINGER, G. & SCHEDELIG, J. 2011. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation--investigation of potential limitations of the index. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1822-32.
- BLEYER, W. A. 2002. Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol*, 38, 1-10.
- BOEHM, A., SPERR, W. R., LEITNER, G., WOREL, N., OEHLER, L., JAEGER, E., MITTERBAUER, M., HAAS, O. A., VALENT, P., KALHS, P. & RABITSCH, W. 2008. Comorbidity predicts survival in myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Clin Invest*, 38, 945-52.
- BOULTWOOD, J. 2011. The role of haploinsufficiency of RPS14 and p53 activation in the molecular pathogenesis of the 5q- syndrome. *Pediatr Rep*, 3 Suppl 2, e10.
- BÜCHNER, T., BERDEL, W. E., WÖRMANN, B., SCHOCH, C., HAFERLACH, T., SCHNITTGER, S., KERN, W., AUL, C., LENGFELDER, E., SCHUMACHER, A., REICHLER, 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.
- BÜCHNER, T., KRUG, U. O., PETER GALE, R., HEINECKE, A., SAUERLAND, M. C., HAFERLACH, C., SCHNITTGER, S., HAFERLACH, T., MÜLLER-TIDOW, C., STELLJES, M., MESTERS, R. M., SERVE, H. L., BRAESS, J., SPIEKERMANN, K., STAIB, P., GRÜNEISEN, A., REICHLER, A., BALLEISEN, L., EIMERMACHER, H., GIAGOUNIDIS, A., RASCHE, H., LENGFELDER, E., GÖRLICH, D., FALDUM, A., KÖPCKE, W., HEHLMANN, R., WÖRMANN, B. J., BERDEL, W. E. & HIDDEMANN, W. 2016. Age, not therapy intensity, determines outcomes of adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 30, 1781-4.
- CAMMENGA, J. 2005. Gatekeeper pathways and cellular background in the pathogenesis and therapy of AML. *Leukemia*, 19, 1719-28.
- CANNAS, G., FATTOUM, J., RABA, M., DOLANGE, H., BARDAY, G., FRANÇOIS, M., ELHAMRI, M., SALLES, G. & THOMAS, X. 2015. Transfusion dependency at diagnosis and transfusion intensity during initial chemotherapy are associated with poorer outcomes in adult acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*, 94, 1797-806.
- CARBONELL, A. L. & DE LOURDES CHAUFFAILLE, M. 2015. Limitations of performance status assessment in elderly with acute myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 37, 259-62.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- CHERNOFF, H. & LEHMANN, E. L. 1954. The Use of Maximum Likelihood Estimates in χ^2 Tests for Goodness of Fit. *The Annals of Mathematical Statistics*, 25, 579-586, 8.
- CHESON, B. D., BENNETT, J. M., KOPECKY, K. J., BÜCHNER, 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., LÖWENBERG, B., SANZ, M. A., HEAD, D. R., OHNO, R. & BLOOMFIELD, C. D. 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.
- CORCES-ZIMMERMAN, M. R., HONG, W. J., WEISSMAN, I. L., MEDEIROS, B. C. & MAJETI, R. 2014. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, 2548-53.
- CORTES, J. E., DOUGLAS SMITH, B., WANG, E. S., MERCHANT, A., OEHLER, V. G., ARELLANO, M., DEANGELO, D. J., POLLYEA, D. A., SEKERES, M. A., ROBAK, T., MA, W. W., ZEREMSKI, M., NAVEED SHAIK, M., DOUGLAS LAIRD, A., O'CONNELL, A., CHAN, G. & SCHROEDER, M. A. 2018. Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. *American Journal of Hematology*, 93, 1301-1310.
- CORTES, J. E., HEIDEL, F. H., HELLMANN, A., FIEDLER, W., SMITH, B. D., ROBAK, T., MONTESINOS, P., POLLYEA, D. A., DESJARDINS, P., OTTMANN, O., MA, W. W., SHAIK, M. N., LAIRD, A. D., ZEREMSKI, M., O'CONNELL, A., CHAN, G. & HEUSER, M. 2019. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 33, 379-389.

- COX, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34, 187-220.
- CREUTZIG, U., ZIMMERMANN, M., REINHARDT, D., RASCHE, M., VON NEUHOFF, C., ALPERMANN, T., DWORZAK, M., PERGLEROVÁ, K., ZEMANOVA, Z., TCHINDA, J., BRADTKE, J., THIEDE, C. & HAFERLACH, C. 2016. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*, 122, 3821-3830.
- DAVER, N., SCHLENK, R. F., RUSSELL, N. H. & LEVIS, M. J. 2019. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*, 33, 299-312.
- DEGOS, L., DOMBRET, H., CHOMIENNE, C., DANIEL, M., MICLEA, J., CHASTANG, C., CASTAIGNE, S. & FENAUX, P. 1995. All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia [see comments]. *Blood*, 85, 2643-2653.
- DESCHLER, B. & LÜBBERT, M. 2006. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*, 107, 2099-2107.
- DINARDO, C. D. & CORTES, J. E. 2016. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology*, 2016, 348-355.
- DINARDO, C. D., JONAS, B. A., PULLARKAT, V., THIRMAN, M. J., GARCIA, J. S., WEI, A. H., KONOPLEVA, M., DÖHNER, H., LETAI, A., FENAUX, P., KOLLER, E., HAVELANGE, V., LEBER, B., ESTEVE, J., WANG, J., PEJSA, V., HÁJEK, R., PORKKA, K., ILLÉS, Á., LAVIE, D., LEMOLI, R. M., YAMAMOTO, K., YOON, S.-S., JANG, J.-H., YEH, S.-P., TURGUT, M., HONG, W.-J., ZHOU, Y., POTLURI, J. & PRATZ, K. W. 2020. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 383, 617-629.
- 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., WEISDORF, D. J. & BLOOMFIELD, C. D. 2015. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 373, 1136-1152.
- DOMBRET, H., SEYMOUR, J. F., BUTRYM, A., WIERZBOWSKA, A., SELLESLAG, D., JANG, J. H., KUMAR, R., CAVENAGH, J., SCHUH, A. C., CANDONI, A., RÉCHER, C., SANDHU, I., BERNAL DEL CASTILLO, T., AL-ALI, H. K., MARTINELLI, G., FALANTES, J., NOPPENY, R., STONE, R. M., MINDEN, M. D., MCINTYRE, H., SONGER, S., LUCY, L. M., BEACH, C. L. & DÖHNER, H. 2015. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*, 126, 291-9.
- ELSAWY, M., STORER, B. E., PULSIPHER, M. A., MAZIARZ, R. T., BHATIA, S., MARIS, M. B., SYRJALA, K. L., MARTIN, P. J., MALONEY, D. G., SANDMAIER, B. M., STORB, R. & SORROR, M. L. 2015. Multi-centre validation of the prognostic value of the haematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index among recipient of allogeneic haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 170, 574-583.
- ERSHLER, W. B. 1993. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*, 41, 176-81.

- ESTEY, E. & DÖHNER, H. 2006. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*, 368, 1894-907.
- ESTEY, E. H. 2006. General approach to, and perspectives on clinical research in, older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Semin Hematol*, 43, 89-95.
- EXTERMANN, M. 2000. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 35, 181-200.
- EXTERMANN, M., OVERCASH, J., LYMAN, G. H., PARR, J. & BALDUCCI, L. 1998. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 1582-1587.
- 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. 2005. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype. *New England Journal of Medicine*, 352, 254-266.
- FARINA, L., BRUNO, B., PATRIARCA, F., SPINA, F., SORASIO, R., MORELLI, M., FANIN, R., BOCCADORO, M. & CORRADINI, P. 2009. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 23, 1131-8.
- FONG, C. T. & BRODEUR, G. M. 1987. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet*, 28, 55-76.
- FRÖHLING, S., SCHLENK, R. F., KAYSER, S., MORHARDT, M., BENNER, A., DÖHNER, K. & DÖHNER, H. 2006. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*, 108, 3280-8.
- GALE, R. E., GREEN, C., ALLEN, C., MEAD, A. J., BURNETT, A. K., HILLS, R. K., LINCH, D. C. & PARTY, O. B. O. T. M. R. C. A. L. W. 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*, 111, 2776-2784.
- GALM, O., HERMAN, J. G. & BAYLIN, S. B. 2006. The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies. *Blood Rev*, 20, 1-13.
- GODLEY, L. A. & LARSON, R. A. 2008. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*, 35, 418-29.
- 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. & HILLS, R. K. 2009. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology*, 2009, 385-395.
- GRIMWADE, D., HILLS, R. K., MOORMAN, A. V., WALKER, H., CHATTERS, S., GOLDSTONE, A. H., WHEATLEY, K., HARRISON, C. J. & BURNETT, A. K. 2010. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*, 116, 354-65.

- GRIMWADE, D., WALKER, H., OLIVER, F., WHEATLEY, K., HARRISON, C., HARRISON, G., REES, J., HANN, I., STEVENS, R., BURNETT, A., GOLDSTONE, A., ADULT, O. B. O. T. M. R. C. & PARTIES, C. S. L. W. 1998. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood*, 92, 2322-2333.
- GUILFOYLE, R., DEMERS, A., BREDESON, C., RICHARDSON, E., RUBINGER, M., SZWAJCER, D. & SEFTEL, M. D. 2009. Performance status, but not the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplantation*, 43, 133-139.
- HAFERLACH, T. & SCHMIDTS, I. 2020. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 188, 36-48.
- HAMAKER, M. E., PRINS, M. C. & STAUDER, R. 2014. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. *Leuk Res*, 38, 275-83.
- HEATH, E. M., CHAN, S. M., MINDEN, M. D., MURPHY, T., SHLUSH, L. I. & SCHIMMER, A. D. 2017. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia*, 31, 798-807.
- HEIDEL, F. H., ARREBA-TUTUSAUS, P., ARMSTRONG, S. A. & FISCHER, T. 2015. Evolutionarily Conserved Signaling Pathways: Acting in the Shadows of Acute Myelogenous Leukemia's Genetic Diversity. *Clinical Cancer Research*, 21, 240-248.
- HURRIA, A., CIRINCIONE, C. T., MUSS, H. B., KORNBLITH, A. B., BARRY, W., ARTZ, A. S., SCHMIEDER, L., ANSARI, R., TEW, W. P., WECKSTEIN, D., KIRSHNER, J., TOGAWA, K., HANSEN, K., KATHERIA, V., STONE, R., GALINSKY, I., POSTIGLIONE, J. & COHEN, H. J. 2011. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. *J Clin Oncol*, 29, 1290-6.
- HWANG, S. M. 2020. Classification of acute myeloid leukemia. *Blood Res*, 55, S1-s4.
- JOURDAN, E., BOISSEL, N., CHEVRET, S., DELABESSE, E., RENNEVILLE, A., CORNILLET, P., BLANCHET, O., CAYUELA, J. M., RECHER, C., RAFFOUX, E., DELAUNAY, J., PIGNEUX, A., BULABOIS, C. E., BERTHON, C., PAUTAS, C., VEY, N., LIOURE, B., THOMAS, X., LUQUET, I., TERRÉ, C., GUARDIOLA, P., BÉNÉ, M. C., PREUDHOMME, C., IFRAH, N. & DOMBRET, H. 2013. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*, 121, 2213-23.
- JULIUSSON, G., ANTUNOVIC, P., DEROLF, A., LEHMANN, S., MÖLLGÅRD, L., STOCKELBERG, D., TIDEFELT, U., WAHLIN, A. & HÖGLUND, 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.
- JULIUSSON, G., LAZAREVIC, V., HÖRSTEDT, A. S., HAGBERG, O. & HÖGLUND, M. 2012. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*, 119, 3890-9.
- KANSAL, V., OMURA, G. A. & SOONG, S.-J. 1976. Prognosis in adult acute myelogenous leukemia related to performance status and other factors. *Cancer*, 38, 329-334.
- KANTARJIAN, H. M., THOMAS, X. G., DMOSZYNSKA, A., WIERZBOWSKA, A., MAZUR, G., MAYER, J., GAU, J.-P., CHOU, W.-C., BUCKSTEIN, R., CERMAK, J., KUO, C.-Y., ORIOL, A., RAVANDI, F., FADERL, S., DELAUNAY, J., LYSÁK, D., MINDEN, M. & ARTHUR, C. 2012. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care

- or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 2670-2677.
- KAPLAN, E. L. & MEIER, P. 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- KARNOFSKY, D. A., ABELMANN, W. H., CRAVER, L. F. & BURCHENAL, J. H. 1948. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1, 634-656.
- KATZ, S., FORD, A. B., MOSKOWITZ, R. W., JACKSON, B. A. & JAFFE, M. W. 1963. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*, 185, 914-919.
- KEATING, M. J., SMITH, T. L., GEHAN, E. A., MCCREDIE, K. B., BODEY, G. P., SPITZER, G., HERSH, E., GUTTERMAN, J. & FREIREICH, E. J. 1980. Factors related to length of complete remission in adult acute leukemia. *Cancer*, 45, 2017-2029.
- KLEPIN, H. D., GEIGER, A. M., TOOZE, J. A., KRITCHEVSKY, S. B., WILLIAMSON, J. D., ELLIS, L. R., LEVITAN, D., PARDEE, T. S., ISOM, S. & POWELL, B. L. 2011. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J Am Geriatr Soc*, 59, 1837-46.
- KONOPLEV, S., YIN, C. C., KORNBLAU, S. M., KANTARJIAN, H. M., KONOPLEVA, M., ANDREEFF, M., LU, G., ZUO, Z., LUTHRA, R., MEDEIROS, L. J. & BUESO-RAMOS, C. E. 2013. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 54, 138-44.
- KOSSMAN, S. E. & WEISS, M. A. 2000. Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, 88, 620-4.
- KRUG, U., BERDEL, W. E., GALE, R. P., HAFERLACH, C., SCHNITTGER, S., MÜLLER-TIDOW, C., BRAESS, J., SPIEKERMANN, K., STAIB, P., BEELEN, D., SERVE, H., SCHLIEMANN, C., STELLJES, M., BALLEISEN, L., MASCHMEYER, G., GRÜNEISEN, A., EIMERMACHER, H., GIAGOUNIDIS, A., RASCHE, H., HEHLMANN, R., LENGFELDER, E., THIEL, E., REICHLER, A., AUL, C., LUDWIG, W. D., KERN, W., HAFERLACH, T., KÖPCKE, W., GÖRLICH, D., SAUERLAND, M. C., HEINECKE, A., WÖRMANN, B. J., HIDDEMANN, W. & BÜCHNER, T. 2016. Increasing intensity of therapies assigned at diagnosis does not improve survival of adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 30, 1230-6.
- KRUG, U., GALE, R. P., BERDEL, W. E., MULLER-TIDOW, C., STELLJES, M., METZELER, K., SAUERLAND, M. C., HIDDEMANN, W. & BUCHNER, T. 2017. Therapy of older persons with acute myeloid leukaemia. *Leuk Res*, 60, 1-10.
- KRUG, U., RÖLLIG, C., KOSCHMIEDER, A., HEINECKE, A., SAUERLAND, M. C., SCHAICH, M., THIEDE, C., KRAMER, M., BRAESS, J., SPIEKERMANN, K., HAFERLACH, T., HAFERLACH, C., KOSCHMIEDER, S., ROHDE, C., SERVE, H., WÖRMANN, B., HIDDEMANN, W., EHNINGER, G., BERDEL, W. E., BÜCHNER, T. & MÜLLER-TIDOW, C. 2010. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet*, 376, 2000-8.
- KRUSKAL, W. H. & WALLIS, W. A. 1952. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47, 583-621.
- LANCET, J. E., UY, G. L., CORTES, J. E., NEWELL, L. F., LIN, T. L., RITCHIE, E. K., STUART, R. K., STRICKLAND, S. A., HOGGE, D., SOLOMON, S. R., STONE, R.

- M., BIXBY, D. L., KOLITZ, J. E., SCHILLER, G. J., WIEDUWILT, M. J., RYAN, D. H., HOERING, A., BANERJEE, K., CHIARELLA, M., LOUIE, A. C. & MEDEIROS, B. C. 2018. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 36, 2684-2692.
- LARSON, R. A. 2009. Therapy-related myeloid neoplasms. *Haematologica*, 94, 454-9.
- LE BEAU, M. M., ALBAIN, K. S., LARSON, R. A., VARDIMAN, J. W., DAVIS, E. M., BLOUGH, R. R., GOLOMB, H. M. & ROWLEY, J. D. 1986. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol*, 4, 325-45.
- LEITH, C. P., KOPECKY, K. J., GODWIN, J., MCCONNELL, T., SLOVAK, M. L., CHEN, I.-M., HEAD, D. R., APPELBAUM, F. R. & WILLMAN, C. L. 1997. Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Assessment of Multidrug Resistance (MDR1) and Cytogenetics Distinguishes Biologic Subgroups With Remarkably Distinct Responses to Standard Chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood*, 89, 3323-3329.
- LEY, T. J., MARDIS, E. R., DING, L., FULTON, B., MCLELLAN, M. D., CHEN, K., DOOLING, D., DUNFORD-SHORE, B. H., MCGRATH, S., HICKENBOTHAM, M., COOK, L., ABBOTT, R., LARSON, D. E., KOBOLDT, D. C., POHL, C., SMITH, S., HAWKINS, A., ABBOTT, S., LOCKE, D., HILLIER, L. W., MINER, T., FULTON, L., MAGRINI, V., WYLIE, T., GLASSCOCK, J., CONYERS, J., SANDER, N., SHI, X., OSBORNE, J. R., MINX, P., GORDON, D., CHINWALLA, A., ZHAO, Y., RIES, R. E., PAYTON, J. E., WESTERVELT, P., TOMASSON, M. H., WATSON, M., BATY, J., IVANOVICH, J., HEATH, S., SHANNON, W. D., NAGARAJAN, R., WALTER, M. J., LINK, D. C., GRAUBERT, T. A., DIPERSIO, J. F. & WILSON, R. K. 2008. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature*, 456, 66-72.
- 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.

- LIERSCH, R., GERSS, J., SCHLIEMANN, C., BAYER, M., SCHWÖPPE, C., BIERMANN, C., APPELMANN, I., KESSLER, T., LÖWENBERG, B., BÜCHNER, T., HIDDEMANN, W., MÜLLER-TIDOW, C., BERDEL, W. E. & MESTERS, R. 2012. Osteopontin is a prognostic factor for survival of acute myeloid leukemia patients. *Blood*, 119, 5215-20.
- LIERSCH, R., MÜLLER-TIDOW, C., BERDEL, W. E. & KRUG, U. 2014. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *Br J Haematol*, 165, 17-38.
- 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. *Clinical Cancer Research*, 11, 1372-1379.
- LINDSLEY, R. C., MAR, B. G., MAZZOLA, E., GRAUMAN, P. V., SHAREEF, S., ALLEN, S. L., PIGNEUX, A., WETZLER, M., STUART, R. K., ERBA, H. P., DAMON, L. E., POWELL, B. L., LINDEMAN, N., STEENSMA, D. P., WADLEIGH, M., DEANGELO, D. J., NEUBERG, D., STONE, R. M. & EBERT, B. L. 2015. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*, 125, 1367-76.
- LOWENBERG, B., DOWNING, J. R. & BURNETT, A. 1999. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 341, 1051-1062.
- LÖWENBERG, B., OSSENKOPPELE, G. J., VAN PUTTEN, W., SCHOUTEN, H. C., GRAUX, C., FERRANT, A., SONNEVELD, P., MAERTENS, J., JONGEN-LAVRENCIC, M., VON LILIENFELD-TOAL, M., BIEMOND, B. J., VELLENGA, E., KOOY, M. V. M., VERDONCK, L. F., BECK, J., DÖHNER, H., GRATWOHL, A., PABST, T. & VERHOEF, G. 2009. High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 361, 1235-1248.
- MAGGIO, M., GURALNIK, J. M., LONGO, D. L. & FERRUCCI, L. 2006. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61, 575-84.
- MANN, H. B. & WHITNEY, D. R. 1947. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18, 50-60, 11.
- MANNELLI, F., PONZIANI, V., BENCINI, S., BONETTI, M. I., BENELLI, M., CUTINI, I., GIANFALDONI, G., SCAPPINI, B., PANCANI, F., PICCINI, M., RONDELLI, T., CAPORALE, R., GELLI, A. M., PERUZZI, B., CHIARINI, M., BORLENGHI, E., SPINELLI, O., GIUPPONI, D., ZANGHÌ, P., BASSAN, R., RAMBALDI, A., ROSSI, G. & BOSI, A. 2017. *CEBPA*-double-mutated acute myeloid leukemia displays a unique phenotypic profile: a reliable screening method and insight into biological features. *Haematologica*, 102, 529-540.
- MANTHA, S., TALLMAN, M. S. & SOFF, G. A. 2016. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol*, 23, 121-6.
- MAROC, N., ROTTAPPEL, R., ROSNET, O., MARCHETTO, S., LAVEZZI, C., MANNONI, P., BIRNBAUM, D. & DUBREUIL, P. 1993. Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase. *Oncogene*, 8, 909-18.

- MATTEO, G. D. P., LUCA, M., CORINNA, S., ILARIA, A., ANDREA, K., ESTHER, Z., ERICA, T., ROSANGELA, I., CRISTIANA, P., MARIO, L., ULRICH, G. & MARIO, C. 2011. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 96, 441-449.
- MEDEIROS, B. C., SATRAM-HOANG, S., HURST, D., HOANG, K. Q., MOMIN, F. & REYES, C. 2015. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Annals of Hematology*, 94, 1127-1138.
- MER, A. S., LINDBERG, J., NILSSON, C., KLEVEBRING, D., WANG, M., GRÖNBERG, H., LEHMANN, S. & RANTALAINEN, M. 2018. Expression levels of long non-coding RNAs are prognostic for AML outcome. *Journal of Hematology & Oncology*, 11, 52.
- MEYERS, C. A., ALBITAR, M. & ESTEY, E. 2005. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*, 104, 788-93.
- MOORMAN, A. V., ROMAN, E., WILLETT, E. V., DOVEY, G. J., CARTWRIGHT, R. A. & MORGAN, G. J. 2001. Karyotype and age in acute myeloid leukemia.: Are they linked? *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 126, 155-161.
- MORLEY, J. E. & BAUMGARTNER, R. N. 2004. Cytokine-Related Aging Process. *The Journals of Gerontology: Series A*, 59, M924-M929.
- MRÓZEK, K., HEEREMA, N. A. & BLOOMFIELD, C. D. 2004. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*, 18, 115-36.
- MRÓZEK, K., MARCUCCI, G., NICOLET, D., MAHARRY, K. S., BECKER, H., WHITMAN, S. P., METZELER, K. H., SCHWIND, S., WU, Y. Z., KOHLSCHMIDT, J., PETTENATI, M. J., HEEREMA, N. A., BLOCK, A. W., PATIL, S. R., BAER, M. R., KOLITZ, J. E., MOORE, J. O., CARROLL, A. J., STONE, R. M., LARSON, R. A. & BLOOMFIELD, C. D. 2012. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 30, 4515-23.
- MRÓZEK, K., MARCUCCI, G., PASCHKA, P., WHITMAN, S. P. & BLOOMFIELD, C. D. 2006. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood*, 109, 431-448.
- NENNECKE, A., WIENECKE, A. & KRAYWINKEL, K. 2014. Inzidenz und Überleben bei Leukämien in Deutschland nach aktuellen standardisierten Kategorien. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 57, 93-102.
- NEUGUT, A. I., ROBINSON, E., NIEVES, J., MURRAY, T. & TSAI, W. Y. 1990. Poor survival of treatment-related acute nonlymphocytic leukemia. *Jama*, 264, 1006-8.
- OBE, G., PFEIFFER, P., SAVAGE, J. R., JOHANNES, C., GOEDECKE, W., JEPPESEN, P., NATARAJAN, A. T., MARTÍNEZ-LÓPEZ, W., FOLLE, G. A. & DRETS, M. E. 2002. Chromosomal aberrations: formation, identification and distribution. *Mutat Res*, 504, 17-36.
- OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., HORTON, J., DAVIS, T. E., MCFADDEN, E. T. & CARBONE, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5.
- ØSTGÅRD, L. S. G., NØRGAARD, J. M., SENDELØV, H., SEVERINSEN, M., FRIIS, L. S., MARCHER, C. W., DUFVA, I. H. & NØRGAARD, M. 2015. Comorbidity and

- performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*, 29, 548-555.
- OSTRONOFF, F., OTHUS, M., LAZENBY, M., ESTEY, E., APPELBAUM, F. R., EVANS, A., GODWIN, J., GILKES, A., KOPECKY, K. J., BURNETT, A., LIST, A. F., FANG, M., OEHLER, V. G., PETERSDORF, S. H., POGOSOVA-AGADJANYAN, E. L., RADICH, J. P., WILLMAN, C. L., MESHINCHI, S. & STIREWALT, D. L. 2015. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol*, 33, 1157-64.
- 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.
- PABST, T., VELLENGA, E., VAN PUTTEN, W., SCHOUTEN, H. C., GRAUX, C., VEKEMANS, M. C., BIEMOND, B., SONNEVELD, P., PASSWEG, J., VERDONCK, L., LEGDEUR, M. C., THEOBALD, M., JACKY, E., BARGETZI, M., MAERTENS, J., OSSENKOPPELE, G. J. & LÖWENBERG, B. 2012. Favorable effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor in remission induction of acute myeloid leukemia restricted to dose escalation of cytarabine. *Blood*, 119, 5367-73.
- PALLIS, A. G., HATSE, S., BROUWERS, B., PAWELEC, G., FALANDRY, C., WEDDING, U., LAGO, L. D., REPETTO, L., RING, A. & WILDIERS, H. 2014. Evaluating the physiological reserves of older patients with cancer: The value of potential biomarkers of aging? *Journal of Geriatric Oncology*, 5, 204-218.
- PAPAEMMANUIL, E., GERSTUNG, M., BULLINGER, L., GAIDZIK, V. I., PASCHKA, P., ROBERTS, N. D., POTTER, N. E., HEUSER, M., THOL, F., BOLLI, N., GUNDEM, G., VAN LOO, P., MARTINCORENA, I., GANLY, P., MUDIE, L., MCLAREN, S., O'MEARA, S., RAINE, K., JONES, D. R., TEAGUE, J. W., BUTLER, A. P., GREAVES, M. F., GANSER, A., DÖHNER, K., SCHLENK, R. F., DÖHNER, H. & CAMPBELL, P. J. 2016. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 374, 2209-2221.
- PATEL, J. P., GÖNEN, M., FIGUEROA, M. E., FERNANDEZ, H., SUN, Z., RACEVSKIS, J., VAN VLIERBERGHE, P., DOLGALEV, I., THOMAS, S., AMINOVA, O., HUBERMAN, K., CHENG, J., VIALE, A., SOCCI, N. D., HEGUY, A., CHERRY, A., VANCE, G., HIGGINS, R. R., KETTERLING, R. P., GALLAGHER, R. E., LITZOW, M., VAN DEN BRINK, M. R., LAZARUS, H. M., ROWE, J. M., LUGER, S., FERRANDO, A., PAIETTA, E., TALLMAN, M. S., MELNICK, A., ABDELWAHAB, O. & LEVINE, R. L. 2012. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 366, 1079-89.
- PAVLÚ, J., KEW, A. K., TAYLOR-ROBERTS, B., AUNER, H. W., MARIN, D., OLAVARRIA, E., KANFER, E. J., MACDONALD, D. H., MILOJKOVIC, D., RAHEMTULLA, A., REZVANI, K., GOLDMAN, J. M., APPERLEY, J. F. & SZYDLO, R. M. 2010. Optimizing patient selection for myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*, 115, 4018-20.
- PESESKI, A. M., MCCLEAN, M., GREEN, S. D., BEELER, C. & KONIG, H. 2021. Management of fever and neutropenia in the adult patient with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 19, 359-378.

- 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. *British journal of cancer*, 34, 585-612.
- PILERI, S. A., ASCANI, S., COX, M. C., CAMPIDELLI, C., BACCI, F., PICCIOLI, M., PICCALUGA, P. P., AGOSTINELLI, C., ASIOLI, S., NOVERO, D., BISCEGLIA, M., PONZONI, M., GENTILE, A., RINALDI, P., FRANCO, V., VINCELLI, D., PILERI, A., JR., GASBARRA, R., FALINI, B., ZINZANI, P. L. & BACCARANI, M. 2007. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*, 21, 340-50.
- PLATZBECKER, U., AVVISATI, G., CICCONI, L., THIEDE, C., PAOLONI, F., VIGNETTI, M., FERRARA, F., DIVONA, M., ALBANO, F., EFFICACE, F., FAZI, P., SBORGIA, M., DI BONA, E., BRECCIA, M., BORLENGHI, E., CAIROLI, R., RAMBALDI, A., MELILLO, L., LA NASA, G., FIEDLER, W., BROSSART, P., HERTENSTEIN, B., SALIH, H. R., WATTAD, M., LÜBBERT, M., BRANDTS, C. H., HÄNEL, M., RÖLLIG, C., SCHMITZ, N., LINK, H., FRAIRIA, C., POGLIANI, E. M., FOZZA, C., D'ARCO, A. M., DI RENZO, N., CORTELEZZI, A., FABBIANO, F., DÖHNER, K., GANSER, A., DÖHNER, H., AMADORI, S., MANDELLI, F., EHNINGER, G., SCHLENK, R. F. & LO-COCO, F. 2017. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*, 35, 605-612.
- PRESTON, D. L., KUSUMI, S., TOMONAGA, M., IZUMI, S., RON, E., KURAMOTO, A., KAMADA, N., DOHY, H., MATSUO, T., MATSUI, T. & ET AL. 1994. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*, 137, S68-97.
- 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. 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.
- RAO, A. V. 2016. Fitness in the elderly: how to make decisions regarding acute myeloid leukemia induction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 339-347.
- REDAELLI, A., LEE, J. M., STEPHENS, J. M. & PASHOS, C. L. 2003. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*, 3, 695-710.
- REISS-ZIMMERMANN, M., AL-ALI, H. K., KAHN, T. & BORTE, G. 2010. Chlorom, myeloides oder granulozytäres Sarkom – Eine Entität mit großem radiologischem Spektrum. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 182.
- REPETTO, L., FRATINO, L., AUDISIO, R. A., VENTURINO, A., GIANNI, W., VERCELLI, M., PARODI, S., DAL LAGO, D., GIOIA, F., MONFARDINI, S., AAPRO, M. S., SERRAINO, D. & ZAGONEL, V. 2002. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*, 20, 494-502.
- RÖLLIG, C., BEELEN, D., BRAESS, J., R., G., HEUSER, M., M., M., J., P., D., R. & SCHLENK, R. F. 2021. *Akute Myeloische Leukämie (Leitlinie DGHO)* [Online].

- DGHO. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html> [Accessed 28.04.2021 2021].
- SANDLER, D. P. & COLLMAN, G. W. 1987. Cytogenetic and environmental factors in the etiology of the acute leukemias in adults. *Am J Epidemiol*, 126, 1017-32.
- SAVITZ, D. A. & ANDREWS, K. W. 1997. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *Am J Ind Med*, 31, 287-95.
- SCHLIEMANN, C., BIEKER, R., PADRO, T., KESSLER, T., HINTELMANN, H., BUCHNER, T., BERDEL, W. E. & MESTERS, R. M. 2006. Expression of angiopoietins and their receptor Tie2 in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 91, 1203-11.
- SCHLIEMANN, C., GERSS, J., WIEBE, S., MIKESCH, J. H., KNOBLAUCH, N., SAUER, T., ANGENENDT, L., KEWITZ, T., URBAN, M., BUTTERFASS-BAHLOUL, T., EDEMIR, S., VEHRING, K., MÜLLER-TIDOW, C., BERDEL, W. E. & KRUG, U. 2016. A Phase I Dose Escalation Study of the Triple Angiokinase Inhibitor Nintedanib Combined with Low-Dose Cytarabine in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One*, 11, e0164499.
- SCHOCH, C., HAFERLACH, T., HAASE, D., FONATSCH, C., LÖFFLER, H., SCHLEGELBERGER, B., STAIB, P., SAUERLAND, M. C., HEINECKE, A., BÜCHNER, T., HIDDEMANN, W. & GROUP, F. T. G. A. C. S. 2001a. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *British Journal of Haematology*, 112, 118-126.
- SCHOCH, C., KERN, W., KRAWITZ, P., DUGAS, M., SCHNITTGER, S., HAFERLACH, T. & HIDDEMANN, W. 2001b. Dependence of age-specific incidence of acute myeloid leukemia on karyotype. *Blood*, 98, 3500-3500.
- SCHUURHUIS, G. J., HEUSER, M., FREEMAN, S., BÉNÉ, M.-C., BUCCISANO, F., CLOOS, J., GRIMWADE, D., HAFERLACH, T., HILLS, R. K., HOURIGAN, C. S., JORGENSEN, J. L., KERN, W., LACOMBE, F., MAURILLO, L., PREUDHOMME, C., VAN DER REIJDEN, B. A., THIEDE, C., VENDITTI, A., VYAS, P., WOOD, B. L., WALTER, R. B., DÖHNER, K., ROBOZ, G. J. & OSSENKOPPELE, G. J. 2018. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*, 131, 1275-1291.
- SHALLIS, R. M., WANG, R., DAVIDOFF, A., MA, X. & ZEIDAN, A. M. 2019. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*, 36, 70-87.
- SHANG, L., CHEN, X., LIU, Y., CAI, X., SHI, Y., SHI, L., LI, Y., SONG, Z., ZHENG, B., SUN, W., RU, K., MI, Y., WANG, J. & WANG, H. 2019. The immunophenotypic characteristics and flow cytometric scoring system of acute myeloid leukemia with t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1. *Int J Lab Hematol*, 41, 23-31.
- SHLUSH, L. I., ZANDI, S., MITCHELL, A., CHEN, W. C., BRANDWEIN, J. M., GUPTA, V., KENNEDY, J. A., SCHIMMER, A. D., SCHUH, A. C., YEE, K. W., MCLEOD, J. L., DOEDENS, M., MEDEIROS, J. J., MARKE, R., KIM, H. J., LEE, K., MCPHERSON, J. D., HUDSON, T. J., BROWN, A. M., YOUSIF, F., TRINH, Q. M., STEIN, L. D., MINDEN, M. D., WANG, J. C. & DICK, J. E. 2014. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*, 506, 328-33.

- SHUMILOV, E., FLACH, J., KOHLMANN, A., BANZ, Y., BONADIES, N., FIEDLER, M., PABST, T. & BACHER, U. 2018. Current status and trends in the diagnostics of AML and MDS. *Blood Rev*, 32, 508-519.
- SILVA, P., NEUMANN, M., SCHROEDER, M. P., VOSBERG, S., SCHLEE, C., ISAAKIDIS, K., ORTIZ-TANCHEZ, J., FRANSECKY, L. R., HARTUNG, T., TÜRKMEN, S., GRAF, A., KREBS, S., BLUM, H., MÜLLER-TIDOW, C., THIEDE, C., EHNINGER, G., SERVE, H., HECHT, J., BERDEL, W. E., GREIF, P. A., RÖLLIG, C. & BALDUS, C. D. 2017. Acute myeloid leukemia in the elderly is characterized by a distinct genetic and epigenetic landscape. *Leukemia*, 31, 1640-1644.
- SLOMOWITZ, S. J. & SHAMI, P. J. 2012. Management of extramedullary leukemia as a presentation of acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*, 10, 1165-9.
- SORROR, M. L., MARIS, M. B., STORB, R., BARON, F., SANDMAIER, B. M., MALONEY, D. G. & STORER, B. 2005. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 106, 2912-9.
- SORROR, M. L., SANDMAIER, B. M., STORER, B. E., MARIS, M. B., BARON, F., MALONEY, D. G., SCOTT, B. L., DEEG, H. J., APPELBAUM, F. R. & STORB, R. 2007. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 25, 4246-54.
- SOUPIR, C. P., VERGILIO, J. A., DAL CIN, P., MUZIKANSKY, A., KANTARJIAN, H., JONES, D. & HASSERJIAN, R. P. 2007. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol*, 127, 642-50.
- STASI, R. & AMADORI, S. 1999. AML-M0: a review of laboratory features and proposal of new diagnostic criteria. *Blood Cells Mol Dis*, 25, 120-9.
- STEENSMA, D. P., BEJAR, R., JAISWAL, S., LINDSLEY, R. C., SEKERES, M. A., HASSERJIAN, R. P. & EBERT, B. L. 2015. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*, 126, 9-16.
- 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.
- THIEDE, C., KOCH, S., CREUTZIG, E., STEUDEL, C., ILLMER, T., SCHAICH, M., EHNINGER, G. & LEUKÄMIE, F. T. D. S. 2006. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*, 107, 4011-4020.
- THOL, F., DAMM, F., LÜDEKING, A., WINSHEL, C., WAGNER, K., MORGAN, M., YUN, H., GÖHRING, G., SCHLEGELBERGER, B., HOELZER, D., LÜBBERT, M., KANZ, L., FIEDLER, W., KIRCHNER, H., HEIL, G., KRAUTER, J., GANSER, A. & HEUSER, M. 2011. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 29, 2889-96.

- TIMILSHINA, N., BREUNIS, H., BRANDWEIN, J. M., MINDEN, M. D., GUPTA, V., O'NEILL, S., TOMLINSON, G. A., BUCKSTEIN, R., LI, M. & ALIBHAI, S. M. H. 2014. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML? *Ann Oncol*, 25, 883-888.
- TSAI, C. H., HOU, H. A., TANG, J. L., LIU, C. Y., LIN, C. C., CHOU, W. C., TSENG, M. H., CHIANG, Y. C., KUO, Y. Y., LIU, M. C., LIU, C. W., LIN, L. I., TSAY, W., YAO, M., LI, C. C., HUANG, S. Y., KO, B. S., HSU, S. C., CHEN, C. Y., LIN, C. T., WU, S. J. & TIEN, H. F. 2016. Genetic alterations and their clinical implications in older patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 30, 1485-92.
- TSUCHIKAMA, K. & AN, Z. 2018. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries. *Protein Cell*, 9, 33-46.
- VALK, P. J. M., VERHAAK, R. G. W., BEIJEN, M. A., ERPELINCK, C. A. J., VAN DOORN-KHOSROVANI, S. B. V. W., BOER, J. M., BEVERLOO, H. B., MOORHOUSE, M. J., VAN DER SPEK, P. J., LÖWENBERG, B. & DELWEL, R. 2004. Prognostically Useful Gene-Expression Profiles in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 350, 1617-1628.
- 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.
- VIRCHOW, F. 1856. Weisses Blut Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. III. Über farblose Blutkörperchen und Leukämie.
- 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., GRILLOT, M., WITOWSKI, S., HEATH, S., FRATER, J. L., EADES, W., TOMASSON, M., WESTERVELT, P., DIPERSIO, 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. *New England Journal of Medicine*, 366, 1090-1098.
- WEDDING, U., RÖHRIG, B., KLIPPSTEIN, A., FRICKE, H. J., SAYER, H. G. & HÖFFKEN, K. 2006. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 132, 665-71.
- WEI, A. H., JR, S. A. S., HOU, J.-Z., FIEDLER, W., LIN, T. L., WALTER, R. B., ENJETI, A., TIONG, I. S., SAVONA, M., LEE, S., CHYLA, B., POPOVIC, R., SALEM, A. H., AGARWAL, S., XU, T., FAKOUHI, K. M., HUMERICKHOUSE, R., HONG, W.-J., HAYSLIP, J. & ROBOZ, G. J. 2019. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37, 1277-1284.
- WELTERMANN, A., FONATSCH, C., HAAS, O. A., GREINIX, H. T., KAHL, P., MITTERBAUER, G., JÄGER, U., KAINZ, B., GEISSLER, K., VALENT, P., SPERR, W. R., KNÖBL, P., SCHWARZINGER, I., GLEIS, A. & LECHNER, K. 2004. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. *Leukemia*, 18, 293-302.
- ZANDER, A. R., BACHER, U. & FINKE, J. 2008. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia. *Dtsch Arztebl International*.

- ZHAO, N., STOFFEL, A., WANG, P. W., EISENBART, J. D., ESPINOSA, R., 3RD, LARSON, R. A. & LE BEAU, M. M. 1997. Molecular delineation of the smallest commonly deleted region of chromosome 5 in malignant myeloid diseases to 1-1.5 Mb and preparation of a PAC-based physical map. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 6948-53.
- ZIOGAS, D. C., VOULGARELIS, M. & ZINTZARAS, E. 2011. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther*, 33, 254-79.
- ZIPPERER, E., TANHA, N., STRUPP, C., KÜNDGEN, A., NACHTKAMP, K., NEUKIRCHEN, J., HILDEBRANDT, B., HAAS, R., GATTERMANN, N. & GERMING, U. 2014. The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system. *Haematologica*, 99, e31-e32.

Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Germing, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas. Seine hervorragende Betreuung und sein außerordentliches Engagement bildeten eine feste Konstante während des gesamten Prozesses.

Ich danke meinen liebevollen Eltern für Ihre bedingungslose Unterstützung und Förderung, nicht nur im Studium, sondern in jeder Facette des Lebens. Ich danke meinen beiden Brüdern, die mit Ihrem unterhaltsamen Wesen stets an meiner Seite sind.

Ich danke von Herzen Louisa für die gemeinsamen Stunden, Tage und Wochen, die zu dieser Arbeit beigetragen haben, vor allem aber die letzten Jahre enorm geprägt und unvergesslich gemacht haben. Danke für Deine treue Begleitung und Dein tiefes Vertrauen. Je t'aime!