

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

**Vergleich von krankheitsbiologischen und klinischen  
Charakteristika von myelodysplastischen Syndromen mit  
Blastenvermehrung-2 (MDS EB2) und akuten myeloischen  
Leukämien mit „myelodysplasia related changes“ (AML MRC)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Christina Müller

(2023)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit 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. Markus Giessing

Für meinen Mann, meine Eltern und meinen Bruder

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Kaivers, J., Peters, J., Rautenberg, C., Schroeder, T., Kobbe, G., Hildebrandt, B., Haas, R., Germing, U. & Bennett, J. M. (2022). The WHO 2016 diagnostic criteria for Acute Myeloid leukemia with myelodysplasia related changes (AML-MRC) produce a very heterogeneous entity: A retrospective analysis of the FAB subtype RAEB-T. *Leuk Res*, 112, 106757.

# Zusammenfassung

Myeloische Neoplasien bilden eine inhomogene Gruppe verschiedener Erkrankungen des Knochenmarks, die sich durch gestörte Differenzierung oder unkontrollierte Proliferation der heranreifenden Zellen auszeichnen. Ein Teil dieser Inhomogenität konnte mit wachsender wissenschaftlicher Erkenntnis durch eine unterschiedliche Ätiologie erklärt werden. Dies wurde von der *World Health Organisation* (WHO) in der Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie (AML) gewürdigt, indem die Untergruppen AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen, therapieassoziierte AML (t-AML), AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen (AML MRC) und AML, nicht anderweitig klassifiziert, erstellt wurden. Im Jahr 2016 erschien die vierte überarbeitete Version dieser Klassifikation, die zunehmend komplizierte Bedingungen für die Diagnose stellte, um prognostisch möglichst distinkte Untergruppen zu definieren. Da diese Bedingungen im klinischen Alltag eine Herausforderung darstellen, wurden in dieser Arbeit demografische, klinische und krankheitsbiologische Daten von 396 Patient\*innen mit AML und 491 Patient\*innen mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) mit Blastenüberschuss 2, die zwischen 1970 und 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf diagnostiziert und therapiert wurden, ausgewertet und hinsichtlich der prognostischen Relevanz der Subgruppen nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2016 geprüft. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der 79 Patient\*innen umfassenden Subgruppe der AML MRC. Hier erfolgte eine Reevaluierung der Knochenmarksausstriche, denn für die (zum Teil nachträglich geschehene) Diagnosestellung muss entweder eine Multiliniendysplasie, ein MDS oder eine myeloproliferative Neoplasie (MPN) in der Vorgeschichte oder eine myelodysplasieverwandte genetische Veränderung vorliegen. Als Multiliniendysplasie zählt die Ausbildung von Dysplasien, also definierten pathologischen Veränderungen in der Morphologie, in mindestens 50 % der Zellen zweier Zellreihen im Knochenmark. Die Unterteilung nach AML-Subgruppen zeigte in dieser Arbeit prognostische Relevanz, jedoch präsentierten sich die Gruppen AML MRC und t-AML inhomogen. Bei genauerer Betrachtung hatte das Vorliegen von Multiliniendysplasie bei AML MRC keinen Einfluss auf das Überleben. Patient\*innen, die eines der anderen beiden Diagnosekriterien aufwiesen, überlebten jedoch signifikant kürzer als Patient\*innen, die nur multiliniär dysplastisch waren und Patient\*innen, die beide anderen Kriterien erfüllten, überlebten noch kürzer. Wir empfehlen, dies bei einer Revision der AML-Klassifikation zu berücksichtigen. Therapieassoziation zeigte in dieser Arbeit ebenfalls keine prognostische Relevanz, daher wird für eine zukünftige Klassifikation eine Auflösung der Subgruppe der t-AML und stattdessen eine Einteilung nach genetischem Profil befürwortet.

# Abstract

Myeloid neoplasms form a heterogeneous group of different diseases of the bone marrow that are characterised by a malfunctioning differentiation or an uncontrolled proliferation of the maturing myeloid cells. Countless years of research have led to the understanding that part of this heterogeneity can be explained by a difference in aetiology. This concept was first implemented by the *World Health Organisation* (WHO) in the classification of acute myeloid leukaemia (AML). They created the subgroups of AML with recurrent genetic aberrations, therapy related AML (t-AML), AML with myelodysplasia related changes (AML MRC) and AML, not otherwise specified. In 2016 the fourth revised edition of this classification was published. The WHO tries to establish increasingly complex diagnostic criteria intending to create subgroups that are as distinct as possible with regards to prognosis. As these criteria might be challenging for the practicing clinician, we tested the prognostic relevance of the AML subgroups as defined by the WHO in 2016. We evaluated demographic, clinical and disease related data of 396 patients with AML and 491 patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) with excess of blasts 2 who had been diagnosed and treated at the University hospital of Düsseldorf between 1970 and 2019. We put special emphasis on AML MRC. This group included 79 patients. We re-evaluated bone marrow slides to include patients formerly diagnosed as AML NOS. The diagnostic criteria for AML MRC requires multilineage dysplasia, antecedent MDS or myeloproliferative neoplasm or myelodysplasia related genetic aberrations. Multilineage dysplasia is defined as at least 50 % of cells of at least two lineages harbouring dysplasia, which entails a variety of defined pathologic changes in morphology. Dividing our patients into the defined subgroups revealed prognostic differences. However, AML MRC and t-AML proved to be heterogeneous groups. Having a closer look, we revealed that multilineage dysplasia did not influence the survival of our patients. Patients fulfilling one of the other two diagnostic criteria did however present with a worse outcome than those showing only multilineage dysplasia. Patients fulfilling both of the other two criteria had an even worse outcome. We recommend this to be considered when revising the classification of AML. Cytotoxic or radiation therapy preceding AML seemed to have no significant influence on the survival of our patients. We hereby advocate dropping the t-AML subgroup and instead focusing on genetic profiles in an upcoming classification.

# Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
AML RGA	Akute myeloische Leukämie mit rekurrenten genetischen Aberrationen
t-AML	Therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
AML MRC	Akute myeloische Leukämie mit myelodysplasieverwandten Veränderungen, Englisch <i>myelodysplasia related changes</i>
AML NOS	Akute myeloische Leukämie, anderweitig nicht klassifiziert, Englisch <i>not otherwise specified</i>
APL	akute Promyelozytenleukämie
ASXL1	<i>Addition of sex combs-like 1</i>
BCL2	B-cell lymphoma 2
BCR-ABL	<i>Breakpoint cluster region -Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog</i>
BSC	Supportivtherapie, Englisch <i>best supportive care</i>
CCSS	Comprehensive Cytogenetic Scoring System
CD13/33/34	Unterscheidungsgruppen, Englisch <i>cluster of differentiation</i>
CEBPA	<i>CCAAT/enhancer-binding protein alpha</i>
CR	Komplette Remission, Englisch <i>complete remission</i>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European Leukemia Net
FACS	Durchflusszytometrie, Englisch <i>fluorescent activated cell sorter</i>
FAB	French American British
FLT3-ITD	<i>FMS-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication</i>
Hb	Hämoglobin
HMA	Hypomethylierende Agentien
HCT-CI	<i>hematopoietic cell transplantation - comorbidity index</i>
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	International Prognostic Scoring System, revised

KM	Knochenmark
LDH	Lactatdehydrogenase
Mdn	Median
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS EB	MDS mit Blastenüberschuss, Englisch <i>with excess blasts</i>
MDS-MLD	MDS mit Multiliniendysplasie
MDS-RS	MDS mit Ringsideroblasten
MDS-SLD	MDS mit Einliniendysplasie, Englisch <i>single lineage dysplasia</i>
MDS-U	MDS, unklassifiziert
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MPO	Myeloperoxidase
NGS	Englisch <i>Next-Generation Sequencing</i>
NPM1	Nucleophosmin 1
NR	Keine Remission, Englisch <i>no remission</i>
PB	Peripheres Blut
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PR	Partielle Remission
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1</i>
SF3B1	<i>Splicing factor 3B1</i>
SRSF2	<i>Serine/arginine-rich splicing factor 2</i>
TP53	<i>Tumor protein p53</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
WHO	World Health Organisation

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie	1
1.3	Pathophysiologie	2
1.4	Diagnostik	2
1.4.1	Blutbild	3
1.4.2	Zytomorphologie und Zytochemie	3
1.4.3	Immunphänotypisierung	4
1.4.4	Zytogenetik	4
1.4.5	Molekulargenetik	5
1.5	Klinik	5
1.6	Prognose	6
1.6.1	Prognose bei MDS	6
1.6.2	IPSS-R	6
1.6.3	Prognose bei AML	9
1.6.4	ELN Risiko Stratifizierung	9
1.7	Klassifikation	11
1.7.1	WHO 2016 Klassifikation von MDS	11
1.7.2	WHO 2016 Klassifikation von AML	12
1.8	Therapie	15
1.8.1	Therapie der MDS	15
1.8.2	Therapie der AML	17
<b>2</b>	<b>Ziele der Arbeit</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Kohorte und Methoden</b>	<b>19</b>
3.1	Zusammenstellung des Patient*innenkollektivs	19
3.2	Datenerhebung	19
3.3	Einordnung nach WHO 2016	20
3.4	Reevaluierung von Knochenmarkausstrichen	21
3.5	Statistische Methoden	22
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
4.1	Deskriptive Statistik	24
4.1.1	Patient*innencharakteristika und Therapie Gesamtkohorte	24
4.1.2	Patient*innencharakteristika und Therapie nach WHO-Gruppen	26
4.2	Vergleich der Subgruppen	28
4.2.1	Vergleich AML und MDS EB2	28

4.2.2	Vergleich der AML-Subgruppen nach WHO 2016.....	29
4.2.3	Vergleich AML MRC und MDS EB2.....	31
<b>4.3</b>	<b>Anwendung der WHO 2016 Kriterien für AML MRC .....</b>	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>Überlebenszeitanalysen.....</b>	<b>37</b>
4.4.1	Überleben des Gesamtkollektivs.....	37
4.4.2	Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen.....	38
4.4.3	Überleben in Abhängigkeit von Diagnosekriterien für AML MRC .....	46
4.4.4	Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität .....	49
4.4.5	Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen .....	54
4.4.6	Überleben in Abhängigkeit von Risiko Scores.....	58
4.4.7	Überleben in Abhängigkeit von weiteren Faktoren.....	59
4.4.8	Überleben und Remissionsstatus .....	63
4.4.9	Multifaktorielle Varianzanalysen.....	69
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>75</b>
5.1	Unterschiede zwischen den Subgruppen.....	75
5.2	Vergleich der AML MRC mit dem MDS EB2.....	79
5.3	Umsetzbarkeit und Relevanz der WHO 2016 Kriterien für AML MRC .....	80
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>84</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Erkrankungen des Knochenmarks können, zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis, entzündlich reaktiver Natur sein. Sie sind mitunter aber auch Teil eines malignen Geschehens, wie bei Leukämien, myelodysplastischen Syndromen (MDS) oder Knochenmarkkarzinosen. Eine mögliche Konsequenz ist die fehlerhafte Blutbildung. Kommt es bei der Ausreifung der myeloischen Zellen, also der Zellen des Blutes, zu morphologischen Fehlbildungen, kann ein MDS die Ursache sein. Wenn hingegen eine unkontrollierte Proliferation myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) im Vordergrund steht, und diese bereits mindestens ein Fünftel der Zellen des Knochenmarks ausmachen, liegt eine akute myeloische Leukämie (AML) vor.

Dysplastische Blutzellen sind in ihrer Ausreifung und infolge dessen in ihrer Funktion eingeschränkt. Es kann eine Anämie, eine Leukopenie sowie eine Thrombopenie mit den klinischen Symptomen wie Schwäche, Infektionen oder Blutungen resultieren. Bei einer AML ist die Differenzierung der myeloischen Zellen unzureichend. Zusätzlich werden die gesunden Zellen des Knochenmarks unterdrückt; hierdurch kann es zu ähnlichen Symptomen kommen. Durch Ausschwemmung der Blasten vom Knochenmark ins periphere Blut sind außerdem Hyperleukozytose und Manifestationen in anderen Organen möglich.

Die meisten Fälle von MDS und AML treten idiopathisch auf, das heißt ohne Vorliegen eines bisher für die Entstehung bekannten Risikofaktors. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem eine vorangegangene Exposition mit ionisierender Strahlung, Benzolen oder zytotoxischer Chemotherapie. In dem Fall spricht man von einem sekundären MDS oder einer therapiebedingten AML. Bei einer sekundären AML findet sich eine hämatologische Grunderkrankung wie ein MDS oder eine myeloproliferativen Neoplasie (MPN) in der Vorgeschichte.

## 1.2 Epidemiologie

Für MDS wird die jährliche Inzidenz anhand des Düsseldorfer MDS-Registers auf 3,78/100.000 geschätzt. 2003 lag das mediane Alter von Düsseldorfer MDS Erkrankten bei 69 Jahren für Männer und 78 Jahren für Frauen (Neukirchen et al., 2011).

Die geschätzte Inzidenz der AML in Europa liegt bei 3,69/100.000 pro Jahr (Gatta et al., 2011). Dies ergibt eine geschätzte Anzahl von jährlich 3055 Neuerkrankungen in Deutschland. Das

mediane Erkrankungsalter liegt bei ungefähr 70 Jahren und Männer sind 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen (Estey and Döhner, 2006).

### 1.3 Pathophysiologie

Durch stetige Teilung kommt es mit steigendem Lebensalter zu einer erhöhten Frequenz an Mutationen in hämatopoetischen Stammzellen (Genovese et al., 2014). Wenn die erworbenen Mutationen dem Zellklon einen Wachstumsvorteil verschaffen, spricht man von Treibermutationen (Vogelstein et al., 2013). Kommt es zur positiven Selektion der mutierten Zellen und somit zur klonalen Expansion, kann sich ein MDS manifestieren (McGranahan and Swanton, 2017, Ogawa, 2019). Weiterhin wird die Entstehung eines MDS durch verschiedene Faktoren begünstigt, wie das Mikromilieu des Knochenmarks (Medyouf, 2017) oder die Exposition durch bestimmte Substanzen (Fang et al., 2017).

Viele der bei MDS beobachteten Treibermutationen spielen auch bei der Entwicklung von AML eine Rolle (Ogawa, 2019). Es wird jedoch angenommen, dass hier ein Zusammenspiel mehrerer Mutationen notwendig ist, durch die zum einen die Differenzierung der hämatopoetischen Zellen beeinträchtigt wird und zum anderen die Proliferation angeregt oder der programmierte Zelltod gehemmt wird. Dies wird als „*two-hit model*“ bezeichnet (Kelly and Gilliland, 2002).

### 1.4 Diagnostik

Standardmäßig werden bei Verdacht auf MDS oder AML Ausstriche des peripheren Blutes und des Knochenmarkspirats betrachtet und hinsichtlich Dysplasiezeichen und Blastenanteil beurteilt. Die Immunphänotypisierung der Zellen gewann im Laufe der Zeit an diagnostischer Relevanz, hat aber bisher hauptsächlich einen bestätigenden Charakter. Weiterhin für die Diagnosestellung notwendig ist eine zytogenetische Untersuchung der Knochenmarkzellen sowie molekulargenetische Untersuchungen.

Der wesentliche Unterschied zwischen MDS und AML nach Klassifikation der World Health Organisation (WHO) von 2016 ist, dass bei einem MDS per Definition  $< 20\%$  Blasten im peripheren Blut und Knochenmark vorliegen, bei einer AML  $\geq 20\%$ . Außerdem können einige zytogenetische Veränderungen sowie extramedulläre Manifestationen ausschlaggebend für die Diagnose einer AML sein, unabhängig vom Blastenanteil.

### 1.4.1 Blutbild

Grundlegendes Kriterium für die Diagnose eines MDS nach WHO ist das Vorliegen einer Zytopenie in mindestens einer Zellreihe. Dies kann im Blutbild ermittelt werden. Hier verweist die WHO weiterhin auf die Cut-offs des IPSS (International Prognostic Scoring System) (Hämoglobin < 10 g/dL; Thrombozyten <  $100 \times 10^9/L$ ; Neutrophile Granulozyten <  $1.8 \times 10^9/L$ ) (Arber et al., 2016).

Des Weiteren können im peripheren Blutausschlag beobachtete dysplastische Zellen Anzeichen für ein MDS sein.

Für die Diagnose einer AML ist das Vorhandensein von Zytopenien nicht ausschlaggebend, sondern ausschließlich der Blastengehalt bei Zählung von mindestens 200 Leukozyten im peripheren Blutausschlag (Döhner et al., 2017).

### 1.4.2 Zytomorphologie und Zytochemie

Um Knochenmarkszellen unter dem Mikroskop beurteilen zu können, wird das Knochenmarkspirat ausgestrichen und nach Pappenheim gefärbt. Zusätzlich wird eine Knochenmarkstanze für die histologische Beurteilung gewonnen, welche, falls die Aspiration nicht möglich ist (Punctio sicca), zur Erstellung eines Abrollpräparates dienen kann. Zur Beurteilung des Blastengehalts im Knochenmark sollten nach Empfehlung der WHO mindestens 500 kernhaltige Zellen ausgezählt werden (Swerdlow et al., 2017).

Für die Klassifizierung der AML ist außerdem die Linienzugehörigkeit der Blasten von Relevanz. Hier können zytochemische Färbungen helfen: der Nachweis von Myeloperoxidase (MPO) ordnet Zellen der myeloischen Reihe zu, der Nachweis der unspezifischen Esterase ermöglicht die Identifikation monozytärer Zellen.

Für die Diagnose eines MDS muss mindestens eine Zellreihe dysplastisch sein, also laut WHO in über 10 % der betrachteten Zellen definierte morphologische Auffälligkeiten aufweisen. Die dysplastische Reihe muss nicht zwingend die zytopenie Reihe sein (Maassen et al., 2013). Dysplasien sind allerdings nicht zwangsläufig Anzeichen eines klonalen Geschehens, andere Ursachen wie zum Beispiel Vitamin B12- oder Folsäuremangel, Exposition durch Schwermetalle oder die Einnahme bestimmter Medikamente sollten ausgeschlossen werden (Swerdlow et al., 2017). Eine eigene Subgruppe wurde den Ringsideroblasten gewidmet, einer besonderen Dysplasie der Erythropoese. Dies sind Erythroblasten, die in der Berliner-Blau-Färbung perinukleäre Granula aufweisen, also pathologisch mit Ferritin beladene Mitochondrien.

### 1.4.3 Immunphänotypisierung

Die bei der Knochenmarkpunktion gewonnenen Zellen können mit Fluoreszenzmarkern, die an spezifische intra- und extrazelluläre Antigene binden, markiert und mittels Durchflusszytometrie (FACS = engl. *fluorescent activated cell sorter*) ausgewertet werden. So können die meisten Zellen eindeutig der myeloischen oder lymphatischen Reihe sowie einer bestimmten Entwicklungsstufe zugeordnet werden. Dies kann bei morphologisch unklaren Befunden für die Klassifizierung einer AML notwendig sein. So werden Zellen der myeloischen Reihe zum Beispiel durch CD13 (CD = engl. *cluster of differentiation*) und CD33 zusammen mit MPO charakterisiert. Es kann mitunter schwierig sein, Blasten unter dem Mikroskop sicher von reifen Monozyten abzugrenzen. Hier hilft der Oberflächenmarker CD14, welcher für Monozyten spezifisch ist. Unreife Zellen wie Stammzellen exprimieren physiologischerweise CD34, aber auch leukämische Blasten, die in ihrer Differenzierung blockiert sind, behalten häufig dieses Molekül. Liegt also beispielsweise eine Kombination aus CD13, CD33, CD34 und MPO bei fehlenden lymphatischen Oberflächenmolekülen in mindestens 20 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark vor, ist eine AML wahrscheinlich (Bene et al., 2011), es ist jedoch auch eine Vielzahl anderer Kombinationen möglich. Pathologische Verteilungsmuster von Antigenen korrelieren außerdem mit morphologischen Dysplasien, weshalb die Immunphänotypisierung eine objektive Möglichkeit bietet, ein MDS bei unklarer Zytopenie zu bestätigen oder auszuschließen (Kussick et al., 2005).

### 1.4.4 Zytogenetik

Die Bestimmung des Karyotyps der myeloischen Zellen ist diagnostisch und prognostisch für MDS und AML relevant. Aus Zellen des Knochenmarks werden die Chromosomen isoliert und gefärbt, damit sie unter dem Mikroskop begutachtet werden können. Hierbei sollten mindestens 20 Metaphasen untersucht werden. Ungefähr die Hälfte aller MDS-Patient\*innen und 55 % aller AML-Patient\*innen weisen bei Erstdiagnose zytogenetische Aberrationen auf (Weinberg and Hasserjian, 2019, Estey and Döhner, 2006). Eine Reihe von zytogenetischen Veränderungen werden als typisch für MDS angesehen, sodass sie die Diagnose bei zytopenen Patient\*innen auch ohne Dysplasiezeichen oder Blastenvermehrung sichern (Weinberg and Hasserjian, 2019). Einer Mutation wurde sogar eine eigene Untergruppe gewidmet: Der Deletion des langen Arms von Chromosom 5. Tritt sie isoliert oder mit einer anderen Mutation, die keine Deletion 7q oder Monosomie 7 ist, auf, spricht man von einem MDS del5q. Diese Gruppe bietet außerdem ein Beispiel dafür, dass mit bestimmten Mutationen bestimmte Morphologien einhergehen können: so weisen del5q Patient\*innen häufig hypolobulierte

Megakaryozyten sowie eine makrozytäre Anämie und, eher unüblich für MDS, eine Thrombozytose auf (Swerdlow et al., 2017). Für AML gibt es ebenfalls eine Untergruppe, die durch das Vorhandensein einer der AML-definierenden Mutationen charakterisiert ist, und in Kapitel 1.7.2 näher erläutert wird.

Das zytogenetische Profil der Patient\*innen kann sich im Krankheitsverlauf ändern. Daher sind Follow-Up Untersuchungen zur Einschätzung eines möglichen Progresses oder eines Therapieansprechens sinnvoll.

### 1.4.5 Molekulargenetik

Die molekulare Diagnostik gewinnt stetig an Relevanz, besonders, seit *Next-Generation Sequencing* (NGS) in den meisten hämatologischen Laboren etabliert wurde. Diese Methode ermöglicht die parallele Analyse hunderttausender Genomabschnitte innerhalb kürzester Zeit. Mittlerweile kann durch eine Sequenzierung bei 80-90 % aller MDS Patient\*innen mindestens eine molekulare Mutation identifiziert werden (Weinberg and Hasserjian, 2019). Jedoch kann bisher keine der bekannten Mutationen bei MDS die Diagnose sichern. Bei AML hingegen wurden bereits einige Genmutationen in die Untergruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen (AML RGA) aufgenommen (siehe Tabelle 6).

## 1.5 Klinik

Ein MDS äußert sich klinisch anhand der zugrunde liegenden Zytopenie. Patient\*innen mit Anämie beklagen häufig Schwäche, Müdigkeit, Dyspnoe oder Blässe. Etwa ein Drittel der Patient\*innen ist bereits bei Erstdiagnose auf die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten angewiesen (Greenberg et al., 2012). Liegt eine Thrombozytopenie vor, ist die Blutungsneigung erhöht und es können zum Beispiel petechiale Einblutungen an der Haut beobachtet werden. Eine Neutropenie kann Fieber und Infektanfälligkeit hervorrufen.

Die Symptome einer AML sind zu Beginn häufig unspezifisch und können denen eines MDS ähneln. Gelegentlich kommt noch Begleitsymptomatik, bekannt als „B-Symptomatik“, wie Abgeschlagenheit, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß aber auch Knochenschmerz hinzu. Zudem kommt es bei manchen Subgruppen zu disseminierter intravasaler Gerinnung oder, besonders bei monozytär differenzierter AML, zu Gingivahyperplasie. Eine AML kann sich zusätzlich über extramedulläre Manifestationen im Sinne eines Chloroms oder Myelosarkoms äußern.

## 1.6 Prognose

Prognostische Faktoren können patient\*innen- oder krankheitsspezifisch sein. Zu den patient\*innenbezogenen Risikofaktoren zählen unter anderem Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, zu den krankheitsbezogenen Faktoren zählen Laborparameter, Knochenmarkbefunde und Genetik (Nazha, 2018).

### 1.6.1 Prognose bei MDS

Die bei MDS beobachtete Heterogenität des Krankheitsbildes spiegelt sich auch in der Überlebenszeit wider. Unbehandelte Patient\*innen, die als Niedrigrisiko-Patient\*innen eingestuft werden, überleben im Median 8,8 Jahre, Hochrisiko-Patient\*innen 0,8 Jahre (Greenberg et al., 2012). Es ist wichtig für jeden Patienten und jede Patientin eine möglichst akkurate Risikoabwägung vorzunehmen, sowohl hinsichtlich der Überlebenszeit, als auch hinsichtlich des Risikos in eine AML überzugehen, denn davon hängt maßgeblich die Therapieentscheidung ab. Patient\*innen, die ein niedriges Risiko haben, frühzeitig zu versterben oder einen Progress in Form eines AML-Übergangs zu erleiden, profitieren in den meisten Fällen am ehesten von *best supportive care* (BSC). Dies sind Maßnahmen, die die Lebensqualität steigern, indem sie zum Beispiel die Transfusionslast senken. Bei Hochrisiko-Patient\*innen wird hingegen ein erweiterter Therapieansatz verfolgt. Die Intensität der Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten der Patient\*innen (Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018). Bei jungen und fitten Patient\*innen kann die allogene Stammzelltransplantation in kurativer Absicht eingesetzt werden. Bei älteren oder unfitten Patient\*innen ist dies keine Option, daher können sie zum Beispiel hypomethylierende Substanzen erhalten, um das Überleben zu verlängern. Eine Heilung ermöglicht diese Therapie jedoch nicht. Um den Krankheitsverlauf von Patient\*innen besser abschätzen zu können, wurden im Laufe der Zeit verschiedene Scores entwickelt, die die Überlebenszeit, beziehungsweise die Zeit bis zu einem AML-Übergang möglichst genau vorhersagen sollen. Das lange Zeit etablierte IPSS wurde mittlerweile von der revidierten Version, dem IPSS-R, abgelöst (Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018).

### 1.6.2 IPSS-R

Da der IPSS bereits 1997 publiziert wurde und seitdem viele weitere Parameter prognostische Relevanz zeigten, wurde dieser Score 2012 revidiert. Hierzu wurden Daten von über 7000 Patient\*innen aus 11 Ländern ausgewertet. Einschlusskriterien waren die Diagnosekriterien für MDS nach WHO oder FAB (French American British), außerdem durften die Patient\*innen im

Krankheitsverlauf maximal mit BSC behandelt worden sein. Es wurden folgende zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhobene Parameter bezüglich ihrer prognostischen Relevanz untersucht: Zytogenetische Risikokategorie, Blastengehalt im Knochenmark, Ausprägung der Zytopenien, Grad der Knochenmarkfibrosierung, Serum LDH, Ferritin,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Transfusionsbedürftigkeit für Erythrozytenkonzentrate, Alter sowie Allgemeinzustand bewertet nach ECOG Performance Status (Greenberg et al., 2012). Das zytogenetische Risiko wurde in fünf Kategorien eingeteilt (Schanz et al., 2012) (siehe Tabelle 1). Als die fünf aussagekräftigsten Parameter zeichneten sich in absteigender Reihenfolge Zytogenetik, Blastengehalt und Grad der Zytopenie, also der Anämie, Thrombopenie und Neutropenie ab. Diese wurden demnach für die Erstellung des Scores herangezogen und wie in Tabelle 2 gezeigt gewichtet. Damit können Patient\*innen nun in eine von fünf Risikokategorien eingeordnet werden (siehe Tabelle 3). Das mediane Alter der beobachteten Patient\*innen betrug 70 Jahre. Da sich das Alter für die Überlebenszeit höchst relevant zeigte, für den AML-Übergang jedoch nicht, wird außerdem ein altersjustiertes Modell vorgeschlagen (Greenberg et al., 2012).

**Tabelle 1: „Comprehensive Cytogenetic Scoring System“ (CCSS) für myelodysplastische Syndrome (Schanz et al., 2012)**

<b>Prognostische Gruppe</b>	<b>Definierende zytogenetische Aberration</b>
sehr günstig	Verlust Y-Chromosom del(11q)
günstig	normal del(5q) einzeln, oder mit einer anderen Aberration, die nicht Monosomie 7/del(7q) ist del(12p) del(20q)
intermediär	del(7q) +8 +19 i(17q) jede andere einzelne und doppelte Aberration
ungünstig	Monosomie 7 inv(3)/t(3q)/del(3q) doppelte Aberration inklusive Monosomie 7/del(7q) komplex mit 3 Aberrationen
sehr ungünstig	hochkomplex mit > 3 Aberrationen

**Tabelle 2: IPSS-R prognostische Parameter (Greenberg et al., 2012)**

<b>Prognostischer Parameter</b>	<b>0</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>1.5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Zytogenetik	sehr günstig	-	günstig	-	intermediär	ungünstig	sehr ungünstig
Blasten im Knochenmark	≤ 2 %	-	> 2 % - < 5 %	-	5 % - 10 %	> 10 %	-
Hämoglobin, g/dl	≥ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Thrombozyten, x1000/μl	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
Neutrophile Granulozyten, x1000/μl	≥ 0.8	< 0.8	-	-	-	-	-

**Tabelle 3: IPSS-R Risiko Kategorien (Greenberg et al., 2012)**

<b>Risiko Kategorie</b>	<b>Risiko Score</b>
sehr niedrig	≤ 1.5
niedrig	> 1.5-3
intermediär	> 3-4.5
hoch	> 4.5-6
sehr hoch	> 6

### 1.6.3 Prognose bei AML

Eine AML führt unbehandelt normalerweise innerhalb eines Jahres zum Tod (Estey and Döhner, 2006), weshalb das Therapieansprechen maßgeblich die Überlebenszeit bestimmt und umgekehrt eine akkurate Prognoseeinschätzung von hoher Bedeutung für die Therapieentscheidung ist. Dies gestaltet sich bisher jedoch ausgesprochen schwierig. Das genetische Profil scheint der wichtigste Prognosefaktor zu sein, es erklärt etwa zwei Drittel der Varianz im Gesamt-Überleben (Döhner et al., 2017). Auch verschiedene zytologische Faktoren wie Leukozytenzahl und Blastengehalt im Knochenmark zeigen Relevanz (Wang et al., 2019), doch auch alle bisher konzipierten Scores, die diese Erkenntnisse miteinbeziehen, können lediglich etwa 75-80 % der Patient\*innen zuverlässig einordnen (Döhner et al., 2017). Das Risiko einer Therapieresistenz wird durch bestimmte genetische Aberrationen, MDS oder MPN in der Vorgeschichte sowie vorangegangene Chemotherapie im Rahmen einer anderen Grunderkrankung erhöht (Döhner et al., 2017). Dies spiegelt sich auch in der Überlebenszeit wider: Bei therapieassoziierten oder auf MDS/MPN basierenden AML wurde ein medianes Überleben von 11 Monaten beobachtet, im Vergleich zu 44 Monaten bei de novo AML, also unabhängig entstandenen AML. Weiterhin ist das Alter ein äußerst relevanter Risikofaktor; ältere Patient\*innen, in diesem Fall über 60 Jahre, hatten ein medianes Überleben von 12 Monaten (Wang et al., 2019). Einzig die akute Promyelozytenleukämie (APL), die mit der Translokation t(15;17) einhergeht, zeigt sich prognostisch sehr günstig. Die Etablierung der Therapie mit All-trans-Retinsäure hat das Outcome bei APL immens verbessert. Durch Kombination mit Chemotherapie werden Langzeitüberlebensraten von über 70 % erzielt (Sanz et al., 2009).

### 1.6.4 ELN Risiko Stratifizierung

Da Genetik für AML weiterhin der wichtigste Prognosefaktor ist, hat das European Leukemia Net (ELN) eine Risikostratifizierung nach zytogenetischen und molekulargenetischen Aspekten aufgestellt und diese 2017 aufgrund neuer Erkenntnisse überarbeitet. So wird das genetische Risiko von Patient\*innen in drei Kategorien eingeteilt: günstig, intermediär und ungünstig (Döhner et al., 2017)(siehe Tabelle 4 ). Patient\*innen, mit einer inv(16), t(15;17) oder t(8;21) haben ein signifikant höheres medianes Überleben als andere Patient\*innen (Slovak et al., 2000) und werden daher dem günstigen Risikoprofil zugeordnet (Döhner et al., 2017). Liegt hingegen eine t(6;9), eine inv(3) oder ein komplexer Karyotyp, also drei oder mehr unabhängige chromosomale Aberrationen, vor, ist das Gesamtüberleben besonders niedrig

(Slovak et al., 2000) und das genetische Risiko wird als ungünstig eingestuft (Döhner et al., 2017).

Das ELN berücksichtigt in dieser Risikostratifizierung auch molekulargenetische Aberrationen. Zu den bei AML besonders häufig beobachteten Mutationen zählen Aberrationen der Gene NPM1 und FLT3. Auch TP53 und biallelische CEBPA Mutationen (CEBPA<sup>bi</sup>) kommen regelmäßig vor. Einige Genmutationen sind mit einem negativen Outcome assoziiert. Hierzu gehören TP53, RUNX1 und ASXL1 Mutationen, weshalb diese in der neuen ELN-Klassifikation als ungünstig eingestuft werden (Döhner et al., 2017). Wenngleich viele molekulargenetische Aberrationen an sich keinen positiven oder negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben, können sie Angriffspunkte für neue Therapien bieten und infolgedessen prognostische Vorteile bringen. Dies ist zum Beispiel bei CEBPA<sup>bi</sup> der Fall, weshalb diese Mutationen als günstig gelten (Lavallee et al., 2016). Es können außerdem Gen-Gen Interaktionen beziehungsweise additive Effekte beobachtet werden: so gehen sowohl eine TP53 Mutation als auch ein komplexer Karyotyp mit einer ungünstigen Prognose einher - liegt jedoch beides gemeinsam vor, ist das Gesamtüberleben noch schlechter. Ähnliches gilt für ASXL1 und SRSF2 Mutationen (Papaemmanuil et al., 2016). Eine FLT3-ITD Mutation geht normalerweise mit einer ungünstigen Prognose einher, mit steigender Allelfrequenz sinkt das Gesamtüberleben noch weiter (Gale et al., 2008). Liegt allerdings zusätzlich die eher günstige NPM1 Mutation vor, sind die Patient\*innen mit einer niedrig frequenten FLT3-ITD Mutation im Outcome vergleichbar günstig wie FLT3-ITD Wildtyp Patient\*innen und besser als FLT3-ITD-mutierte Patient\*innen ohne NPM1 Mutation (Pratcorona et al., 2013).

**Tabelle 4: ELN Risiko Stratifizierung nach Genetik (Döhner et al., 2017)**

<b>Risiko Kategorie</b>	<b>genetische Aberration</b>
günstig	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CFBF-MYH11 Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITD <sup>low</sup> (< 0,5) Biallelisch mutiertes CEBPA
intermediär	Mutiertes NPM1 und FLT3-ITD <sup>high</sup> (> 0,5) Wildtyp NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITD <sup>low</sup> (ohne ungünstige Aberrationen) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Zytogenetische Aberrationen, die nicht als günstig oder ungünstig eingestuft wurden
ungünstig	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A-Genumlagerung t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EV11) -5 oder del(5q); -7; -17/abn(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 und FLT3-ITD <sup>high</sup> Mutiertes RUNX1; Mutiertes ASXL1; Mutiertes TP53

## 1.7 Klassifikation

2016 veröffentlichte die WHO eine Revision der vierten Edition der „*Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*“, in der die Klassifikationen von MDS und AML von 2008 aufgrund neuer Erkenntnisse adjustiert wurden.

### 1.7.1 WHO 2016 Klassifikation von MDS

Die verschiedenen MDS-Entitäten werden nach Blastengehalt, der Anzahl an dysplastischen Linien (Einzel- oder Multiliniendysplasie) und dem Vorhandensein von Ringsideroblasten oder einer del(5q) unterteilt (siehe Tabelle 5). Dabei versteht man die Subtypen ohne Blastenvermehrung als Niedrigrisiko-MDS und die Subtypen mit Blastenvermehrung als Hochrisiko-MDS (Weinberg and Hasserjian, 2019).

**Tabelle 5: Diagnose Kriterien der MDS Entitäten nach WHO 2016 (Swerdlow et al., 2017)**

<b>MDS Entität</b>	<b>Kennzeichen</b>
MDS-SLD (single lineage dysplasia)	1 dysplastische Linie im KM; < 5 % Blasten im KM < 1 % Blasten im PB keine Auerstäbchen
MDS-MLD (multilineage dysplasia)	2-3 dysplastische Linien im KM; < 5 % Blasten im KM < 1 % Blasten im PB keine Auerstäbchen
MDS-RS-SLD	≥ 15 % RS im KM / ≥ 5 % RS im KM + SF3B1 Mutation 1 dysplastische Linie im KM; < 5 % Blasten im KM < 1 % Blasten im PB keine Auerstäbchen
MDS-RS-MLD	≥ 15 % RS im KM / ≥ 5 % RS im KM + SF3B1 Mutation 2-3 dysplastische Linien im KM; < 5 % Blasten im KM < 1 % Blasten im PB keine Auerstäbchen
MDS mit del(5q)	del(5q) mit maximal 1 zusätzlichen genetischen Aberration, die keine -7/del(7q) ist 1-3 dysplastische Linien, < 5 % Blasten im KM < 1 % Blasten im PB keine Auerstäbchen
MDS-EB-1 (excess of blasts)	1-3 dysplastische Linien im KM 5-9 % Blasten im KM oder 2-4 % im PB keine Auerstäbchen
MDS-EB-2	1-3 dysplastische Linien im KM 10-19 % Blasten im KM oder 5-19 % Blasten im PB oder Auerstäbchen
MDS-U (unclassifiable)	1 % Blasten im PB, keine Auerstäbchen oder SLD und Panzytopenie oder MDS-definierende Zytogenetik, ohne morphologische MDS Kriterien

KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut; RS, Ringsideroblasten

### 1.7.2 WHO 2016 Klassifikation von AML

Anders als die 1976 etablierte und 1985 überarbeitete FAB-Klassifizierung der AML, die die AML anhand der Morphologie in 9 Untergruppen einteilt (M0-M7), beinhaltet die WHO-Klassifizierung neben der Morphologie klinische Aspekte, Immunphänotypisierung, Zytogenetik und Molekulargenetik (Arber, 2019). Sie teilt die AML in therapiebedingt, mit rekurrenten genetischen Aberrationen, myelodysplasieverwandt und Sonstige ein.

Wurden Patient\*innen in der Vergangenheit im Rahmen einer anderen Grunderkrankung mit einer Radio- oder Chemotherapie behandelt, wird die AML automatisch als therapieassoziierte

AML (t-AML) eingestuft, unabhängig von anderen Aspekten wie dem Vorliegen einer rekurrenten Mutation, die ansonsten eine Einstufung als AML RGA bedingt hätte (Arber, 2019).

Liegt in der Zytogenetik eine t(15;17), t(8;21) oder inv(16)/t(16;16)(p13.1;q22) vor, reicht dies im entsprechenden klinischen Setting für die Diagnose einer AML aus, auch wenn weder im Knochenmark noch im Blut ein Blastengehalt von 20 % erreicht wird (Swerdlow et al., 2017). Tabelle 6 beinhaltet die Mutationen, die die Klassifizierung als AML RGA umfasst.

Bedingungen für die AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen (engl. *AML with myelodysplasia related changes* = AML MRC) sind ein MDS oder eine MPN in der Vorgeschichte, myelodysplasieverwandte zytogenetische Aberrationen (siehe Tabelle 7) oder das Vorliegen von Dysplasien in über 50 % der Zellen von mindestens zwei Zelllinien. Außerdem dürfen keine Kriterien vorliegen, die eine Einstufung als therapiebedingte AML oder AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen bedingen würden (Swerdlow et al., 2017).

Ist nach Berücksichtigung aller subgruppendefinierenden Faktoren weiterhin keine Einteilung der AML möglich, wird sie angelehnt an die FAB-Klassifizierung in der Kategorie „AML, nicht anderweitig klassifiziert“ (AML NOS engl. *not otherwise specified*) nach Morphologie eingeteilt.

**Tabelle 6: WHO-Klassifikation der AML von 2016 (modifiziert nach Döhner et al., 2017)**

AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AML mit t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>- AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11</li> <li>- Akute Promeylozytenleukämie: AML mit t(15;17); PML-RARA</li> <li>- AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3</li> <li>- AML mit t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</li> <li>- AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM</li> <li>- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1</li> <li>- Provisorische Entität: AML mit mutiertem BCR-ABL1</li> <li>- AML mit mutiertem NPM1</li> <li>- AML mit biallelisch mutiertem CEBPA</li> <li>- Provisorische Entität: AML mit mutiertem RUNX1</li> </ul>
AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AML nach MDS/MPN</li> <li>- MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen</li> <li>- multilineäre Dysplasie</li> </ul>
<b>AML therapiebedingt</b>	
AML, anderweitig nicht klassifiziert	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AML mit minimaler Differenzierung</li> <li>- AML ohne Ausreifung</li> <li>- AML mit Ausreifung</li> <li>- Akute myelomonozytäre Leukämie</li> <li>- Akute monozytäre Leukämie</li> <li>- Akute Erythroleukämie</li> <li>- Akute Megakaryoblastenleukämie</li> <li>- Akute Basophilenleukämie</li> <li>- Akute Panmyelose mit Myelofibrose</li> </ul>
myeloisches Sarkom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- extramedullärer myeloischer Tumor</li> </ul>
myeloische Proliferationen bei Down Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- transient abnormale Myelopoese (TAM)</li> <li>- myeloische Leukämie assoziiert mit Down Syndrom</li> </ul>
Akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- akute undifferenzierte Leukämie</li> <li>- akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (MPAL) mit t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>- MPAL mit (v;11q23.3); KMT2A-Rearrangement</li> <li>- MPAL, B/myeloisch, NOS</li> <li>- MPAL, T/myeloisch, NOS</li> <li>- Provisorische Entität: Natural Killer (NK) Zell lymphoblastische Leukämie/Lymphom</li> </ul>

AML, Akute myeloische Leukämie

**Tabelle 7: Zytogenetische Aberrationen, die eine AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen definieren\*(modifiziert nach Swerdlow et al., 2017)**

<b>zytogenetische Aberration</b>	<b>Definition</b>
komplexer Karyotyp	≥ 3 unabhängige Aberrationen, die nicht in der Subgruppe der AML mit rekurrenten Aberrationen vorkommen
unbalancierte Aberrationen	-7/del(7q) del(5q)/t(5q) i(17q)/t(17p) -13/del(13q) del(11q) del(12p)/t(12p) idic(X)(q13)
balancierte Aberrationen	t(11;16)(q23.3;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.1) 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)

\*bei Blastengehalt ≥ 20 % im peripheren Blut oder Knochenmark, und keiner Einteilung in AML therapiebedingt oder AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen

## 1.8 Therapie

Da MDS und AML teilweise auf ähnlichen pathophysiologischen Mechanismen basieren, gibt es bei den therapeutischen Optionen einige Überschneidungen. Jedoch müssen die Unterschiede im Krankheitsverlauf sowie unterschiedliche Patient\*innencharakteristika, wie das durchschnittlich höhere Alter von MDS-Patient\*innen im Vergleich zu AML-Patient\*innen, bei der Therapiewahl berücksichtigt werden.

### 1.8.1 Therapie der MDS

Aufgrund der Heterogenität von MDS bietet sich ein breites Spektrum an Therapieoptionen, die sich hauptsächlich am Risikoprofil der Patient\*innen orientieren. Hierfür wird weiterhin der IPSS-Score verwendet, da sich die Zulassung der meisten Medikamente danach richtete.

Bei Niedrigrisiko-Patient\*innen zielt die Therapie darauf ab, die Zytopenien zu behandeln, um Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen zu vermeiden, die Transfusionsbedürftigkeit zu senken und die Lebensqualität der Patient\*innen zu erhöhen. Asymptomatische Patient\*innen sollten zunächst beobachtet werden (Platzbecker, 2019). Die meisten Therapien

sollen eine Steigerung der Erythropoese hervorrufen, bemerkbar als Steigerung des Hämoglobin-Levels oder sogar als Erreichen von Transfusionsfreiheit. Hier finden unter anderem Zytokine Einsatz, sogenannte „*Erythropoietin-stimulating-agents*“, welche für MDS-Patient\*innen mit einem Erythropoietin-Spiegel von < 200 IU/l zugelassen sind (Platzbecker, 2019). Auch wenn nicht immer eine absolute Transfusionsfreiheit erreicht werden kann, ist den Patient\*innen mit einer Senkung der Transfusionsfrequenz bereits immens geholfen. Patient\*innen mit Anämie und MDS del(5q) scheinen besonders von Lenalidomid zu profitieren, einem Immunmodulator, der neben einem Hb-Anstieg sogar eine zytogenetische Remission hervorrufen kann. Das bedeutet, dass in Nachfolgeuntersuchungen keine del(5q)-Klone mehr nachgewiesen werden können (List et al., 2005). Patient\*innen mit Ringsideroblasten und SF3B1 Mutation profitieren offenbar besonders vom *Erythropoiesismaturing agent* Luspatercept (Platzbecker, 2019), welches im Juni 2020 von der Europäischen Kommission für diese Gruppe zugelassen wurde (Delgado et al., 2021). Da viele MDS-Patient\*innen dennoch regelmäßig Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen benötigen, ist aufgrund der damit einhergehenden Eisenüberladung im Verlauf häufig die Gabe von Eisenchelatoren indiziert (Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018).

Das Hauptziel der Therapie des Hochrisiko-MDS ist es, den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen, indem Prognose verhindert und Überlebensraten verbessert werden (Platzbecker, 2019). Die allogene Stammzelltransplantation stellt die einzige kurative Option für MDS dar (Saber and Horowitz, 2016), weshalb bei Diagnosestellung für alle High-Risk Patient\*innen die Möglichkeit einer Transplantation geprüft werden sollte. Da die Transplantation jedoch schwere mögliche Komplikationen wie *Graft-versus-Host-Disease* und mit der Immunsuppression assoziierte Infektionen birgt, müssen geeignete Kandidat\*innen mit Bedacht ausgewählt werden. Patient\*innen sollten ein IPSSR-Risiko von „hoch“ oder „sehr hoch“ haben, nicht älter als 75 Jahre und in gutem Allgemeinzustand sein und keine schwerwiegenden Komorbiditäten aufweisen (Platzbecker et al., 2012). Vor einer Stammzelltransplantation findet eine Konditionierungstherapie statt, um die neoplastischen Zellen zu reduzieren oder im besten Fall zu eliminieren und eine Immunablation hervorzurufen, um das *Engraftment*, also das Einnisten der Spenderzellen, zu ermöglichen. Diese intensive Chemotherapie führte jedoch besonders bei älteren Patient\*innen zu hohen Mortalitätsraten (Saber and Horowitz, 2016), weshalb *reduced intensity conditioning* Regime für ältere Patient\*innen eingeführt wurden, die die Erfolgsraten deutlich steigern konnten (Platzbecker, 2019). Des Weiteren kann man bei Patient\*innen in gutem Allgemeinzustand versuchen, mittels intensiver Induktionschemotherapie vor der Transplantation eine Remission zu erreichen (Fenaux et al., 2009). Jedoch wird der Nutzen dieser Praxis in den Fachkreisen

weiterhin stark diskutiert (Schroeder et al., 2019). Für Patient\*innen, die für eine Transplantation nicht geeignet sind, wird eine Induktionstherapie nicht empfohlen (Montalban-Bravo and Garcia-Manero, 2018). Für sie stellen hypomethylierende Agentien (HMA) die einzige Therapieoption dar, dazu zählen 5-Azacitidin und 5-Aza-2'-Desoxycytidin. Allerdings sprechen nur ungefähr die Hälfte der Patient\*innen darauf an und dies im Median für ein Jahr (Platzbecker, 2019). Es konnte jedoch in einer randomisierten Phase III Studie mit 5-Azacitidin ein signifikanter Überlebensvorteil mit 24,5 Monaten medianem Überleben erreicht werden im Vergleich zu 15 Monaten beim damaligen Therapiestandard, dazu zählten BSC, intensive Chemotherapie und Niedrigdosis Cytarabin (Fenaux et al., 2009).

## 1.8.2 Therapie der AML

AML-Patient\*innen sollten möglichst im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Außerdem wird empfohlen, sie umgehend auf Mutationen zu untersuchen, die therapeutische Ziele bieten können (DiNardo and Wei, 2020). Patient\*innen, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, werden in zwei Phasen therapiert. In der Induktionsphase wird versucht, die Tumorlast zu senken und eine komplette Remission zu erreichen. Die Postremissionstherapie soll das Auftreten von Rezidiven verhindern (Estey and Döhner, 2006). Die Induktionstherapie besteht standardmäßig aus Cytarabin kombiniert mit einem Anthrazyklin wie Daunorubicin. Patient\*innen mit günstigem Karyotyp wie t(8;21) oder inv(16) bekommen anschließend hochdosiertes Cytarabin in zwei bis vier Zyklen, um die Remission zu erhalten. Patient\*innen mit Hochrisiko-Konstellation nach ELN-Stratifizierung sollten anschließend stammzelltransplantiert werden. Liegt ein intermediäres Risiko vor, sind beide Optionen zu erwägen (Döhner et al., 2017).

Verschiedene Prognosescores wägen das Risiko einer intensiven Therapie ab, wie zum Beispiel der HCT-CI (engl. *hematopoietic cell transplantation - comorbidity index*) im Rahmen der Transplantationsmortalität (Sorrer et al., 2005). Es hat sich gezeigt, dass Komorbiditäten bei der Erwägung therapieassoziierter Mortalität relevanter sein können, als das Patient\*innenalter (Sorrer et al., 2014). Liegen bei Patient\*innen verschiedene Komorbiditäten oder ein hohes Alter vor, wird durch intensive Therapie eine erhöhte Mortalität erwartet, sodass hier ein kuratives Konzept meist nicht in Frage kommt. Niedrig dosiertes Cytarabin oder HMA Monotherapie zeigen bei AML allerdings ein geringes Ansprechen (18 % und 28 %) (DiNardo and Wei, 2020). Die Kombination mit Venetoclax, einem BCL-2-Inhibitor, stellt jedoch eine vielversprechende neue Therapieoption dar, die Ansprechraten von 54-67 % erreicht (Wei et al., 2019, DiNardo et al., 2018).

## 2 Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit werden klinische und krankheitsbiologische Daten von 396 Patient\*innen mit AML und 491 Patient\*innen mit MDS EB2, die zwischen 1970 und 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) diagnostiziert und therapiert wurden, ausgewertet. Dies soll der Beantwortung folgender Fragestellungen dienen:

1. Unterscheiden sich Patient\*innen der verschiedenen AML-Subgruppen nach WHO 2016 in krankheitsbiologischen und klinischen Aspekten und im Überleben?
2. Unterscheiden sich Patient\*innen mit MDS EB2 und AML MRC in krankheitsbiologischen und klinischen Aspekten und im Überleben?
3. Wie gut lassen sich die Diagnosekriterien der AML MRC nach WHO 2016 anwenden und zeigen diese prognostische Relevanz?

## 3 Kohorte und Methoden

### 3.1 Zusammenstellung des Patient\*innenkollektivs

Alle Patient\*innen mit AML oder MDS EB2, die zwischen 1970 und 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf diagnostiziert und behandelt wurden, wurden in das Patient\*innenkollektiv aufgenommen. Des Weiteren wurden Patient\*innen, von denen Material zur Beurteilung an das UKD geschickt wurde, aufgenommen. Die Auswahl der Patient\*innen erfolgte mit Hilfe der gesammelten zytologischen Befunde, basierend auf den Diagnosekriterien der WHO von 2016. Die Patient\*innen waren mit der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten einverstanden. Die Auswertung erfolgte anonymisiert.

### 3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte elektronisch über die Klinikdatenbank Medico und über die physischen Patientenakten. Es wurden demografische Daten sowie krankheitsbezogene Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf erhoben. Des Weiteren wurden für eine vollständige Kategorisierung nach WHO ein vorangegangenes MDS oder MPN und eine Chemo- oder Bestrahlungstherapie erfragt. Bei Patient\*innen, die erst zur Therapie ans UKD überwiesen wurden, fehlten teilweise Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, bei Patient\*innen, von denen nur Material eingesandt wurde, fehlten außerdem Daten zum Verlauf. Zum Ende der Datenerhebung wurde bei allen Patient\*innen im Rahmen des *Follow-Up* überprüft, ob sie noch leben. Reichten hierzu die Patientenakten nicht aus, wurde die Information beim zuständigen Einwohnermeldeamt erfragt. Das letzte *Follow-Up* erfolgte am 06. März 2020.

Erhobene demografische Daten waren Alter und Geschlecht. Es wurden zur Erstdiagnose neben dem Erstdiagnosedatum klinische Angaben wie das Auftreten von Fieber, Infekten oder Blutungen sowie krankheitsbiologische Daten aus der initial durchgeführten Diagnostik erfasst. Aus den zytomorphologischen Befunden des Knochenmarks wurden unter anderem der Blastengehalt, die Zellularität und Dysplasiegrade übernommen. Für die AML-Patient\*innen wurde außerdem die zytomorphologische Einteilung nach FAB notiert. Informationen zu zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen erhielten wir vom Institut für Humangenetik des UKD. Aus den Befunden des Zentrallabors wurden unter anderem standardmäßig erhobene Parameter des Blutbildes, LDH und peripherer Blastenanteil aufgenommen. Weiterhin wurde der Krankheitsverlauf dokumentiert. Die Therapie wurde nach maximaler Intensität in vier Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 8) und der Therapiebeginn wurde notiert.

**Tabelle 8: Einteilung in Gruppen nach maximaler Therapieintensität**

maximale Therapieintensität	Erklärung
0	<i>Best Supportive Care</i> (inklusive Hydroxyurea und Niedrigdosis-Chemotherapie)
1	Hypomethylierende Agentien
2	Induktionschemotherapie
3	allogene Stammzelltransplantation

Das Therapieansprechen wurde anhand der Befunde erneut durchgeführter Knochenmarkpunktionen angelehnt an die Kriterien der *International Working Group* beurteilt (Cheson et al., 2003). Es wurde zwischen kompletter Remission, partieller Remission und keiner Remission unterschieden (siehe Tabelle 9), außerdem wurden Blastenprogrese notiert. Wenn ein Blastenanstieg von  $< 20\%$  auf  $\geq 20\%$  vorlag, wurde dies als AML-Übergang gewertet, wenn der Blastengehalt von 20-29 % auf  $\geq 30\%$  angestiegen war, als Blastenprogress. Diese Einteilung wurde daran angelehnt, dass nach FAB-Klassifizierung ein Blastengehalt von 20-29 % als „refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation“ (RAEBT) zählt, und somit eine AML erst ab 30 % Blasten vorliegt und nicht wie bei der aktuellen WHO-Klassifikation ab 20 %. Weiterhin wurden Rezidive mit Datum dokumentiert.

**Tabelle 9: Remissionsbeurteilung (Cheson et al., 2003)**

Remissionsstatus	Erklärung
komplette Remission (CR)	Blasten im KM $< 5\%$ , keine Blasten im PB, kein extramedullärer Befall
partielle Remission (PR)	5-25 % Blasten im KM, oder Reduktion der Blasten um 50 % vom Ausgangswert
keine Remission (NR)	kein Erreichen von CR oder PR
Rezidiv	Erneuter Nachweis von Blasten im PB oder $> 5\%$ im KM nach CR, neu aufgetretene extramedulläre Manifestation oder erneuter Nachweis eines molekularen Markers nach molekularer Remission

KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut

### 3.3 Einordnung nach WHO 2016

Für alle Patient\*innen wurde geprüft, ob anhand der vorliegenden Daten eine Einordnung nach WHO 2016 Klassifikation möglich ist. Fehlten zum Beispiel der Blastengehalt aus dem Knochenmark oder bei AML-Patient\*innen der zytogenetische Befund, wurden die

Patient\*innen als „nicht klassifizierbar“ eingestuft und in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt (Arber, 2019). Da molekulargenetische Untersuchungen nicht im gesamten Beobachtungszeitraum standardmäßig am UKD durchgeführt wurden, wurden diese nicht als notwendiges Kriterium für die Diagnose herangezogen.

Die Patient\*innen wurden nun den in Kapitel 1.7 beschriebenen Gruppen zugeordnet. Patient\*innen mit einem Blastengehalt von 5-19 % im peripheren Blut oder 10-19 % im Knochenmark und mindestens einer dysplastischen Linie im Knochenmark wurden dem MDS EB2 zugeordnet. Patient\*innen mit einem Blastengehalt von  $\geq 20$  % wurden als AML eingestuft. Wurde in der Vorgeschichte eine Bestrahlung oder Chemotherapie durchgeführt, wurden die Patient\*innen als „AML, therapiebedingt“ eingestuft. Lag dies nicht vor, wurden Patient\*innen mit folgenden genetischen Befunden als „AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen“ klassifiziert: t(8;21)(q22;q22.1), RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22), CBFβ-MYH11, t(15;17), 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;q13.3) RBM15-MKL1, mutiertes BCR-ABL1, mutiertes NPM1, biallelisch mutiertes CEBPA, mutiertes RUNX1. Wenn auch keine dieser Veränderungen vorlag, aber MDS oder MPN in der Vorgeschichte oder dysplastische Veränderungen in mindestens zwei Zelllinien dokumentiert wurden, wurden die Patient\*innen als AML MRC eingestuft. Hierzu zählten außerdem Patient\*innen, die eine der folgenden zytogenetischen Veränderungen aufwiesen: komplexer Karyotyp, -7/del(7q), del(5q)/t(5q), i(17q)/t(17p), -13/del(13q), del(11q), del(12p)/t(12p), idic(X)(q13), t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.1), 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). Patient\*innen, die keiner dieser drei AML-Subgruppen zugeordnet werden konnten, wurden als „AML, nicht anderweitig kategorisiert“ eingestuft und, soweit vorhanden, nach FAB-Typen weiter unterteilt.

### 3.4 Reevaluierung von Knochenmarkausstrichen

Da in zytologischen Knochenmarksbefunden das Ausmaß von Dysplasien nicht standardmäßig in Prozent angegeben wird, konnte nicht sicher nachvollzogen werden, ob AML-Patient\*innen mit multilineären Dysplasien tatsächlich das von der WHO für die Diagnose AML MRC vorgeschriebene Ausmaß von  $\geq 50$  % in mindestens zwei Zelllinien aufwiesen. Daher wurden repräsentativ die Knochenmarksausstriche der Erstdiagnose von 79 zuvor als AML MRC eingestuften Patient\*innen erneut mikroskopiert und reevaluiert. Zunächst wurde anhand des Verhältnisses von myeloischen Zellen zu Fett- und Bindegewebszellen die Zellularität des Knochenmarks beurteilt und in die Stufen hypozellulär, normozellulär und hyperzellulär

eingeteilt. Zur weiteren Beurteilung wurden zuvor Dysplasiezeichen festgelegt, anhand derer das Ausmaß der Dysplasie einer Zellreihe hinreichend genau bestimmt werden kann (Germing et al., 2012). Dies waren in der Megakaryopoese Mikromegakaryozyten, mononukleäre Megakaryozyten und Megakaryozyten mit abgerundeten, einzeln liegenden Kernsegmenten. In der Granulopoese wurden Pseudo-Pelger-Zellen und hypogranulierte Zellen erfasst. Die Erythropoese wurde im Ganzen betrachtet, da hier kein einzelner Parameter das Ausmaß der Dysplasie sicher genug anzeigt. Es wurden mindestens je 100 granulopoetische und erythropoetische Zellen betrachtet und, sofern möglich, mindestens 25 megakaryopoetische. Dann wurde das Verhältnis von dysplastischen zu nicht-dysplastischen Zellen jeder Linie bestimmt und in die Kategorien 0 bis 2 (siehe Tabelle 10) eingestuft. Besonders in der Megakaryopoese kann die Betrachtung hinreichend vieler Zellen eine Herausforderung darstellen, da diese Linie im Knochenmark weniger stark vertreten ist als die Erythro- und Granulopoese. Ist die Megakaryopoese hypozellulär, kann es vorkommen, dass im gesamten Präparat zu wenige Megakaryozyten zu finden sind, um diese als repräsentativ für das gesamte Knochenmarks anzusehen. Dann wurde die Linie als „nicht beurteilbar“ gekennzeichnet. Zur Bestimmung des Blastengehalts wurden mindestens 500 kernhaltige Zellen ausgezählt. Außerdem wurde in der Eisenfärbung das Auftreten von Ringsideroblasten geprüft. Häufig lag jedoch keine Eisenfärbung vor, da dies nicht zur Standarddiagnostik bei AML zählt.

**Tabelle 10: Kategorisierung des Dysplasieausmaßes einer Zelllinie im Knochenmarkausstrich**

<b>Stufe</b>	<b>Dysplasieausmaß</b>
0	< 10 % der Zellen dieser Linie sind dysplastisch
1	≥ 10 % aber < 50 % der Zellen dieser Linie sind dysplastisch
2	≥ 50 % der Zellen dieser Linie sind dysplastisch

### 3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics v26.0 für Windows. Mittelwert- und kategoriale Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mit Hilfe des non-parametrischen Mann-Whitney-U Tests angestellt (Mann and Whitney, 1947), Vergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen mit Kruskal-Wallis H-Tests (Kruskal and Wallis, 1952).

Überlebenszeitanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode (Kaplan and Meier, 1958) durchgeführt und grafisch dargestellt. Die statistische Signifikanz wurde anschließend mittels Log-Rank-Test geprüft. Die Überlebenszeit wurde definiert als die Zeitspanne zwischen Erstdiagnosedatum und Todesdatum, das Eintreten des Todes war der Endpunkt der Analyse.

Patient\*innen, die zum Zeitpunkt des letzten *Follow-Ups* noch lebten, oder deren Überlebensstatus unbekannt war, wurden in der Analyse zensiert. Außerdem wurden Patient\*innen, die allogene Stammzelltransplantiert wurden, zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert, denn diese hat einen enormen Einfluss auf die Überlebenszeit. Nur bei Analysen, die explizit die Therapiegruppen miteinander vergleichen, wurde diese Zensierung nicht vorgenommen. Für die Untersuchung des rezidivfreien Überlebens wurden ebenfalls Kaplan-Meier-Analysen angestellt. Es wurden ausschließlich Patient\*innen berücksichtigt, die im Verlauf der Erkrankung eine komplette Remission erreicht hatten. Die rezidivfreie Überlebenszeit wurde definiert als Zeitspanne zwischen Erstdiagnosedatum und Datum des ersten Rezidivs, das Auftreten eines Rezidivs war der Endpunkt der Analyse. Patient\*innen, die sich bis zum Zeitpunkt des letzten *Follow-Ups* in rezidivfreier Remission befanden, oder bei denen keine Informationen bezüglich eines Rezidivs vorlagen, wurden zensiert. Allogene Stammzelltransplantierte wurden in dieser Analyse nicht zensiert.

Für die mehrfaktorielle Varianzanalyse wurde die Cox Proportional Hazards Regression verwendet (Cox, 1972). Das untersuchte Ereignis war der Tod der Patient\*innen, die untersuchte Zeit die Zeit von Erstdiagnose bis zum letzten *Follow-Up*. Für die Selektion der signifikanten Variablen wurde die Methode des rückwärts schrittweisen Einschlusses gewählt.

Bei allen durchgeführten Analysen wurden Ergebnisse mit  $p < 0.05$  als signifikant erachtet.

Für die Auswertung der Patient\*innendaten sowie die Nachbeobachtung liegen Ethikvoten vor:

- Studiennummer 3008, 15.01.2008
- Studiennummer 3768, 28.06.2012
- Studiennummer 3973, 25.09.2013
- Studiennummer 3541, 01.02.2011

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Tabelle 11 stellt die demografischen Daten des Patient\*innenkollektivs dar. Die Patient\*innen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Median 66 Jahre alt, die jüngste Person war 13 Jahre alt, die älteste 94. Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine leichte Mehrheit der männlichen Patienten (54,9 %).

**Tabelle 11: Demografische Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

<b>Demografische Parameter</b>	<b>Kennzahlen</b>
Alter in Jahren: Median (Minimum-Maximum)	66 (13-94)
Geschlecht	
weiblich ( %)	400 (45,1)
männlich ( %)	487 (54,9)

#### 4.1.1 Patient\*innencharakteristika und Therapie Gesamtkohorte

Bei Erstdiagnose lag der mediane Blastenanteil im Knochenmark bei 18 %, im peripheren Blut bei 3 % (Tabelle 12). Der LDH-Wert lag mit 261 U/l im Median leicht über dem Normwert. Die meisten Patient\*innen präsentierten sich bei Erstdiagnose zytopen (Hb im Median 9,2 g/dl, Leukozyten im Median 3,3 x 1000/ $\mu$ l, Thrombozyten im Median 65 x 1000/ $\mu$ l). Außerdem zeigten einige Patient\*innen bereits charakteristische Symptome (Tabelle 13): 20,1 % berichteten von Fieber, 20,7 % von Blutungsneigung und 35,7 % von Infektanfälligkeit. Bei den klinischen Parametern fehlten jedoch häufig Informationen, sodass diese Zahlen nur bedingt aussagekräftig sind.

**Tabelle 12: Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

<b>Laborparameter</b>	<b>Median (Range)</b>
Blasten im Knochenmark, %	18 (0-100)
Blasten im peripheren Blut, %	3 (0-98)
LDH, U/l	261 (17-9034)
Hämoglobin, g/dl	9,2 (3,7-15,8)
Leukozyten x1000/ $\mu$ l	3,3 (0,2-900)
Thrombozyten x1000/ $\mu$ l	65 (1-796)

**Tabelle 13: Klinische Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose**

<b>klinischer Parameter</b>	<b>Anzahl ( %)</b>
Fieber (n = 508)	102 (20,1)
Blutungsneigung (n = 300)	62 (20,7)
Infektanfälligkeit (n = 507)	181 (35,7)

Tabelle 14 lässt sich entnehmen, dass knapp die Hälfte der Patient\*innen keine Therapie erhalten hat oder mit BSC versorgt wurde (44,7 %). 11,7 % erhielten hypomethylierende Agentien und jeweils ungefähr ein Fünftel der Patient\*innen erhielt Induktionstherapie beziehungsweise eine allogene Stammzelltransplantation. Wie in Tabelle 15 dargestellt ist, gingen 275 Patient\*innen in komplette Remission, 113 Patient\*innen waren therapieresistent. Außerdem wurde bei 119 Patient\*innen ein Rezidiv verzeichnet.

**Tabelle 14: Maximale Therapieintensität (n = 815)**

<b>Maximale Therapieintensität</b>	<b>Anzahl ( %)</b>
0 Best supportive care	364 (44,7)
1 Hypomethylierende Agentien	95 (11,7)
2 Induktionstherapie	181 (22,2)
3 Allogene Stammzelltransplantation	175 (21,5)

**Tabelle 15: Höchster erreichter Remissionsstatus (n = 420)**

<b>Höchster Remissionsstatus</b>	<b>Anzahl ( %)</b>
Komplette Remission	275 (65,5)
Rezidiv (n = 150)	119 (79,3)
Partielle Remission	32 (7,6)
Keine Remission	113 (26,9)

#### 4.1.2 Patient\*innencharakteristika und Therapie nach WHO-Gruppen

Die Kohorte umfasste insgesamt 396 AML-Patient\*innen und 491 Patient\*innen mit einem MDS EB2. 20 % der AML-Patient\*innen ließen sich nach WHO 2016 Klassifikation als AML MRC einordnen, 23 % als AML RGA (Tabelle 16). Innerhalb der AML RGA war die NPM1 Mutation die am häufigsten beobachtete unter den subgruppendifinierenden Mutationen (13,6 % aller Patient\*innen). Bei 24,5 % aller AML-Patient\*innen lag eine Chemo- oder Bestrahlungstherapie in der Vergangenheit vor, wodurch diese als t-AML eingestuft wurden. Die meisten Patient\*innen (32,6 %) ließen sich jedoch in keine dieser Gruppen einordnen. Sie wurden als AML NOS eingestuft und 45 von ihnen konnten noch weiter nach FAB klassifiziert werden (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 16: Einordnung der Patient\*innen nach WHO-Klassifikation von 2016 (Kaivers et al., 2022)**

<b>WHO-Gruppe</b>	<b>Anzahl ( % von AML bzw. MDS)</b>
AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen	79 (20,0)
AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen	91 (23,0)
- AML mit t(8;21)(q22;q22);(RUNX1-RUNX1T1)	6 (1,5)
- AML mit inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);(CBFB-MYH11)	11 (2,8)
- APL mit (15;17)(q22;q12);(PML-RARA)	11 (2,8)
- AML mit t(9;11)(p22;q23);(MLLT3-MLL)	2 (0,5)
- AML mit t(6;9)(p23;q34);(DEK-NUP214)	
- AML mit inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2);(RPN1-EVI1)	1 (0,3)
- AML (megakaryoblastic) mit t(1;22)(p13;q13);(RBM15-MKL1)	
- AML mit mutiertem NPM1	54 (13,6)
- AML mit biallelisch mutiertem CEBPA	4 (1,0)
- AML mit mutiertem BCR-ABL1	2 (0,5)
AML, therapieassoziiert	97 (24,5)
AML, anderweitig nicht klassifiziert	129 (32,6)
- AML mit minimaler Differenzierung (M0)	3 (0,8)
- AML ohne Ausreifung (M1)	16 (4,0)
- AML mit Ausreifung (M2)	13 (3,3)
- Akute myelomonozytäre Leukämie (M4)	5 (1,3)
- Akute monozytäre Leukämie (M5)	8 (2,0)
- Akute Erythroleukämie (M6)	
- Akute Megakaryoblastenleukämie (M7)	
- Akute Basophilenleukämie	
- Akute Panmyelose mit Myelofibrose	
MDS mit Blastenüberschuss 2 (MDS EB2)	491 (100)

Tabelle 17 gibt eine Übersicht über die Patient\*innencharakteristika der verschiedenen WHO-Subgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Labor, Knochenmarkblasten und Therapiekategorie.

**Tabelle 17: Patient\*innencharakteristika nach WHO-Subgruppe (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

	<b>AML MRC (n = 79)</b>	<b>AML RGA (n = 91)</b>	<b>AML NOS (n = 129)</b>	<b>t-AML (n = 97)</b>	<b>MDS (EB2) (n = 491)</b>
Alter (Median)	65	55	58	67	69
<b>Geschlecht</b>					
- männlich	49 (62 %)	42 (46,2 %)	69 (53,5 %)	42 (43,3 %)	285 (58 %)
- weiblich	30 (38 %)	49 (53,8 %)	60 (46,5 %)	55 (56,7 %)	206 (42 %)
<b>Labor (Median)</b>					
- LDH, U/l	340	434	271	300	218
- Hämoglobin, g/dl	9,1	9,0	9,1	9,1	9,3
- Leukozyten, x1000/ $\mu$ l	5,5	17,3	5,0	3,7	2,8
-Thrombozyten, x1000/ $\mu$ l	38,5	45	63,5	50	81
- Blasten, % (PB)	9,5	32	11,5	16	0
Blasten, % (KM) (Median)	47	70	28	29	14
<b>Karyotyp</b>					
- normal	27 (34,2 %)	51 (56 %)	90 (69,8 %)	19 (19,6 %)	100 (20,4 %)
- aberrant (nicht komplex)	20 (25,3 %)	31 (34,1 %)	39 (30,3 %)	31 (32,0 %)	66 (13,4 %)
- komplex	32 (40,5 %)	8 (8,8 %)	-	21 (21,6 %)	69 (14,1 %)
- unbekannt	-	1 (1,1 %)	-	26 (26,8 %)	256 (52,1 %)
<b>Karyotyp</b>					
- MDS definierend	43 (54,4 %)	-	-	29 (40,8 %)	93 (39,6 %)
- AML definierend	-	32 (35,6 %)	-	12 (16,9 %)	-
- andere	9 (11,4 %)	7 (7,8 %)	39 (30,3 %)	10 (14,1 %)	42 (17,9 %)
- normal	27 (34,2 %)	51 (56,7 %)	90 (69,7 %)	19 (26,8 %)	100 (42,6 %)
<b>Therapieintensität</b>					
	n = 79	n = 86	n = 127	n = 90	n = 433
0 - BSC	16 (20,3 %)	7 (8,1 %)	23 (18,1 %)	27 (30,0 %)	291 (67,2 %)
1 - HMA	18 (22,8 %)	5 (5,8 %)	9 (7,1 %)	22 (24,4 %)	41 (9,5 %)
2 - Induktion	14 (17,7 %)	46 (53,5 %)	50 (39,4 %)	21 (23,3 %)	50 (11,5 %)
3 - Allo PBSCT	31 (39,2 %)	28 (32,6 %)	45 (35,4 %)	20 (22,2 %)	51 (11,8 %)

AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; AML RGA, AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen, AML NOS, AML, anderweitig nicht klassifiziert; t-AML, AML, therapieassoziiert, MDS EB2, MDS mit Blastenüberschuss 2; PB, peripheres Blut; KM, Knochenmark; BSC, best supportive care; HMA, hypomethylierende Agentien; Allo PBSCT, allogene Stammzelltransplantation

## 4.2 Vergleich der Subgruppen

Aufbauend auf den Ergebnissen aus Tabelle 17 werden in Tabelle 18 und Tabelle 19 Paarvergleiche der Subgruppen vorgestellt.

### 4.2.1 Vergleich AML und MDS EB2

In Tabelle 18 wurden alle AML-Patient\*innen zusammengefasst und mit den MDS EB2-Patient\*innen hinsichtlich Alter, Laborparametern und Therapieintensität verglichen. Hier zeigte sich, dass sich die beiden Gruppen in allen Punkten außer dem Hb-Wert signifikant voneinander unterschieden. Im Median waren MDS EB2-Patient\*innen 8 Jahre älter ( $p < 0.001$ ). Beim LDH-Wert lagen die MDS Patient\*innen mit 218 U/l im Gegensatz zu den AML-Patient\*innen im Normbereich. Des Weiteren hatten die MDS Patient\*innen im Median weniger Leukozyten (2,8 vs. 5,8x1000/ $\mu$ l) und mehr Thrombozyten (81 vs. 50x1000/ $\mu$ l) sowie weniger Blasten sowohl im peripheren Blut (0 vs. 18 %) als auch im Knochenmark (14 vs. 40 %). Außerdem zeigte sich, dass MDS EB2-Patient\*innen signifikant weniger intensiv behandelt wurden ( $p < 0.001$ ) als AML-Patient\*innen. Zwei Drittel der MDS Patient\*innen wurden rein supportiv behandelt, während dies bei den AML-Patient\*innen bei etwa einem Fünftel der Fall war (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 18: Vergleich der Charakteristika von Patient\*innen mit MDS EB2 und AML nach WHO 2016**

Parameter	MDS EB2	AML	p-Wert
Alter in Jahren (Mdn)	69	61	< 0.001
LDH, U/l (Mdn)	218	321,5	< 0.001
Hämoglobin, g/dl (Mdn)	9,3	9,1	0.171
Leukozyten, x1000/ $\mu$ l (Mdn)	2,8	5,8	< 0.001
Thrombozyten, x1000/ $\mu$ l (Mdn)	81	50	< 0.001
Blasten PB, % (Mdn)	0	18	< 0.001
Blasten KM, % (Mdn)	14	40	< 0.001
Therapieintensität:	BSC: 291 (67,2 %)	BSC: 73 (19,1 %)	< 0.001
Anzahl Patient*innen ( %)	HMA: 41 (9,5 %)	HMA: 54 (14,1 %)	
	Induktion: 50 (11,5 %)	Induktion: 131 (34,3 %)	
	Transplantation: 51 (11,8 %)	Transplantation: 124 (32,5 %)	

KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut, Mdn, Median

## 4.2.2 Vergleich der AML-Subgruppen nach WHO 2016

In einem nächsten Schritt wurden die einzelnen AML-Subgruppen nach WHO 2016 hinsichtlich des Alters und der Laborparameter miteinander verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Hb-Werten der Gruppen im Kruskal-Wallis-H Test ( $p = 0.972$ ), daher wurden hierzu keine einzelnen Gruppenvergleiche vorgenommen. Für die anderen Parameter wurden Paarvergleiche angestellt (Tabelle 19). Patient\*innen mit AML RGA waren mit 55 Jahren im Median (siehe Tabelle 17) signifikant jünger als Patient\*innen mit t-AML (67 Jahre,  $p < 0.001$ ) und AML MRC (65 Jahre,  $p < 0.001$ ), zu AML NOS zeigte sich kein signifikanter Altersunterschied (58 Jahre,  $p = 0.083$ ). Ebenso fand sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen t-AML und AML MRC ( $p = 0.696$ ). Bei AML MRC, AML NOS und MDS EB2 zeigte sich eine männliche Prädominanz (62 %, 53,5 % und 58 %), während von t-AML und AML RGA mehr Frauen betroffen waren (53,8 % und 56,7 %). Dieser Unterschied erwies sich im Vergleich der AML MRC Kohorte mit AML RGA bzw. mit t-AML als signifikant ( $p = 0.039$  und  $p = 0.014$ ). Der LDH-Wert von Patient\*innen mit rekurrenten genetischen Aberrationen war mit 434 U/l im Median signifikant höher als von Patient\*innen mit t-AML (300 U/l,  $p = 0.006$ ) und AML NOS (271 U/l,  $p < 0.001$ ), zwischen den anderen Gruppen gab es hier jedoch keine signifikanten Unterschiede. Mit 17300 Leukozyten pro  $\mu\text{l}$  hatten Patient\*innen mit rekurrenten genetischen Aberrationen außerdem signifikant höhere Werte als alle anderen Gruppen, welche sich untereinander nicht signifikant unterschieden. In Bezug auf die Thrombozyten unterschieden sich AML RGA, t-AML und AML MRC nicht signifikant voneinander, Patient\*innen mit AML NOS hatten signifikant höhere Thrombozyten als die der anderen Gruppen. Mit 32 % Blasten im peripheren Blut lagen Patient\*innen mit rekurrenten genetischen Aberrationen signifikant höher als die anderen Gruppen, welche sich untereinander nicht signifikant unterschieden. Patient\*innen mit t-AML und AML NOS unterschieden sich hinsichtlich der Knochenmarkblasten nicht signifikant (29 vs. 28 %,  $p = 0.707$ ), lagen aber signifikant niedriger als Patient\*innen mit AML MRC (47 %) und AML RGA (70 %). Patient\*innen mit AML MRC wiederum hatten signifikant niedrigere Knochenmarkblasten als Patient\*innen mit rekurrenten genetischen Aberrationen ( $p < 0.001$ ). Weiterhin wurden Patient\*innen mit t-AML signifikant weniger intensiv therapiert als die anderen Subgruppen, während diese sich untereinander nicht signifikant unterschieden. 30 % der t-AML-Patient\*innen wurden rein supportiv behandelt, 24,4 % mit HMA. Zusammenfassend unterschieden sich Patient\*innen mit rekurrenten genetischen Aberrationen in vielen Punkten von denen der anderen Subgruppen, während diese sich in den meisten Punkten ähnelten (Kaivers et al., 2022).

Bezüglich des Karyotyps wurden zwei verschiedene Einteilungen für den Subgruppenvergleich herangezogen (Tabelle 20). Bei der Einteilung in normal, aberrant und komplex zeigten sich zwischen allen Gruppen signifikante Unterschiede mit Ausnahme von t-AML und AML MRC ( $p = 0.755$ ). Unterschied man zwischen MDS definierenden Aberrationen, AML definierenden Aberrationen, anderen Aberrationen und normalem Karyotyp, zeigte sich zwischen t-AML und AML NOS sowie zwischen AML NOS und AML MRC ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.001$  und  $p = 0.010$ ) und ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen t-AML und AML MRC ( $p = 0.047$ ) (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 19: Vergleich der Patient\*innencharakteristika nach WHO-Subgruppen, p-Werte**

Gruppen	Alter	Geschlecht	LDH	Leukozyten	Thrombozyten	Blasten, PB	Blasten, KM	Therapie
AML RGA - t-AML	< 0.001	0.695	0.006	< 0.001	0.909	0.004	< 0.001	< 0.001
AML RGA - AML NOS	0.083	0.285	< 0.001	0.001	0.009	0.004	< 0.001	0.457
AML RGA - AML MRC	< 0.001	0.039	0.074	0.001	0.337	0.002	< 0.001	0.124
t-AML - AML NOS	0.002	0.130	0.363	0.386	0.008	0.892	0.707	0.001
t-AML - AML MRC	0.696	0.014	0.303	0.274	0.447	0.849	0.007	0.032
AML NOS - AML MRC	0.004	0.229	0.038	0.866	0.001	0.809	0.022	0.450

AML RGA, AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen; t-AML, AML, therapieassoziiert; AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; AML NOS, AML, anderweitig nicht klassifiziert; PB, peripheres Blut; KM, Knochenmark

**Tabelle 20: Vergleich der Karyotypkategorien der WHO-Subgruppen**

<b>Vergleich</b>	<b>Karyotypeinteilung normal, aberrant, komplex</b>	<b>Karyotypeinteilung MDS definierend, AML definierend, andere, normal</b>
AML RGA - t-AML	p < 0.001	p = 0.078
AML RGA - AML NOS	p = 0.018	p = 0.727
AML RGA - AML MRC	p < 0.001	p = 0.724
t-AML - AML NOS	p < 0.001	p = 0.001
t-AML - AML MRC	p = 0.755	p = 0.047
AML NOS - AML MRC	p < 0.001	p = 0.010

AML RGA, AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen; t-AML, AML, therapieassoziiert; AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; AML NOS, AML, anderweitig nicht klassifiziert

#### 4.2.3 Vergleich AML MRC und MDS EB2

Im direkten Vergleich unterschieden sich Patient\*innen mit AML MRC und Patient\*innen mit MDS EB2 in den Punkten Alter, LDH-Wert, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Blasten im peripheren Blut und im Knochenmark und Therapieintensität signifikant voneinander (Tabelle 21). Lediglich in den Punkten Hb-Wert, Geschlecht und Karyotyp ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Bei einer Einteilung nach Therapieintensität zeigt sich, dass Patient\*innen, die keine intensive Therapie, also lediglich BSC, Niedrigdosischemotherapie oder HMA erhielten, im Schnitt älter waren als diejenigen, die eine Induktionschemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (siehe Tabelle 22). In der Gruppe der nicht intensiv therapierten Patient\*innen gab es keinen signifikanten Altersunterschied zwischen Patient\*innen mit MDS EB 2 und Patient\*innen mit AML MRC (72 und 71,5, p = 0.796). Gleiches gilt für die Gruppe der intensiv Therapierten (58 und 59, p = 0.799). Es zeigten sich jedoch innerhalb der Therapiegruppen jeweils signifikante Unterschiede zwischen den LDH-, Leukozyten- und Thrombozytenwerten der AML und MDS Patient\*innen. Im zytogenetischen Risiko nach IPSS-R wiederum gab es innerhalb der Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede (nicht intensiv: p = 0.368, intensiv: p = 0.062).

Teilt man Patient\*innen gemäß des Blastengehalts mit einem Cut-off von 30 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark ein, erhält man die ehemalige FAB-Kategorie „refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation“ (RAEB-T), die Patient\*innen mit 20-29 % Blasten umschloss und diese noch als MDS zählte. Diese Gruppe umfasste hier 21 Patient\*innen, die Gruppe mit  $\geq 30$  % Blasten umfasste 58 Patient\*innen. Im Vergleich dieser

beiden AML MRC Gruppen mit der MDS EB2 Gruppe (Tabelle 23) unterschieden sich diejenigen mit  $\geq 30\%$  Blasten weiterhin in allen Punkten außer dem Hb-Wert signifikant von den MDS Patient\*innen. Zwischen den ehemaligen RAEB-T Patient\*innen und den MDS Patient\*innen fand sich aber beim Alter und bei der Leukozytenzahl kein signifikanter Unterschied. Die RAEB-T Gruppe war im Median 67 Jahre alt, 2 Jahre älter als die Gruppe mit  $\geq 30\%$  Blasten.

**Tabelle 21: Vergleich der Charakteristika von Patient\*innen mit AML MRC und MDS EB2, p-Werte**

<b>Charakteristika</b>	<b>p-Wert</b>
Alter	0.001
Geschlecht	0.505
LDH	< 0.001
Hämoglobin	0.272
Leukozyten	< 0.001
Thrombozyten	< 0.001
Blasten, peripheres Blut	< 0.001
Blasten, Knochenmark	< 0.001
Therapieintensität	< 0.001
Karyotypenteilung normal, aberrant, komplex	p = 0.081
Karyotypenteilung MDS definierend, AML definierend, andere, normal	p = 0.649

AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; MDS EB2, MDS mit Blastenüberschuss 2

**Tabelle 22: Vergleich der Charakteristika von Patient\*innen mit AML MRC und MDS EB2, aufgeteilt nach Therapieintensität**

Parameter	MDS EB2, nicht intensiv (n = 332)	AML MRC, nicht intensiv (n = 34)	p-Wert	MDS EB2, intensiv (n = 101)	AML MRC, intensiv (n = 45)	p-Wert
Alter (Mdn)	72	71,5	0.796	58	59	0.799
LDH, U/l (Mdn)	219	323,5	< 0.001	220	364	< 0.001
Hämoglobin, g/dl (Mdn)	9,2	9,4	0.647	9,5	8,7	0.098
Leukozyten, x1000/ $\mu$ l (Mdn)	2,8	4,9	0.003	2,8	5,6	0.002
Thrombozyten, x1000/ $\mu$ l (Mdn)	84	32	< 0.001	71	53	0.033
zytogenetisches Risiko:						
sehr niedrig	6 (4,6)	1 (3,1)	0.368	1 (1,2)	0	0.062
niedrig	60 (46,2)	14 (43,8)		40 (47,6)	18 (40)	
intermediär	20 (15,4)	2 (6,3)		17 (20,2)	5(11,1)	
hoch	12 (9,2)	4 (12,5)		10 (11,9)	4 (8,9)	
sehr hoch	32 (24,6)	11 (34,4)		16 (19)	18 (40)	
Anzahl, ( %)						

nicht intensive Therapie umfasst hier *Best supportive care*, Niedrigdosismethotherapie und Hypomethylierende Agentien, intensive Therapie umfasst Induktionstherapie und allogene Stammzelltransplantation; das zytogenetische Risiko wurde angelehnt an den IPSS-R kategorisiert; AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; MDS EB2, MDS mit Blastenüberschuss 2

**Tabelle 23: Vergleich der Charakteristika von AML MRC-Patient\*innen und MDS EB2 - Patient\*innen, aufgeteilt nach Blastengehalt**

Parameter	AML MRC < 30 % Blasten*	p-Wert	AML MRC $\geq$ 30 % Blasten**	p-Wert
Alter (Mdn)	67	0.145	65	0.002
LDH, U/l (Mdn)	274	0.004	355	< 0.001
Hämoglobin, g/dl (Mdn)	9.0	0.682	9.1	0.283
Leukozyten, x1000/ $\mu$ l (Mdn)	2.9	0.167	6.6	< 0.001
Thrombozyten, x1000/ $\mu$ l (Mdn)	34	0.008	45	< 0.001
Therapieintensität:	BSC: 6 (28.6)	< 0.001	BSC: 10 (17.2)	< 0.001
Anzahl Patient*innen, ( %)	HMA: 3 (14.3)		HMA: 15 (25.9)	
	Induktion: 2 (9.5)		Induktion: 12 (20.7)	
	Transplantation: 10 (47.6)		Transplantation: 21 (36.2)	

AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; MDS EB2, MDS mit Blastenüberschuss 2

\*Blastengehalt liegt unter 30 % im peripheren Blut und Knochenmark (n = 21),  
 \*\*Blastengehalt liegt  $\geq$  30 % im peripheren Blut oder im Knochenmark (n = 58)

### 4.3 Anwendung der WHO 2016 Kriterien für AML MRC

Bei 37 der 79 AML MRC-Patient\*innen lag ein MDS oder eine MPN in der Vorgeschichte vor (siehe Tabelle 24), etwas mehr als die Hälfte der Patient\*innen trug MDS-verwandte zytogenetische Aberrationen. Hierunter machte der komplexe Karyotyp den größten Anteil aus (74,4 %) (siehe Tabelle 25). Bei etwas weniger als einem Drittel der Patient\*innen wurde das Kriterium der Multiliniendysplasie nach WHO 2016 erfüllt (30,4 %) (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 24: Vorliegen der AML MRC Kriterien nach WHO 2016 (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

<b>Kriterium</b>	<b>Anzahl, ( %)</b>
MDS/MPN in der Vorgeschichte	37 (46,8)
MDS-verwandte zytogenetische Aberrationen	43 (54,4)
Multiliniendysplasie $\geq$ 50 %	24 (30,4)

**Tabelle 25: Einordnung in AML MRC anhand MDS-verwandter zytogenetischer Aberrationen (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

<b>zytogenetische Aberrationen</b>	<b>Aberrationen im Detail</b>	<b>Anzahl ( %)</b>
Komplexer Karyotyp	gesamt	32 (74,4)
Unbalancierte Aberrationen	gesamt	10 (23,3)
	5q-	3 (7,0)
	7q-/-7	5 (11,6)
	12p-	2 (4,7)
Balancierte Aberrationen	gesamt	1 (2,3)
	t(3;21)	1 (2,3)

MDS-verwandte zytogenetische Aberrationen, die in der Kohorte nicht auftraten, wurden der Übersicht halber in dieser Tabelle ausgelassen

Die Tabellen 26 bis 29 zeigen die Ergebnisse der Reevaluierung des Knochenmarks der 79 als AML MRC identifizierten Patient\*innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Knapp 85 % der Patient\*innen wiesen signifikante Dysplasien auf (Tabelle 26), doch nur 30,4 % erfüllten die Vorgaben der WHO mit  $\geq$  50 % dysplastischer Zellen in mindestens zwei Zelllinien. Das Verhältnis der betroffenen Linien war in etwa ausgeglichen (29,1 % Dyserythropoese, 32,9 %

Dysgranulopoese, 36,5 % Dysmegakaryopoese, Tabelle 27), jedoch konnte die Megakaryopoese bei 5 Patient\*innen aufgrund von Hypozellularität der Linie nicht beurteilt werden. In der Granulopoese waren Pseudo-Pelger Zellen die am häufigsten vorkommende Dysplasie (62 %, Tabelle 28), in der Megakaryopoese waren es abgerundete, einzeln liegende Kernsegmente (48,6 %). Die meisten Patient\*innen hatten ein hyperzelluläres Knochenmark (79,7 %, Tabelle 29) und 8 Patient\*innen wiesen Ringsideroblasten auf. Bei 36 Patient\*innen konnte das Vorkommen von Ringsideroblasten nicht beurteilt werden, da keine Eisenfärbung vorlag (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 26: Dysplasiekategorien der AML MRC bei Erstdiagnose im Knochenmark (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

Dysplasiekategorie	Anzahl ( %)
< 10 % der Zellen sind dysplastisch	12 (15,2)
≥ 10 % der Zellen sind dysplastisch, aber weniger als 50 % in zwei Linien	43 (54,4)
≥ 50 % der Zellen zweier Linien sind dysplastisch	24 (30,4)

**Tabelle 27: Dysplasiekategorien der AML MRC in den einzelnen Zelllinien des Knochenmarks (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

	< 10 %	≥ 10 %, < 50 %	≥ 50 %
Dyserythropoese, Anzahl ( %)	21 (26,6)	35 (44,3)	23 (29,1)
Dysgranulopoese, Anzahl ( %)	26 (32,9)	27 (34,2)	26 (32,9)
Dysmegakaryopoese, Anzahl ( %)	28 (37,8)	19 (25,7)	27 (36,5)

**Tabelle 28: Vorkommen ausgewählter Dysplasiezeichen der AML MRC bei Erstdiagnose im Knochenmark (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

Dysplasiezeichen	Anzahl ( %)
Granulopoese:	
- Pseudo-Pelger Zellen	49 (62)
- hypogranulierte Zellen	38 (48,1)
Megakaryopoese:	
- abgerundete, einzeln liegende Kernsegmente	36 (48,6)
- Mikromegakaryozyten	28 (37,8)
- mononukleäre Megakaryozyten	21 (28,4)

**Tabelle 29: Zellularität und Vorkommen von Ringsideroblasten der AML MRC bei Erstdiagnose im Knochenmark (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

<b>Zytologiebefund</b>	<b>Anzahl ( %)</b>
Zellularität Knochenmark:	
- hypozellulär	3 (3,8 %)
- normozellulär	13 (16,5 %)
- hyperzellulär	63 (79,7 %)
Ringsideroblasten	8 (18,6 %)

Die eingehende Reevaluierung der 79 als AML MRC diagnostizierten Patient\*innen ergab, dass die meisten Patient\*innen eins der WHO 2016 Kriterien für AML MRC erfüllten (60,8 %, Tabelle 30), hierbei war das am meisten vorkommende die MDS-verwandte Zytogenetik (29,1 % aller Patient\*innen, Tabelle 31). 5 Patient\*innen (6,3 %) erfüllten ausschließlich das Kriterium der Multiliniendysplasie. Bei ihnen konnte, wie von der WHO gefordert, eine NPM1 Mutation ausgeschlossen werden, welche sie sonst als AML RGA klassifiziert hätte. Bei 3 der Patient\*innen konnte ebenfalls eine CEBPA Mutation ausgeschlossen werden, bei zweien jedoch nicht. Diese Patient\*innen wurden aufgrund der niedrigen Prävalenz dieser Mutation (Fang et al., 2020) sowie mangelnder Diskriminierung zwischen mono- und biallelischer Ausprägung dennoch weiter in der Analyse berücksichtigt. Knapp ein Drittel erfüllte zwei AML MRC Kriterien und zwei der Patient\*innen erfüllten alle drei. Es gab jedoch auch vier Patient\*innen, die keines der Kriterien erfüllten, da sie zwar als multilineär dysplastisch befundet worden waren, jedoch bei erneuter Evaluierung die 50 % Dysplasien in zwei Linien nicht erfüllten (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 30: Anzahl erfüllter AML MRC Kriterien nach WHO 2016 (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

<b>Anzahl Kriterien</b>	<b>Anzahl ( %)</b>
keins der AML MRC Kriterien erfüllt	4 (5,1)
eins der AML MRC Kriterien erfüllt	48 (60,8)
zwei der AML MRC Kriterien erfüllt	25 (31,6)
alle drei AML MRC Kriterien erfüllt	2 (2,5)

**Tabelle 31: Verteilung der einzelnen AML MRC Kriterien bei Patient\*innen, die genau ein Kriterium erfüllen**

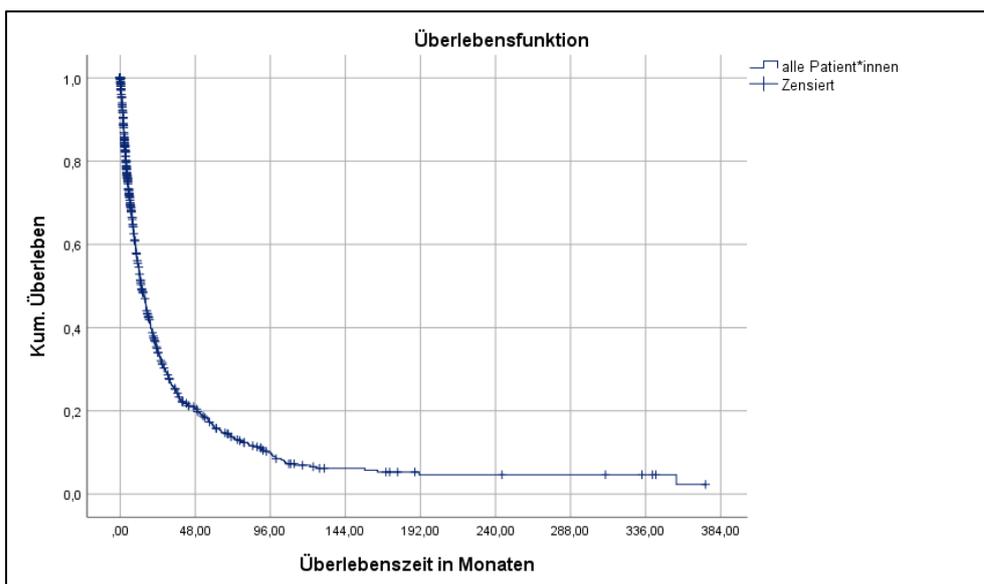
Kriterium	Anzahl ( % von allen AML MRC-Patient*innen)
MDS/MPN in der Vorgeschichte	20 (25,3)
MDS-verwandte zytogenetische Aberrationen	23 (29,1)
Multiliniendysplasie $\geq 50$ %	5 (6,3)

## 4.4 Überlebenszeitanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Plots präsentiert. Es wurde der Einfluss der WHO-Gruppen, der maximalen Therapieintensität, des Alters und einiger anderer Faktoren untersucht. Die Größe des jeweils betrachteten Patient\*innenkollektivs sowie die p-Werte der Log-Rank-Tests werden unterhalb der Graphen aufgeführt.

### 4.4.1 Überleben des Gesamtkollektivs

Abb. 1 stellt die kumulative Überlebenszeit des Gesamtkollektivs dar. Allogen stammzelltransplantierte Patient\*innen wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Zwei der 887 Patient\*innen wurden in der Analyse nicht berücksichtigt, da bei ihnen das Datum der Transplantation unbekannt war. Während des Beobachtungszeitraums verstarben 601 Patient\*innen (67,9 %). Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patient\*innenkollektivs betrug 13,4 Monate. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 34,2 %, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 15,8 %.



**Abb. 1: Überleben des Gesamtkollektivs. n = 885**

#### 4.4.2 Überleben in Abhängigkeit von WHO-Gruppen

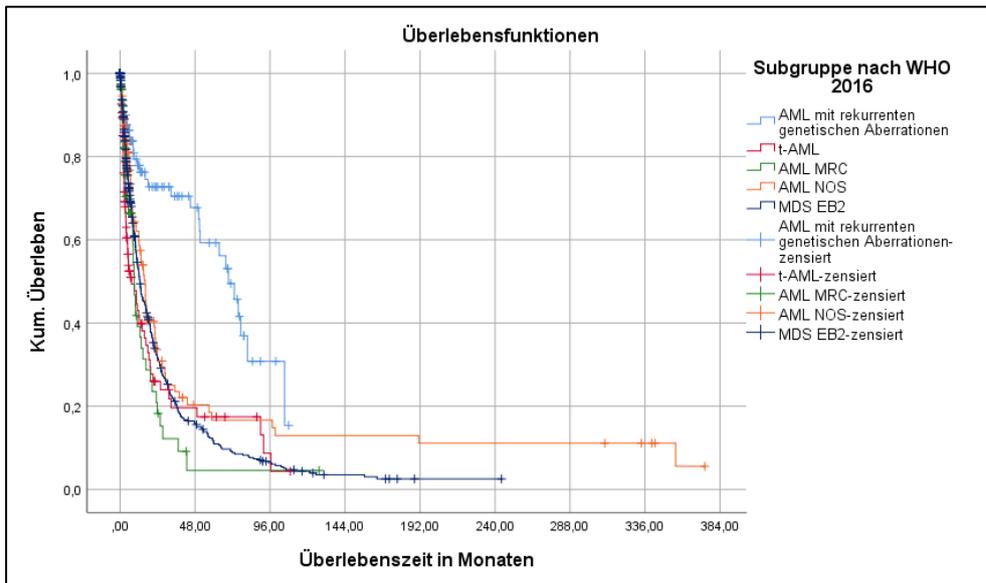
Bei Unterteilung des Patient\*innenkollektiv nach WHO-Gruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der kumulativen Überlebenszeit ( $p < 0.001$ ) (Abb. 2). Tabelle 32 führt medianes Überleben, 2-Jahres-Überleben und 5-Jahres-Überleben für die einzelnen WHO-Subgruppen auf, Tabelle 33 beinhaltet den Vergleich des kumulativen Überlebens der Subgruppen. Patient\*innen mit AML RGA zeigten das signifikant längste kumulative Überleben mit 69,5 Monaten im Median, einer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72,7 % und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 59,3 %. Hier bleibt anzumerken, dass 62,2 % der Patient\*innen dieser Subgruppe nicht bis zu ihrem Tod nachbeobachtet wurden, während dies in den anderen Subgruppen zwischen 22,3 % und 43 % waren. Patient\*innen mit therapieassoziiertes AML überlebten im Median 7,3 Monate, kumulativ signifikant kürzer als Patient\*innen mit AML RGA oder AML NOS ( $p < 0.001$  und  $p = 0.017$ ), jedoch nicht signifikant anders als Patient\*innen mit AML MRC. Jedoch betrug bei der t-AML das 5-Jahres-Überleben 17,4 %, bei Patient\*innen mit AML MRC lag dieses deutlich niedriger mit 4,6 %. Patient\*innen mit MDS EB2 überlebten mit 12,7 Monaten im Median signifikant kürzer als AML RGA-Patient\*innen ( $p < 0.001$ ), zu den anderen AML Entitäten zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Insgesamt zeigten alle AML-Subgruppen untereinander im kumulativen Überleben signifikante Unterschiede mit Ausnahme von t-AML und AML MRC (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 32: Medianes Überleben, 2-Jahres-Überleben und 5-Jahres-Überleben nach WHO-Gruppe (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

WHO-Gruppe	Anzahl Patient*innen	medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überleben, %	5-Jahres-Überleben, %
AML RGA	91	69,5	72,7	59,3
t-AML	97	7,3	26,0	17,4
AML MRC	79	9,1	18,3	4,6
AML NOS	129	16,2	30,9	16,7
MDS EB2	489	12,7	31,8	10,9
alle AML Gruppen	396	16,2	37,9	25,3

**Tabelle 33: Vergleich des kumulativen Überlebens der Subgruppen nach WHO, p-Werte (modifiziert nach Kaivers et al., 2022)**

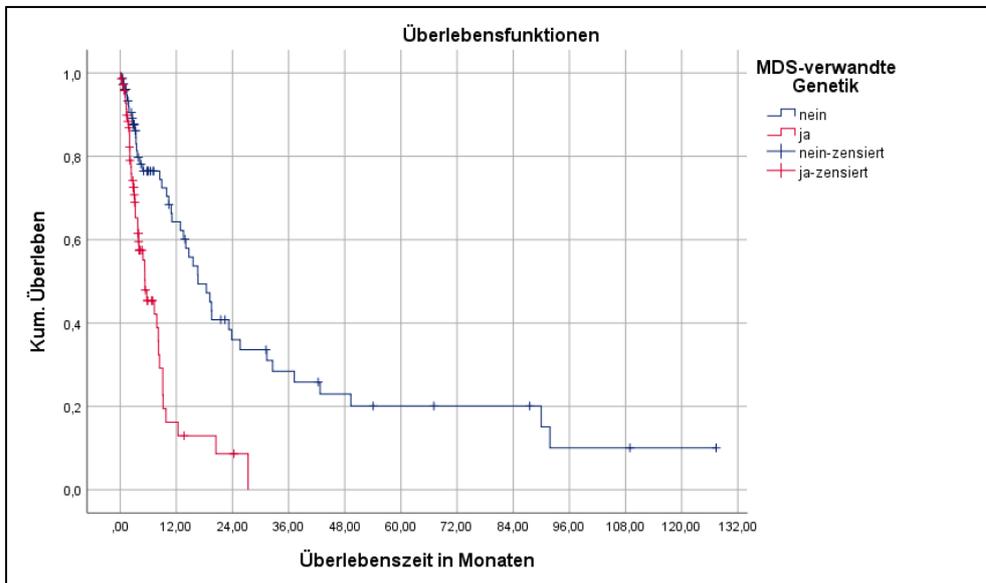
WHO-Gruppe	t-AML	AML MRC	AML NOS	MDS EB2
AML RGA	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
t-AML		0.956	0.017	0.175
AML MRC			0.020	0.080
AML NOS				0.069



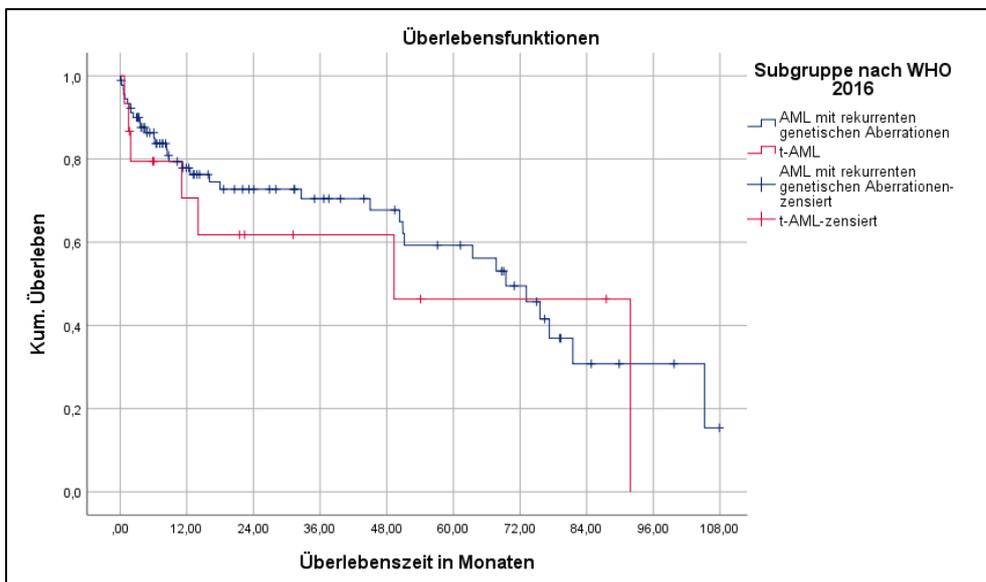
**Abb. 2: Überleben nach WHO-Gruppe. n = 885, p < 0.001 (Kaivers et al., 2022)**

Aufgrund der Ähnlichkeit im Überleben von t-AML und AML MRC-Patienten sollte im Anschluss überprüft werden, ob das Vorliegen MDS-typischer Mutationen mit dem Überleben korreliert, unabhängig von einer vorangegangenen Therapie. 29 der t-AML-Patient\*innen trugen MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen, 12 trugen für AML typische zytogenetische Aberrationen und 29 hatten einen normalen Karyotyp oder andere genetische Veränderungen, 3 von ihnen trugen jedoch eine NPM1 Mutation, welche man auch zu AML-verwandten genetischen Veränderungen zählen kann. Bei 26 Weiteren lag kein Karyotyp vor. Fasst man t-AML und AML MRC-Patient\*innen zusammen und führt eine Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Vorliegen MDS-verwandter zytogenetischer Veränderungen durch, zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.001$ , Abb. 3). Vergleicht man nun t-AML-Patient\*innen, die für AML typische genetische Aberrationen trugen, mit Patient\*innen mit AML RGA, fallen Ähnlichkeiten im Überleben auf ( $p = 0.505$ , Abb. 4). Geht man nach dieser Einteilung weiter vor und vergleicht t-AML-Patient\*innen ohne MDS- oder AML-verwandte Genetik mit AML NOS-Patient\*innen, zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied im Überleben ( $p = 0.665$ , Abb. 5). Patient\*innen mit t-AML und MDS-verwandten

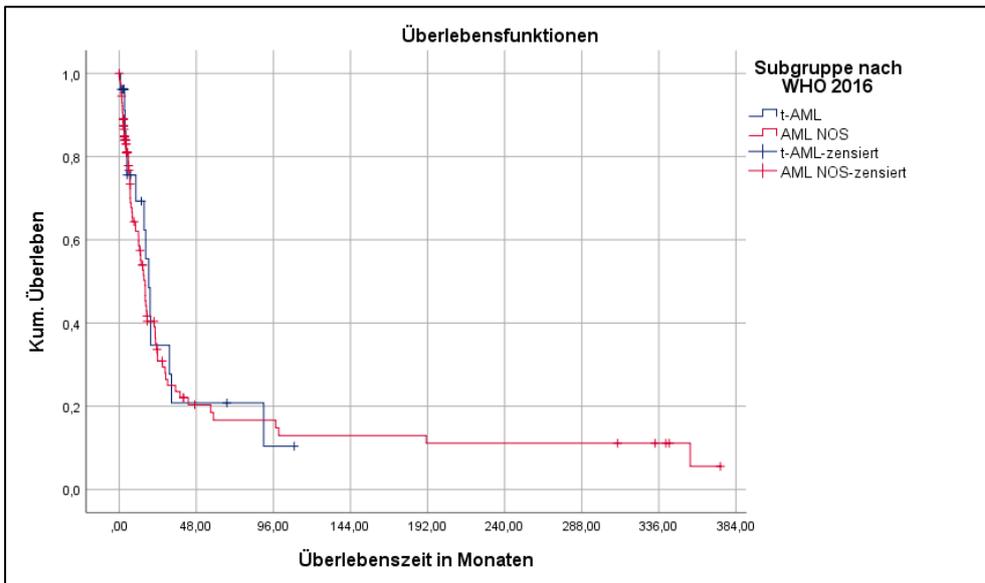
zytogenetischen Veränderungen verhielten sich im Überleben ähnlich zu Patient\*innen mit AML MRC und MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen ( $p = 0.105$ ; Abb. 6).



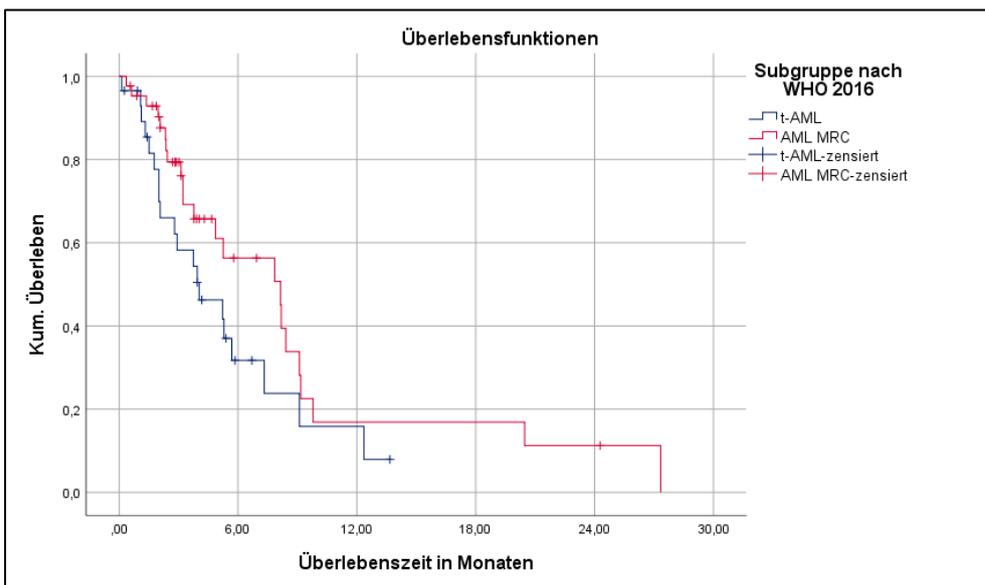
**Abb. 3: Überleben der Patient\*innen mit t-AML und AML MRC in Abhängigkeit von MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen.  $n = 149$ ,  $p < 0.001$**



**Abb. 4: Überleben der Patient\*innen mit AML-definierenden genetischen Aberrationen und t-AML oder AML RGA.  $n = 106$ ,  $p = 0.505$**

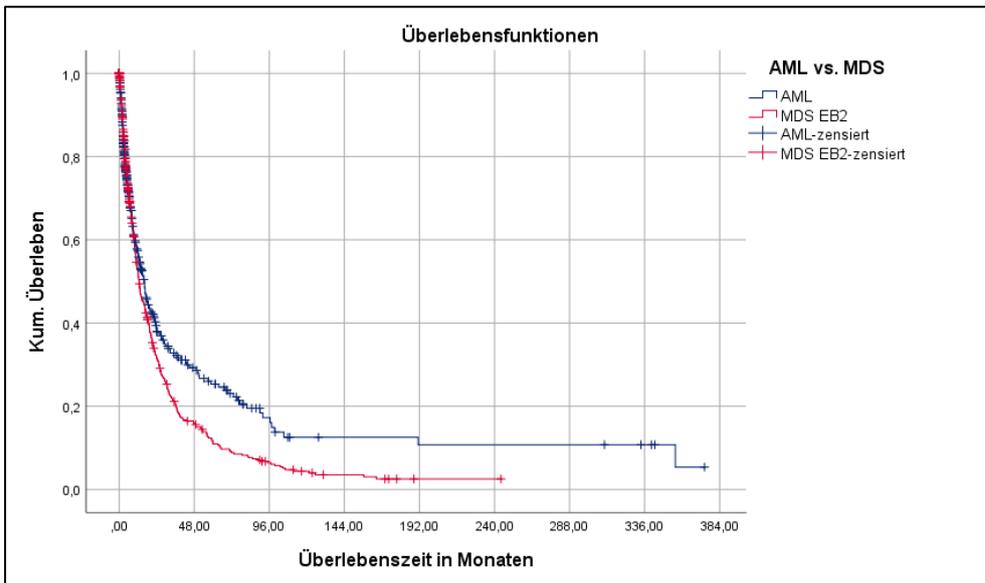


**Abb. 5: Überleben der Patient\*innen ohne AML- oder MDS- verwandte genetische Aberrationen und t-AML oder AML NOS. n = 155, p = 0.665**



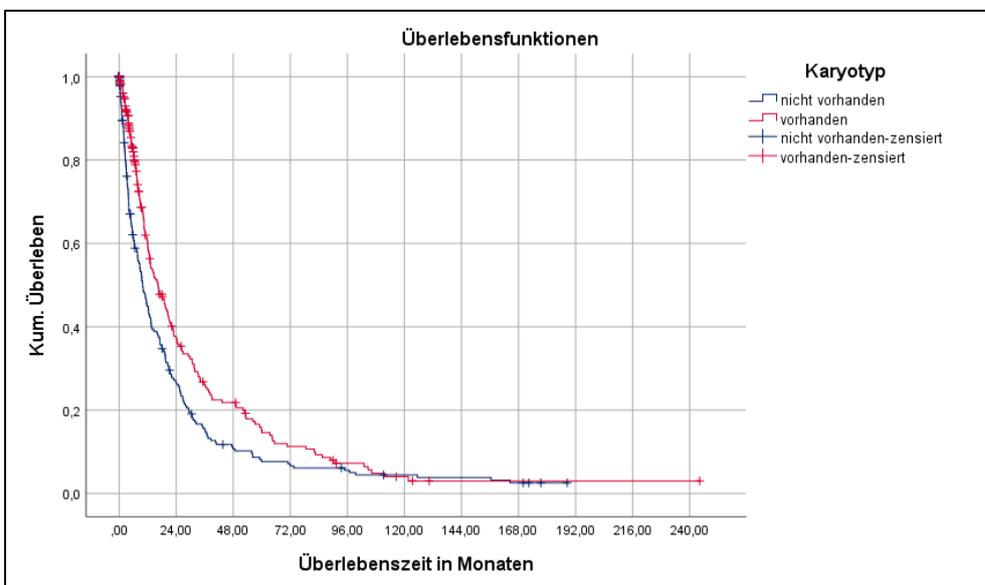
**Abb. 6: Überleben der Patient\*innen mit MDS- verwandten genetischen Aberrationen und t-AML oder AML MRC. n = 72, p = 0.105**

Beim Vergleich der MDS EB2-Patient\*innen mit allen AML-Patient\*innen (Abb. 7) fällt auf, dass die MDS-Patient\*innen ein signifikant kürzeres kumulatives Überleben hatten ( $p = 0.002$ ). Das mediane Überleben der MDS-Patient\*innen lag bei 12,7 Monaten, das der AML-Patient\*innen bei 16,2. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei MDS lag bei 31,8 %, bei AML bei 37,9 %. In der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unterschieden sich Patient\*innen mit MDS und AML noch deutlicher (10,9 vs. 25,3 %,  $p = 0.002$ ).



**Abb. 7: Überleben von Patient\*innen mit AML oder MDS EB2. n = 885, p = 0.002**

Da bei 52,1 % der MDS EB2-Patient\*innen kein Karyotyp vorlag, wurde eine Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Karyotyps durchgeführt (Abb. 8). Es zeigte sich, dass Patient\*innen, bei denen der Karyotyp bestimmt wurde, signifikant länger überlebten (medianes Überleben 16,4 und 9,9 Monate, p = 0.001).



**Abb. 8: Überleben MDS EB2 nach Vorhandensein eines Karyotyps. n = 489, p = 0.001**

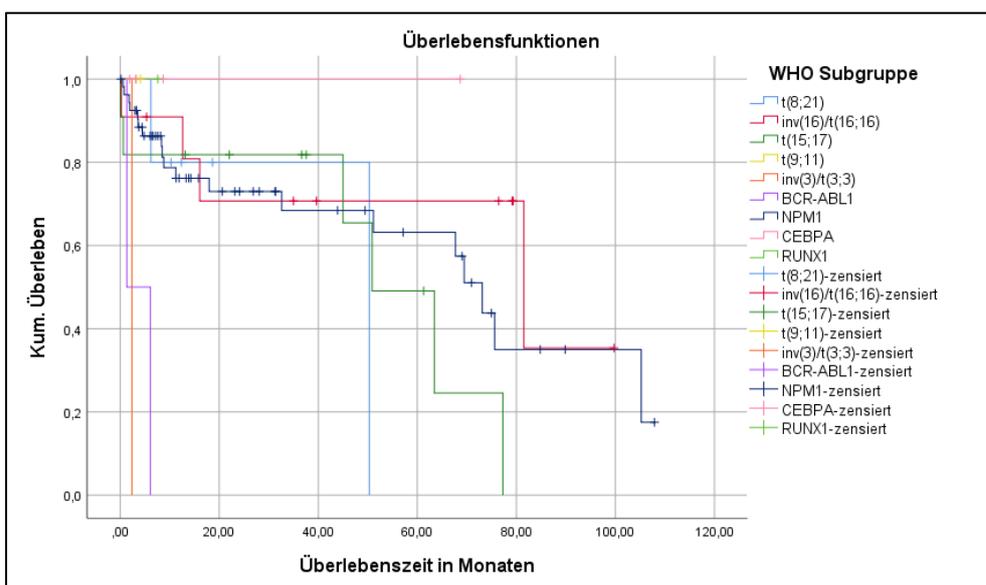
Abb. 9 stellt die Überlebenszeit der Patient\*innen mit AML RGA in Abhängigkeit von der spezifischen Aberration dar. Patient\*innen mit t(9;11), CEBPA Mutation und RUNX1 Mutation erreichten im Beobachtungszeitraum die mediane Überlebenszeit nicht und wurden

mit Ausnahme einer Person mit CEBPA weniger als 2 Jahre nachbeobachtet. Patient\*innen mit NPM1 Mutation zeigten das längste mediane Überleben mit 73,1 Monaten (siehe Tabelle 34). 2 Jahre nach Diagnosestellung lebten von ihnen noch 73 %, 3 Jahre später lebten noch 63,2 %. Im Vergleich mit den restlichen genetischen Untergruppen zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.699$ ). Lediglich Patient\*innen mit  $inv(3)/t(3;3)$  oder BCR-ABL1 Mutation unterschieden sich signifikant von den Übrigen ( $p = 0.005$ ;  $p < 0.001$ ), jedoch sind hier die geringen Fallzahlen ( $n = 1$ ;  $n = 2$ ) zu berücksichtigen.

**Tabelle 34: medianes Überleben, 2- und 5-Jahres-Überleben von Patient\*innen mit AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen nach spezifischer Aberration**

genetische Aberration	Anzahl Patient*innen	medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überleben, %	5-Jahres-Überleben, %	p-Wert*
t(8;21)	5	50,3	80	0	0.599
inv(16)/t(16;16)	11	81,5	70,7	70,7	0.261
t(15;17)	11	50,9	81,8	49,1	0.358
t(9;11)	2	n.r.			
inv(3)/t(3;3)	1	2,4	0	0	0.005
BCR-ABL1	2	1,3	0	0	< 0.001
NPM1	54	73,1	73	63,2	0.699
CEBPA	4	n.r.			
RUNX1	1	n.r.			

\*Vergleich des kumulativen Überlebens mit den jeweils anderen Gruppen zusammengefasst; n.r. = *not reached*, ein kumulatives Überleben von 50 % wurde im Beobachtungszeitraum nicht erreicht

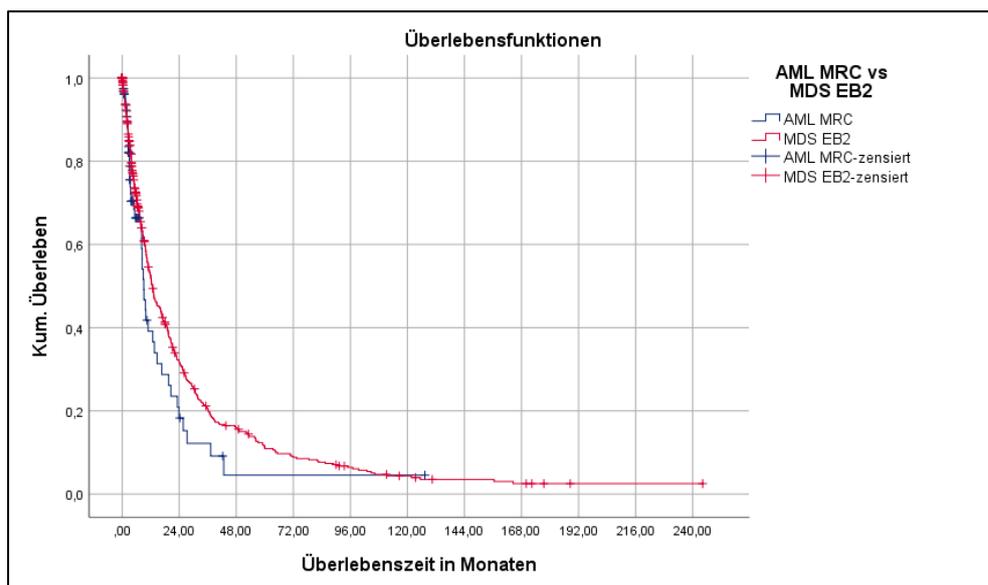


**Abb. 9: Überleben AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen nach Aberration.  $n = 91$ ,  $p = 0.001$**

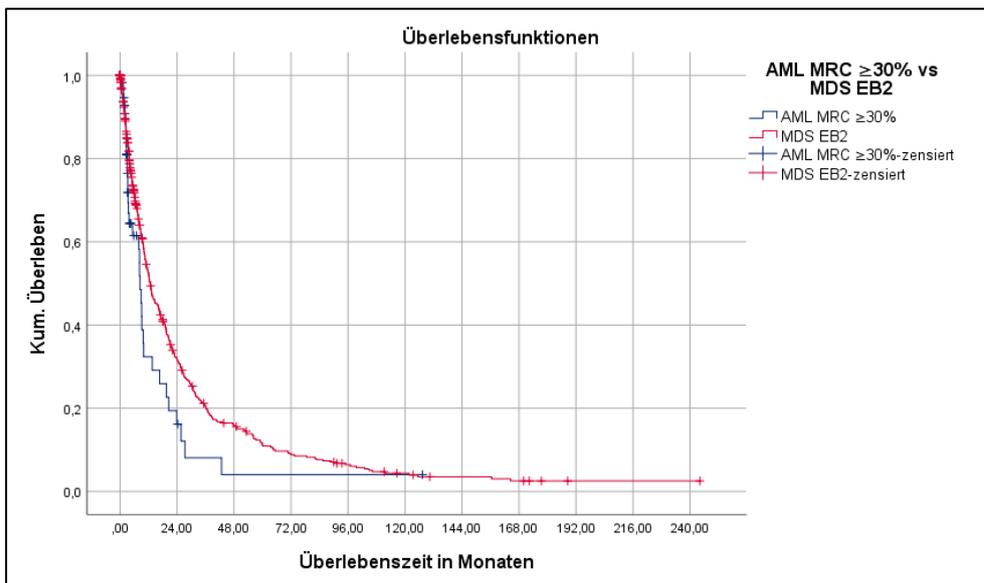
Wie Abb. 10 zeigt, unterschieden sich Patient\*innen mit AML MRC und MDS EB2 im kumulativen Überleben nicht signifikant voneinander ( $p = 0.080$ ) (Kaivers et al., 2022). Bei Aufteilung der MRC-Patient\*innen nach Blastengehalt fällt allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen Patient\*innen mit MDS EB2 und solchen mit AML MRC und  $\geq 30\%$  Blasten auf ( $p = 0.031$ ) (Abb. 11). MDS EB2-Patient\*innen überlebten im Median 12,7 Monate, Patient\*innen mit AML MRC und weniger als 30 % Blasten 12,8 Monate ( $p = 0.964$ ) und solche mit mindestens 30 % Blasten 8,4 Monate (siehe Tabelle 35).

**Tabelle 35: medianes Überleben AML MRC nach Blastengehalt im Vergleich mit MDS EB2**

	Anzahl	medianes Überleben (Monate)	p-Wert
AML MRC < 30 % Blasten	21	12,8	0.964
AML MRC $\geq 30\%$ Blasten	58	8,4	0.031



**Abb. 10: Überleben von Patient\*innen mit AML MRC oder MDS EB2.  $n = 568$ ,  $p = 0.080$  (Kaivers et al., 2022)**



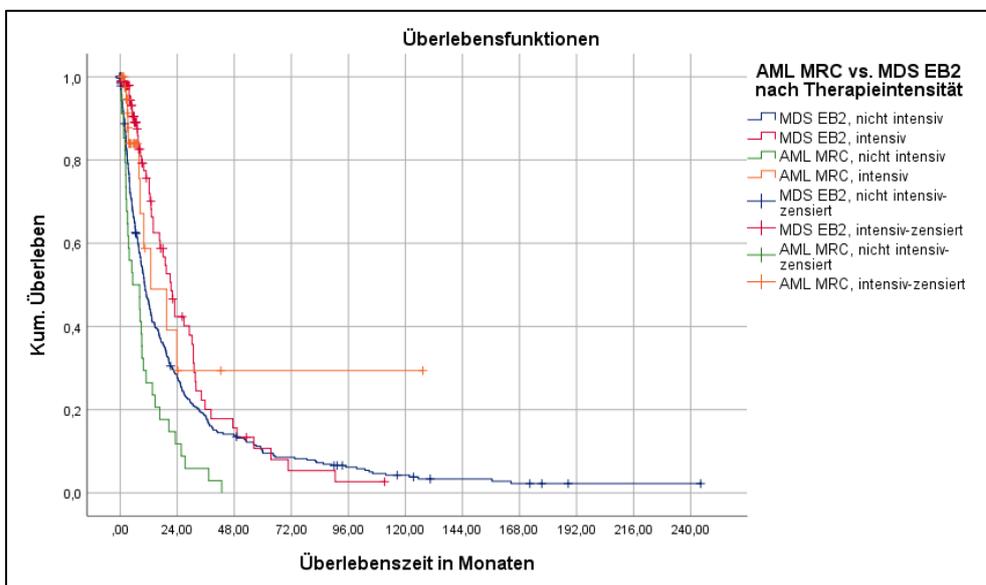
**Abb. 11: Überleben von Patient\*innen mit AML MRC und  $\geq 30\%$  Blasten oder MDS EB2.  $n = 547$ ,  $p = 0.031$**

Anschließend wurde das kumulative Überleben von MDS EB2- und AML MRC-Patient\*innen nach Therapieintensität untersucht (siehe Abb. 12 und Tabelle 36). Hierbei wurde zwischen nicht intensiver Therapie, welche BSC, niedrig dosierte Chemotherapie und HMA umfasste, und intensiver Therapie, also Induktionstherapie oder allogene Stammzelltransplantation, unterschieden. MDS EB2-Patient\*innen, die intensiv therapiert wurden, zeigten das längste mediane Überleben mit 21,4 Monaten. Patient\*innen mit AML MRC und nicht intensiver Therapie überlebten mit 5,3 Monaten im Median am kürzesten. Beim Vergleich beider Entitäten innerhalb der Kategorie „nicht intensive Therapie“ fällt ein signifikanter Unterschied zwischen MDS EB2- und AML MRC-Patient\*innen auf ( $p = 0.002$ ). Bei den intensiv therapierten Patient\*innen hingegen unterscheiden sich MDS EB2- und AML MRC-Patient\*innen nicht signifikant voneinander ( $p = 0.803$ ).

**Tabelle 36: medianes Überleben AML MRC und MDS EB2 nach Therapieintensität und Vergleich der Entitäten innerhalb derselben Therapieintensität**

	Anzahl	medianes Überleben (Monate)	p-Wert
MDS EB2, nicht intensiv	332	10,3	0.002
AML MRC, nicht intensiv	34	5,3	
MDS EB2, intensiv	99	21,4	0.803
AML MRC, intensiv	45	12,8	

Nicht intensive Therapie umfasst hier *Best Supportive Care*, Niedrigdosischemotherapie und Hypomethylierende Agentien, intensive Therapie umfasst Induktionschemotherapie und allogene Stammzelltransplantation



**Abb. 12: Überleben von Patient\*innen mit AML MRC oder MDS EB2 in Abhängigkeit von der Therapieintensität. n = 510, p < 0.001**

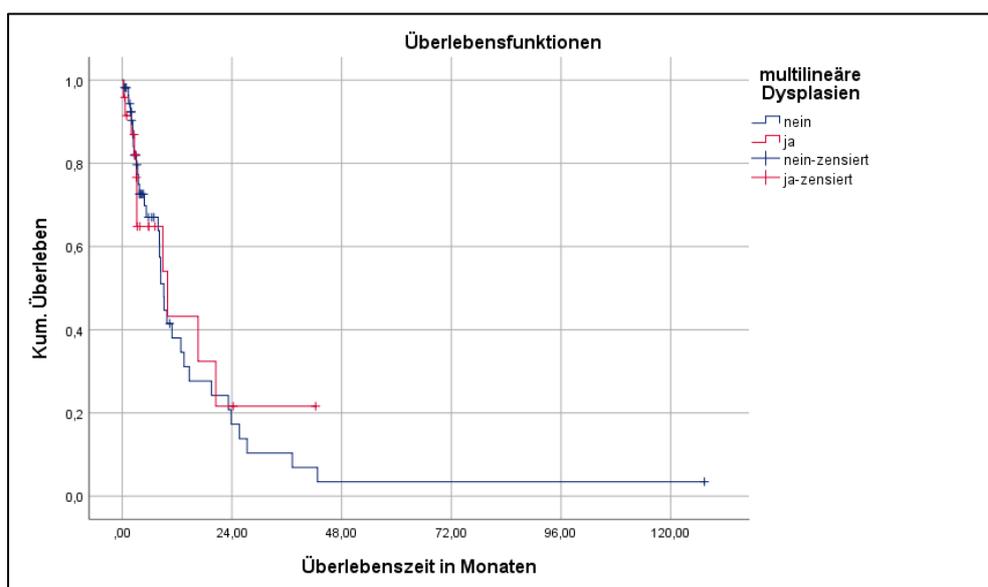
#### 4.4.3 Überleben in Abhängigkeit von Diagnosekriterien für AML MRC

Die Diagnose AML MRC kann auf Basis eines von drei diagnostischen Kriterien gestellt werden. Um zu prüfen, ob diese Kriterien möglicherweise einen Einfluss auf das Überleben der Patient\*innen haben, wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt, die jeweils Patient\*innen, die ein bestimmtes Kriterium erfüllten, mit denen, die dieses nicht erfüllten, verglichen. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 37 zusammengefasst. Ob Patient\*innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mindestens 50 % dysplastische Zellen in zwei Zelllinien des Knochenmarks aufwiesen, hatte in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das kumulative Überleben ( $p = 0.761$ )(Abb. 13). Es gab auch keinen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patient\*innen mit MDS in der Vorgeschichte und denen ohne ( $p =$

0.281)(Abb. 14). Patient\*innen mit MDS-verwandten zytogenetischen Aberrationen zeigten allerdings mit 8,1 Monaten im Median ein signifikant schlechteres kumulatives Überleben als Patient\*innen ohne diese Veränderungen mit 13,5 Monaten ( $p = 0.026$ )(Abb. 15). In einem nächsten Schritt wurden die AML MRC-Patient\*innen danach eingeteilt, ob sie eines der Diagnosekriterien MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen oder MDS in der Vorgeschichte, beide oder keines von beiden erfüllten. In Tabelle 38 lässt sich mit steigender Anzahl der Kriterien eine Verkürzung der medianen Überlebenszeit erkennen. Patient\*innen, die keines der beiden Kriterien erfüllten, überlebten 23,2 Monate im Median, Patient\*innen, die ein Kriterium erfüllten, überlebten im Median 8,9 Monate und jene, die beide Kriterien erfüllten, überlebten 3,2 Monate. In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied (Abb. 16)( $p = 0.001$ ) (Kaivers et al., 2022).

**Tabelle 37: medianes Überleben der 79 AML MRC-Patient\*innen nach Diagnosekriterien**

AML MRC Kriterium	Kriterium erfüllt - medianes Überleben (Monate)	Kriterium nicht erfüllt - medianes Überleben (Monate)	p-Wert
multilineäre Dysplasien	n = 24 (9,9)	n = 55 (9,1)	0,761
MDS in der Vorgeschichte	n = 37 (8,4)	n = 42 (9,8)	0,281
MDS-verwandte Zytogenetik	n = 43 (8,1)	n = 36 (13,5)	0,026



**Abb. 13: Überleben der AML MRC-Patient\*innen in Abhängigkeit von Erfüllung des Diagnosekriteriums „multilineäre Dysplasien“. n = 79,  $p = 0.761$  (Kaivers et al., 2022)**

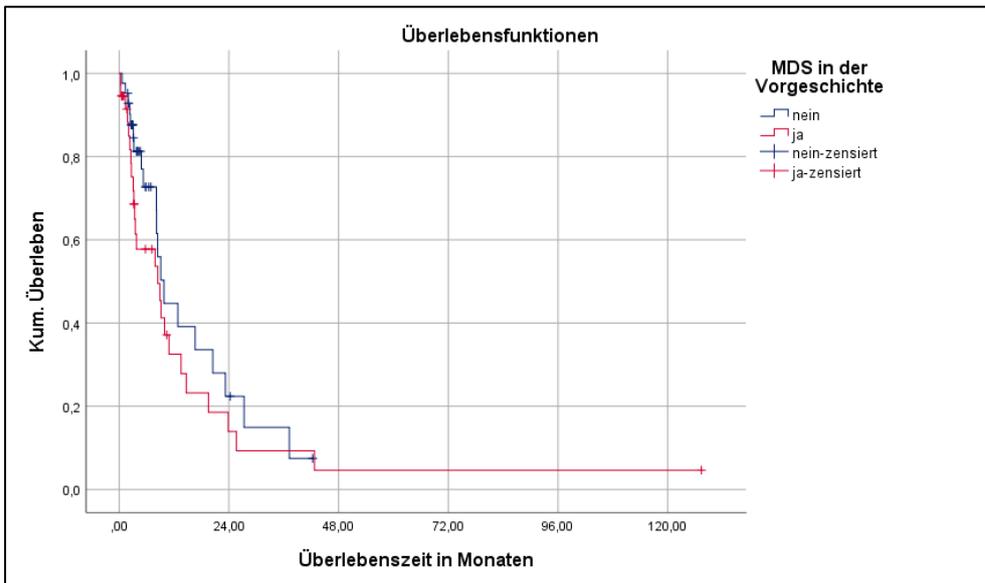


Abb. 14: Überleben der AML MRC-Patient\*innen in Abhängigkeit von Erfüllung des Diagnosekriteriums „MDS in der Vorgeschichte“. n = 79, p = 0.281 (Kaivers et al., 2022)

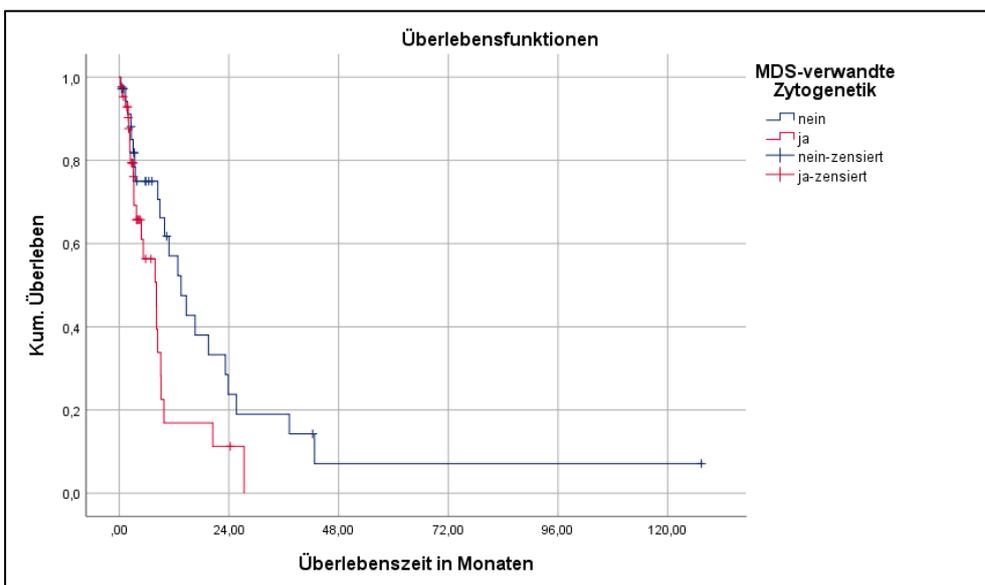
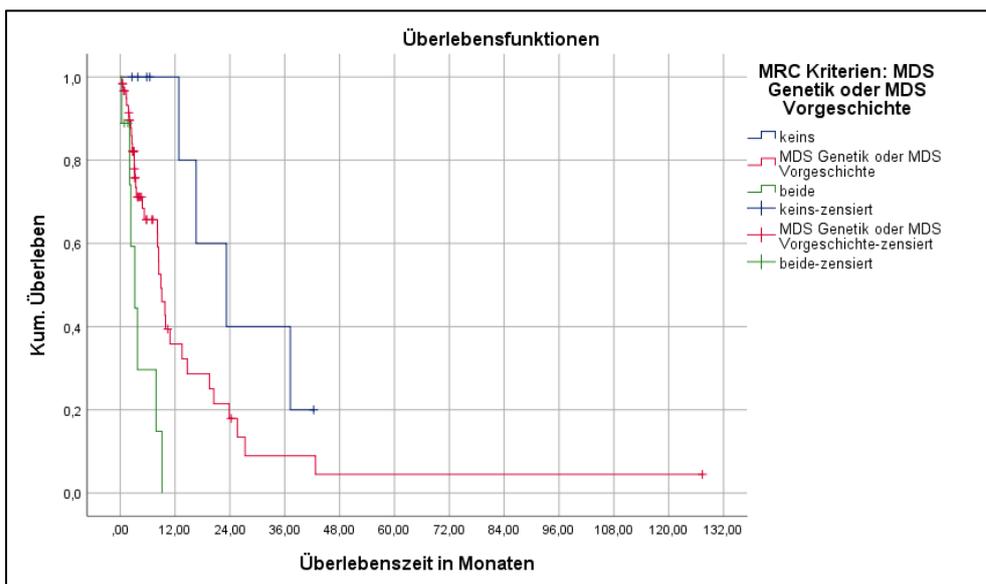


Abb. 15: Überleben der AML MRC-Patient\*innen in Abhängigkeit von Erfüllung des Diagnosekriteriums „MDS-verwandte Zytogenetik“. n = 79, p = 0.026 (Kaivers et al., 2022)

**Tabelle 38: Medianes Überleben, 2- und 5-Jahres-Überleben der AML MRC-Patient\*innen in Abhängigkeit von der Anzahl der erfüllten Diagnosekriterien „MDS-verwandte Zytogenetik“ und „MDS in der Vorgeschichte“**

Anzahl der erfüllten Kriterien	Anzahl Patient*innen	medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überleben, %	5-Jahres-Überleben, %
0/2	9	23,2	40	0
1/2	61	8,9	17,9	4,5
2/2	9	3,2	0	0



**Abb. 16: Überleben der AML MRC-Patient\*innen in Abhängigkeit von der Anzahl der erfüllten Diagnosekriterien „MDS-verwandte Zytogenetik“ oder „MDS Vorgeschichte“. n = 79, p = 0.001**

#### 4.4.4 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität

Um den Einfluss der maximalen Therapieintensität auf das Überleben der Gesamtkohorte zu bewerten, wurden die Kaplan-Meier Analysen ohne Zensierung der allogenen stammzelltransplantierten Patient\*innen vorgenommen. Von 815 Patient\*innen lagen Daten zum Therapieverlauf vor, sodass diese in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Wie man Tabelle 39 entnehmen kann, stieg mit steigender Therapieintensität auch das mediane Überleben. Patient\*innen, die rein supportiv behandelt wurden, überlebten im Median 8,1 Monate, Patient\*innen, die hypomethylierende Agentien erhalten hatten, überlebten 10,2 Monate und Patient\*innen, die mit einer Induktionschemotherapie behandelt wurden, überlebten im Median 22,4 Monate. Mit 68,5 Monaten überlebten Patient\*innen, die allogenen stammzelltransplantiert wurden, am längsten. 66 % dieser Patient\*innen lebten noch 2 Jahre

nach Erstdiagnose, 50,9 % lebten noch nach 5 Jahren. Insgesamt gab es im kumulativen Überleben zwischen den verschiedenen Therapiegruppen einen signifikanten Unterschied ( $p < 0.001$ )(Abb. 17). Tabelle 40 führt die p-Werte des direkten Vergleichs der einzelnen Therapiegruppen auf. Zwischen der BSC-Gruppe und der HMA-Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied im kumulativen Überleben ( $p = 0.425$ ). Die Gruppen Induktionschemotherapie und allogene Stammzelltransplantation unterschieden sich jedoch voneinander und von den anderen Therapiegruppen signifikant ( $p < 0.001$ ).

**Tabelle 39: Medianes Überleben, 2- und 5-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität**

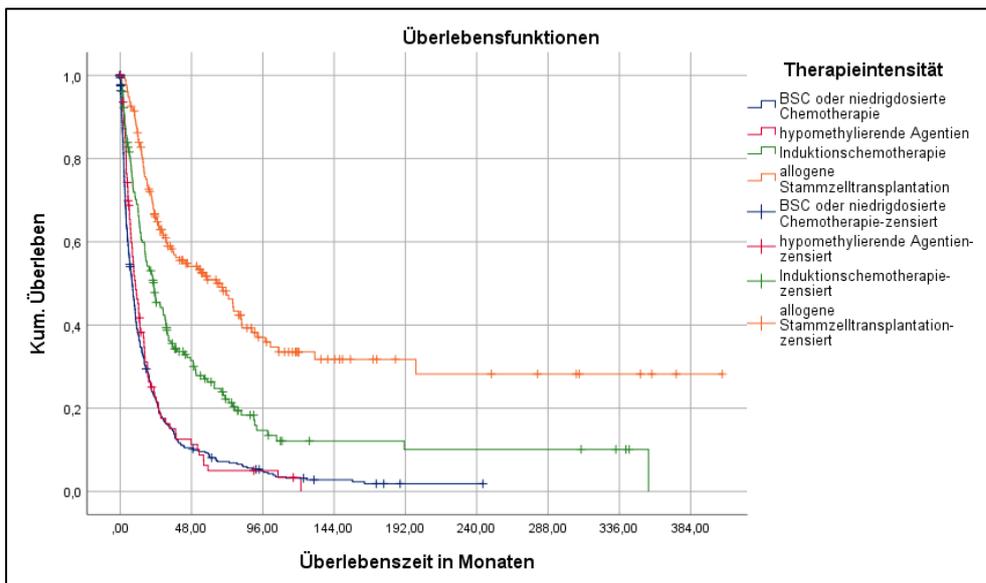
maximale Therapieintensität	Anzahl	medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überleben, %	5-Jahres-Überleben, %
BSC	364	8,1	22,2	8,1
HMA	95	10,2	22,6	5,0
Induktionschemotherapie	181	22,4	45,4	26,3
allogene Stammzelltransplantation	175	68,5	66,0	50,9

BSC, best supportive care inklusive niedrigdosierter Chemotherapie; HMA, hypomethylierende Agentien

**Tabelle 40: Vergleich des kumulativen Überlebens der Therapiegruppen, p-Werte**

	HMA	Induktionschemotherapie	allogene Stammzelltransplantation
BSC	0,425	< 0,001	< 0,001
HMA		< 0,001	< 0,001
Induktionschemotherapie			< 0,001

BSC, best supportive care inklusive niedrigdosierter Chemotherapie; HMA, hypomethylierende Agentien



**Abb. 17: Überleben in Abhängigkeit von maximaler Therapieintensität. n = 815, p < 0.001**

Um zu überprüfen, ob sich die in Kapitel 4.4.2 beobachteten Unterschiede im kumulativen Überleben der einzelnen WHO-Gruppen auf die Unterschiede im Therapiekonzept zurückführen lassen, wurden in einem nächsten Schritt die Unterschiede zwischen den WHO-Gruppen innerhalb jeder Therapiekategorie untersucht.

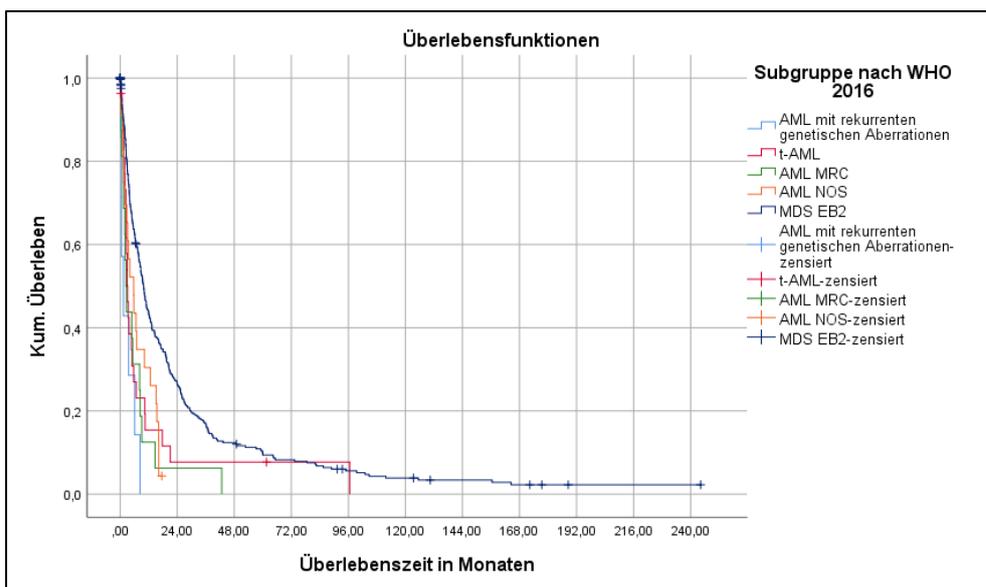
In der Gruppe, die lediglich BSC oder niedrigdosierte Chemotherapie erhalten hatte, überlebten MDS EB2-Patient\*innen (n = 291) im Median am längsten mit 9,9 Monaten (siehe Abb. 18). AML-Patient\*innen (n = 73) überlebten signifikant kürzer (p < 0.001) mit 3,4 Monaten. Patient\*innen mit AML RGA überlebten mit 1,3 Monaten am kürzesten.

MDS EB2-Patient\*innen, die hypomethylierende Agentien erhalten hatten (n = 41), zeigten auch in dieser Therapiegruppe das höchste mediane Überleben mit 16,4 Monaten (Abb. 19). Fasst man auch hier die AML-Patient\*innen zusammen (n = 54), zeigt sich mit einem medianen Überleben von 8,2 Monaten ein signifikanter Unterschied im kumulativen Überleben zu den MDS Patient\*innen (p < 0.001).

Bei der Induktionschemotherapie setzt sich dieser Trend nicht fort (siehe Abb. 20). MDS EB2-Patient\*innen (n = 50) überlebten mit 16,6 Monaten im Median signifikant kürzer als AML-Patient\*innen (n = 131) mit 27 Monaten (p < 0.001). Patient\*innen mit AML RGA (n = 46) überlebten mit 73,1 Monaten im Median am längsten. Verglichen mit den anderen AML-Patient\*innen (n = 85), die zusammengefasst ein medianes Überleben von 16,6 Monaten zeigten, liegt hier ein signifikanter Unterschied vor (p < 0.001). AML MRC-Patient\*innen (n = 14) überlebten am kürzesten (8,4 Monate), im Vergleich mit den anderen AML-Patient\*innen

zusammengefasst (n = 117, 30,2 Monate) zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0.056).

In der Gruppe der allogenen Stammzelltransplantierten zeigten MDS EB2-Patient\*innen (n = 51) mit 131 Monaten das längste mediane Überleben (siehe Abb. 21). Der Vergleich mit den AML-Patient\*innen (n = 124, 57 Monate) zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied (p = 0.146). AML MRC-Patient\*innen (n = 31) hatten mit 16 Monaten im Median das kürzeste Überleben, signifikant kürzer als das der anderen AML-Patient\*innen (n = 93, 76 Monate, p < 0.001).



**Abb. 18: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Gruppe innerhalb der Therapiekategorie „Best Supportive Care“. n = 364, p < 0.001**

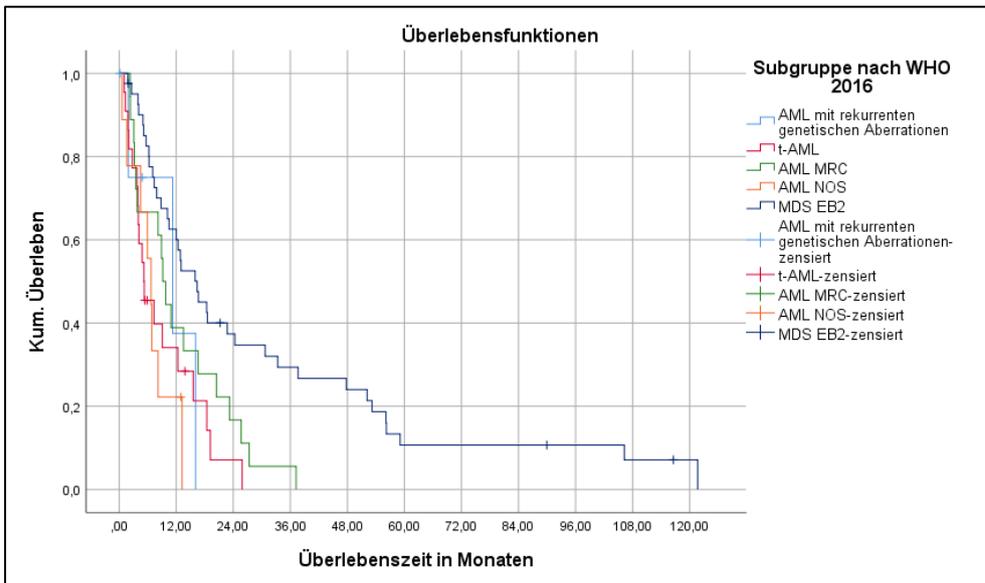


Abb. 19: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Gruppe innerhalb der Therapiekategorie „Hypomethylierende Agentien“. n = 95, p = 0.001

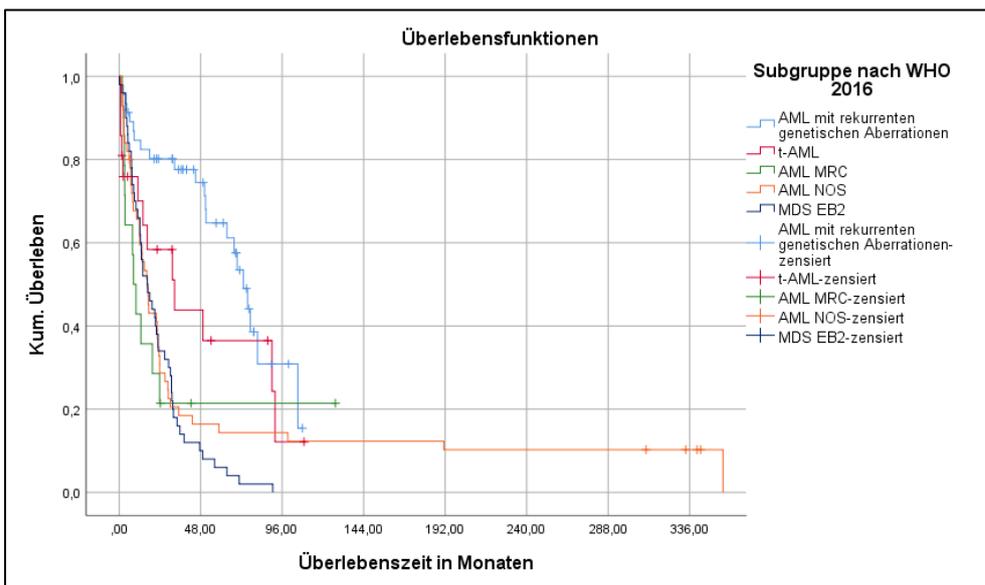
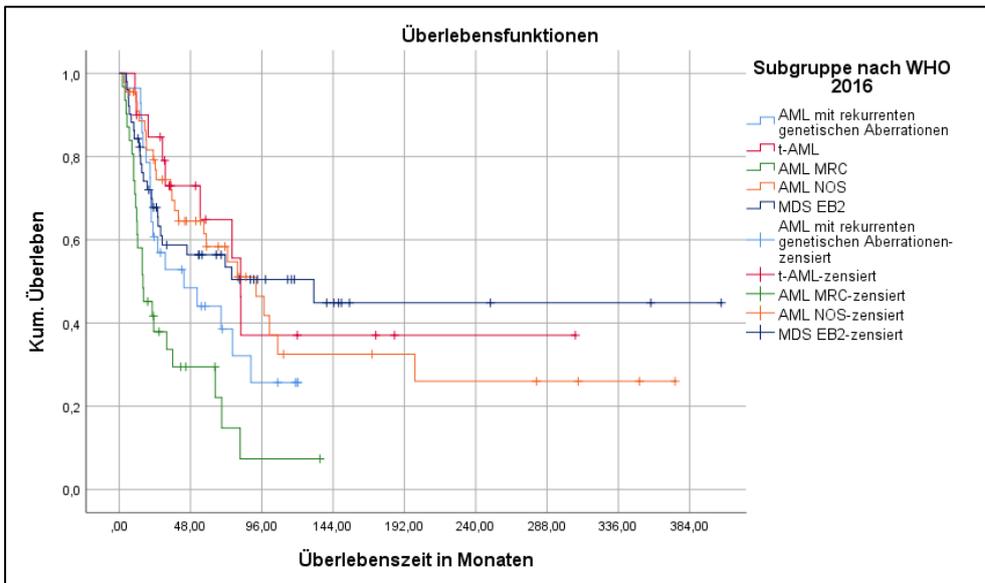


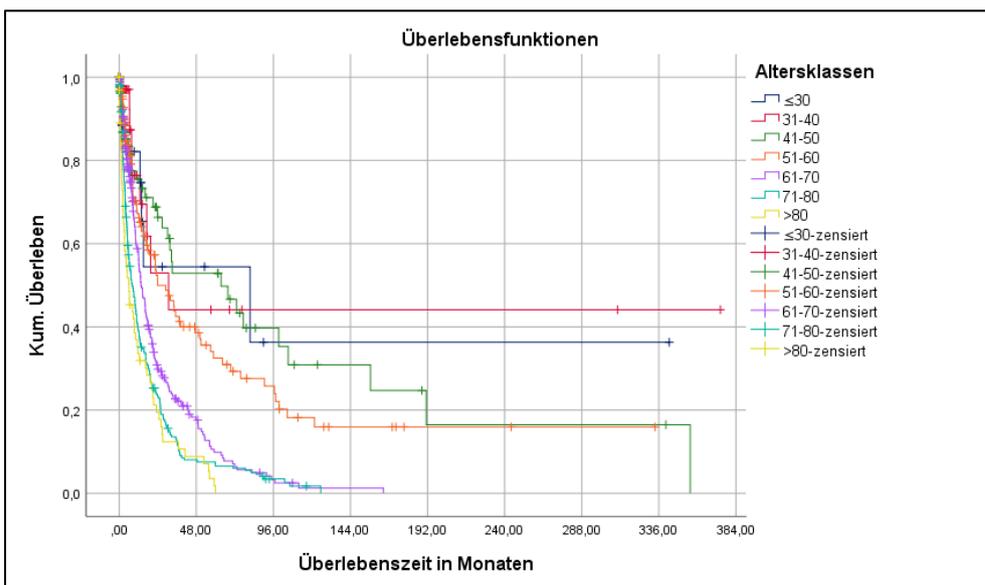
Abb. 20: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Gruppe innerhalb der Therapiekategorie „Induktionstherapie“. n = 181, p < 0.001



**Abb. 21: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Gruppe innerhalb der Therapiekategorie „Allogene Stammzelltransplantation“. n = 175, p < 0.001**

#### 4.4.5 Überleben in Abhängigkeit von Altersklassen

Bei Betrachtung der Gesamtkohorte nach Altersklassen aufgeteilt, zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der kumulativen Überlebenszeit ( $p < 0.001$ , siehe Abb. 22). Tabelle 41 gibt die Ergebnisse des stufenweisen Paarvergleichs der Altersklassen wieder sowie das mediane Überleben, die 2- und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.



**Abb. 22: Überleben in Abhängigkeit von der Altersklasse. n = 885, p < 0.001**

In den ersten drei Altersklassen von  $\leq 30$ , 31-40 und 41-50 Jahren zeigen sich zur jeweils nächsthöheren Altersklasse keine signifikanten Unterschiede im Überleben. Patient\*innen unter 30 Jahren ( $n = 26$ ) überlebten im Median 81,5 Monate, Patient\*innen von 31-40 Jahren ( $n = 36$ ) überlebten 30,8 Monate und Patient\*innen von 41-50 ( $n = 86$ ) überlebten 63,4 Monate. Das 2-Jahres-Überleben lag in diesen Gruppen zwischen 52,9 % und 66,3 % und das 5-Jahres-Überleben zwischen 44,1 % und 54,5 %. Patient\*innen zwischen 51 und 60 Jahren ( $n = 161$ ) überlebten mit 23,9 Monaten im Median signifikant länger ( $p < 0.001$ ) als Patient\*innen zwischen 61 und 70 Jahren ( $n = 269$ ) mit 13,5 Monaten. Patient\*innen im Alter von 71-80 ( $n = 240$ ) überlebten wiederum signifikant kürzer mit 8,1 Monaten im Median ( $p = 0.001$ ). Zu den Patient\*innen über 80 Jahren mit einem medianen Überleben von 6,1 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.146$ ).

**Tabelle 41: Medianes Überleben und 2- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Altersklassen**

Altersklasse	Anzahl	medianes Überleben (Monate)	2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, %	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, %	p-Wert*
$\leq 30$	26	81,5	54,5	54,5	0,724
31-40	36	30,8	52,9	44,1	0,391
41-50	86	63,4	66,3	52,9	0,182
51-60	161	23,9	50	32,5	< 0,001
61-70	269	13,5	30,4	9,9	0,001
71-80	240	8,1	23,3	6,5	0,146
> 80	67	6,1	19,5	0	

\*zur Berechnung des p-Wertes wurden Kaplan-Meier Analysen mit anschließenden Log Rank Tests der jeweiligen Gruppe mit der jeweils höheren Gruppe durchgeführt

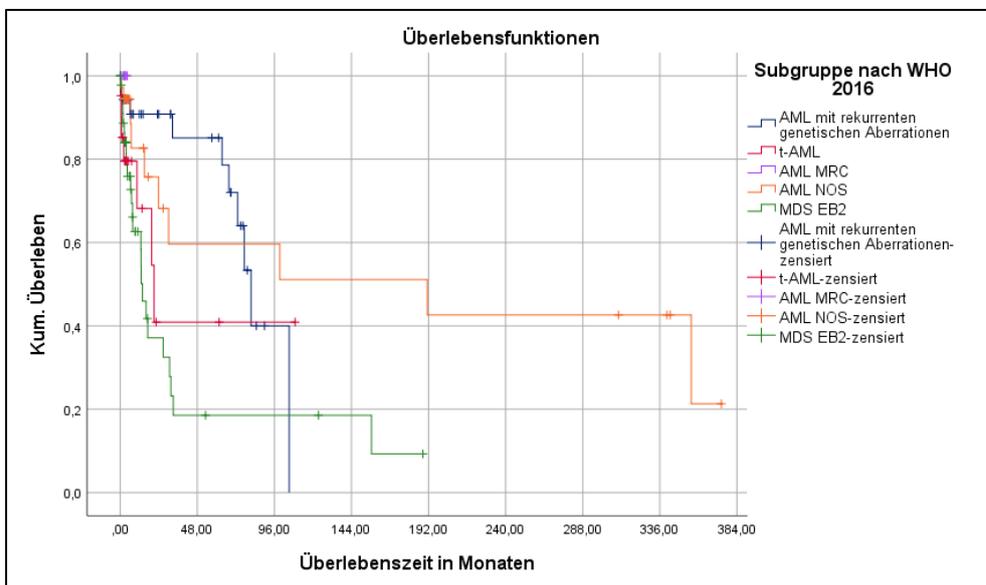
Im Folgenden wurde analysiert, ob sich die in Kapitel 4.4.2 beobachteten Unterschiede zwischen den WHO-Gruppen im Überleben in den Altersklassen fortsetzen, wobei die Altersgruppen  $\leq 30$  bis 50 und 71 bis  $> 80$  Jahren zusammengefasst wurden.

Innerhalb der Altersklassen von  $\leq 30$  bis 50 Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben der WHO-Gruppen ( $p = 0.001$ , siehe Abb. 23). Patient\*innen mit MDS EB2 überlebten in dieser Alterskategorie am kürzesten mit 13,9 Monaten. Patient\*innen mit t-AML überlebten 21,1 Monate, Patient\*innen mit AML RGA 81,5 Monate und Patient\*innen mit AML NOS überlebten mit Abstand am längsten mit 191,2 Monaten im Median. Patient\*innen mit AML MRC erreichten das mediane Überleben im beobachteten Zeitraum nicht.

Innerhalb der Altersklasse von 51-60 Jahren unterschieden sich die WHO-Gruppen nicht signifikant im Überleben ( $p = 0.249$ , siehe Abb. 24). Patient\*innen mit t-AML und AML RGA überlebten am längsten (96,6 und 69,5 Monate), Patient\*innen mit AML MRC überlebten mit 12,8 Monaten am kürzesten und Patient\*innen mit AML NOS und MDS EB2 lagen dazwischen (22,7 und 22,6 Monate).

Wie Abb. 25 zu entnehmen ist, zeigte sich bei Patient\*innen zwischen 61 und 70 Jahren ein signifikanter Unterschied zwischen den WHO-Gruppen im Überleben ( $p < 0.001$ ). Patient\*innen mit t-AML, AML NOS und AML MRC lagen mit einem medianen Überleben von 8,4 bis 12,1 Monaten unterhalb des Medians der Altersklasse. Patient\*innen mit MDS EB2 lagen knapp darüber mit 16,6 Monaten und Patient\*innen mit AML RGA unterscheiden sich mit 45 Monaten medianem Überleben signifikant ( $p = 0.004$ ) vom Rest der Altersgruppe.

Abb. 26 zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p = 0.014$ ) im Überleben der über 71-Jährigen zwischen den WHO-Gruppen. Patient\*innen mit MDS EB2 überlebten in dieser Altersklasse am längsten (9,8 Monate), signifikant länger als der Rest ( $p = 0.004$ ). Patient\*innen mit AML MRC lebten ähnlich lange mit 9,2 Monaten, die übrigen WHO-Gruppen lagen zwischen 3,5 und 4,8 Monaten medianem Überleben.



**Abb. 23: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Subgruppe in der Altersklasse von  $\leq 30$  bis 50 Jahren.  $n = 148$ ,  $p = 0.001$**

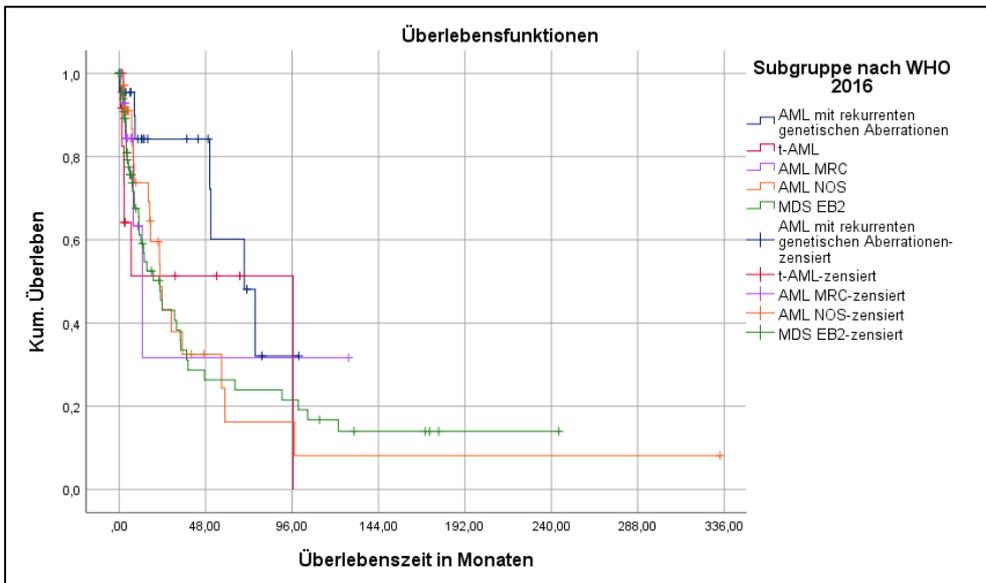


Abb. 24: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Subgruppe in der Altersklasse von 51-60 Jahren.  $n = 161$ ,  $p = 0.249$

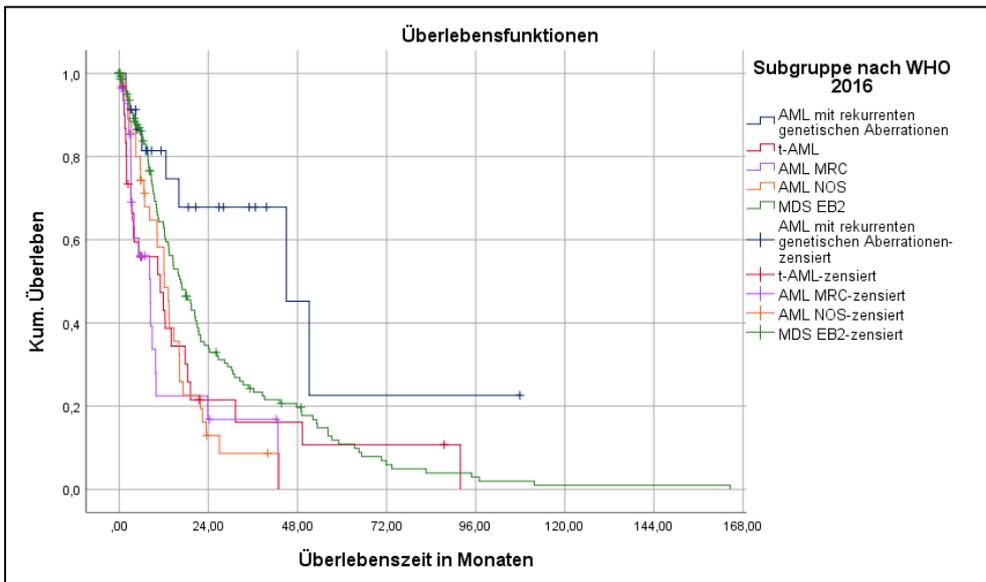
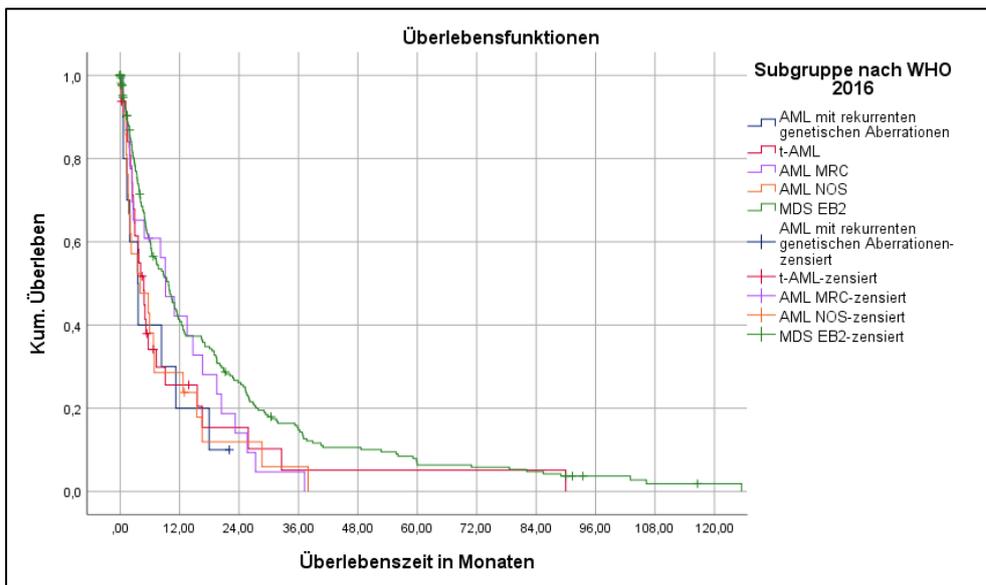


Abb. 25: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Subgruppe in der Altersklasse von 61-70 Jahren.  $n = 269$ ,  $p < 0.001$



**Abb. 26: Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Subgruppe in der Altersklasse ab 71 Jahren. n = 307, p = 0.014**

#### 4.4.6 Überleben in Abhängigkeit von Risiko Scores

Im Folgenden wurden Überlebenszeitanalysen in Abhängigkeit von den jeweils gängigen Risikoscores durchgeführt. Wie in Abb. 27 zu sehen ist, unterschieden sich MDS EB2-Patient\*innen der unterschiedlichen IPSS-R Risikogruppen signifikant voneinander ( $p < 0.001$ ). Mit einem günstigen Risikoprofil ( $n = 4$ ) überlebten Patient\*innen im Median 52,1 Monate, mit intermediärem Risiko ( $n = 40$ ) 49,2 Monate, mit hohem Risiko ( $n = 85$ ) 19,4 Monate und mit sehr hohem Risiko ( $n = 103$ ) 9,1 Monate. Bei über der Hälfte der MDS Patient\*innen konnte jedoch kein IPSS-R bestimmt werden, meist aufgrund von fehlender Zytogenetik.

Bei den AML-Patient\*innen konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied nach Einteilung in Anlehnung an die ELN-Risikostratifizierung beobachtet werden ( $p < 0.001$ , siehe Abb. 28). Patient\*innen, die ein günstiges Risikoprofil hatten ( $n = 18$ ), überlebten im Median 81,5 Monate. Patient\*innen mit intermediärem Risiko ( $n = 265$ ) hingegen überlebten nur 19,5 Monate und Patient\*innen mit hohem Risiko ( $n = 84$ ) sogar nur 5,3 Monate.

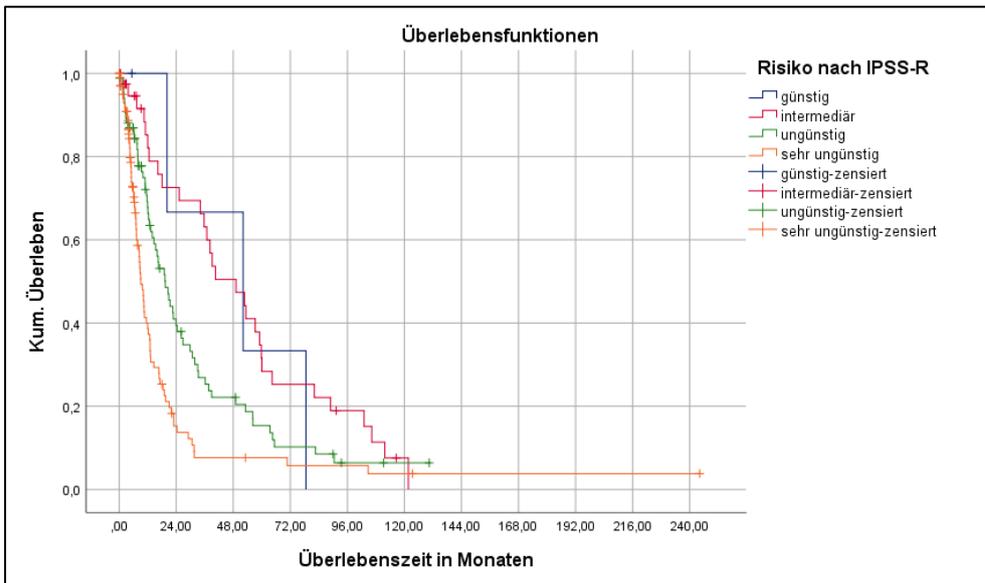


Abb. 27: Überleben der MDS EB2-Patient\*innen in Abhängigkeit von der Risikokategorie nach IPSS-R. n = 232, p < 0.001

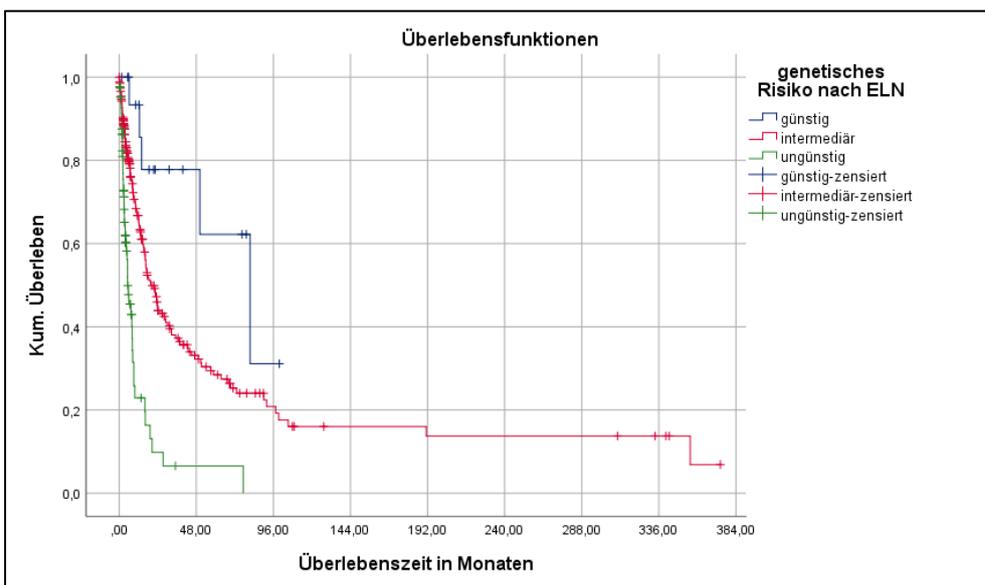


Abb. 28: Überleben der AML-Patient\*innen in Abhängigkeit von der Risikostratifizierung nach ELN. n = 367, p < 0.001

#### 4.4.7 Überleben in Abhängigkeit von weiteren Faktoren

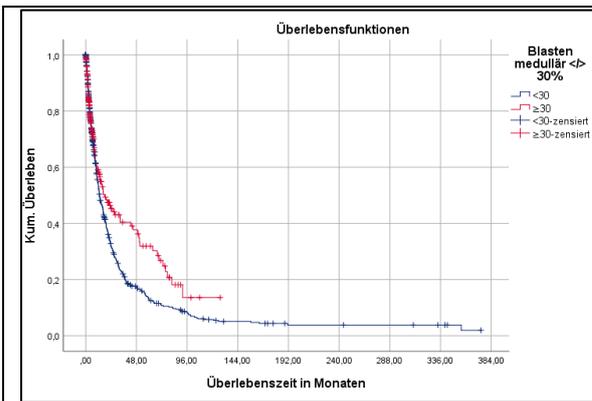
Im Anschluss wurde der Einfluss weiterer möglicher Prognosefaktoren auf das Überleben der Gesamtkohorte geprüft und in Tabelle 42 zusammengefasst. Die Faktoren, die einen signifikanten Unterschied aufdeckten, wurden in Abb. 29 grafisch dargestellt. Es erwiesen sich der Blastengehalt im Knochenmark und peripheren Blut, die absolute Neutrophilenzahl im

Differentialblutbild, die Thrombozytenzahl sowie der Hämoglobingehalt als signifikante Prognosefaktoren für das Überleben. Patient\*innen mit weniger als 30 % Blasten im Knochenmark überlebten mit 13 Monaten im Median signifikant kürzer als Patient\*innen mit 30 % Blasten oder mehr (18 Monate,  $p = 0.006$ ). Beim Blastengehalt im peripheren Blut zeigt sich ein ähnlicher Trend: Patient\*innen mit mindestens 5 % Blasten überlebten mit 14,6 Monaten signifikant länger als Patient\*innen mit weniger als 5 % Blasten (12,3 Monate,  $p = 0.027$ ). Das Vorliegen einer Leukopenie oder Leukozytose zeigte sich prognostisch nicht relevant, ein Mangel an Neutrophilen Granulozyten ( $< 800/\mu\text{l}$ ) hingegen erwies sich als prognostisch günstig: das mediane Überleben lag bei 16,2 Monaten im Vergleich zu 12,4 ( $p = 0.048$ ). Patient\*innen mit einem Hämoglobinwert von mindestens 10 g/dl (mindestens 8 g/dl) überlebten im Median 20,4 Monate (15,4 Monate) - signifikant länger als Patient\*innen mit einem Hb von unter 10 g/dl mit 11 Monaten (unter 8 g/dl, 10,1 Monate) ( $p < 0.001$ , bzw.  $p = 0.018$ ). Das Vorliegen einer Thrombozytose zeigte keine prognostische Relevanz, eine Thrombozytopenie von weniger als  $50.000/\mu\text{l}$  hingegen ging mit einem signifikant kürzeren Überleben von median 10,2 Monaten im Vergleich zu 16,5 Monaten bei mindestens  $50.000$  Thrombozyten einher ( $p = 0.009$ ).

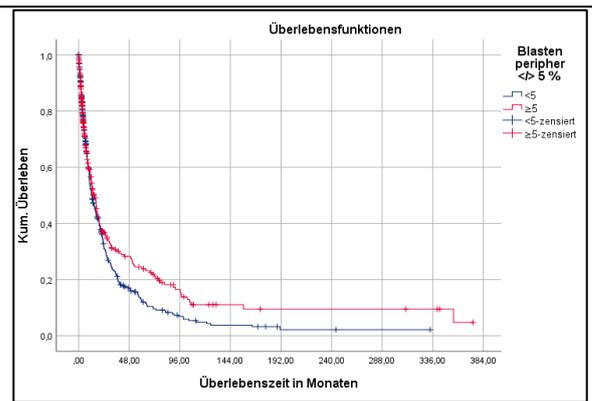
**Tabelle 42: Vergleich des kumulativen Überlebens der Gesamtkohorte in Abhängigkeit von verschiedenen prognostischen Faktoren**

<b>Faktor</b>	<b>Ausprägung</b>	<b>Anzahl Patient*innen</b>	<b>medianes Überleben (Monate)</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p-Wert</b>
Blasten KM %	< 30	635	13,0	7,693	0.006
	≥ 30	226	18,0		
Blasten PB %	< 30	597	12,7	1,704	0.192
	≥ 30	134	16,6		
Leukozyten x1000/ $\mu$ l	< 5	390	12,3	4,882	0.027
	≥ 5	341	14,6		
	≥ 2	610	13,2		
Leukozyten x1000/ $\mu$ l	< 2	214	12,8	1,033	0.309
	< 12	656	13,3		
	≥ 12	168	12,4		
Neutrophile absolut / $\mu$ l	< 100	794	13,0	0,028	0.867
	≥ 100	30	16,6		
	≥ 800	427	12,4		
Hb g/dl	< 800	320	16,2	3,911	0.048
	≥ 10	196	20,4		
Hb g/dl	< 10	379	11,0	19,823	< 0.001
	≥ 8	612	15,4		
Thrombozyten x1000/ $\mu$ l	< 8	211	10,1	5,637	0.018
	≥ 50	506	16,5		
Thrombozyten x1000/ $\mu$ l	< 50	314	10,2	6,802	0.009
	< 450	806	13,2		
	≥ 450	14	9,9		
LDH U/l	≤ 240	329	16,2	1,286	0.257
	> 240	414	11,2		
Geschlecht	männlich	486	13,0	2,946	0.086
	weiblich	399	13,9		
Blutungsneigung	nein	238	12,2	0,473	0.492
	ja	62	12,0		
Infektanfälligkeit	nein	326	13,4	1,661	0.197
	ja	181	12,1		
Fieber	nein	406	13,5	0,438	0.508
	ja	102	13,0		

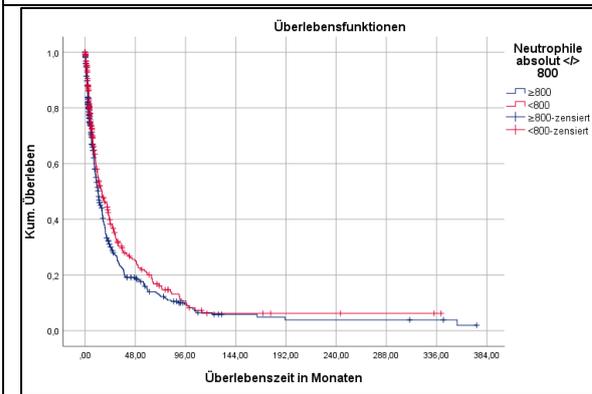
KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut; Hb, Hämoglobin; LDH, Laktatdehydrogenase



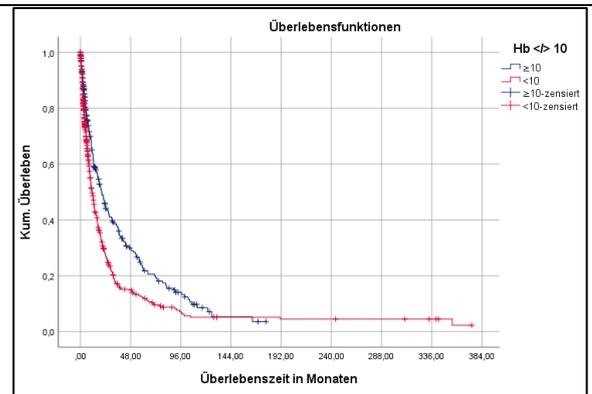
**Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von  $< / > 30\%$  Blasten im Knochenmark. n = 861, p = 0.006**



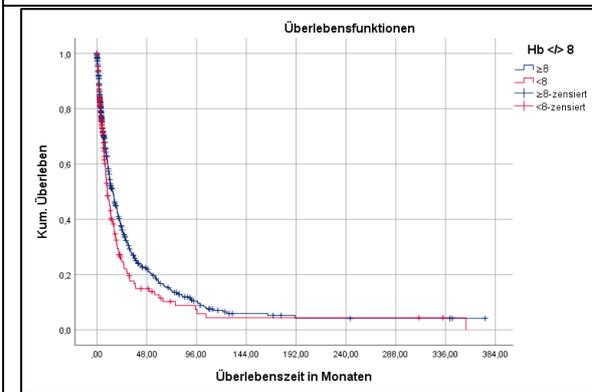
**Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von  $< / > 5\%$  Blasten im peripheren Blut. n = 731, p = 0.027**



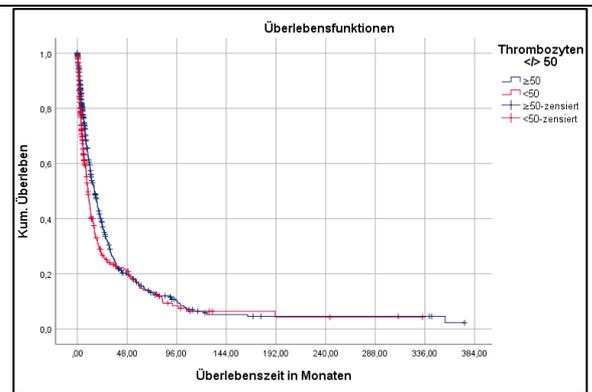
**Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von  $< / > 800$  Neutrophile Granulozyten/ $\mu$ l im Differentialblutbild. n = 747, p = 0.048**



**Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Hämoglobin  $< / > 10$  g/dl. n = 823, p < 0.001**



**Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Hämoglobin  $< / > 8$  g/dl. n = 823, p = 0.018**

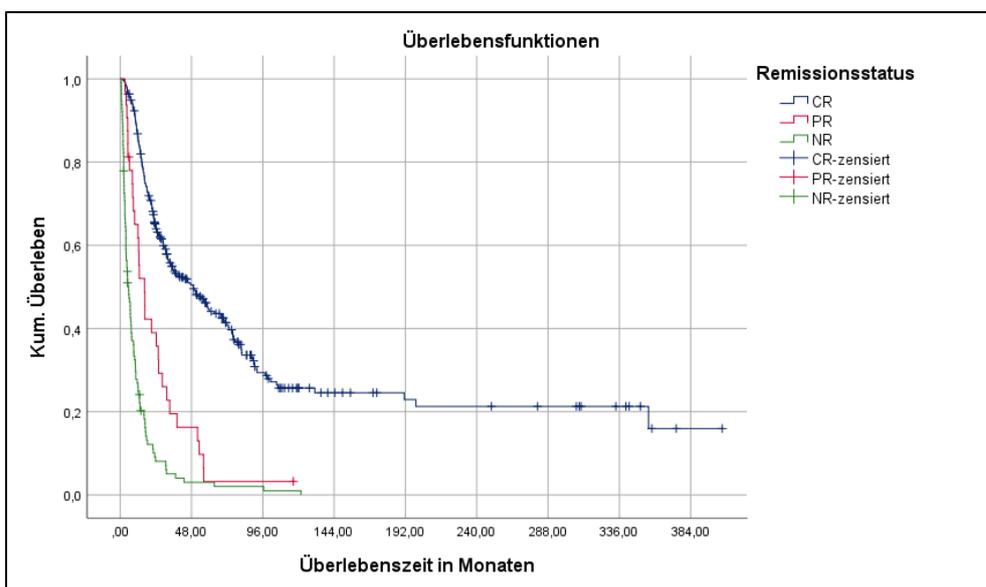


**Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von  $< / > 50 \times 1000$  Thrombozyten/ $\mu$ l im Blutbild. n = 820, p = 0.009**

**Abb. 29: Kumulatives Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren**

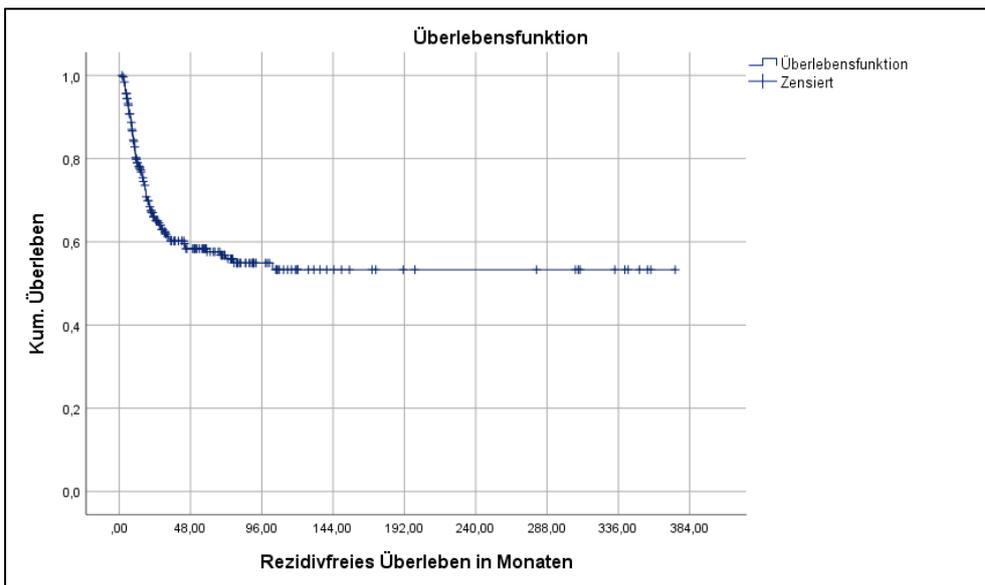
#### 4.4.8 Überleben und Remissionsstatus

Abb. 30 stellt das kumulative Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit vom maximal erreichten Remissionsstatus dar. Da das Therapieansprechen Bestandteil dieser Analyse war, wurde hier von einer Zensierung allogener Transplantierte abgesehen. Patient\*innen, die eine komplette Remission erreicht haben ( $n = 275$ ), überlebten im Median 49,3 Monate. Patient\*innen in partieller Remission ( $n = 32$ ) überlebten 16,4 Monate und Patient\*innen ohne Remission ( $n = 113$ ) überlebten 5,7 Monate. Diese Unterschiede im Überleben erwiesen sich sowohl im Gesamt- als auch im Paarvergleich als signifikant (jeweils  $p < 0.001$ ).



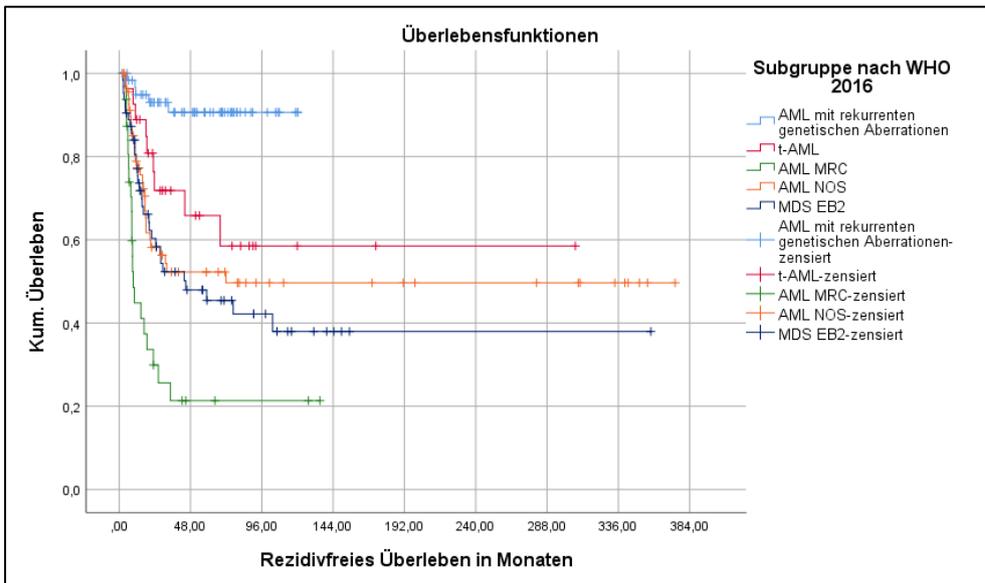
**Abb. 30: Überleben der Gesamtkohorte abhängig vom Remissionsstatus.  $n = 420$ ,  $p < 0.001$**

Bei Patient\*innen, die eine komplette Remission erreicht hatten, wurde im Anschluss das Auftreten eines Rezidivs untersucht und in Abb. 31 dargestellt. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit wurde im Beobachtungszeitraum nicht erreicht, nach 2 Jahren lebten noch 65,5 % der Patient\*innen in anhaltender Remission, nach 5 Jahren noch 57,6 %.



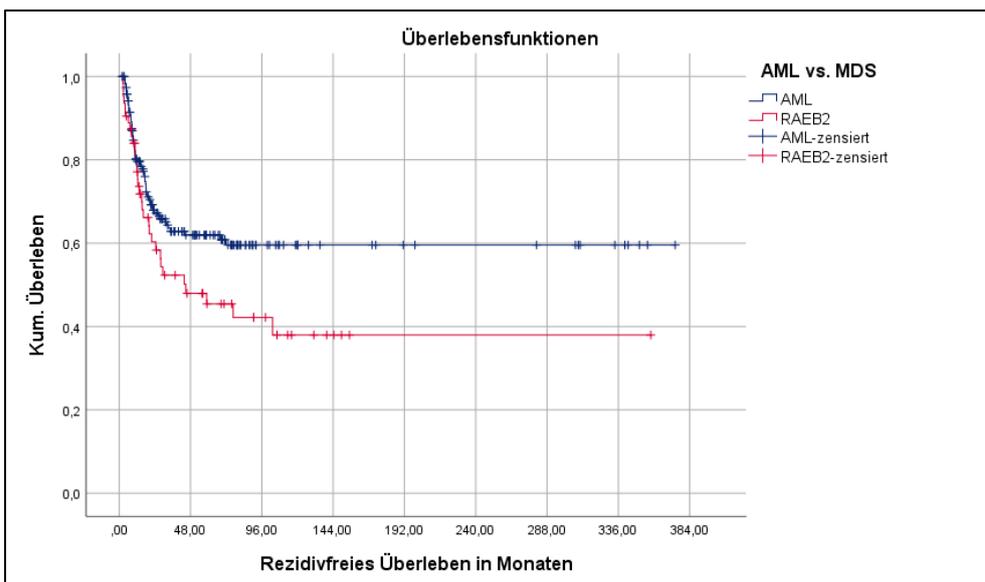
**Abb. 31: Rezidivfreies Überleben der Gesamtkohorte. n = 254, es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**

Im Anschluss wurde das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Subgruppe untersucht (siehe Abb. 32). Patient\*innen mit AML RGA oder t-AML erreichten das mediane rezidivfreie Überleben im Beobachtungszeitraum nicht. Sie zeigten eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 93 bzw. 71,8 %. Patient\*innen mit AML NOS lebten im Median 71,9 Monate ohne Rezidiv, Patient\*innen mit MDS EB2 überlebten 44,9 Monate rezidivfrei und Patient\*innen mit AML MRC überlebten 9,5 Monate. Im Gesamtvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben nach WHO-Subgruppe ( $p < 0.001$ ).



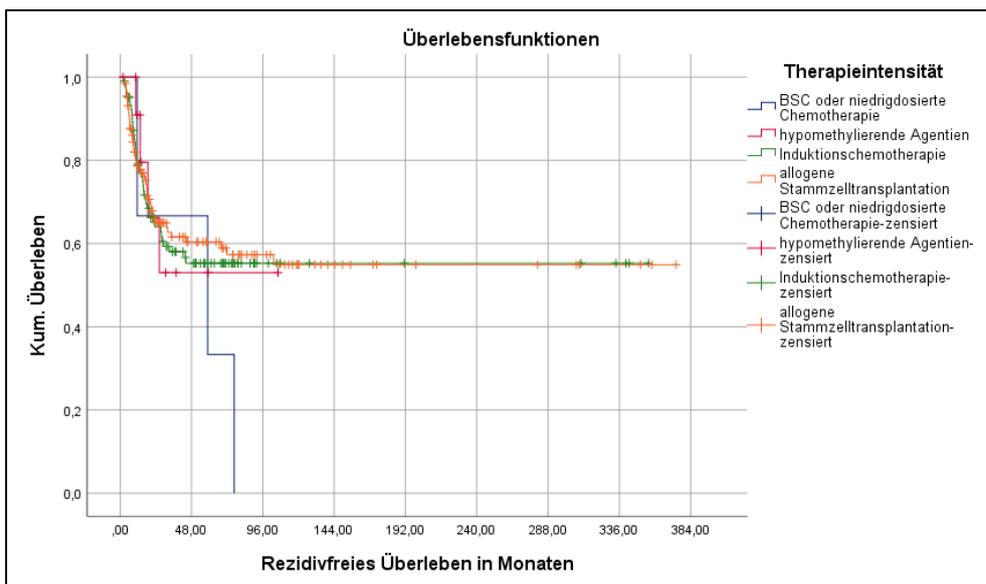
**Abb. 32: Rezidivfreies Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit von der WHO-Subgruppe. n = 254, p < 0.001, es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**

Beim Vergleich des rezidivfreien Überlebens der AML-Patient\*innen mit dem der MDS Patient\*innen fiel ein signifikanter Unterschied auf ( $p = 0.040$ )(Abb. 33). Die AML-Patient\*innen erreichten das mediane rezidivfreie Überleben nicht, nach 2 Jahren lag die Überlebenschance bei 67,2 %, nach 5 Jahren bei 62 %. MDS Patient\*innen überlebten im Median 44,9 Monate rezidivfrei.



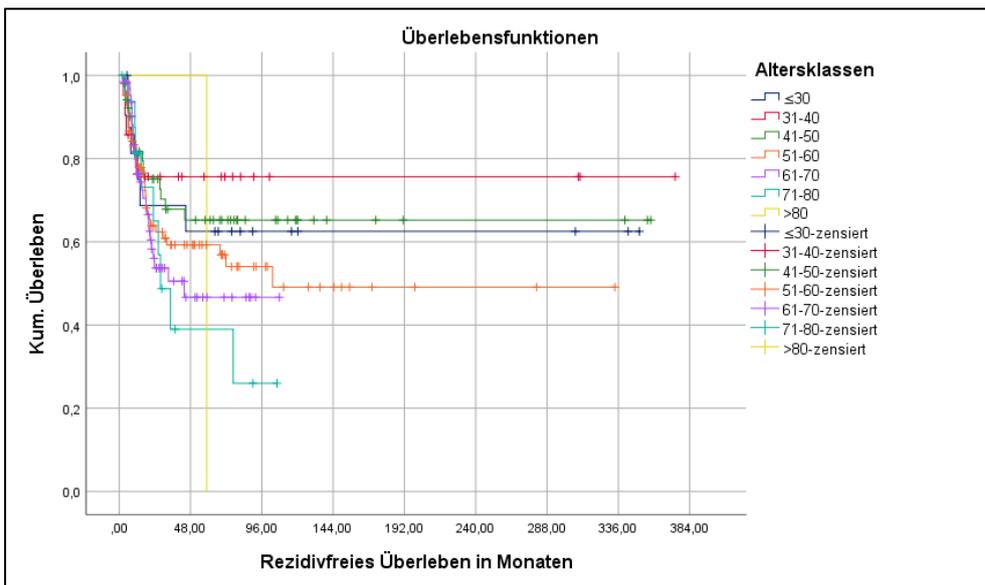
**Abb. 33: Rezidivfreies Überleben der AML- und MDS Patient\*innen. n = 254, p = 0.040, es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**

Abb. 34 zeigt das rezidivfreie Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität. Patient\*innen, die BSC oder Niedrigdosis Chemotherapie erhalten hatten, erreichten ein medianes rezidivfreies Überleben von 58,9 Monaten. Die Patient\*innen der anderen Therapiegruppen erreichten das mediane Überleben nicht. Die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei HMA lag bei 66,3 %, bei Induktionschemotherapie bei 64 % und bei allogener Stammzelltransplantation bei 66 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ( $p = 0.571$ ).



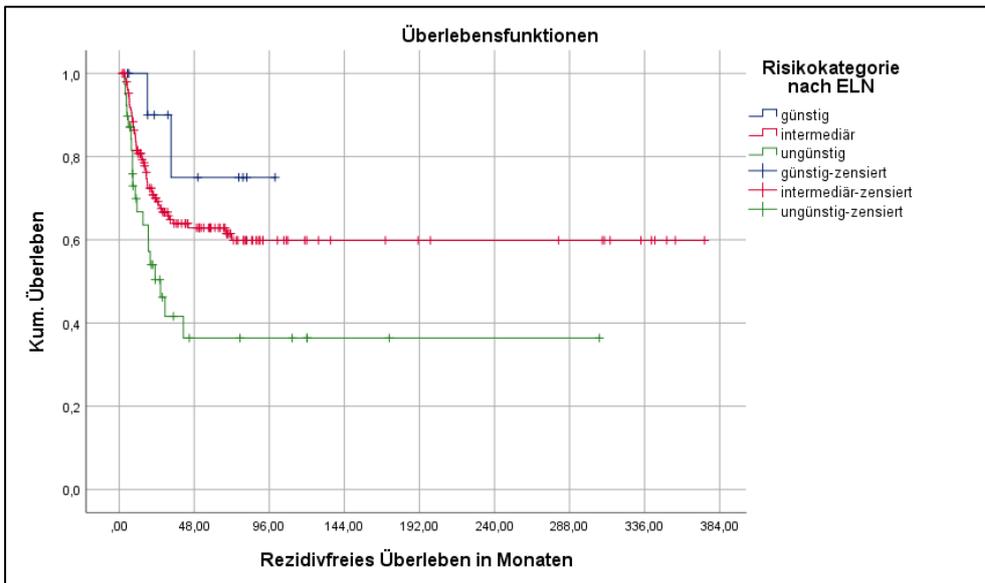
**Abb. 34: Rezidivfreies Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität.  $n = 252$ ,  $p = 0.571$ , es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**

Wie Abb. 35 zu entnehmen ist, unterschieden sich die verschiedenen Altersklassen im rezidivfreien Überleben nicht signifikant ( $p = 0.351$ )

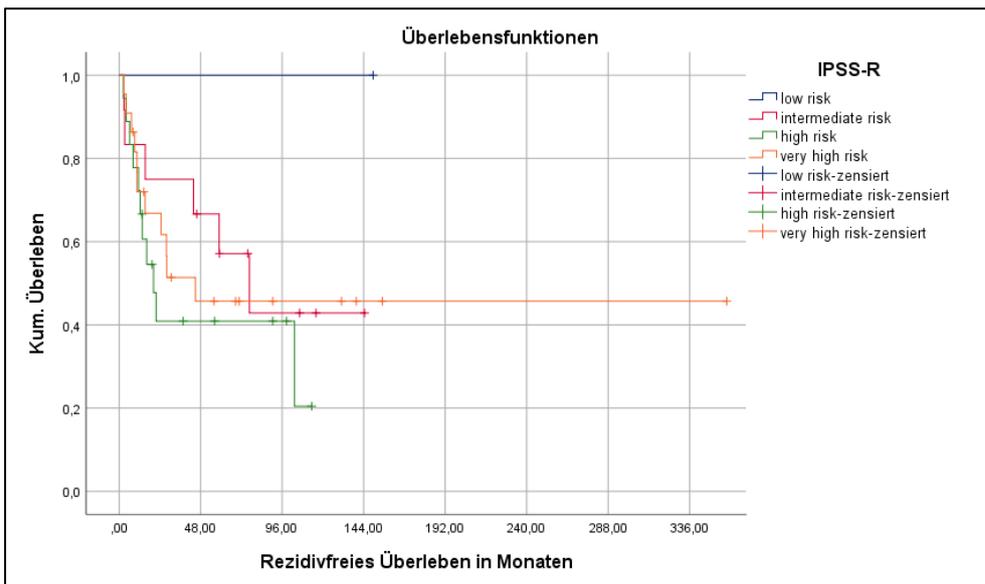


**Abb. 35: Rezidivfreies Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit von der Altersklasse. n = 254, p = 0.351, es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**

Wie auch im Gesamtüberleben brachte die Risikoeinstufung der AML-Patient\*innen nach ELN im rezidivfreien Überleben signifikante Unterschiede zum Vorschein ( $p = 0.012$ , siehe Abb. 36). Patient\*innen mit günstigem und intermediärem genetischen Risiko erreichten das mediane rezidivfreie Überleben nicht, Patient\*innen mit ungünstigem Risiko überlebten im Median 26,4 Monate ohne Rezidiv. Die Risikoeinstufung nach IPSS-R bei den MDS Patient\*innen zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede im rezidivfreien Überleben ( $p = 0.519$ , siehe Abb. 37).

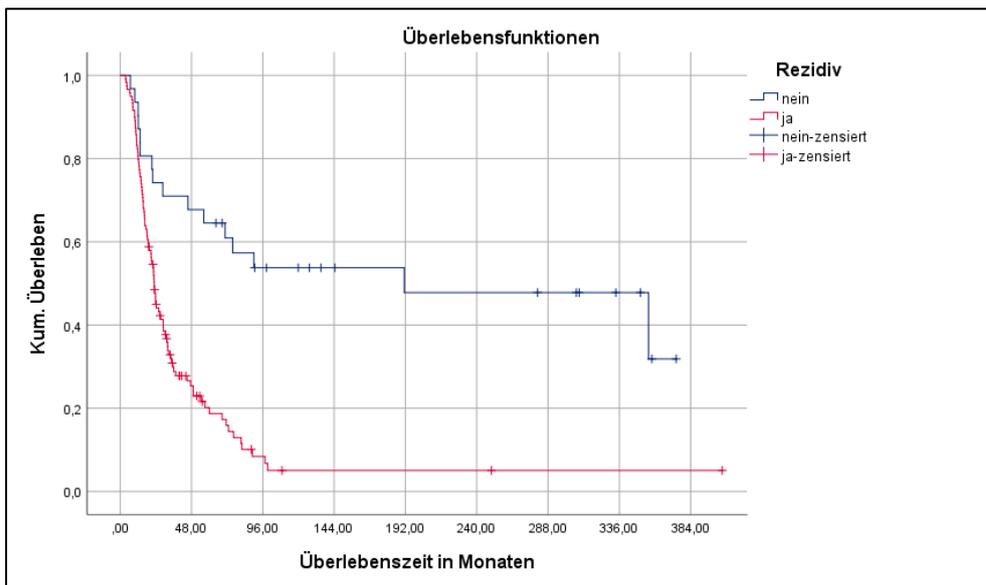


**Abb. 36: Rezidivfreies Überleben der AML-Patient\*innen in Abhängigkeit von der genetischen Risikokategorie nach ELN. n = 202, p = 0.012, es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**



**Abb. 37: Rezidivfreies Überleben der MDS Patient\*innen in Abhängigkeit von der Risikokategorie nach IPSS-R. n = 53, p = 0.519, es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**

Abb. 38 zeigt, dass das Auftreten eines Rezidivs maßgeblich die Überlebenszeit der Patient\*innen bestimmte. Patient\*innen, die im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv erlitten hatten, überlebten im Median 191,2 Monate. Patient\*innen, die ein Rezidiv erlitten hatten, überlebten 22,9 Monate ( $p < 0.001$ ).



**Abb. 38: Überleben der Gesamtkohorte danach, ob ein Rezidiv im Verlauf aufgetreten war oder nicht.  $n = 150$ ,  $p < 0.001$ , es wurden nur Patient\*innen berücksichtigt, die eine komplette Remission erreicht hatten**

#### 4.4.9 Multifaktorielle Varianzanalysen

Um den unabhängigen Einfluss der in 4.4.7 ermittelten Prognosefaktoren zu prüfen, wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse mittels Cox Proportional Hazards Regression durchgeführt. Zunächst in die Analyse einbezogen wurden die Variablen Knochenmarkblasten  $< /> 30\%$ , periphere Blasten  $< /> 5\%$ , absolute Neutrophilenzahl  $< /> 800/\mu\text{l}$ , Hb  $< /> 10\text{ g/dl}$ , Hb  $< /> 8\text{ g/dl}$  und Thrombozyten  $< /> 50.000/\mu\text{l}$ . In Tabelle 43 werden die Zwischenergebnisse der Analyse, in Tabelle 44 die Ergebnisse der Analyse nach schrittweisem Ausschluss nicht signifikanter Parameter dargestellt. Das Vorliegen von mindestens  $30\%$  Blasten im Knochenmark schien hiernach unter Berücksichtigung anderer biologischer Parameter einen signifikant positiven Einfluss auf das Überleben zu haben ( $p < 0.001$ , Hazardrate 0,637). Gleiches galt für eine ausgeprägte Neutropenie von  $< 800/\mu\text{l}$  ( $p = 0.049$ ). Eine Anämie mit einem Hämoglobinwert von unter  $10\text{ g/dl}$  sowie eine Thrombozytopenie von unter  $50.000/\mu\text{l}$  gingen hingegen mit einer Verringerung des Überlebens einher ( $p = 0.012$  und  $p = 0.048$ ). Die Blasten im peripheren Blut sowie ein Hb von unter  $8\text{ g/dl}$  zeigten in der multifaktoriellen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Im Anschluss wurde die maximale Therapieintensität in die Berechnung miteinbezogen (siehe Tabelle 45). Tabelle 46 ist zu entnehmen, dass nach schrittweisem Ausschluss nicht signifikanter Variablen unter den biologischen Parametern lediglich der Hämoglobinwert unter  $10\text{ g/dl}$  und die Thrombozytenzahl als signifikante Einflussfaktoren verblieben. Im Vergleich mit *best supportive care* oder Niedrigdosis Chemotherapie als Referenz brachte der Einsatz von

hypomethylierenden Agentien keinen signifikanten Überlebensvorteil ( $p = 0.599$ ). Die Behandlung mit Induktionstherapie hingegen reduzierte die Sterberate signifikant um 60 % ( $p < 0.001$ ), die allogene Stammzelltransplantation reduzierte die Sterberate sogar um 80,2 % ( $p < 0.001$ ). Wurde auch das Alter über 65 Jahren in der Analyse berücksichtigt (siehe Tabelle 47), erwies sich auch dieses nach Ausschluss nicht signifikanter Variablen (siehe Tabelle 48) als unabhängiger signifikanter Einflussfaktor ( $p < 0.001$ ), der die Sterberate um 60,6 % steigerte. Hämoglobin und Thrombozytenzahl sowie Induktionstherapie oder allogene Stammzelltransplantation verblieben ebenfalls signifikante Einflussfaktoren. Hier verblieb der Blastengehalt im peripheren Blut ebenfalls in der Gleichung, wobei der Einfluss nicht als signifikant eingestuft werden kann ( $p = 0.054$ ).

**Tabelle 43: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter auf das Überleben der Gesamtkohorte**

Variable	Wald Test	p-Wert	Exp( $\beta$ )
KM Blasten $\geq 30$ %	14,101	< 0.001	0,655
PB Blasten $\geq 5$ %	0,759	0.384	0,919
Neutrophile < 800/ $\mu$ l	4,372	0.037	0,827
Hb < 10 g/dl	7,187	0.007	1,325
Hb < 8 g/dl	0,578	0,447	0,921
Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l	4,271	0.039	1,220

KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut; Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals

**Tabelle 44: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter auf das Überleben der Gesamtkohorte nach schrittweisem Ausschluss nicht signifikanter Parameter**

Variable	Wald Test	p-Wert	Exp( $\beta$ )
KM Blasten $\geq 30$ %	18,173	< 0.001	0,637
Neutrophile < 800/ $\mu$ l	3,862	0.049	0,839
Hb < 10 g/dl	6,358	0.012	1,272
Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l	3,924	0.048	1,209

KM, Knochenmark; Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals

**Tabelle 45: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter und der maximalen Therapieintensität auf das Überleben der Gesamtkohorte**

<b>Variable</b>	<b>Wald Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>
KM Blasten $\geq$ 30 %	0,664	0.415	1,114
PB Blasten $\geq$ 5 %	1,403	0.236	1,130
Neutrophile < 800/ $\mu$ l	0,002	0.966	1,004
Hb < 10 g/dl	8,809	0.003	1,375
Hb < 8 g/dl	0,003	0.958	1,006
Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l	6,267	0.012	1,283
Hypomethylierende Agentien	0,695	0.404	0,882
Induktionschemotherapie	56,817	< 0.001	0,360
Allogene Stammzelltransplantation	122,157	< 0.001	0,191

KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut; Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals; die niedrigste Therapiestufe, *best supportive care* oder Niedrigdosis Chemotherapie, wurde hier als Referenz verwendet und wird daher nicht aufgeführt

**Tabelle 46: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter und der maximalen Therapieintensität auf das Überleben der Gesamtkohorte nach schrittweisem Ausschluss nicht signifikanter Parameter**

<b>Variable</b>	<b>Wald Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>
Hb < 10 g/dl	11,212	0.001	1,387
Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l	8,362	0.004	1,321
Hypomethylierende Agentien	0,277	0.599	0,927
Induktionschemotherapie	61,737	< 0.001	0,396
Allogene Stammzelltransplantation	134,931	< 0.001	0,208

Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals; die niedrigste Therapiestufe, *best supportive care* oder Niedrigdosis Chemotherapie, wurde hier als Referenz verwendet und wird daher nicht aufgeführt

**Tabelle 47: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter, der maximalen Therapieintensität und des Alters auf das Überleben der Gesamtkohorte**

Variable	Wald Test	p-Wert	Exp( $\beta$ )
KM Blasten $\geq$ 30 %	0,453	0.501	1,093
PB Blasten $\geq$ 5 %	2,643	0.104	1,184
Neutrophile < 800/ $\mu$ l	0,004	0.951	0,994
Hb < 10 g/dl	8,332	0.004	1,364
Hb < 8 g/dl	0,120	0.729	1,039
Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l	5,925	0.015	1,276
Hypomethylierende Agentien	1,976	0.160	0,807
Induktionschemotherapie	35,261	< 0.001	0,432
Allogene Stammzelltransplantation	71,274	< 0.001	0,250
Alter $\geq$ 65 Jahre	17,850	< 0.001	1,607

KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut; Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals; die niedrigste Therapiestufe, *best supportive care* oder Niedrigdosis Chemotherapie, wurde hier als Referenz verwendet und wird daher nicht aufgeführt

**Tabelle 48: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter, der maximalen Therapieintensität und des Alters auf das Überleben der Gesamtkohorte nach schrittweisem Ausschluss nicht signifikanter Parameter**

Variable	Wald Test	p-Wert	Exp( $\beta$ )
PB Blasten $\geq$ 5 %	3,717	0.054	1,207
Hb < 10 g/dl	11,122	0.001	1,386
Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l	7,065	0.008	1,293
Hypomethylierende Agentien	1,716	0.190	0,824
Induktionschemotherapie	38,942	< 0.001	0,446
Allogene Stammzelltransplantation	78,352	< 0.001	0,259
Alter $\geq$ 65 Jahre	17,981	< 0.001	1,606

PB, peripheres Blut; Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals; die niedrigste Therapiestufe, *best supportive care* oder Niedrigdosis Chemotherapie, wurde hier als Referenz verwendet und wird daher nicht aufgeführt

Wie in 4.4.3 beschrieben, wurden die AML MRC-Patienten im Rahmen dieser Arbeit unter anderem danach eingeteilt, wie viele der Kriterien „MDS in der Vorgeschichte“ und „MDS-verwandte Zytogenetik“ sie erfüllten. Um die prognostische Relevanz dieser Kategorisierung zu prüfen, wurde anschließend eine multifaktorielle Varianzanalyse mit der Patient\*innengruppe mit AML MRC (n = 79) durchgeführt. Bei der ersten Analyse unter Berücksichtigung der biologischen Parameter (siehe Tabelle 49 und Tabelle 50 nach Ausschluss) fiel auf, dass bei der AML MRC-Kohorte lediglich die Knochenmarkblasten in die Gleichung aufgenommen wurden, wenngleich sie keinen signifikanten Einfluss auf das

Überleben hatten ( $p = 0.068$ ). Nahm man Therapieintensität, Alter und die Einteilung nach AML MRC-Kriterien hinzu (siehe Tabelle 51), zeigten Therapieintensität und jene Einteilung einen multifaktoriell signifikanten Einfluss auf das Überleben, die Knochenmarkblasten hingegen wurden aus der Gleichung entfernt (siehe Tabelle 52). Außerdem erwies sich die Reduktion der Sterberate durch eine allogene Stammzelltransplantation in dieser Konstellation als nicht signifikant. Patient\*innen, die entweder ein MDS in der Vorgeschichte oder MDS- verwandte Zytogenetik aufwiesen, zeigten eine um das 6,2-fache erhöhte Sterberate im Vergleich zu Patient\*innen, die keines der Kriterien aufwiesen ( $p = 0.001$ ). Patient\*innen, die beide Kriterien erfüllten, hatten eine 5,4-fach erhöhte Sterberate im Vergleich zu solchen, die keine der Kriterien erfüllten ( $p = 0.027$ ).

**Tabelle 49: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter auf das Überleben der Patient\*innen mit AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen (n = 79)**

<b>Variable</b>	<b>Wald Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>
KM Blasten $\geq 30$ %	4,078	0.043	1,988
PB Blasten $\geq 5$ %	0,004	0.948	0,979
Neutrophile $< 800/\mu\text{l}$	0,194	0.660	0,871
Hb $< 10$ g/dl	0,392	0.531	0,796
Hb $< 8$ g/dl	0,642	0.423	1,321
Thrombozyten $< 50.000/\mu\text{l}$	0,063	0.802	0,926

KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut; Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals

**Tabelle 50: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter auf das Überleben der Patient\*innen mit AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen (n = 79) nach schrittweisem Ausschluss nicht signifikanter Parameter**

<b>Variable</b>	<b>Wald Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>
KM Blasten $\geq 30$ %	3,322	0.068	1,800

KM, Knochenmark; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals

**Tabelle 51: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter, der maximalen Therapieintensität, des Alters und der Anzahl an AML MRC Kriterien „MDS in der Vorgeschichte“ und „MDS-verwandte Zytogenetik“ auf das Überleben der Patient\*innen mit AML MRC**

<b>Variable</b>	<b>Wald Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>
KM Blasten $\geq$ 30 %	0,040	0.841	1,100
PB Blasten $\geq$ 5 %	2,565	0.109	1,996
Neutrophile < 800/ $\mu$ l	0,109	0.741	1,154
Hb < 10 g/dl	0,133	0.715	0,867
Hb < 8 g/dl	0,259	0.611	1,202
Thrombozyten < 50.000/ $\mu$ l	2,056	0.152	0,597
Hypomethylierende Agentien	5,357	0.021	0,295
Induktionschemotherapie	5,698	0.017	0,178
Allogene Stammzelltransplantation	3,414	0.065	0,228
Alter $\geq$ 65 Jahre	3,704	0.054	3,407
1/2 Kriterien erfüllt	8,756	0.003	6,507
2/2 Kriterien erfüllt	4,498	0.034	6,137

AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; KM, Knochenmark; PB, peripheres Blut; Hb, Hämoglobin; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals; die niedrigste Therapiestufe, *best supportive care* oder Niedrigdosis Chemotherapie, wurde hier als Referenz verwendet und wird daher nicht aufgeführt; Referenz für die Anzahl AML MRC Kriterien: es lag keines der Kriterien vor

**Tabelle 52: Multifaktorielle Analyse des Einflusses biologischer Parameter, der maximalen Therapieintensität, des Alters und der Anzahl an AML MRC Kriterien „MDS in der Vorgeschichte“ und „MDS-verwandte Zytogenetik“ auf das Überleben der Patient\*innen mit AML MRC**

<b>Variable</b>	<b>Wald Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>
Hypomethylierende Agentien	6,600	0.010	0,292
Induktionschemotherapie	3,715	0.054	0,271
Allogene Stammzelltransplantation	2,384	0.123	0,366
Alter $\geq$ 65 Jahre	5,122	0.024	3,577
1/2 Kriterien erfüllt	10,306	0.001	6,219
2/2 Kriterien erfüllt	4,899	0.027	5,406

AML MRC, AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen; Exp( $\beta$ ) beschreibt die Hazardrate bei Ausprägung des untersuchten Merkmals; die niedrigste Therapiestufe, *best supportive care* oder Niedrigdosis Chemotherapie, wurde hier als Referenz verwendet und wird daher nicht aufgeführt; Referenz für die Anzahl AML MRC Kriterien: es lag keines der Kriterien vor

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat sich mit der aktuellen *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue* aus dem Jahr 2016 befasst mit der Frage, inwiefern die diagnostischen Kriterien für die definierten Subgruppen in der Klinik umsetzbar und prognostisch relevant sind. Hierzu wurden demografische, klinische und krankheitsbiologische Daten von 396 Patient\*innen mit AML und 491 Patient\*innen mit MDS mit Blastenüberschuss 2, die zwischen 1970 und 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf diagnostiziert und therapiert wurden, ausgewertet. Es wurden folgende Erkenntnisse gewonnen:

- Die AML-Subgruppen nach WHO 2016 unterschieden sich in einigen krankheitsbiologischen Parametern und im klinischen Verlauf signifikant voneinander und waren daher prognostisch aussagekräftig. Die Gruppe der therapieassoziierten AML verhielt sich jedoch inhomogen und das genetische Risikoprofil zeigte sich prognostisch relevanter als eine Therapieassoziation.
- Die Subgruppe der AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen unterschied sich in biologischen Parametern, jedoch nicht im Überleben signifikant von der MDS Subgruppe MDS mit Blastenüberschuss 2. Vergleich man AML MRC-Patient\*innen mit weniger als 30 % Blasten im Knochenmark und peripheren Blut mit MDS EB2-Patient\*innen, so ähnelten sich diese in einigen krankheitsbiologischen Aspekten.
- Die WHO 2016 Klassifikation für AML MRC ist nur bedingt umsetzbar und eingeschränkt aussagekräftig. Das Vorhandensein von Dysplasien in mindestens 50 % der Zellen zweier Zelllinien hat keine prognostische Relevanz. Unter Berücksichtigung der Anzahl der erfüllten Kriterien „MDS in der Vorgeschichte“ und „MDS-verwandte Zytogenetik“ ließen sich jedoch signifikante Unterschiede in der Krankheitsbiologie und im Krankheitsverlauf nachweisen.

### 5.1 Unterschiede zwischen den Subgruppen

396 Patient\*innen, bei denen eine AML diagnostiziert worden war, konnten in die Analyse aufgenommen werden. Voraussetzung war das Vorliegen einer zytogenetischen Untersuchung zur akkuraten Klassifizierung der Patient\*innen oder die Information, dass eine Strahlen- oder Chemotherapie in der Vergangenheit durchgeführt worden war. Molekulargenetische Untersuchungen wurden nicht zwingend vorausgesetzt, da diese bei vielen Patient\*innen nicht durchgeführt worden waren. 20 % der Patient\*innen konnten der AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen zugeordnet werden. 23 % der Patient\*innen

gehörten zur Gruppe der AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen, 24,5 % zur AML, therapieassoziiert und 32,6 % zur AML, anderweitig nicht klassifiziert. In der Literatur wurden die aktuellen Diagnosekriterien der WHO bisher selten auf Patient\*innengruppen angewendet. Dort zeigen sich zum Teil anders gewichtete Verteilungen der Patient\*innen auf die einzelnen Subgruppen. Dies könnte zum einen darin begründet sein, dass der Einsatz molekulargenetischer Analysen ressourcenbedingt stark variiert, zum anderen in Unterschieden in den untersuchten Populationen.

Der Anteil an Patient\*innen mit AML MRC unter allen Patient\*innen variiert in der Literatur stark. In einer Studie wird beispielsweise von 13,5 % berichtet (Jung et al., 2019), in einer anderen von 37 % (Kansal, 2019). Bei der vorliegenden Arbeit konnten einige Patient\*innen, deren MDS in eine AML überging, nicht miteingeschlossen werden, da aufgrund von erhöhter Morbidität auf weitere Knochenmarkdiagnostik verzichtet wurde, und somit auch keine zytogenetischen Untersuchungen zum Ausschluss einer AML RGA stattfanden. Andererseits könnte man am UKD eine erhöhte Anzahl an Patient\*innen mit AML MRC erwarten, da hier mit dem MDS-Register und der großen MDS-Ambulanz ein Fokus auf der Behandlung von Patient\*innen mit MDS liegt, und diese somit überdurchschnittlich repräsentiert sind. Patient\*innen mit AML RGA scheinen in dieser Arbeit unterrepräsentiert zu sein. Dies kann mitunter an der unvollständigen Molekulargenetik liegen. In einer Studie erhöhte sich der Anteil an Patient\*innen mit AML RGA durch Hinzunahme molekulargenetischer Befunde von 15 % auf 32 % (Kansal, 2019). Eine andere Arbeitsgruppe aus Korea, die bei 98,5 % der Patient\*innen molekulargenetische Befunde vorliegen hatte, beobachtete einen Anteil von 57,4 % mit AML RGA (Jung et al., 2019). Der Anteil an Patient\*innen mit therapieassoziiierter AML ist in dieser Arbeit deutlich höher als in vergleichbaren Studien, es wird von 7-16,5 % berichtet (Kayser et al., 2011, Espírito-Santo et al., 2016). Ein möglicher Grund hierfür wäre, dass in der vorliegenden Arbeit bei Patient\*innen mit t-AML nicht zwingend zytogenetische Analysen für den Einschluss gefordert wurden, da diese für die Diagnosestellung nicht notwendig sind. Des Weiteren ist plausibel, dass an der Uniklinik Düsseldorf als einem großen onkologischen Zentrum auch eine Kumulation an Zweitmalignomen beobachtet werden kann. Es ist zudem eine weitere Zunahme der Inzidenz therapieassoziiierter Malignome zu erwarten, da mit Verbesserung der Therapieoptionen die Zahl der überlebenden onkologischen Patient\*innen sowie deren Überlebenszeit steigen. Der Anteil an Patient\*innen mit AML NOS ist in dieser Arbeit im Vergleich zu den in anderen Studien beobachteten 29 % leicht erhöht (Jung et al., 2019, Kansal, 2019). Grund hierfür sind möglicherweise, durch unvollständige Molekulargenetik bedingt, unentdeckte AML RGA-Patient\*innen. Außerdem befinden sich

möglicherweise AML MRC-Patient\*innen unter den AML NOS-Patient\*innen, deren Knochenmarkslides für diese Arbeit nicht erneut kritisch reevaluiert wurden.

Die Patient\*innen der einzelnen AML-Subgruppen unterschieden sich in dieser Arbeit hinsichtlich einiger krankheitsbiologischer Parameter wie Alter, LDH-Wert, Leukozytenzahl, und Blastengehalt signifikant voneinander. Dies deckt sich unter anderem mit den Ergebnissen von Jung et al. (Jung et al., 2019). Auch im Überleben gab es signifikante Unterschiede. Hier stach die Gruppe der AML RGA besonders hervor, mit einem medianen kumulativen Überleben von 69,5 Monaten, während dies bei den anderen Subgruppen zwischen 7,3 und 16,2 Monaten betrug, und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 59,3 %. Eine mögliche Ursache für diese enormen Unterschiede im Überleben könnten Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit sein, bei AML RGA mit 107,9 Monaten der kürzesten. In der Literatur wurde das Überleben der einzelnen Subgruppen nach WHO 2016 bisher kaum verglichen, es gibt jedoch einige Untersuchungen, die die WHO-Klassifikation von 2008 verwendet hatten. In einer dieser Untersuchungen zeigten Patient\*innen mit AML RGA eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten, die maximale Nachbeobachtungszeit betrug jedoch nur 33 Monate (Kansal, 2019). Wakui et al. wiederum beobachteten bei Patient\*innen mit AML RGA ein 5-Jahres-Überleben von 58,2 % (Wakui et al., 2008), obwohl hier Patient\*innen mit einer t(15;17), denen aufgrund der speziellen Therapieoptionen eine besonders gute Prognose zugeschrieben wird (Sanz et al., 2009), studienbedingt ausgeschlossen worden waren und eine NPM1 Mutation, ebenfalls mit einer verbesserten Prognose assoziiert (Gale et al., 2008, Döhner et al., 2017), noch nicht für die Diagnosestellung berücksichtigt wurde. Arber et. al untersuchten das Überleben einzelner Untergruppen von AML RGA, speziell t(8;21), t(15;17) und inv(16). Sie zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40 %, 60 % und 61 % (Arber et al., 2003). Diese Mutationen machten auch in unserer Untersuchung nach NPM1 den größten Anteil der AML RGA aus. Der Unterschied der Überlebenszeit zwischen therapieassoziiertes AML und AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen erwies sich in unserer Untersuchung als nicht signifikant. Kayser et al. fanden bei Patient\*innen mit therapieassoziiertes AML ein erhöhtes Vorkommen an MDS- verwandten zytogenetischen Veränderungen mit 35 % im Vergleich zu 16 % bei de novo AML (Kayser et al., 2011), dies deckt sich auch mit Ergebnissen anderer Studien (Chen et al., 2015, Smith et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil an t-AML-Patient\*innen mit MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen bei 41 %. Die prognostische Relevanz einer vorherigen Chemo- oder Strahlentherapie wurde bereits vielfach diskutiert. Die Hypothese, dass eine vorangegangene zytotoxische Therapie keinen eigenständigen prognostischen Faktor darstellt, konnte bereits in einigen Studien gestützt werden (Chen et al., 2015, Ostgard et al., 2010). Da auch uns eine Inhomogenität der Gruppe

der t-AML sowie eine Ähnlichkeit zur Gruppe der AML MRC aufgefallen war, nahmen wir weitere Analysen unter Einteilung der t-AML-Patient\*innen entsprechend ihres genetischen Profils vor. Dabei fiel auf, dass sich das Überleben der t-AML-Patient\*innen mit für AML typischen genetischen Aberrationen mit dem von AML RGA-Patient\*innen deckte. Ebenso gab es im Überleben von t-AML-Patient\*innen ohne MDS- oder AML-verwandte Genetik und AML NOS-Patient\*innen keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppe der t-AML-Patient\*innen mit MDS-verwandter Genetik wiederum verhielt sich im Überleben ähnlich zur Gruppe der AML MRC-Patient\*innen mit MDS-verwandter Genetik. Wir empfehlen daher bei Überarbeitung der WHO-Klassifikation für AML eine Auflösung der eigenständigen Subgruppe der therapieassoziierten AML und eine Einteilung der Patient\*innen nach zytogenetischem und molekulargenetischem Profil, da dieses von größerer prognostischer Relevanz ist.

Des Weiteren konnten Walter et. al zeigen, dass die Einteilung der AML NOS nach Morphologie keine prognostische Relevanz hat, wenn das Vorliegen von NPM1 und CEBPA<sup>bi</sup> Mutationen ausgeschlossen werden konnte (Walter et al., 2013). In unserer Arbeit fiel eine Inhomogenität der AML NOS Entität auf. Dies ist sicherlich zum Teil der Unvollständigkeit der Molekulargenetik geschuldet, wodurch mögliche AML RGA-Patient\*innen als AML NOS eingestuft wurden. Dass Patient\*innen nicht sicher klassifiziert werden können, wird in der Klinik häufig beobachtet, wenn beispielsweise aus Gründen der Morbidität oder mangelnder therapeutischer Konsequenz auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet wird oder eine Karyotypisierung anhand des gesammelten Materials nicht möglich ist. Auch sind molekulargenetische Tests nicht an jeder Klinik verfügbar. Daher wird eine Abgrenzung der Kategorie AML NOS von der Gruppe der Patient\*innen gefordert, die aufgrund von fehlenden Daten nicht sicher klassifizierbar sind (Kansal, 2019).

Um zu überprüfen, ob es noch weitere prognostisch relevante Faktoren gibt, untersuchten wir in dieser Arbeit den Einfluss von genetischen Aberrationen, Alterskategorie, Therapieintensität, biologischen Faktoren und Risikoscores auf das Überleben. Wir konnten anhand unserer Daten die prognostische Relevanz bestimmter genetischer Aberrationen bestätigen. Der Einfluss genetischer Aberrationen auf den Krankheitsverlauf und das Überleben von AML-Patient\*innen ist bereits lange bekannt, und wird daher seit der 2001 von der WHO veröffentlichten Klassifikation bei der Diagnosestellung berücksichtigt (Vardiman et al., 2009). Des Weiteren konnten wir mit steigendem Alter eine Verkürzung der Überlebenszeit feststellen. Hohes Alter ist ebenfalls weithin als negativer prognostischer Faktor bei AML und MDS Patient\*innen bekannt, wenngleich darauf hingewiesen wird, dass das Alter allein nicht

die Konstitution der Patient\*innen bestimmt (Estey, 2018). Das European LeukemiaNet spricht sich dafür aus, individualisierte Therapieentscheidungen zu fällen, statt älteren Patient\*innen pauschal eine intensive Therapie zu verweigern, denn das Überleben wird, wie auch unsere Ergebnisse bestätigen, von einer erhöhten Therapieintensität positiv beeinflusst (Döhner et al., 2017). Der Blastengehalt beeinflusst ebenfalls die Therapieentscheidung. Ein erhöhter Blastengehalt schien sich in dieser Arbeit zunächst positiv auf das Überleben auszuwirken, unter Hinzunahme der Therapieintensität entfiel dieser Einfluss jedoch. Das ELN befürwortet daher eine Berücksichtigung patient\*innen- und krankheitsassoziierter Faktoren für die Therapieentscheidungen statt einer strikten Entscheidung nach Blastengehalt (Döhner et al., 2017). Auch gewisse andere biologische Parameter, wie der Hämoglobinwert oder die Thrombozytenzahl, zeigten sich in dieser Arbeit prognostisch relevant selbst unter Hinzunahme von Alter und Therapieintensität. Im IPSS-R werden diese Faktoren für die Prognose von MDS Patient\*innen bereits berücksichtigt (Greenberg et al., 2012), für die gängige Risikoklassifizierung der AML nach ELN werden bisher jedoch lediglich genetische Faktoren beachtet (Döhner et al., 2017). Beide Scores ermöglichten bei Anwendung auf unsere Daten die Identifizierung prognostisch signifikanter Untergruppen und konnten so von uns validiert werden. Lediglich beim rezidivfreien Überleben zeigte sich keine prognostisch signifikante Abgrenzung nach IPSS-R, da dieser Score jedoch zur Abschätzung des Risikos bei Erstdiagnose konzipiert wurde, lässt sich dies durch den Therapieeinfluss erklären.

Insgesamt zeigten sich in dieser Arbeit zwischen den meisten AML-Subgruppen der WHO-Klassifikation von 2016 signifikante Unterschiede in der Krankheitsbiologie sowie im Überleben, sodass wir die Relevanz dieser Einteilung bestätigen konnten. Jedoch empfehlen wir aufgrund der fehlenden prognostischen Relevanz die Kategorie der therapieassoziierten AML aufzulösen und eine Therapieassoziation als mögliche Ätiologie lediglich bei der Diagnose zu vermerken.

## 5.2 Vergleich der AML MRC mit dem MDS EB2

491 Patient\*innen mit einem MDS mit Blastenüberschuss 2 und 79 Patient\*innen mit einer AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen wurden in dieser Arbeit hinsichtlich biologischer Parameter sowie der Überlebenszeit miteinander verglichen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede beim Alter, LDH-, Leukozyten- und Thrombozytenwert sowie in der Therapieintensität, jedoch nicht beim Überleben. Bei Unterteilung der AML MRC-Patient\*innen mit einem Cut-Off von 30 % Blasten im peripheren Blut oder im Knochenmark angelehnt an die ehemalige FAB-Kategorie RAEB-T fiel auf, dass Patient\*innen mit 20-29 % Blasten den MDS EB2-Patient\*innen ähnelten. Es gab keine signifikanten Unterschiede im

Alter oder Überleben. Patient\*innen mit mindestens 30 % Blasten hingegen hatten ein signifikant kürzeres Überleben als MDS EB2-Patient\*innen. Dies deckt sich mit Ergebnissen mehrerer Studien, in denen die Auflösung der RAEB-T Kategorie bei Erstellung der WHO-Klassifikation von 2001 kritisch beleuchtet wurde (Bacher et al., 2011, DiNardo et al., 2016). Bacher et al. empfehlen, sich bei der Therapieentscheidung auf genetische Risikofaktoren und das Patient\*innenalter zu stützen, da diese Faktoren sich, im Gegensatz zum Blastengehalt, als multivariat signifikant erwiesen hatten (Bacher et al., 2011). Auch Döhner et al. räumten in der ELN Empfehlung für Diagnose und Management von AML ein, dass die Unterscheidung zwischen AML und MDS nach einem Blastengehalt von 20 % willkürlich ist und dass MDS EB2-Patient\*innen im Krankheitsverlauf eher AML-Patient\*innen als anderen MDS Patient\*innen ähneln. Sie verwiesen darauf, dass es in vielen klinischen Studien für AML bereits gängige Praxis ist, auch MDS EB2-Patient\*innen einzuschließen (Döhner et al., 2017). So konnten auch wir beobachten, dass jüngere MDS EB2-Patient\*innen eher intensiv behandelt wurden. Die Gruppe der intensiv therapierten MDS EB2-Patient\*innen unterschied sich im Überleben nicht signifikant von der Gruppe der AML MRC-Patient\*innen. Folglich gibt es fließende Übergänge zwischen MDS und AML, die in der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind.

### 5.3 Umsetzbarkeit und Relevanz der WHO 2016 Kriterien für AML MRC

Um die klinische Umsetzbarkeit sowie den prognostischen Nutzen der 2016 von der WHO definierten Diagnosekriterien für AML mit myelodysplasieverwandten Veränderungen zu prüfen, wurden 79 Patient\*innen, die an unserem Zentrum als AML MRC-Patient\*innen identifiziert worden waren, hinsichtlich der Erfüllung dieser Kriterien untersucht. 46,8 % wiesen MDS oder MPN in der Vorgeschichte auf, 54,4 % trugen MDS-verwandte zytogenetische Aberrationen und 30,4 % erfüllten das Kriterium der Multiliniendysplasie. In der Literatur gibt es eine vergleichbare Studie von 2020, die an der Mayo Clinic Rochester durchgeführt wurde. Hier wiesen 53 % der AML MRC-Patient\*innen (n = 186) eine MDS/MPN Vorgeschichte auf und 52 % trugen MDS-verwandte Zytogenetik. Multiliniendysplasie wurde lediglich bei den Patient\*innen erfasst, die keines der anderen beiden Kriterien erfüllten, dies waren 13 % (Fang et al., 2020). Eine ähnliche Studie des MD Anderson Cancer Centers in Texas teilte AML MRC-Patient\*innen anhand folgender Hierarchie in 4 Gruppen ein: AML mit MDS-verwandter Zytogenetik (n = 243, 59 %), AML mit unbehandeltem MDS/MPN in der Vorgeschichte (n = 47, 11 %), AML mit behandeltem MDS/MPN in der Vorgeschichte (n = 28, 7 %), AML mit Multiliniendysplasie (n = 97, 23 %).

Therapieassoziierte AML wurde ausgeschlossen, jedoch wurde in der Arbeit nicht erwähnt, ob AML RGA, inklusive NPM1 und CEBPA Mutationen bei ausschließlicher Multiliniendysplasie, ausgeschlossen wurden. Auch wurde die Möglichkeit der Überschneidung mehrerer Kriterien bei Patient\*innen nicht thematisiert (Montalban-Bravo et al., 2020).

Für die Diagnose der AML MRC nach WHO 2016 muss nicht nur geprüft werden, ob mindestens eines der drei Diagnosekriterien erfüllt wird, es müssen außerdem ein zytogenetischer Befund zum Ausschluss einer AML RGA und Informationen zu vorangegangener Therapie anderer Grunderkrankungen zum Ausschluss einer therapieassoziierten AML vorliegen. Für den Fall, dass lediglich das Kriterium der Multiliniendysplasie erfüllt wird, fordert die WHO außerdem den Ausschluss einer NPM1 oder CEBPA<sup>bi</sup> Mutation, welche ansonsten eine Einteilung als AML RGA bedingen würden. Diese Vorgabe wurde bei der 2016 erschienenen Revision der WHO-Klassifikation hinzugefügt, nachdem mehrere Studien belegen konnten, dass Multiliniendysplasie bei Patient\*innen mit einer NPM1 Mutation oder einer CEBPA Mutation keine prognostische Relevanz hat (Falini et al., 2010, Bacher et al., 2012). Der NPM1 bzw. CEBPA Mutationsstatus fehlte in unserer Arbeit bei 51 bzw. 67 Patient\*innen, jedoch konnte bei allen Patient\*innen, die lediglich multilineär dysplastisch waren, eine NPM1 Mutation und bei 60 % auch eine CEBPA Mutation ausgeschlossen werden. Die restlichen Patient\*innen ohne CEBPA Mutationsstatus wurden aufgrund der niedrigen Prävalenz dieser Mutation dennoch nicht von weiteren Analysen ausgeschlossen. Für diesen Weg hatten sich auch Fang et al. entschieden, bei denen der CEBPA Mutationsstatus ebenfalls nicht immer bekannt war (Fang et al., 2020).

In einer weiteren vergleichbaren Studie aus Spanien wurden AML-Patient\*innen untersucht, die ein intermediäres genetisches Risiko, einen NPM1-Wildtyp und Multiliniendysplasie aufwiesen und bei denen eine t-AML, eine MDS/MPN Vorgeschichte und MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen ausgeschlossen werden konnten (Rozman et al., 2014). Da die Anforderung der WHO für das Kriterium der Multiliniendysplasie willkürlich scheint - bei MDS reichen beispielsweise 10 % dysplastische Zellen zweier Linien aus -, schlossen Rozman et al. in ihrer Untersuchung auch Patient\*innen ein, die in einer Linie zu mindestens 50 % dysplastisch waren und in einer zweiten zu mindestens 30 %. Die Beurteilung der Multiliniendysplasie ist untersucherabhängig und birgt im klinischen Alltag scheinbar hohes Fehlerpotential. Vier unserer Patient\*innen erfüllten bei genauerer Untersuchung die strikten WHO Kriterien nicht. Ähnliches ist Fang et al. bei ihrer Untersuchung aufgefallen: von 50 aufgrund von solitärer Multiliniendysplasie ursprünglich als AML MRC diagnostizierten

Patient\*innen erfüllten 18 die Kriterien der WHO nicht (Fang et al., 2020). In einer weiteren Studie, die die Reproduzierbarkeit und prognostische Signifikanz der alleinigen Multiliniendysplasie bei AML MRC untersuchte, waren lediglich 5 von 43 Patient\*innen (12 %) zuvor korrekt als AML MRC diagnostiziert worden und 5 von 89 (6 %) AML NOS-Patient\*innen waren fälschlicherweise als AML MRC klassifiziert worden (Weinberg et al., 2015). Des Weiteren kann eine verminderte Zellularität einer Zelllinie zu mangelnder Beurteilbarkeit führen, besonders bei hohen Blastenzahlen können die Zellen der ausreifenden Hämatopoese verdrängt sein. Dieses Problem wurde von Rozman et al. beschrieben (Rozman et al., 2014).

Im Vergleich mit den anderen AML Entitäten war in dieser Arbeit eine besonders schlechte Prognose der Patient\*innen mit AML MRC mit einem medianen Überleben von 9,1 Monaten aufgefallen. Dies fand sich auch bei Montalban-Bravo et al. mit einem medianen Überleben von 10,5 Monaten wieder (Montalban-Bravo et al., 2020). MDS-verwandte Zytogenetik erwies sich in unserer Arbeit als prognostisch relevanter Faktor. AML MRC-Patient\*innen mit MDS-verwandter Zytogenetik überlebten mit 8,1 Monaten im Median signifikant kürzer als Patient\*innen ohne diese Veränderungen mit 13,5 Monaten ( $p = 0.026$ ). Dies deckt sich mit Ergebnissen von Fang et al., bei denen AML MRC-Patient\*innen mit MDS-verwandter Zytogenetik im Median 4,4 Monate überlebten, Patient\*innen mit normalem Karyotyp 12,2 Monate und Patient\*innen mit anderen genetischen Veränderungen 11,6 Monate ( $p = 0.015$ ) (Fang et al., 2020). In unserer Arbeit zeigte das Vorliegen einer MDS/MPN Vorgeschichte isoliert betrachtet keine prognostische Relevanz, wir konnten jedoch additive Effekte mit MDS-verwandter Zytogenetik nachweisen. Patient\*innen, die eines der beiden Kriterium erfüllten, überlebten im Median 8,9 Monate, jene, die beide Kriterien erfüllten, überlebten 3,2 Monate. Diese Effekte beobachteten auch Fang et al.: Patient\*innen, mit MDS/MPN in der Vorgeschichte ( $n = 99$ ) hatten hier insgesamt eine schlechte Prognose mit 5,3 Monaten im Median, diejenigen unter ihnen, die zusätzlich MDS-verwandte Zytogenetik aufwiesen ( $n = 33$ ), hatten ein medianes Überleben von 3,5 Monaten ( $p = 0.013$ ). Umgekehrt hatte die gesamte Gruppe der Patient\*innen mit MDS-verwandter Zytogenetik ( $n = 96$ ) ein medianes Überleben von 6,3 Monaten, diejenigen unter ihnen mit MDS/MPN in der Vorgeschichte überlebten signifikant kürzer ( $p = 0.034$ ) (Fang et al., 2020). Bei Montalban-Bravo et al. stellte sich heraus, dass Patient\*innen mit behandeltem MDS/MPN in der Vorgeschichte ein signifikant kürzeres Überleben hatten als AML NOS-Patient\*innen, Patient\*innen mit unbehandeltem MDS/MPN verhielten sich jedoch ähnlich zu AML NOS-Patient\*innen (Montalban-Bravo et al., 2020). Das Vorliegen von Multiliniendysplasie entsprechend der Vorgaben der WHO zeigte in dieser Arbeit keine prognostische Relevanz. Hierzu gibt es in der Literatur gemischte Ergebnisse.

Weinberg et al. zeigten beispielsweise, dass das Vorliegen bestimmter Dysplasiezeichen einen prognostischen Einfluss haben kann. So war das rezidivfreie Überleben von Patient\*innen mit Mikromegakaryozyten oder hypogranulierten myeloischen Zellen signifikant kürzer als das von Patient\*innen ohne diese Veränderungen, das Erfüllen des Multiliniendysplasiokriteriums zeigte in multivariablen Varianzanalysen jedoch keinen signifikanten Einfluss (Weinberg et al., 2015). In einer anderen Studie wurde Multiliniendysplasie zwar mit MDS-verwandter Zytogenetik oder MDS/MPN in der Vorgeschichte assoziiert, zeigte aber ebenfalls keinen eigenständigen prognostischen Einfluss (Miesner et al., 2010). Ältere Studien hatten hingegen Multiliniendysplasie als eigenständigen prognostischen Faktor identifiziert, woraufhin diese in der WHO-Klassifikation implementiert und belassen wurde (Kahl et al., 1997, Arber et al., 2003). Patient\*innen, die lediglich das Kriterium der multilineären Dysplasie aufwiesen, überlebten unter den AML MRC-Patient\*innen in unserer Arbeit mit 23,2 Monaten im Median signifikant am längsten ( $p < 0.001$ ). Ähnliches beobachteten Fang et al., bei ihnen überlebten Patient\*innen, die ausschließlich multilineär dysplastisch waren, 20,3 Monate ( $p = 0.02$ ). Und auch bei Montalban et al. zeigten AML MRC-Patient\*innen mit solitärer Multiliniendysplasie ein signifikant besseres Überleben, als die übrigen AML MRC-Patient\*innen, jedoch keinen signifikanten Unterschied zu AML NOS-Patient\*innen mit intermediärem ELN Risiko (Montalban-Bravo et al., 2020). Bei Rozman et al. hingegen überlebten Patient\*innen mit Multiliniendysplasie signifikant kürzer als AML NOS-Patient\*innen, wenn Patient\*innen, die allogene Stammzelltransplantation erhalten, ausgeschlossen wurden. Bei einer Überprüfung der zuvor erwähnten, im Studiendesign von Rozman et al. gelockerten Definition von Multiliniendysplasie zeigte sich diese Gruppe im Hinblick auf die Prognose ähnlich zu der streng nach WHO Kriterien definierten Gruppe und signifikant schlechter als die mit weniger oder keiner Dysplasie. Es ist zu erwähnen, dass in dieser Studie ebenfalls der CEBPA Mutationsstatus der Patient\*innen nicht berücksichtigt wurde (Rozman et al., 2014).

Insgesamt fällt auf, dass bei dem Versuch, prognostisch unterschiedliche AML-Subgruppen zu definieren, immer komplexere und aufwändigere Vorgaben zur Diagnose gemacht wurden, die für die Umsetzung im klinischen Alltag eine Herausforderung darstellen. Besonders die Beurteilung der Multiliniendysplasie ist aufwändig und untersucherabhängig. Sie gelingt aufgrund morphologischer Begebenheiten nicht immer und wird im klinischen Alltag oft vernachlässigt. Da sich der prognostische Einfluss der Multiliniendysplasie als fragwürdig herausgestellt hat, empfehlen wir in einer überarbeiteten Klassifikation Multiliniendysplasie als Diagnosekriterium für AML MRC zu streichen und Patient\*innen mit alleiniger Multiliniendysplasie als AML NOS zu klassifizieren, bis weitere Erkenntnisse eine präzisere Unterteilung dieser Subgruppe ermöglichen.

## 6 Literaturverzeichnis

- ARBER, D. A. 2019. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Semin Hematol*, 56, 90-95.
- 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. *American Journal of Clinical Pathology*, 119, 672-680.
- BACHER, U., KERN, W., ALPERMANN, T., SCHNITTGER, S., KOHLMANN, A., KLEIN, H. U., DUGAS, M., HAFERLACH, C. & HAFERLACH, T. 2011. Prognosis in patients with MDS or AML and bone marrow blasts between 10% and 30% is not associated with blast counts but depends on cytogenetic and molecular genetic characteristics. *Leukemia*, 25, 1361-4.
- BACHER, U., SCHNITTGER, S., MACIJEWSKI, K., GROSSMANN, V., KOHLMANN, A., ALPERMANN, T., KOWARSCH, A., NADARAJAH, N., KERN, W., HAFERLACH, C. & HAFERLACH, T. 2012. Multilineage dysplasia does not influence prognosis in CEBPA-mutated AML, supporting the WHO proposal to classify these patients as a unique entity. *Blood*, 119, 4719-22.
- BENE, M. C., NEBE, T., BETTELHEIM, P., BULDINI, B., BUMBEA, H., KERN, W., LACOMBE, F., LEMEZ, P., MARINOV, I., MATUTES, E., MAYNADIE, M., OELSCHLAGEL, U., ORFAO, A., SCHABATH, R., SOLENTHALER, M., TSCHURTSCHENTHALER, G., VLADAREANU, A. M., ZINI, G., FAURE, G. C. & PORWIT, A. 2011. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*, 25, 567-74.
- CHEN, Y., ESTROV, Z., PIERCE, S., QIAO, W., BORTHAKUR, G., RAVANDI, F., KADIA, T., BRANDT, M., O'BRIEN, S., JABBOUR, E., GARCIA-MANERO, G., CORTES, J. & BERAN, M. 2015. Myeloid neoplasms after breast cancer: "therapy-related" not an independent poor prognostic factor. *Leuk Lymphoma*, 56, 1012-9.
- CHESON, B. D., BENNETT, J. M., KOPECKY, K. J., BUCHNER, T., WILLMAN, C. L., ESTEY, E. H., SCHIFFER, C. A., DOEHNER, H., TALLMAN, M. S., LISTER, T. A., LO-COCO, F., WILLEMZE, R., BIONDI, A., HIDDEMANN, W., LARSON, R. A., LOWENBERG, B., SANZ, M. A., HEAD, D. R., OHNO, R., BLOOMFIELD, C. D., INTERNATIONAL WORKING GROUP FOR DIAGNOSIS, S. O. R. C. T. O. & REPORTING STANDARDS FOR THERAPEUTIC TRIALS IN ACUTE MYELOID, L. 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.
- COX, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34, 187-202.
- DELGADO, J., VOLTZ, C., STAIN, M., BALKOWIEC-ISKRA, E., MUELLER, B., WERNSPERGER, J., MALINOWSKA, I., GISSELBRECHT, C., ENZMANN, H. & PIGNATTI, F. 2021. The European Medicines Agency Review of Luspatercept for the Treatment of Adult Patients With Transfusion-dependent Anemia Caused by Low-risk

- Myelodysplastic Syndromes With Ring Sideroblasts or Beta-thalassemia. *Hemasphere*, 5, e616.
- DINARDO, C. D., GARCIA-MANERO, G., PIERCE, S., NAZHA, A., BUESO-RAMOS, C., JABBOUR, E., RAVANDI, F., CORTES, J. & KANTARJIAN, H. 2016. Interactions and relevance of blast percentage and treatment strategy among younger and older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). *Am J Hematol*, 91, 227-32.
- DINARDO, C. D., PRATZ, K. W., LETAI, A., JONAS, B. A., WEI, A. H., THIRMAN, M., ARELLANO, M., FRATTINI, M. G., KANTARJIAN, H., POPOVIC, R., CHYLA, B., XU, T., DUNBAR, M., AGARWAL, S. K., HUMERICKHOUSE, R., MABRY, M., POTLURI, J., KONOPLEVA, M. & POLLYEA, D. A. 2018. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 19, 216-228.
- DINARDO, C. D. & WEI, A. H. 2020. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*, 135, 85-96.
- DÖHNER, H., ESTEY, E., GRIMWADE, D., AMADORI, S., APPELBAUM, F. R., BUCHNER, 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., LOWENBERG, B. & BLOOMFIELD, C. D. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129, 424-447.
- ESPÍRITO-SANTO, A., CHACIM, S., FERREIRA, I., LEITE, L., MOREIRA, C., PEREIRA, D., DANTAS BRITO, M. D., NUNES, M., DOMINGUES, N., OLIVEIRA, I., MOREIRA, I., MARTINS, A., VITERBO, L., MARIZ, J. M. & MEDEIROS, R. 2016. Effect of therapy-related acute myeloid leukemia on the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Oncol Lett*, 12, 262-268.
- ESTEY, E. & DÖHNER, H. 2006. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*, 368, 1894-1907.
- ESTEY, E. H. 2018. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 93, 1267-1291.
- FALINI, B., MACIJEWSKI, K., WEISS, T., BACHER, U., SCHNITTGER, S., KERN, W., KOHLMANN, A., KLEIN, H. U., VIGNETTI, M., PICIOCCHI, A., FAZI, P., MARTELLI, M. P., VITALE, A., PILERI, S., MIESNER, M., SANTUCCI, A., HAFERLACH, C., MANDELLI, F. & HAFERLACH, T. 2010. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood*, 115, 3776-86.
- FANG, H., HE, R., CHIU, A., VISWANATHA, D. S., KETTERLING, R. P., PATNAIK, M. S. & REICHARD, K. K. 2020. Genetic Factors in Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes. *Am J Clin Pathol*.
- FANG, J., BOLANOS, L. C., CHOI, K., LIU, X., CHRISTIE, S., AKUNURU, S., KUMAR, R., WANG, D., CHEN, X., GREIS, K. D., STOILOV, P., FILIPPI, M. D., MACIJEWSKI, J. P., GARCIA-MANERO, G., WEIRAUCH, M. T., SALOMONIS, N., GEIGER, H., ZHENG, Y. & STARCZYNOWSKI, D. T. 2017. Ubiquitination of hnRNPA1 by TRAF6 links chronic innate immune signaling with myelodysplasia. *Nat Immunol*, 18, 236-245.
- FENAUX, P., MUFTI, G. J., HELLSTROM-LINDBERG, E., SANTINI, V., FINELLI, C., GIAGOUNIDIS, A., SCHOCH, R., GATTERMANN, N., SANZ, G., LIST, A., GORE, S. D., SEYMOUR, J. F., BENNETT, J. M., BYRD, J., BACKSTROM, J., ZIMMERMAN, L., MCKENZIE, D., BEACH, C. L. & SILVERMAN, L. R. 2009. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the

- treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology*, 10, 223-232.
- GALE, R. E., GREEN, C., ALLEN, C., MEAD, A. J., BURNETT, A. K., HILLS, R. K., LINCH, D. C. & MEDICAL RESEARCH COUNCIL ADULT LEUKAEMIA WORKING, P. 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, 2776-84.
- GATTA, G., VAN DER ZWAN, J. M., CASALI, P. G., SIESLING, S., DEI TOS, A. P., KUNKLER, I., OTTER, R., LICITRA, L., MALLONE, S., TAVILLA, A., TRAMA, A., CAPOCACCIA, R. & GROUP, R. W. 2011. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*, 47, 2493-511.
- GENOVESE, G., KAHLER, A. K., HANDSAKER, R. E., LINDBERG, J., ROSE, S. A., BAKHOUM, S. F., CHAMBERT, K., MICK, E., NEALE, B. M., FROMER, M., PURCELL, S. M., SVANTESSON, O., LANDEN, M., HOGLUND, M., LEHMANN, S., GABRIEL, S. B., MORAN, J. L., LANDER, E. S., SULLIVAN, P. F., SKLAR, P., GRONBERG, H., HULTMAN, C. M. & MCCARROLL, S. A. 2014. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*, 371, 2477-87.
- GERMING, U., STRUPP, C., GIAGOUNIDIS, A., HAAS, R., GATTERMANN, N., STARKE, C. & AUL, C. 2012. Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Dusseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 36, 727-34.
- GREENBERG, P. L., TUECHLER, H., SCHANZ, J., SANZ, G., GARCIA-MANERO, G., SOLE, F., BENNETT, J. M., BOWEN, D., FENAUX, P., DREYFUS, F., KANTARJIAN, H., KUENDGEN, A., LEVIS, A., MALCOVATI, L., CAZZOLA, M., CERMAK, J., FONATSCH, C., LE BEAU, M. M., SLOVAK, M. L., KRIEGER, O., LUEBBERT, M., MACIEJEWSKI, J., MAGALHAES, S. M., MIYAZAKI, Y., PFEILSTOCKER, M., SEKERES, M., SPERR, W. R., STAUDER, R., TAURO, S., VALENT, P., VALLESPI, T., VAN DE LOOSDRECHT, A. A., GERMING, U. & HAASE, D. 2012. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120, 2454-65.
- JUNG, J., CHO, B. S., KIM, H. J., HAN, E., JANG, W., HAN, K., LEE, J. W., CHUNG, N. G., CHO, B., KIM, M. & KIM, Y. 2019. Reclassification of Acute Myeloid Leukemia According to the 2016 WHO Classification. *Ann Lab Med*, 39, 311-316.
- KAHL, C., FLORSCHUTZ, A., MULLER, G., JENTSCH-ULLRICH, K., ARLAND, M., LEUNER, S., FRANKE, A. & HOFFKES, H. G. 1997. Prognostic significance of dysplastic features of hematopoiesis in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol*, 75, 91-4.
- KAIVERS, J., PETERS, J., RAUTENBERG, C., SCHROEDER, T., KOBBE, G., HILDEBRANDT, B., HAAS, R., GERMING, U. & BENNETT, J. M. 2022. The WHO 2016 diagnostic criteria for Acute Myeloid leukemia with myelodysplasia related changes (AML MRC) produce a very heterogeneous entity: A retrospective analysis of the FAB subtype RAEB-T. *Leuk Res*, 112, 106757.
- KANSAL, R. 2019. Classification of acute myeloid leukemia by the revised fourth edition World Health Organization criteria: a retrospective single-institution study with appraisal of the new entities of acute myeloid leukemia with gene mutations in NPM1 and biallelic CEBPA. *Hum Pathol*, 90, 80-96.
- KAPLAN, E. L. & MEIER, P. 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- KAYSER, S., DOHNER, K., KRAUTER, J., KOHNE, C. H., HORST, H. A., HELD, G., VON LILIENFELD-TOAL, M., WILHELM, S., KUNDGEN, A., GOTZE, K., RUMMEL, M., NACHBAUR, D., SCHLEGELBERGER, B., GOHRING, G.,

- SPATH, D., MORLOK, C., ZUCKNICK, M., GANSER, A., DOHNER, H., SCHLENK, R. F. & GERMAN-AUSTRIAN, A. 2011. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*, 117, 2137-45.
- KELLY, L. M. & GILLILAND, D. G. 2002. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 3, 179-98.
- KRUSKAL, W. H. & WALLIS, W. A. 1952. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47.
- KUSSICK, S. J., FROMM, J. R., ROSSINI, A., LI, Y., CHANG, A., NORWOOD, T. H. & WOOD, B. L. 2005. Four-Color Flow Cytometry Shows Strong Concordance With Bone Marrow Morphology and Cytogenetics in the Evaluation for Myelodysplasia. *American Journal of Clinical Pathology*, 124, 170-181.
- LAVALLEE, V. P., KROSL, J., LEMIEUX, S., BOUCHER, G., GENDRON, P., PABST, C., BOIVIN, I., MARINIER, A., GUIDOS, C. J., MELOCHE, S., HEBERT, J. & SAUVAGEAU, G. 2016. Chemo-genomic interrogation of CEBPA mutated AML reveals recurrent CSF3R mutations and subgroup sensitivity to JAK inhibitors. *Blood*, 127, 3054-61.
- LIST, A., KURTIN, S., ROE, D. J., BURESH, A., MAHADEVAN, D., FUCHS, D., RIMSZA, L., HEATON, R., KNIGHT, R. & ZELDIS, J. B. 2005. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*, 352, 549-57.
- MAASSEN, A., STRUPP, C., GIAGOUNIDIS, A., KUENDGEN, A., NACHTKAMP, K., HILDEBRANDT, B., GATTERMANN, N., AUL, C., HAAS, R. & GERMING, U. 2013. Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. *Leuk Res*, 37, 64-70.
- 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.
- MCGRANAHAN, N. & SWANTON, C. 2017. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*, 168, 613-628.
- MEDYOUF, H. 2017. The microenvironment in human myeloid malignancies: emerging concepts and therapeutic implications. *Blood*, 129, 1617-1626.
- MIESNER, M., HAFERLACH, C., BACHER, U., WEISS, T., MACIJEWSKI, K., KOHLMANN, A., KLEIN, H. U., DUGAS, M., KERN, W., SCHNITTGER, S. & HAFERLACH, T. 2010. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML MRC). *Blood*, 116, 2742-51.
- MONTALBAN-BRAVO, G. & GARCIA-MANERO, G. 2018. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 93, 129-147.
- MONTALBAN-BRAVO, G., KANAGAL-SHAMANNA, R., CLASS, C. A., SASAKI, K., RAVANDI, F., CORTES, J. E., DAVER, N., TAKAHASHI, K., SHORT, N. J., DINARDO, C. D., JABBOUR, E., BORTHAKUR, G., NAQVI, K., ISSA, G. C., KONOPLEVA, M., KHOURY, J. D., ROUTBORT, M., PIERCE, S., DO, K. A., BUESO-RAMOS, C., PATEL, K., KANTARJIAN, H., GARCIA-MANERO, G. & KADIA, T. M. 2020. Outcomes of acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes depend on diagnostic criteria and therapy. *Am J Hematol*, 95, 612-622.
- NAZHA, A. 2018. The MDS genomics-prognosis symbiosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 270-276.

- NEUKIRCHEN, J., SCHOONEN, W. M., STRUPP, C., GATTERMANN, N., AUL, C., HAAS, R. & GERMING, U. 2011. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res*, 35, 1591-6.
- OGAWA, S. 2019. Genetics of MDS. *Blood*, 133, 1049-1059.
- OSTGARD, L. S., KJELDSSEN, E., HOLM, M. S., BROWN PDE, N., PEDERSEN, B. B., BENDIX, K., JOHANSEN, P., KRISTENSEN, J. S. & NORGAARD, J. M. 2010. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol*, 85, 217-26.
- 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., DOHNER, K., SCHLENK, R. F., DOHNER, H. & CAMPBELL, P. J. 2016. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 374, 2209-2221.
- PLATZBECKER, U. 2019. Treatment of MDS. *Blood*, 133, 1096-1107.
- PLATZBECKER, U., SCHETELIG, J., FINKE, J., TRENSCHEL, R., SCOTT, B. L., KOBBE, G., SCHAEFER-ECKART, K., BORNHAUSER, M., ITZYKSON, R., GERMING, U., BEELEN, D., EHNINGER, G., FENAUX, P., DEEG, H. J., ADES, L., GERMAN, M. D. S. S., COOPERATIVE TRANSPLANT STUDY, G., FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH, C. & GROUPE FRANCOPHONE DES, M. 2012. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1415-21.
- PRATCORONA, M., BRUNET, S., NOMDEDEU, J., RIBERA, J. M., TORMO, M., DUARTE, R., ESCODA, L., GUARDIA, R., QUEIPO DE LLANO, M. P., SALAMERO, O., BARGAY, J., PEDRO, C., MARTI, J. M., TORREBADELL, M., DIAZ-BEYA, M., CAMOS, M., COLOMER, D., HOYOS, M., SIERRA, J., ESTEVE, J. & GRUPO COOPERATIVO PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS, M. 2013. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood*, 121, 2734-8.
- ROZMAN, M., NAVARRO, J. T., ARENILLAS, L., AVENTIN, A., GIMENEZ, T., ALONSO, E., PEREA, G., CAMOS, M., NAVARRETE, M., TUSET, E., FLORENSA, L., MILLA, F., NOMDEDEU, J., DE LA BANDA, E., DIAZ-BEYA, M., PRATCORONA, M., GARRIDO, A., NAVARRO, B., BRUNET, S., SIERRA, J., ESTEVE, J., GRUP CATALA DE CITOLOGIA, H. & SPANISH, C. G. 2014. Multilineage dysplasia is associated with a poorer prognosis in patients with de novo acute myeloid leukemia with intermediate-risk cytogenetics and wild-type NPM1. *Ann Hematol*, 93, 1695-703.
- SABER, W. & HOROWITZ, M. M. 2016. Transplantation for myelodysplastic syndromes: who, when, and which conditioning regimens. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 478-484.
- SANZ, M. A., GRIMWADE, D., TALLMAN, M. S., LOWENBERG, B., FENAUX, P., ESTEY, E. H., NAOE, T., LENGFELDER, E., BUCHNER, T., DOHNER, H., BURNETT, A. K. & LO-COCO, F. 2009. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 113, 1875-91.
- SCHANZ, J., TUCHLER, H., SOLE, F., MALLO, M., LUNO, E., CERVERA, J., GRANADA, I., HILDEBRANDT, B., SLOVAK, M. L., OHYASHIKI, K., STEIDL, C., FONATSCH, C., PFEILSTOCKER, M., NOSSLINGER, T., VALENT, P., GIAGOUNIDIS, A., AUL, C., LUBBERT, M., STAUDER, R., KRIEGER, O.,

- GARCIA-MANERO, G., FADERL, S., PIERCE, S., LE BEAU, M. M., BENNETT, J. M., GREENBERG, P., GERMING, U. & HAASE, D. 2012. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*, 30, 820-9.
- SCHROEDER, T., WEGENER, N., LAUSEKER, M., RAUTENBERG, C., NACHTKAMP, K., SCHULER, E., KONDAKCI, M., HAAS, R., GERMING, U. & KOBBE, G. 2019. Comparison between Upfront Transplantation and different Pretransplant Cytoreductive Treatment Approaches in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 1550-1559.
- SLOVAK, M. L., KOPECKY, K. J., CASSILETH, P. A., HARRINGTON, D. H., THEIL, K. S., MOHAMED, A., PAIETTA, E., WILLMAN, C. L., HEAD, D. R., ROWE, J. M., FORMAN, S. J. & APPELBAUM, F. R. 2000. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood*, 96, 4075-4083.
- SMITH, S. M., LE BEAU, M. M., HUO, D., KARRISON, T., SOBECKS, R. M., ANASTASI, J., VARDIMAN, J. W., ROWLEY, J. D. & LARSON, R. A. 2003. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*, 102, 43-52.
- 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., STORB, R. F., SANDMAIER, B. M., MAZIARZ, R. T., PULSIPHER, M. A., MARIS, M. B., BHATIA, S., OSTRONOFF, F., DEEG, H. J., SYRJALA, K. L., ESTEY, E., MALONEY, D. G., APPELBAUM, F. R., MARTIN, P. J. & STORER, B. E. 2014. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32, 3249-56.
- SWERDLOW, S. H., CAMPO, E., HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., PILERI, S. A., STEIN, H., THIELE, J., ARBER, D. A., HASSERJIAN, R., LE BEAU, M. M., ORAZI, A. & SIEBERT, R. 2017. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition*, Lyon, IARC.
- VARDIMAN, J. W., THIELE, J., ARBER, D. A., BRUNNING, R. D., BOROWITZ, M. J., PORWIT, A., HARRIS, N. L., LE BEAU, M. M., HELLSTROM-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.
- VOGELSTEIN, B., PAPADOPOULOS, N., VELCULESCU, V. E., ZHOU, S., DIAZ, L. A., JR. & KINZLER, K. W. 2013. Cancer genome landscapes. *Science*, 339, 1546-58.
- WAKUI, M., KURIYAMA, K., MIYAZAKI, Y., HATA, T., TANIWAKI, M., OHTAKE, S., SAKAMAKI, H., MIYAWAKI, S., NAOE, T., OHNO, R. & TOMONAGA, M. 2008. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol*, 87, 144-151.
- WALTER, R. B., OTHUS, M., BURNETT, A. K., LOWENBERG, B., KANTARJIAN, H. M., OSSENKOPPELE, G. J., HILLS, R. K., VAN MONTFORT, K. G., RAVANDI, F., EVANS, A., PIERCE, S. R., APPELBAUM, F. R. & ESTEY, E. H. 2013. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*, 121, 2424-31.

- WANG, S. Y., CHENG, W. Y., MAO, Y. F., ZHU, Y. M., LIU, F. J., MA, T. T. & SHEN, Y. 2019. Genetic alteration patterns and clinical outcomes of elderly and secondary acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol*, 37, 456-463.
- WEI, A. H., STRICKLAND, S. A., JR., 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. *J Clin Oncol*, 37, 1277-1284.
- WEINBERG, O. K. & HASSERJIAN, R. P. 2019. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes(). *Semin Hematol*, 56, 15-21.
- WEINBERG, O. K., POZDNYAKOVA, O., CAMPIGOTTO, F., DEANGELO, D. J., STONE, R. M., NEUBERG, D. & HASSERJIAN, R. P. 2015. Reproducibility and prognostic significance of morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia. *Mod Pathol*, 28, 965-76.