

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

# **Molekulare Steuerung der Therapie von Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Anne Fricke  
2024

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

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Jutta Richter

Für meine Großeltern

Oma Maria

Opa Konrad

Oma Margarete

Opa Helmut

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Fricke, A., Nachtkamp, K., Döhner, K., Hildebrandt, B., Betz, B., Rudelius, M., Seidl, M., Zahner, C., Kobbe, G., Kündgen, A., Jäger, P., Bärmann, B.-N, Germing, U. (2022): P532: Acute myeloid leukemia (AML): Unicentric report on 1029 patients diagnosed in tertial referal center. In: *HemaSphere* (6(S3)), S. 431-432.

## Zusammenfassung

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine klinisch, morphologisch, immunphänotypisch, zytogenetisch und molekularzytogenetisch heterogene maligne Erkrankung des Knochenmarks, deren Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt. Zyto- und molekularzytogenetische Veränderungen der leukämischen Blasten sind krankheitsbezogene Faktoren, die die Therapieentscheidungen und die Prognose der Patienten maßgeblich beeinflussen. Zwischen 2007 und Dezember 2021 wurden am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) 1.028 Patienten mit einer AML diagnostiziert und / oder therapiert. Basierend auf diesem Kollektiv besteht das Ziel dieser Arbeit in der Beantwortung der Fragestellung, in welchem Ausmaß zytogenetische und molekularzytogenetische Veränderungen bei einer AML die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag beeinflussen und welche prognostischen Konsequenzen sich daraus ergeben. Der Krankheits- und Therapieverlauf aller Patienten des Kollektivs wurde im Hinblick auf diese Fragestellung standardisiert dokumentiert. Im Rahmen der Datenauswertung wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Um den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf das Gesamtüberleben zu analysieren, erfolgte außerdem eine multivariate Cox-Regressionsanalyse. Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose lag bei 64 Jahren (Range 19 bis 94). 46% der Patienten waren weiblich. Die mediane Überlebenszeit des Gesamtkollektivs lag bei 18 Monaten. Am 31.12.2021 lebten 39% der Patienten. Basierend auf zyto- und molekularzytogenetischen Veränderungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden die Patienten des Kollektivs in die ELN-Risikogruppen „günstig“ (17,7%), „intermediär“ (21,6%) und „ungünstig“ (30%) eingeteilt (ELN-Risiko-klassifikation 2017). Bei 30,7% der Patienten war aufgrund fehlender zyto- und / oder molekularzytogenetischer Daten keine Einordnung nach ELN möglich (ELN-Risikogruppe „unbekannt“). Initial wurden die meisten Patienten maximal mit einer Induktionstherapie behandelt (34,4%). Bei Betrachtung des gesamten Krankheitsverlaufs war hingegen die allogene Stammzelltransplantation (SCT) die Therapieintensität, mit der die meisten Patienten behandelt wurden (35,9%). Die allogene SCT als maximale Therapieintensität hatte von den in dieser Auswertung berücksichtigten Faktoren den stärksten günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Der hohe prognostische Stellenwert der ELN-Risiko-klassifikation 2017 konnte mit dem Patientenkollektiv des UKD validiert werden. Die Patienten der ELN-Risikogruppen wurden im klinischen Alltag unterschiedlich intensiv behandelt. Die allogene SCT hatte zwar den stärksten günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben der Patienten, jedoch konnte der unvorteilhafte prognostische Effekt eines ungünstigen genetischen Risikoprofils dadurch nicht ausgeglichen werden. Bei AML-Erstdiagnose sind vor allem zyto- und molekularzytogenetische Eigenschaften sowie das Alter und Komorbiditäten Prognoseparameter und Faktoren, die die initiale Therapieentscheidung beeinflussen. Im Krankheitsverlauf richtet sich das weitere therapeutische Vorgehen und die Prognose v.a. nach dem hämatologischen Therapieansprechen und dem MRD-Status.

## **Abstract**

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous malignant disease of the bone marrow regarding clinic, morphology, immunphenotype, cytogenetics and molecular cytogenetics. Incidence increases with age. Cytogenetic abnormalities and somatic mutations in leukemic blasts are disease-related factors that significantly influence treatment decisions and the prognosis of patients. 1028 patients with AML were diagnosed and / or treated at University Hospital Düsseldorf from 2007 to December 2021. Based on this group, the aim of this analysis is to answer the following question: To which extent do cytogenetic and molecular cytogenetic abnormalities influence treatment decisions in clinical practice and what are prognostic consequences? Data regarding course of disease and intensity of treatment was collected for each patient and was documented standardised. The Kaplan-Meier method was performed to analyse survival time. In order to analyse the influence of several independent variables on overall survival, a multivariate Cox regression analysis was also performed. Median age at diagnosis was 64 years (range 19 – 94 years). 46% of the patients were female. The median survival time of the entire group was 18 months with 39% of the patients still alive by 31.12.2021. Based on cytogenetic and molecular cytogenetic abnormalities at diagnosis, patients were categorised according to the ELN risk classification 2017. 17.7% of patients belong to the favorable risk group of the ELN classification, 21.6% to the intermediate risk group and 30% to the adverse risk group. 30.7% of patients could not be categorised according to the ELN classification due to missing data (risk group „unknown“). Initially, most patients were treated with induction chemotherapy (34.4%). Regarding the whole course of disease, allogeneic stem cell transplantation was the treatment intensity applied to most patients (35.9%). In the multivariate Cox regression analysis, allogeneic stem cell transplantation as most intensive treatment had the most favorable effect on overall survival. The strong prognostic significance of the ELN risk classification 2017 could be validated with the patients diagnosed and / or treated at University Hospital Düsseldorf. Patients belonging to different ELN risk groups were treated with different treatment intensities in clinical practice. Although allogeneic stem cell transplantation had the strongest effect on overall survival, the unfavorable effects of adverse risk genetic features regarding overall survival could not be compensated by this treatment intensity.

At diagnosis, especially cytogenetic and molecular cytogenetic abnormalities as well as patients age and comorbidities are prognostic parameters. These factors have significant impact on initial treatment decision. During course of disease, treatment decisions and prognosis depend particularly on morphologic treatment response and MRD status.

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
abn	-	abnormal
ALL	-	Akute lymphatische Leukämie
AlloTx	-	Allogene Stammzelltransplantation
AML	-	Akute myeloische Leukämie
AML, NOS	-	Akute myeloische Leukämie, Not Otherwise Specified
AMLSG	-	AML-Studiengruppe
AMML	-	Akute Myelomonozytenleukämie
ANKRD26	-	Ankyrin repeat domain containing 26
APL	-	Akute Promyelozytenleukämie
Ara-C	-	Cytarabin
ass.	-	assoziiert
ASXL1	-	Additional sex comb-like 1
ATO	-	Arsentrioxid
ATRA	-	All-trans-Retinsäure
CBL	-	Casitas B-Lineage Lymphoma Proto-Oncogene
BCL-2	-	B-cell lymphoma 2
BCOR	-	BCL-6 Corepressor
BCR-ABL1	-	Breakpoint-Cluster-Region, Abelson-Interactor-1
BRAF	-	B-rapidly accelerated fibrosarcoma protein
BSC	-	Best supportive care
bZIP	-	Basic-Leucine-Zipper
bzw.	-	beziehungsweise
CBF-AML	-	Core-Binding-Factor-AML
CBF $\beta$ -MYH11	-	Core-Binding Factor Subunit Beta, Myosin Heavy Chain 11
CD13	-	Aminopeptidase N
CD33	-	Siglec-3
CEBPA	-	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
CHIP	-	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CHOP	-	Clonal hematopoiesis of oncogenic potential
CPX-351	-	Lipomales Daunorubicin / Cytarabin
CR	-	Komplette Remission
CSF3R	-	Colony-stimulating Factor 3 receptor
DDX41	-	DEAD-Box Helicase 41
del	-	Deletion
df	-	Number of degrees of freedom
d.h.	-	das heißt

DIC	-	Disseminierte intravaskuläre Koagulopathie
dl	-	Deziliter
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
dn-AML	-	de-novo AML
DNMT3A	-	DNA Methyltransferase 3 alpha
dPCR	-	digitale PCR
Dr.	-	Doktor
Dr. med.	-	Doctor medicinae
Dr. phil.	-	Doctor philosophiae
ECOG	-	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	-	Erstdiagnose
einschl.	-	einschließlich
EK	-	Erythrozytenkonzentrat
ELN	-	European LeukemiaNet
et al.	-	et alii
ETV6	-	ETS variant transcription factor 6
evtl.	-	eventuell
EZH2	-	Enhancer of zeste homolog 2
FAB	-	French-American-British
FACS	-	Fluorescence Activated Cell Sorting
FFP	-	Fresh Frozen Plasma
FISH	-	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLAG-IDA	-	Fludarabin, Cytarabin, G-CSF, Idarubicin
FLT3	-	Fms-like tyrosine kinase-3
g	-	Gramm
GATA2	-	GATA-Bindungsfaktor 2
G-CSF	-	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
gem.	-	gemäß
ggf.	-	gegebenenfalls
GO	-	Gemtuzumab-Ozogamicin
Hb	-	Hämoglobin
HCT-CI	-	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
HMA	-	Hypomethylating agents
HSCT	-	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
i	-	Isoschromosom
IARC	-	International Agency for Research on Cancer
IBM	-	International Business Machines Corporation
ICC	-	International Consensus Classification
IDH	-	Isocitrat-Dehydrogenase

idic	-	isodicentric
i.d.R.	-	in der Regel
IgG	-	Immunglobulin G
Ind.	-	Induktion
inkl.	-	inklusive
intermed.	-	intermediär
inv	-	Inversion
i.d.R.	-	in der Regel
ITD	-	interne Tandemduplikation
JAK2	-	Januskinase 2
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
KIT	-	Stammzellfaktor-Rezeptor
KM	-	Knochenmark
KMT2A	-	Histone-lysine N-methyltransferase 2A
Kons.	-	Konsolidierung
KRAS	-	Kirsten rat sarcoma virus
Kum.	-	kumulativ
l	-	Liter
LAIP	-	Leukämie-assoziiertes Immunphänotyp
LDH	-	Laktatdehydrogenase
max.	-	maximal
MDS	-	Myelodysplastisches Syndrom
MDS-CI	-	MDS Comorbidity Index
MECOM	-	MDS1 and EVI1 Complex Locus
MFC	-	Multiparameter-Durchflusszytometrie
mind.	-	mindestens
MLL	-	Münchener Leukämielabor
MPAL	-	Mixed-phenotype acute leukemia
MPN	-	Myeloproliferative Neoplasien
MPO	-	Myeloperoxidase
MRD	-	Measurable residual disease
Mut.	-	Mutation
n	-	Anzahl der Patienten
NF1	-	Neurofibromatose Typ I
NGS	-	Next Generation Sequencing
NPM1	-	Nucleophosmin 1
NR	-	No Response
NRAS	-	Neuroblastoma RAS
NSE	-	Nicht-spezifische Esterase

NUP214	-	Nucleoporin 214
p	-	Wahrscheinlichkeit
Pat.	-	Patient / Patientin
PB	-	Peripheres Blut
PCR	-	Polymerase chain reaction
PML-RARA	-	Promyelocytic Leukemia Protein, Retinsäurerezeptor-alpha
PR	-	Partielle Remission
prim.	-	primär
Prof.	-	Professor
PTPN11	-	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11
qRT-PCR	-	Quantitative Real Time PCR
RAS	-	Rat sarcoma
Rez.	-	Rezidiv
RNA	-	Ribonukleinsäure
RUNX1	-	Runt-related transcription factor 1
RUNX1T1	-	RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1
S.	-	Seite
s-AML	-	sekundäre AML
SBB	-	Sudan Black B
SCT	-	Stammzelltransplantation
sek.	-	sekundär
SF3B1	-	Splicing Factor 3B Subunit 1
s.o.	-	siehe oben
somat.	-	somatisch
SPSS	-	Statistical Package for the Social Sciences
SRSF2	-	Serine / Arginine-rich Splicing Factor 2
STAG2	-	Stromal antigen 2
s.u.	-	siehe unten
t	-	Translokation
t-AML	-	therapiebedingte AML
t-MDS	-	therapiebedingtes MDS
TET2	-	Ten-eleven translocation Methylcytosin-Dioxygenase 2
TK	-	Thrombozytenkonzentrat
TKD	-	Tyrosinkinasedomäne
TP53	-	Tumor protein 53
U	-	Units
U2AF1	-	U2-complex auxiliary factor 1
u.a.	-	unter anderem
UKD	-	Universitätsklinikum Düsseldorf

Univ.-Prof.	-	Universitätsprofessor
v.a.	-	vor allem
VAF	-	Variant Allele Frequency
Veränd.	-	Veränderungen
vs.	-	versus
WHO	-	World Health Organization
wt	-	Wildtyp
WT1	-	Wilms Tumor 1
z.B.	-	zum Beispiel
ZRSR2	-	Zinc Finger CCCH-Type, RNA-Binding Motif and serine / arginine Rich 2
μl	-	Mikroliter

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen und Begriffseinordnungen.....	1
1.2 Epidemiologie .....	2
1.3 Ätiologie .....	2
1.4 Pathogenese.....	3
1.5 Klinisches Erscheinungsbild .....	4
1.6 Klassifikationen .....	5
1.6.1 FAB-Klassifikation .....	5
1.6.2 WHO-Klassifikation .....	6
1.6.3 Neue Klassifikationen.....	9
1.7 Diagnostik .....	9
1.7.1 Morphologie und Zytochemie.....	9
1.7.2 Immunphänotypisierung.....	10
1.7.3 Zytogenetik.....	11
1.7.4 Molekulargenetik .....	11
1.8 Therapie.....	12
1.9 Prognose.....	14
1.9.1 Krankheitsbezogene Prognosefaktoren.....	14
1.9.2 Patientenbezogene Prognosefaktoren.....	21
1.10 Ziele der Arbeit .....	23
2. Material und Methoden.....	24
2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	24
2.2 Methoden der Datenerhebung.....	24
2.3 Zusammensetzung der erhobenen Daten .....	25
2.3.1 Allgemeine Daten zur Erstdiagnose.....	25
2.3.2 Zytogenetische und molekularzytogenetische Daten zur Erstdiagnose .....	25
2.3.3 Risikogruppeneinteilung nach ELN .....	27
2.3.4 Einteilung nach WHO-Klassifikation 2016 .....	28
2.3.5 Daten zu Therapieverlauf und -response.....	28
2.3.6 Daten zum weiteren Krankheitsverlauf .....	30
2.4 Statistische Methoden .....	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs .....	33
3.1.1 Demographische und allgemeine klinische Daten .....	33
3.1.2 Diagnostik .....	35
3.1.3 WHO-Klassifikation .....	45
3.1.4 ELN-Risikogruppen .....	46

3.1.5 Therapie .....	47
3.2 Überlebenszeitanalysen .....	77
3.2.1 Überleben des Gesamtkollektivs .....	77
3.2.2 Überleben in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter .....	78
3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Merkmalen.....	80
3.2.4 Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen.....	81
3.2.5 Überleben in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen.....	87
3.2.6 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität .....	88
3.2.7 Überleben in Abhängigkeit des Karyotyps .....	109
3.2.8 Überleben in Abhängigkeit von somatischen Mutationen.....	113
3.2.9 Überleben in Abhängigkeit einer primären / sekundären AML .....	141
3.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom erreichten Remissionsstatus .....	145
3.2.11 Rezidiv-freie Überlebenszeit.....	148
3.2.12 Überleben in Abhängigkeit von eingetretenen Rezidiven .....	148
3.3 Multivariate Analyse.....	161
4. Diskussion .....	163
4.1 ELN-Risikogruppen und Therapieintensitäten.....	163
4.2 Einzelne molekulargenetische Veränderungen .....	171
4.2.1 NPM1-Mutation .....	171
4.2.2 FLT3-ITD .....	173
4.2.3 TP53-Mutation.....	175
4.2.4 WT1-Expression.....	176
4.2.5 CEBPA-Mutation .....	177
4.3 WHO-Gruppen.....	177
4.4 Remissionsstatus.....	179
4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	180
5. Literatur- und Quellenverzeichnis .....	182
Danksagung .....	

## 1. Einleitung

### 1.1 Grundlagen und Begriffseinordnungen

Die Blutbildung, auch Hämatopoese genannt, ist ein regulierter kontinuierlich stattfindender Prozess bestehend aus Erneuerung, Proliferation, Differenzierung und Ausreifung der Blutzellen. Aus dem Knochenmark, das beim gesunden Erwachsenen der Hauptort der Blutbildung ist, werden die differenzierten und ausgereiften funktionellen Zellen in den Blutkreislauf abgegeben (Mirza, 2020). Es wird zwischen einer myeloischen und einer lymphatischen Zelllinie unterschieden. Zur myeloischen Zelllinie gehören Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile und Basophile), Monozyten und Makrophagen, Erythrozyten, Megakaryozyten und Mastzellen. Diese Zellen der myeloischen Zelllinie entstehen aus einer gemeinsamen myeloischen Vorläuferzelle, die sich aus einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle differenziert (Vardiman et al., 2009 und Mirza, 2020). Eine pluripotente hämatopoetische Stammzelle hat die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und kann sich sowohl in gemeinsame Vorläuferzellen der myeloischen als auch in solche der lymphatischen Zelllinie differenzieren. Zur lymphatischen Zelllinie gehören dendritische Zellen, B- und T-Lymphozyten sowie natürliche Killerzellen (Mirza, 2020).

Die Bezeichnung „Leukämie“ stammt aus dem Altgriechischen und setzt sich zusammen aus den Begriffen „leukos“ (λευκός) und „haima“ (αίμα), was übersetzt „weißes Blut“ bedeutet (Oman und Kini, 2020). Eine akute myeloische Leukämie (AML) ist eine klinisch, morphologisch, immunphänotypisch, zytogenetisch und molekularzytogenetisch heterogene maligne Erkrankung des Knochenmarks. Die AML ist charakterisiert durch eine klonale Proliferation eines malignen myeloischen Zellklons bestehend aus wenig- bis undifferenzierten myeloischen Vorläuferzellen. Diese malignen Zellen werden als Blasten bezeichnet (Brunning et al., 2001, Emadi und Baer, 2013, Shallis et al., 2019, Goel et al., 2021). Die akute myeloische Leukämie muss von der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) abgegrenzt werden, bei der die klonale Proliferation von lymphatischen Vorläuferzellen ausgeht. Selten kann eine akute Leukämie weder der myeloischen noch der lymphatischen Zelllinie zugeordnet werden (Brunning et al., 2001 und Emadi und Baer, 2013).

Definitionsgemäß liegt eine akute myeloische Leukämie vor, wenn der myeloische Blastenanteil im Knochenmark, im peripheren Blut oder in einem anderen Gewebe mindestens 20% beträgt. Unabhängig vom Blastenanteil gilt der Nachweis der zytogenetischen Veränderungen t(8;21), inv(16), t(16;16) und t(15;17) als AML-definierend (Vardiman et al., 2002). Die unabhängig vom Blastenanteil als AML-definierend geltenden genetischen Veränderungen wurden mit Veröffentlichung der WHO-Klassifikation 2022 erweitert (Khoury et al., 2022). Treten myeloische Blasten in einem anderen Gewebe als dem Knochenmark auf, wird dies als myeloisches Sarkom bzw. extramedulläre Manifestation der AML bezeichnet (Döhner et al., 2010).

## 1.2 Epidemiologie

Akute Leukämien sind insgesamt selten auftretende Neoplasien, die in Deutschland etwa 0,8% aller Krebsneuerkrankungen und 12% aller hämatologischen Neoplasien ausmachen (Kim-Wanner und Kraywinkel, 2022). Grundsätzlich kann eine AML in jeder Altersgruppe auftreten, sie kommt jedoch am häufigsten im Erwachsenenalter vor und macht hier 80 bis 90% aller akuten Leukämieerkrankungen aus. Die Inzidenz der AML steigt mit zunehmendem Alter und erreicht ihren Höhepunkt bei Menschen, die 75 bis 85 Jahre alt sind (Emadi und Baer, 2013 und Juliusson et al., 2021 und Kim-Wanner und Kraywinkel, 2022). Mehr als die Hälfte der Patienten sind bei der Erstdiagnose 65 Jahre alt oder älter (Pollyea et al., 2021). In Deutschland erkranken jährlich etwa 4.400 Menschen an einer akuten myeloischen Leukämie. Die altersstandardisierte Inzidenzrate beträgt in Deutschland 3,65 / 100.000 pro Jahr für Frauen und 4,68 / 100.000 pro Jahr für Männer (Kim-Wanner und Kraywinkel, 2022). Diese altersstandardisierten Inzidenzraten für Deutschland sind mit den Ergebnissen für Gesamteuropa, die USA und Australien vergleichbar (Kraywinkel und Spix, 2017). Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt sowohl bei Männern als auch bei Frauen in Deutschland bei 72 Jahren. In allen Altersgruppen erkranken Männer etwas häufiger an einer AML als Frauen. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 1,3:1 (Kim-Wanner und Kraywinkel, 2022 und Shallis et al., 2019). Bei AML-Erkrankten in Deutschland, die 15 Jahre und älter sind, liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei etwa 25%. Im Vergleich zu früheren Betrachtungsperioden (2009 bis 2013) zeigt sich tendenziell ein Anstieg des relativen 5-Jahres-Überlebens (Kim-Wanner und Kraywinkel, 2022 und Kraywinkel und Spix, 2017). Mit zunehmendem Alter bei Erstdiagnose sinkt das relative 5-Jahres-Überleben. Im internationalen Vergleich sind diese Werte in Deutschland jedoch als hoch zu bewerten (Kraywinkel und Spix, 2017).

## 1.3 Ätiologie

Für die Entstehung einer AML gibt es verschiedene mögliche Ursachen und Risikofaktoren. Das Spektrum ist heterogen. Zu den Einflussfaktoren, die mit der Entwicklung einer AML assoziiert sind, gehören u.a. Benzol, ionisierende Strahlung, zytotoxische Chemotherapeutika (v.a. Alkylanzien und Topoisomerase-II-Inhibitoren) sowie Radio- und Radioiodtherapie. Diese Einflussfaktoren verursachen eine Schädigung der DNA. Meist handelt es sich dabei um DNA-Doppelstrangbrüche, durch die sich Mutationen ausbilden können (Shallis et al., 2019 und Juliusson et al., 2021). Akute myeloische Leukämien können zudem auf dem Boden von Keimbahnprädispositionen entstehen, z.B. bei Vorliegen einer Keimbahn-CEBPA-Mutation oder im Rahmen eines Li-Fraumeni-Syndroms, bei dem eine Keimbahn-TP53-Mutation besteht (Juliusson et al., 2021 und Döhner et al., 2022).

Das Vorliegen einer klonalen Hämatopoese ist ein weiterer prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer AML. Die klonale Hämatopoese ist charakterisiert durch eine Überrepräsentation eines Zellklons mit somatischen Mutationen in der Gesamtheit der reifen Blutzellen bei

gesunden Personen, die keine ungeklärten Zytopenien, keine malignen hämatologischen Erkrankungen und keine anderen klonalen Veränderungen haben (Jaiswal und Ebert, 2019 und Khoury, 2022). Eine klonale Hämatopoese tritt gehäuft mit zunehmendem Alter auf. Je nach Art und Anzahl der vorliegenden somatischen Mutationen kann die klonale Hämatopoese unterteilt werden in eine klonale Hämatopoese mit unbestimmtem Potenzial (CHIP) und eine klonale Hämatopoese mit onkogenem Potenzial (CHOP). Während CHIP-Mutationen einen begünstigenden Hintergrund für die Entwicklung von myeloischen Neoplasien bilden, was mit einem geringfügig erhöhten Risiko von 0,5 bis 1% pro Jahr für eine maligne Transformation assoziiert ist, können CHOP-Mutationen die Differenzierung und / oder Proliferation von neoplastischen Zellen auslösen. Daher besteht hier ein erhöhtes Risiko einer malignen Transformation mit Ausbildung einer AML oder einer anderen myeloischen Neoplasie (Bullinger et al., 2017, Valent et al., 2019 und Juliusson et al., 2021).

Eine AML kann sich außerdem als Transformation aus einer vorangegangenen hämatologischen Erkrankung entwickeln, meist aus einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder aus einer myeloproliferativen Neoplasie (MPN). Diese Form der AML ist eine sekundäre AML (s-AML). Eine s-AML kann auch als Folge einer zytotoxischen Chemo- und / oder Strahlentherapie entstehen, was als therapie-bedingte AML (t-AML) bezeichnet wird (Döhner et al., 2010 und Goel et al., 2021). In den meisten Fällen liegt jedoch eine de-novo AML (dn-AML) vor, der weder eine maligne hämatologische Erkrankung noch eine zytotoxische Therapie im Rahmen einer benignen oder malignen Erkrankung vorangegangen ist (Goel et al., 2021). Obwohl zahlreiche Ursachen und Risikofaktoren bekannt sind, die mit der Entwicklung einer AML in Verbindung stehen, kann in den meisten AML-Fällen keine eindeutige Ursache identifiziert werden (Shallis et al., 2019).

#### **1.4 Pathogenese**

Die Leukämogenese der AML ist ein komplexer mehrstufiger und dynamischer Prozess, in dessen Rahmen es zu einem fortlaufenden Erwerb von multiplen somatischen Mutationen in hämatopoetischen Stamm- und myeloischen Vorläuferzellen kommt. Diese somatischen Mutationen betreffen Gene mit unterschiedlichen Funktionen. Infolgedessen entsteht für die betroffenen Zellen ein Proliferationsvorteil, eine Behinderung der Zelldifferenzierung und eine gestörte Apoptose, sodass es zu einer klonalen Expansion von undifferenzierten myeloischen Vorläuferzellen (Blasten) im Knochenmark kommen kann. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der normalen Hämatopoese (Papaemmanuil et al., 2016, Bullinger et al., 2017, Omman und Kini, 2020, Juliusson et al., 2021, Noerenberg et al., 2021, Goel et al., 2021 und Döhner et al., 2022).

Im Rahmen einer AML liegen mehrere somatisch erworbene Treibermutationen vor. Zusätzlich existierenden weitere konkurrierende (Sub-) Zellklone (Papaemmanuil et al., 2016 und Bullinger et al., 2017). Durch die Kombination verschiedener Klone und Subklone mit jeweils

unterschiedlichen zytogenetischen Aberrationen und somatischen Mutationen ist die akute myeloische Leukämie eine genetisch und epigenetisch heterogene und komplexe Erkrankung (Li et al., 2016).

Somatische Mutationen in Genen, die für epigenetische Modifikatoren kodieren, wie TET2, DNMT3A, ASXL1, IDH1 und IDH2, werden i.d.R. früh in präleukämischen myeloischen Vorläuferzellen erworben und sind im Ursprungsklon der AML vertreten. Eines dieser Gene ist häufig bei älteren gesunden Menschen mit einer klonalen Hämatopoese mutiert, wodurch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer myeloischen Neoplasie besteht. Die genannten epigenetischen Mutationen sind Treibermutationen, die eine maligne Transformation der hämatopoetischen Zellen initiieren können. Eine einzelne Treibermutation ist jedoch nicht ausreichend, um Zellen so zu verändern, dass eine akute Leukämie entstehen kann. Erst durch den Erwerb weiterer Treibermutationen in demselben Zellklon wird die maligne Transformation vorangetrieben (Li et al., 2016 und Jaiswal und Ebert, 2019). Die genannten epigenetischen Mutationen können sich resistent gegenüber einer Chemotherapie zeigen und somit auch nach einer intensiven AML-Therapie fortbestehen, zu einer klonalen Expansion während der hämatologischen Remission führen und damit eine rezidivierende Erkrankung mit Erwerb neuer Treibermutationen verursachen (Bullinger et al., 2017 und Döhner et al., 2022). Neben dem Hauptklon können weitere kleinere Klone existieren, die unter Selektionsdruck, z.B. im Rahmen einer Chemotherapie, dominant werden können und ein Krankheitsrezidiv mit anderen Mutationsmustern und einer veränderten Krankheitsbiologie verursachen können (Noerenberg et al., 2021).

Somatische Mutationen, die NPM1 oder Signalmoleküle, wie z.B. FLT3, KIT und RAS, betreffen, sind Treibermutationen, die erst später im Prozess der Leukämogenese erworben werden und die Entwicklung der Erkrankung durch ein Vorantreiben der Zellproliferation unterstützen (Li et al., 2016, Bullinger et al., 2017 und Döhner et al., 2022). Mutationen in Transkriptionsfaktoren (z.B. WT1), in RNA-Spleißgenen (z.B. SF3B1, SRSF2, U2AF1) und in Chromatinmodifikatoren (z.B. EZH2, BCOR) treten zu verschiedenen Zwischenzeitpunkten der Leukämogenese auf (Noerenberg et al., 2021).

### **1.5 Klinisches Erscheinungsbild**

Das klinische Erscheinungsbild einer akuten myeloischen Leukämie ist variabel und häufig unspezifisch (Metzeler, 2016, Omman und Kini, 2020). Die Symptome resultieren aus einer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, einer Zirkulation der malignen Blasten im peripheren Blut und möglichen Organinfiltrationen durch die Blasten (Wierzbowska und Czemerska, 2021). Allgemeine initiale Symptome können Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Knochenschmerzen und ungewollter Gewichtsverlust sein (Metzeler, 2016 und Wierzbowska und Czemerska, 2021). Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie stellen sich typischerweise vor mit Symptomen einer Anämie (u.a. Fatigue, Blässe, Schwindel,

Dyspnoe, Tachykardie), einer Neutropenie (u.a. Fieber, lokalisierte Infektionen, Sepsis) und / oder einer Thrombozytopenie (u.a. Petechien, Schleimhautblutungen, Menorrhagie, spontan auftretende Blutergüsse). Dies resultiert aus einer beeinträchtigten Hämatopoese bedingt durch eine Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch die klonale Expansion der malignen Blasten (Emadi und Baer, 2013 und Metzeler, 2016). Vor allem im Rahmen einer akuten Promyelozytenleukämie (APL) kann es zur Entwicklung einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie (DIC) kommen (Brunning et al., 2001).

Zirkulieren leukämische Blasten im peripheren Blut, kann dies mit einer erhöhten Leukozytenzahl verbunden sein. Steigt die Leukozytenzahl im peripheren Blut auf 100.000/ $\mu$ l und weiter, liegt eine Hyperleukozytose vor, die mit Symptomen einer Leukostase verbunden sein kann (z.B. Schwindel, Sehstörungen, Somnolenz, Dyspnoe). Hierbei ist eine notfallmäßige Intervention erforderlich (Wierzbowska und Czernicka, 2021).

Etwa 10% der AML-Patienten zeigen bei Erstdiagnose oder im Krankheitsverlauf eine extramedulläre Manifestation der AML, die grundsätzlich jedes Gewebe betreffen kann. Die Tumore treten häufig lokalisiert auf, meist in Knochen, Periost, Weichteilgewebe, Haut und / oder Lymphknoten. Eine Beteiligung des ZNS ist bei einer AML selten. Nur in wenigen Fällen geht eine extramedulläre Organinfiltration der Beteiligung des Knochenmarks voraus (Brunning et al., 2001, Emadi und Baer, 2013 und Omman und Kini, 2020).

Der zeitliche Verlauf der Entwicklung von Symptomen ist variabel. Bei einigen Patienten, v.a. bei Jüngeren, zeigen sich die Symptome innerhalb weniger Tage oder binnen ein bis zwei Wochen vor der Diagnose. Ein längerer Verlauf von ein bis zwei Monaten zwischen Beginn unspezifischer Symptome und Diagnosestellung wird v.a. bei älteren Patienten mit vorausgegangener hämatologischer Erkrankung, wie z.B. einem MDS, beobachtet (Wierzbowska und Czernicka, 2021 und Metzeler, 2016).

## **1.6 Klassifikationen**

### **1.6.1 FAB-Klassifikation**

Die auf Zytomorphologie und Zytochemie basierende FAB-Klassifikation wurde im Jahr 1976 veröffentlicht und in den Jahren 1985 und 1991 überarbeitet. Mit der Herausgabe wurde erstmals erfolgreich ein allgemeingültiges System aus Nomenklatur und Klassifikation für akute Leukämien definiert. Für die Unterscheidung zwischen akuten myeloischen und akuten lymphatischen Leukämien wurden erstmals allgemeingültige Methoden festgelegt. Die initiale FAB-Klassifikation beschreibt die sechs AML-Subtypen M1 bis M6 anhand des Differenzierungs- und Ausreifungsgrades der Zellen. Die Untergruppen M0 und M7 wurden in den Jahren 1985 und 1991 ergänzt (Tabelle 1.6-1) (Bennett et al., 1976, Bennett et al., 1985 und Bennett et al., 1991). Mittels Zytomorphologie und Zytochemie allein kann bei der AML-M0 keine myeloische Differenzierung nachgewiesen werden, weshalb über diese Methoden keine Abgrenzung von einer ALL erfolgen kann. Eine immunphänotypische Untersuchung zur Detektion

von myeloischen Antigenen (v.a. CD13 und CD33) ist zur Diagnosestellung notwendig (Bennett et al., 1991 und Brunning et al., 2001). Auch die akute Megakaryoblastenleukämie (AML-M7) lässt sich nur mittels Immunphänotypisierung oder Immunhistochemie eindeutig diagnostizieren (Bennett et al., 1985). Laut der FAB-Klassifikation liegt eine AML vor, wenn der Blastenanteil im Knochenmark oder im peripheren Blut mindestens bei 30% liegt (Bennett et al., 1976).

**Tabelle 1.6-1: FAB-Klassifikation der AML** (Bennett et al., 1976, Bennett et al., 1985 und Bennett et al., 1991)

AML-Subtyp	Definition
M0	AML mit minimaler Differenzierung
M1	AML ohne Ausreifung
M2	AML mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozytenleukämie
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5	Akute Monoblasten- / Monozyten-Leukämie
M5a	Akute Monoblastenleukämie
M5b	Akute Monozytenleukämie
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblastenleukämie

### 1.6.2 WHO-Klassifikation

Nachdem die FAB-Klassifikation über mehrere Jahre akzeptiert und genutzt wurde, wurde im Jahr 2001 auf Basis wissenschaftlicher Fortschritte eine neue Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien durch die WHO veröffentlicht. Diese berücksichtigt neben morphologischen Eigenschaften hauptsächlich zytogenetische, molekulargenetische, immunphänotypische und klinische Merkmale der Erkrankung mit dem Ziel, Krankheitsentitäten zu definieren, die sich biologisch und klinisch jeweils homogen zeigen. Folgende vier AML-Hauptgruppen wurden initial von der WHO definiert: „AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen“, „AML mit multilineärer Dysplasie“, „AML und MDS, therapiebedingt“ und „Nicht anderweitig klassifizierbare AML“ (Jaffe et al., 2001, Brunning et al., 2001 und Vardiman et al., 2002). Im Vergleich zur FAB-Klassifikation wurde in der WHO-Klassifikation der Blastenanteil im Knochenmark oder im peripheren Blut, der mindestens notwendig ist, um die Diagnose einer AML stellen zu können, von mindestens 30% auf mindestens 20% reduziert. Patienten mit einem Blastenanteil von 20 bis 29% erhalten gemäß FAB-Klassifikation die Diagnose „Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEBT)“, die zu den myelodysplastischen Syndromen gehört. Gemäß der WHO-Klassifikation liegt in diesen Fällen hingegen aufgrund des Blastenanteils definitionsgemäß eine AML vor (Vardiman et al., 2002). Basierend auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen wurden in den Jahren 2008 und 2016 von der WHO überarbeitete und aktualisierte Klassifikationen der akuten myeloischen Leukämien veröffentlicht. Ziel war jeweils die Konkretisierung der diagnostischen Kriterien bereits beschriebener AML-Unterformen und die Definition neuer klinisch relevanter Krankheitsentitäten. Entscheidend für diese

Überarbeitungen waren vor allem neue Erkenntnisse hinsichtlich molekularer Krankheitsmerkmale (Vardiman et al., 2009 und Arber et al., 2016). Die WHO-Klassifikation 2016 enthält folgende AML-Hauptgruppen: „AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen“, „AML mit MDS-verwandten Veränderungen“, „Therapie-bedingte myeloische Neoplasien“ und „Nicht anderweitig klassifizierbare AML“ (AML, NOS) (siehe Tabelle 1.6-2) (Arber et al., 2016).

Die Kategorie „AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen“ umfasst typische genetische Veränderungen, die meist mit einer de-novo AML assoziiert sind. Bei den chromosomalen Aberrationen entsteht durch die Umstrukturierung der Chromosomen jeweils ein Fusionsgen, das eine Rolle in der Leukämogenese spielt. Ausnahmen bilden die inv(3) und die t(3;3), durch die kein Fusionsgen entsteht, sondern eine Aktivierung der MECOM-Expression (siehe Tabelle 1.6-2). Bei Vorliegen der genetischen Veränderungen t(8;21), inv(16), t(16;16) oder t(15;17) kann die Diagnose AML unabhängig vom Blastenanteil im Knochenmark oder im peripheren Blut gestellt werden (Brunning et al., 2001 und Vardiman et al., 2009). Neben mehreren AML-Entitäten, die durch zytogenetische Veränderungen definiert werden, wurden für akute myeloische Leukämien mit unverändertem Karyotyp folgende Krankheitsentitäten festgelegt, die durch somatische Mutationen definiert werden: „AML mit mutiertem NPM1“ und „AML mit biallelisch mutiertem CEBPA“ (siehe Tabelle 1.6-2). Außerdem gibt es zwei provisorische Krankheitsentitäten (siehe Tabelle 1.6-2): Die „AML mit BCR-ABL1“ kann von einer Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren profitieren. Die „AML mit mutiertem RUNX1“ definiert de-novo AML-Fälle, die diese somatische Mutation aufweisen, aber keine MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (Arber et al., 2016).

Für die Einordnung einer AML in die Hauptgruppe „AML mit MDS-verwandten Veränderungen“, muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: dokumentiertes MDS oder MDS/MPN in der Vorgeschichte mit Übergang in eine AML oder Vorliegen von MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen (siehe Tabelle 1.6-3) oder Vorliegen einer Dysplasie in mindestens 50% der Zellen aus zwei oder mehr myeloischen Zelllinien. In der Vorgeschichte darf keine zytotoxische Therapie aufgrund einer von der AML unabhängigen Erkrankung durchgeführt worden sein und es dürfen keine rekurrenten genetischen Veränderungen vorliegen (Vardiman et al., 2009 und Arber et al., 2016). Liegt eine NPM1-Mutation oder eine biallelische CEBPA-Mutation vor, werden die entsprechenden Fälle auch bei Vorliegen einer multilineären Dysplasie nicht als „AML mit MDS-verwandten Veränderungen“, sondern als „AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen“ klassifiziert.

Eine weitere Hauptgruppe bilden die „Therapie-bedingten myeloischen Neoplasien“. Diese Kategorie dient der Klassifikation von Patienten, deren myeloische Neoplasie nach vorausgegangener zytotoxischer Radio- und / oder Chemotherapie auftritt. Je nach Blastenanteil wird zwischen t-MDS und t-AML unterschieden (Arber et al., 2016). In der Kategorie „AML, nicht anderweitig klassifizierbar“ werden die AML-Fälle basierend auf den FAB-Kriterien zusammengefasst, die nicht die Kriterien für die bereits genannten drei Hauptgruppen erfüllen. Außerdem

enthält diese Kategorie die AML-Entitäten „Akute Basophilenleukämie“ und „Akute Panmyelose mit Myelofibrose“ (Arber et al., 2016). Weitere eigenständige Krankheitsentitäten bilden das Myelosarkom, myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom sowie die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (siehe Tabelle 1.6-2).

Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit umfassen Erkrankungsformen, bei denen die morphologischen, zytochemischen und immunphänotypischen Eigenschaften der Blasten keine ausreichenden Hinweise liefern, um eine Differenzierung zwischen myeloisch und lymphatisch vornehmen zu können (akute undifferenzierte Leukämie). Haben die Blasten morphologische und / oder immunphänotypische Eigenschaften von myeloischen und lymphatischen Zellen, liegt eine akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp vor. In der WHO-Klassifikation werden verschiedene Unterformen unterschieden (siehe Tabelle 1.6-2) (Brunning et al., 2001, Vardiman et al., 2009 und Arber et al., 2016).

**Tabelle 1.6-2: WHO-Klassifikation 2016 der AML** (Arber et al., 2016)

<b>AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AML mit t(8;21)(q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1)</li> <li>- AML inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22) (CBFβ-MYH11)</li> <li>- APL mit PML-RARα</li> <li>- AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3) (MLLT3-KMT2A)</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 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>
<b>AML mit MDS-verwandten Veränderungen</b>	
<b>Therapiebedingte myeloische Neoplasien</b>	
<b>AML, nicht anderweitig klassifizierbar (AML, NOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AML mit minimaler Differenzierung (FAB M0)</li> <li>- AML ohne Ausreifung (FAB M1)</li> <li>- AML mit Ausreifung (FAB M2)</li> <li>- Akute myelomonozytäre AML (FAB M4)</li> <li>- Akute monoblastische / monozytäre AML (FAB M5)</li> <li>- Reine Erythroleukämie (FAB M6)</li> <li>- Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB M7)</li> <li>- Akute Basophilenleukämie</li> <li>- Akute Panmyelose mit Myelofibrose</li> </ul>
<b>Myelosarkom</b>	
<b>Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom</b>	
<b>Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie</b>	
<b>Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Undifferenzierte akute Leukämie</li> <li>- Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (MPAL) mit t(9;22)(q34.1;q11.2) (BCR-ABL1)</li> <li>- Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp mit t(v;11q23); KMT2A rearranged</li> <li>- Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, B-myeloisch, NOS</li> <li>- Akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp, T-myeloisch, NOS</li> </ul>
<b>Myeloische Neoplasien mit Keimbahnprädisposition</b>	

Die Kategorie „Myeloische Neoplasien mit Keimbahnprädisposition“ basiert auf der Erkenntnis, dass einige Fälle von myeloischen Neoplasien, vor allem MDS und AML, in Assoziation mit

hereditären oder de-novo entstandenen Keimbahnmutationen entstehen, wie z.B. im Rahmen eines Li-Fraumeni-Syndroms (Döhner et al., 2017).

**Tabelle 1.6-3: MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen gem. WHO-Klassifikation 2016** (Arber et al., 2016)

<b>Komplexer Karyotyp: ≥ 3 unabhängige zytogenetische Veränderungen</b>	
<b>Unbalancierte Veränderungen:</b>	<b>Balancierte Veränderungen:</b>
-7 / del(7q)	t(11;16)(q23.3;p13.3)      t(3;5)(q25.3;q35.1)
del(5q) / t(5q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)      t(5;10)(q32;q21.2)
i(17q) oder t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.2)
-13 / del(13q)	t(2;11)(p21;q23.3)
del(11q)	t(5;12)(q32;p13.2)
del(12p) oder t(12p)	t(5;7)(q32;q11.2)
idic(X)(q13)	t(5;17)(q32;p13.2)

### 1.6.3 Neue Klassifikationen

Im Jahr 2022 wurden zwei neue konkurrierende AML-Klassifikationen veröffentlicht: Die WHO-Klassifikation 2022 und die International Consensus Classification (ICC) (Khoury et al., 2022 und Arber et al., 2022). Die International Consensus Classification von myeloischen Neoplasien und akuten Leukämien ist das Ergebnis einer umfassenden Überarbeitung der WHO-Klassifikation 2016 basierend auf wissenschaftlichen Fortschritten. Der Schwerpunkt der ICC liegt auf der genetischen Definition von Krankheitsentitäten (Arber et al., 2022). Die WHO-Klassifikation 2022 als Überarbeitung der WHO-Klassifikation 2016 basiert ebenfalls auf wissenschaftlichen Fortschritten und verfolgt weiterhin das Ziel der Integration klinischer, morphologischer, immunphänotypischer, molekularer, zytogenetischer und pathologischer Krankheitsmerkmale zur Definition der verschiedenen AML-Untergruppen. Im Vergleich zu den vorherigen WHO-Klassifikationen konnte die Anzahl der molekular definierten AML-Untergruppen erweitert werden (Khoury et al., 2022).

## 1.7 Diagnostik

### 1.7.1 Morphologie und Zytochemie

Besteht der klinische Verdacht auf eine akute myeloische Leukämie, werden für die Diagnosesicherung Proben aus dem Knochenmark und dem peripheren Blut benötigt, die vor Durchführung einer Therapie entnommen werden müssen. Bei Verdacht auf eine extramedulläre Manifestation sind zusätzlich entsprechende Gewebeproben erforderlich (Brunner et al., 2001). Aus dem peripheren Blut werden zunächst ein Blutbild und ein Differenzialblutbild erstellt. Außerdem werden von dem Knochenmarkspirat und dem peripheren Blut Ausstriche angefertigt. Die morphologische Beurteilung dieser Ausstriche erfolgt mithilfe eines Mikroskops, nachdem die Proben z.B. mittels Pappenheim-Färbung eingefärbt wurden (Döhner et al., 2010). Der morphologische Nachweis von Auerstäbchen ist spezifisch für die myeloische Zelllinie (Brunner et al., 2001). In die Beurteilung des Blastenanteils werden Myeloblasten

und Blastenäquivalente einbezogen. Die abnormen Promyelozyten bei APL, Monoblasten und Promonozyten bei AML mit monozytärer oder myelomonozytärer Differenzierung sowie Megakaryoblasten bei akuter Megakaryoblastenleukämie werden als Blastenäquivalente betrachtet (Brunning et al., 2001 und Döhner et al., 2017). Um den prozentualen Blastenanteil adäquat bestimmen zu können, soll der Ausstrich des peripheren Blutes mindestens 200 kernhaltige Zellen enthalten. Der Knochenmarkausstrich soll einen Mindestumfang von 500 kernhaltigen Knochenmarkzellen haben (Vardiman et al., 2009 und Döhner et al., 2022). Kann bei der Knochenmarkpunktion kein Aspirat gewonnen werden (Punctio sicca), was beispielsweise bei ausgeprägter Knochenmarkfibrose der Fall sein kann, ist eine Knochenmarkbiopsie Grundlage für die AML-Diagnostik. Das Biopsat wird histomorphologisch beurteilt (Döhner et al., 2022). Mittels zytochemischer Untersuchungen kann die Linienzugehörigkeit der Blastenpopulation genauer bestimmt werden. Der Nachweis einer Myeloperoxidase (MPO) bei mindestens 3% der Blasten kennzeichnet eine myeloische Differenzierung der Blastenpopulation. Eine fehlende MPO-Aktivität schließt jedoch eine myeloische Differenzierung nicht aus, da bei frühen Myeloblasten und Monoblasten die MPO-Aktivität fehlen kann (Döhner et al., 2010). Der Nachweis einer Sudan Black B (SBB) Reaktivität ist vergleichbar mit der MPO-Aktivität, jedoch weniger spezifisch für die myeloische Zelllinie. Mittels Nicht-spezifischer Esterase (NSE) lassen sich v.a. Monoblasten nachweisen (Brunning et al., 2001).

### **1.7.2 Immunphänotypisierung**

Eine Immunphänotypisierung mittels Multiparameter-Durchflusszytometrie (MFC) aus dem Knochenmark und / oder dem peripheren Blut ermöglicht durch die Identifizierung von Oberflächenantigenen und intrazellulären Antigenen der Blasten eine Bestimmung der Zelllinienbeteiligung und des Zellausreifungsgrades und somit eine genaue Diagnosestellung. Beispielsweise exprimieren hämatopoetische Vorläuferzellen im Vergleich zu verschiedenen reiferen Zellarten ein anderes Antigenprofil (Döhner et al., 2010 und Döhner et al., 2022). Die durchflusszytometrische Bestimmung des Blastenanteils im Knochenmark und im peripheren Blut kann zusätzlich zur morphologischen Evaluation erfolgen, sollte diese aber nicht ersetzen (Döhner et al., 2010).

Eine Immunphänotypisierung ist erforderlich, um folgende Diagnosen stellen zu können: AML mit minimaler Differenzierung, akute megakaryoblastische Leukämie, akute undifferenzierte Leukämie und akute Leukämie mit gemischtem Phänotyp (Döhner et al., 2010). Die Detektion eines Immunphänotypen bei Erstdiagnose, auch als Leukämie-assoziiertes Immunphänotyp (LAIP) bezeichnet, ermöglicht im weiteren Krankheitsverlauf ein Monitoring der Minimal Residual Disease (MRD) (Döhner et al., 2022). Falls im Knochenmarkaspirat keine Blasten nachweisbar sind, kann der myeloische Phänotyp aus einer Knochenmarkbiopsie mittels Immunhistochemie festgestellt werden (Döhner et al., 2022).

### **1.7.3 Zytogenetik**

Zur vollständigen Diagnostik bei Verdacht auf eine akute myeloische Leukämie, zur Festlegung des therapeutischen Vorgehens, zur Einschätzung der Prognose und zur Klassifikation der AML nach den WHO-Kriterien ist eine konventionelle zytogenetische Analyse obligatorisch. Damit ein unveränderter Karyotyp diagnostiziert werden kann, müssen mindestens 20 Knochenmarkszellen in der Metaphase analysiert worden sein. Zur Beschreibung eines veränderten Karyotypen wird dieser Untersuchungsumfang empfohlen. Der Karyotyp kann auch aus zirkulierenden Blasten im peripheren Blut bestimmt werden (Döhner et al., 2022). Falls keine analysierbaren Metaphasen vorhanden sind, kann eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zur Detektion von Veränderungen, wie z.B. RUNX1-RUNX1T1- und CBFβ-MYH11-Genfusionen oder MDS-verwandter chromosomaler Veränderungen, herangezogen werden (Döhner et al., 2022). Etwa 55% der AML-Patienten weisen bei Erstdiagnose chromosomale Veränderungen auf (Döhner et al., 2010).

### **1.7.4 Molekulargenetik**

Neben einer zytogenetischen Analyse wird im Rahmen der AML-Diagnostik auch die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung empfohlen. Hierbei rät das European LeukemiaNet (ELN) zur Durchführung eines Screenings auf alle genetischen Veränderungen, die verschiedene Krankheits- und Risikokategorien definieren und relevant sind für zielgerichtete Therapiemodalitäten, sodass eine adäquate Therapieentscheidung getroffen werden kann. Ein Screening auf das Vorliegen von somatischen Mutationen soll dazu folgende Gene umfassen: FLT3-ITD, FLT3-TKD, IDH1, IDH2, NPM1, CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2. Anstelle eines Screenings auf einzelne Genmutationen werden zunehmend Genpanels in der Diagnostik angewendet (Döhner et al., 2022). Außerdem kann ein Screening auf verschiedene Genumlagerungen, wie z.B. PML-RARA, CBFβ-MYH11 oder RUNX1-RUNX1T1, durchgeführt werden. In folgenden Fällen ist ein solches Screening sinnvoll: Notwendigkeit einer raschen Befundmitteilung zur Evaluation verfügbarer Therapieoptionen, schlechte Qualität der chromosomalen Morphologie, fehlende Nachweisbarkeit einer erwarteten zytogenetischen Veränderung bei typischer Zytomorphologie (Sanz et al., 2019 und Döhner et al., 2022). Folgende weitere Gene können bei AML-Erstdiagnose auf Mutationen untersucht werden u.a.: BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, TET2 und WT1. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden nicht benötigt, um die Diagnose AML zu bestätigen oder um aktuelle therapeutische Targets zu identifizieren, jedoch können nachgewiesene Veränderungen dieser Gene für das Krankheitsmonitoring mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) verwendet werden. Besteht der Verdacht auf eine AML mit Keimbahnprädisposition, sollte ein spezielles Genpanel verwendet werden, das die bekannten prädisponierenden Gene enthält, u.a. DDX41, CEBPA, TP53, RUNX1, ANKRD26, ETV6, NF1 (Döhner et al., 2022).

## 1.8 Therapie

Im Rahmen der initialen Beurteilung des Patienten bei AML-Erstdiagnose wird eruiert, ob dieser für eine intensive Induktionstherapie geeignet ist oder nicht. Das Alter des Patienten ist nicht das einzige und auch nicht das wichtigste Merkmal, das bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden soll. Relevant sind v.a. vorliegende Komorbiditäten, der Allgemeinzustand des Patienten sowie zytogenetische und molekulargenetische Merkmale bzw. Risikofaktoren (Döhner et al., 2017 und Perl et al., 2021). Um mögliche therapeutisch nutzbare Targets identifizieren zu können und um diese in die Therapieentscheidung einbeziehen zu können, sollen die Ergebnisse aus genetischen Untersuchungen möglichst innerhalb von drei bis fünf Tagen vorliegen (Döhner et al., 2022).

Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind, erhalten initial eine Induktionstherapie mit dem Ziel eine komplette Remission (CR) zu erreichen. Die Gabe von Anthracyclinen über drei Tage in Kombination mit einer kontinuierlichen Gabe von Cytarabin über 7 Tage („3+7-Regime“) gilt als Standardinduktionstherapie. Hiermit kann bei 60 bis 80% der jüngeren Erwachsenen und bei 40 bis 60% der älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) eine komplette Remission erreicht werden. Eine Alternative zu dieser Standardtherapie ist eine intensive Chemotherapie nach dem FLAG-IDA-Schema mit Fludarabin, hochdosiertem Cytarabin, G-CSF und Idarubicin oder die Behandlung mit einem Mitoxantron-basierten Cytarabin-Regime (Döhner et al., 2017, Kantarjian et al., 2021 und Döhner et al., 2022). Die Hinzunahme des Kinaseinhibitors Midostaurin in die Erstlinientherapie wird bei allen AML-Patienten mit einer FLT3-Mutation empfohlen (Döhner et al., 2022). Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) ist ein humanisierter Anti-CD33 IgG4-Antikörper, der mit potenten bakteriellen Zytotoxinen verbunden ist. Bei Vorliegen einer CBF-AML soll GO zusätzlich zur Standardchemotherapie gegeben werden. CPX-351 ist ein liposomales Kombinationspräparat, das aus Cytarabin und Daunorubicin in einem fixen Verhältnis von 5:1 besteht. Diese Substanz wird v.a. in der intensiven Therapie der sekundären AML angewendet (Kantarjian et al., 2021 und Döhner et al., 2022). Nach Erreichen einer CR erhalten die Patienten eine Konsolidierungstherapie mit dem Ziel, das Auftreten eines Rezidivs zu vermeiden. Diese Therapie besteht, je nach Zentrum, aus hoch- oder intermediärdosiertem Cytarabin. Von der Konsolidierungstherapie werden bis zu vier Zyklen verabreicht. Wurde im Rahmen der Induktionstherapie ein FLT3-Inhibitor, GO oder CPX-351 verabreicht, sollen diese Substanzen auch bei der Konsolidierung gegeben werden (Kantarjian et al., 2021 und Döhner et al., 2022).

Eine weitere Möglichkeit einer intensiven Postremissionsbehandlung ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT). Es besteht die Indikation zur Durchführung einer allogenen HSCT als Postremissionstherapie, wenn das geschätzte Rezidivrisiko ohne die Durchführung dieser Maßnahme größer ist als 35 bis 40%. Bei Patienten mit einer favorable-risk AML (Risikoklassifikation siehe Kapitel 1.9.3) wird eine allogene HSCT in erster Remission nicht empfohlen. Eine Ausnahme besteht bei einer inadäquaten Clearance der Minimal

residual disease (MRD). Für Patienten, die eine adverse-risk AML haben, und für die Mehrheit der Patienten mit einer intermediate-risk AML wird eine allogene HSCT als Postremissions-therapie empfohlen. Vor allem bei Vorliegen einer adverse-risk AML sollte eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden, sobald eine komplette Remission erreicht werden konnte. Bei einer persistierenden MRD oder bei einem frühzeitigen Wiederauftreten der MRD kann eine allogene HSCT erfolgen, bevor sich ein hämatologisches Rezidiv entwickelt. Liegt eine primär refraktäre Erkrankung vor oder besteht ein Rezidiv nach initialer intensiver Chemotherapie, ist die allogene HSCT eine weitere Behandlungsoption mit kurativer Intention (Kantarjian et al., 2021 und Döhner et al., 2022). Neben intensiven myeloablativen Konditionierungsregimen gibt es auch nicht-myeloablativ Konditionierungsregime und Regime mit reduzierter Intensität, sodass an erfahrenen Zentren auch bei Patienten bis zu einem Alter von 80 Jahren eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Komorbiditäten und individuelle Wünsche des Patienten müssen dabei berücksichtigt werden. Jungen und gesunden Patienten wird i.d.R. ein intensives myeloablatives Konditionierungsregime empfohlen (Döhner et al., 2022). Die allogene HSCT als Postremissionsbehandlung ist mit der geringsten Rezidivrate assoziiert. Dieser Vorteil entsteht sowohl durch die hochdosierten Konditionierungsregime als auch durch den starken Graft-versus-Leukemia-Effekt (Döhner et al., 2010).

Für Patienten, die als ungeeignet für eine intensive Therapie eingeschätzt werden, gibt es verschiedene Behandlungsalternativen: Die Kombination der hypomethylierenden Substanz (HMA) Vidaza mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax gilt aktuell als Standardtherapie für Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Als Alternative zu Vidaza können Decitabine verabreicht werden, die ebenfalls zu den HMA gehören. Patienten, die die hypomethylierenden Substanzen nicht vertragen, können alternativ eine Kombinationstherapie aus Low-Dose Cytarabin und Venetoclax erhalten. Auch zielgerichtete Therapien können bei Vorliegen passender Targets angeboten werden (v.a. FLT3-Inhibitoren, IDH1- / IDH2-Inhibitoren und monoklonale Antikörper). Treten unter der Behandlung keine Therapie-limitierenden Nebenwirkungen oder Komplikationen auf, kann eine nicht-intensive Therapie grundsätzlich bis zum Krankheitsprogress fortgeführt werden (Döhner et al., 2017, Perl, 2021, Kantarjian et al., 2021, Goel et al., 2021, Döhner et al., 2022). Falls ein AML-Patient keine intensive und nicht-intensive Therapieform tolerieren kann oder möchte, wird mittels Best supportive care (BSC) das Ziel verfolgt, die Lebensqualität zu optimieren und das Auftreten von Komplikationen zu vermeiden. Beispielsweise kann mittels Hydroxyurea eine Zytoreduktion erreicht werden und Transfusionen können Zytopenie-bedingten Komplikationen entgegenwirken (Döhner et al., 2022).

Für AML-Patienten mit einem Rezidiv oder einer refraktären Erkrankung gibt es verschiedene intensive Salvage-Therapieregime, wie z.B. FLAG-IDA. Eine molekulare Reevaluation kann die Detektion von neu aufgetretenen Targets für eine zielgerichtete Salvage-Therapie

ermöglichen, beispielsweise kann der Kinaseinhibitor Gilteritinib bei Vorliegen einer FLT3-Mutation oder der IDH1-Inhibitor Ivosidenib bei Vorliegen einer IDH1-Mutation verabreicht werden. Nach initialer Zytoreduktion mittels Salvage-Therapie wird die Durchführung einer allogenen HSCT empfohlen. Alternativ kann eine nicht-intensive Therapie zur Krankheitskontrolle verabreicht werden, wie z.B. hypomethylierende Substanzen mit oder ohne Venetoclax (Döhner et al., 2022). Ein Sonderfall ist die Behandlung der akuten Promyelozytenleukämie. Sobald der Verdacht auf eine APL besteht, soll zur Vermeidung von Blutungskomplikationen mit der Verabreichung von All-trans-Retinsäure (ATRA) begonnen werden, sodass die Blockade der Ausdifferenzierung der promyelozytären Blasten aufgehoben wird. Für Non-high-risk Patienten (initiale Leukozytenzahl max. 10.000/ $\mu$ l) besteht die Standardbehandlung nach Diagnosebestätigung aus einer Kombinationstherapie mit ATRA und Arsentrioxid (ATO). High-risk Patienten (initiale Leukozytenzahl > 10.000/ $\mu$ l) werden mit einer Kombinationstherapie behandelt, die aus ATRA, ATO und zytoreduktiver Chemotherapie besteht oder aus ATRA und Anthracyclin-basierter Chemotherapie (Sanz et al., 2019).

## **1.9 Prognose**

### **1.9.1 Krankheitsbezogene Prognosefaktoren**

#### **1.9.1.1 ELN-Klassifikation**

Die akute myeloische Leukämie ist eine heterogene Erkrankung, bei der verschiedene patienten- und krankheitsbezogene Faktoren prognostisch relevant sind. Starke krankheitsbezogene Prognosefaktoren, die die Therapieentscheidung und die Prognose der AML-Patienten maßgeblich beeinflussen, sind zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen in den leukämischen Blasten. Mit dem Ziel der Entwicklung einer standardisierten Kategorisierung genetischer Veränderungen, insbesondere im Hinblick auf Korrelationen dieser Veränderungen mit klinischen Merkmalen und dem Outcome der Patienten, wurde von dem European LeukemiaNet (ELN) im Jahr 2010 eine AML-Risikoklassifikation veröffentlicht (Döhner et al., 2010). Die initial herausgegebene Klassifikation wurde im Jahr 2017 aktualisiert (Döhner et al., 2017). Wie in Tabelle 1.9-1 dargestellt, werden die drei ELN-Risikokategorien favorable (günstig), intermediate (intermediär) und adverse (ungünstig) unterschieden. Unterschiedliche im Rahmen einer AML auftretende zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen werden hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung kategorisiert. Bei der Anwendung der ELN-Klassifikation ist zu berücksichtigen, dass die Bedeutung einer genetischen Veränderung als Prognosefaktor immer von der Therapie abhängig ist, die dem Patienten verabreicht wird (Döhner et al., 2010) und sich künftig mit der Entwicklung neuer Therapieformen verändern kann (Döhner et al., 2017).

**Tabelle 1.9-1: ELN-Risikoklassifikation nach Genetik 2017 (Döhner et al., 2017)**

ELN-Risiko-kategorie	Genetische Veränderungen
Favorable (günstig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>- inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11</li> <li>- Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITD low (&lt; 0,5)</li> <li>- Biallelisch mutiertes CEBPA</li> </ul>
Intermediate (intermediär)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutiertes NPM1 und FLT3-ITD high (≥ 0,5)</li> <li>- Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD oder mit FLT3-ITD low (ohne genetische Veränderungen mit ungünstigem Risiko)</li> <li>- t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</li> <li>- zytogenetische Veränderungen, die nicht als günstig oder ungünstig klassifiziert werden</li> </ul>
Adverse (ungünstig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</li> <li>- t(v;11q23.3); KMT2A-Genumlagerung</li> <li>- t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>- inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA1, MECOM (EVI1)</li> <li>- -5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>- komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen, ohne Berücksichtigung des Vorliegens einer der durch die WHO bezeichneten rekurrenten Translokationen oder Inversionen: t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;q23.3), t(6;9), inv(3) oder t(3;3) und AML mit BCR-ABL1)</li> <li>- monosomaler Karyotyp (Vorliegen einer Monosomie (außer Verlust von X oder Y) in Assoziation mit mindestens einer zusätzlichen Monosomie oder einer strukturellen chromosomalen Veränderung (außer CBF-AML))</li> <li>- Wildtyp-NPM1 mit FLT3-ITD hoch</li> <li>- Mutiertes RUNX1 (wird nicht als prognostisch ungünstig klassifiziert, wenn gleichzeitig prognostisch günstige AML-Subtypen vorliegen)</li> <li>- Mutiertes ASXL1 (wird nicht als prognostisch ungünstig klassifiziert, wenn gleichzeitig prognostisch günstige AML-Subtypen vorliegen)</li> <li>- Mutiertes TP53 (assoziiert mit komplexem und monosomalem Karyotyp)</li> </ul>

Im Folgenden werden verschiedene zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen der ELN-Klassifikation dargestellt:

*t(8;21)(q22;q22.1)*, Fusionsgen *RUNX1-RUNX1T1* - Diese Translokation, bei der das Fusionsgen *RUNX1-RUNX1T1* entsteht, tritt bei etwa 8 bis 13% der AML-Patienten auf, jedoch mit einer abnehmenden Häufigkeit mit zunehmendem Alter bei AML-Erstdiagnose. Durch die Genfusion kommt es zur Störung der Funktion des Core-Binding-Factors. Dies ist ein Transkriptionsfaktor, der die Hämatopoese reguliert (Bullinger et al., 2017 und Arber, 2018).

*inv(16)(p13.1q22)* und *t(16;16)(p13.1;q22)*, Fusionsgen *CBFB-MYH11* - Diese zytogenetischen Veränderungen, bei denen das Fusionsgen *CBFB-MYH11* entsteht, treten bei etwa 5 bis 10% der AML-Patienten auf. Auch hier nimmt die Häufigkeit mit zunehmendem Alter bei AML-Erstdiagnose ab. Wie bei der *t(8;21)* kommt es durch die Genfusion zur Störung des Core-Binding-Factors, weshalb diese AML-Unterformen auch als Core-Binding-Factor-AML (CBF-AML) bezeichnet werden. Eine CBF-AML zeigt häufig das zusätzliche Vorliegen von somatischen Mutationen, v.a. in den Genen *KIT* und *NRAS*. Patienten mit einer CBF-AML haben nach einer geeigneten Therapie grundsätzlich eine gute Prognose. Das Vorliegen einer *KIT*-Mutation ist im Rahmen einer CBF-AML prognostisch ungünstig im Sinne einer erhöhten Rezidivrate und eines geringeren Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten mit einer CBF-

AML, die keine KIT-Mutation aufweisen. Keine prognostische Relevanz hat hingegen das Vorkommen zusätzlicher zytogenetischer Veränderungen bei einer CBF-AML. Daher rechtfertigt der Nachweis einer t(8;21), einer inv(16) oder einer t(16;16) die Einteilung in die ELN-Risikogruppe „favorable“ auch bei Vorliegen weiterer chromosomaler Veränderungen. Patienten mit einer CBF-AML haben i.d.R. keine FLT3-ITD-, NPM1- oder CEBPA-Mutation (Bullinger et al., 2017, Döhner et al., 2017, Arber, 2018, Kantarjian et al., 2021 und Pollyea et al., 2021).

*t(9;11)(p21.3;q23.3), Fusionsgen MLLT3-KMT2A* - Diese zytogenetische Veränderung, bei der das Fusionsgen MLLT3-KMT2A entsteht, tritt bei etwa 4 bis 5% der AML-Patienten auf, wobei die Häufigkeit mit zunehmendem Alter bei AML-Erstdiagnose sinkt. KMT2A dient der Regulation der Transkription. Im Rahmen dieser AML treten häufig somatische Mutationen in folgenden Genen auf: NRAS, FLT3-ITD und FLT3-TKD. Die t(9;11) ist mit einer intermediären Prognose assoziiert (ELN-Risikogruppe „intermediate“, siehe Tabelle 1.9-1). Akute myeloische Leukämien, die andere 11q23.3-Translokationen als t(9;11) und t(11;19) aufweisen, sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden (ELN-Risikogruppe „adverse“, siehe Tabelle 1.9-1). Bei der Einteilung in die ELN-Klassifikation wird das Vorliegen der t(9;11)(p21.3;q23.3) vorrangig gegenüber evtl. gleichzeitig vorkommenden adverse-risk Aberrationen gewichtet (Döhner et al., 2017, Bullinger et al., 2017 und Arber, 2018).

*t(6;9)(p22.3;q34.1), Fusionsgen DEK-NUP214* - Diese Translokation, durch die das Fusionsgen DEK-NUP214 entsteht, tritt bei etwa 2% der AML-Patienten auf und ist prognostisch ungünstig (ELN-Risikogruppe „adverse“, siehe Tabelle 1.9-1). Das entstehende Nukleoporin-involvierende Fusionsprotein fungiert vor allem als aberranter Transkriptionsfaktor und verändert den Transport von Stoffen in den Zellkern. In etwa 70% dieser Fälle liegt gleichzeitig eine FLT3-ITD vor (Bullinger et al., 2017 und Arber, 2018).

*inv(3)(q21.3;q26.2) und t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)* - Diese genetischen Veränderungen, durch die kein Fusionsgen entsteht, kommen bei etwa 1% der AML-Patienten vor. Vor allem durch die Neupositionierung eines distalen GATA2-Enhancers wird die Expression von MECOM aktiviert. In den meisten Fällen liegt mindestens eine somatische Mutation vor. Betroffen ist meist eines oder mehrere der folgenden Gene: NRAS, PTPN11, KRAS, NF1, CBL, KIT, GATA2, RUNX1 und / oder SF3B1. Das Vorkommen einer inv(3) oder t(3;3) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (ELN-Risikogruppe „adverse“, siehe Tabelle 1.9-1). Häufig liegen weitere prognostisch ungünstige zytogenetische Veränderungen vor, wie z.B. ein komplex aberranter Karyotyp, was die ohnehin ungünstige Prognose weiter verschlechtert (Döhner et al., 2017 und Arber, 2018).

*Komplex aberranter Karyotyp* (Definition siehe Tabelle 1.9-1) - Das Auftreten eines komplex aberranten Karyotypen ist assoziiert mit einem höheren Alter bei AML-Erstdiagnose, einer vorausgegangenen myeloischen Erkrankung, einer vorausgegangenen zytotoxischen Therapie und einer schlechten Prognose (ELN-Risikogruppe „adverse“, siehe Tabelle 1.9-1) (Döhner et al., 2017 und Bullinger et al., 2017).

*NPM1-Mutation* - Eine Mutation im Nucleophosmin-Gen 1 (NPM1-Gen) betrifft ca. 30 bis 35% der AML-Patienten. Besonders häufig tritt eine NPM1-Mutation bei einer zytogenetisch unauffälligen AML auf. Etwa 85% der AML-Patienten mit unverändertem Karyotyp weisen diese somatische Mutation auf. Bei Vorliegen rekurrenter zytogenetischer Veränderungen (s.o.) kommt hingegen eher selten eine NPM1-Mutation vor (Arber, 2018). Mutationen des NPM1-Gens treten im Exon 12 auf und beeinflussen den C-terminalen Bereich des Proteins. Das NPM1-Gen kodiert für ein Shuttle-Protein innerhalb des Nukleolus und ist unter anderem zusätzlich an der Regulation des p53-Tumorsuppressor-Signalweges beteiligt. Die NPM1-Mutation ist eine AML-spezifische Mutation, die als Driver-Mutation erst spät im Rahmen der AML-Pathogenese auftritt. Das Vorliegen einer NPM1-Mutation ist grundsätzlich als prognostisch günstig zu bewerten. Durch das Vorliegen weiterer somatischer Mutationen, die v.a. die Gene FLT3, DNMT3A, NRAS, TET2, IDH1 und IDH2 betreffen, kann die Prognose beeinflusst werden (Döhner et al., 2010, O'Donnell et al., 2012, Papaemmanuil et al., 2016, Bullinger et al., 2017 und Kantarjian et al., 2021).

*FLT3-Mutation* - Eine Mutation der Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3) tritt bei ca. 30 bis 35% der AML-Patienten auf. FLT3 ist eine Rezeptortyrosinkinase, die auf hämatopoetischen Stammzellen stark exprimiert wird. Durch die Aktivierung eines FLT3-gesteuerten Signalweges kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation von hämatopoetischen Stammzellen, zu einer Beeinträchtigung der Ausreifung von myeloischen Zellen und zur Entstehung antiapoptischer Effekte. Die konstitutive Aktivierung der Rezeptortyrosinkinase kann durch eine interne Tandemduplikation (ITD) oder durch eine Punktmutation in der zweiten Tyrosinkinase-Domäne (TKD) erfolgen. Eine interne Tandemduplikation von FLT3 kommt bei AML-Patienten häufiger vor als eine Punktmutation der Tyrosinkinasedomäne und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. FLT3-Mutationen treten häufig im Rahmen einer APL mit PML-RARA und bei einer AML mit t(6;9) auf sowie in Kombination mit einer NPM1-Mutation bei unverändertem Karyotyp. Etwa 40% der Patienten mit einer NPM1-Mutation haben gleichzeitig eine FLT3-ITD. Das grundsätzlich günstige Outcome, das mit einer NPM1-Mutation assoziiert ist, wird in diesen Fällen maßgeblich von der allelischen Ratio von FLT3-ITD beeinflusst. Die unterschiedlichen prognostischen Auswirkungen werden in der ELN-Klassifikation abgebildet (siehe Tabelle 1.9-1) (Emadi und Baer, 2013, Döhner et al., 2017, Arber, 2018 und Goel et al., 2021).

*CEBPA-Mutation* - Eine Mutation im CCAAT/enhancer-binding protein alpha (CEBPA) tritt bei ca. 10% der AML-Patienten auf. Etwa 15% der AML-Patienten mit einem unverändertem Karyotyp haben eine CEBPA-Mutation. CEBPA kodiert für einen Zelllinien-spezifischen Leucine-Zipper-Transkriptionsfaktor, der essenziell ist für eine adäquate Differenzierung von myeloischen Vorläuferzellen zu reifen Granulozyten. Mutationen können sowohl in der N- als auch in der C-terminalen Domäne des Proteins auftreten und mono- oder biallelisch sein. Die Basic-Leucine-Zipper Domäne (bZIP Domäne) von CEBPA befindet sich im Bereich der C-terminalen Domäne des Proteins und ist entscheidend für die Funktion des

Transkriptionsfaktors. Mono- und biallelische In-frame-Mutationen in der bZIP Domäne von CEBPA sind prognostisch relevant. Hierbei handelt es sich jedoch um eine neue Erkenntnis, die in der ELN-Klassifikation 2017 noch nicht berücksichtigt wurde. In der ELN-Klassifikation 2017 gilt eine biallelisch mutierte CEBPA-Mutation als prognostisch günstig (siehe Tabelle 1.9-1) (Döhner et al., 2017, Avellino und Delwel, 2017, Arber, 2018 und Wakita et al., 2022). Bei einer AML mit NPM1-Mutation und biallelischer CEBPA-Mutation verändern gleichzeitig vorliegende zytogenetische Aberrationen nicht den prognostischen Effekt dieser somatischen Mutationen, weshalb die ELN-Kategorisierung dieser Fälle unabhängig vom Karyotyp erfolgt (Döhner et al., 2017).

*ASXL1-Mutation* - Eine Mutation im Additional sex comb-like 1-Gen (ASXL1) kommt bei ca. 20% der AML-Patienten vor und betrifft v.a. Patienten mit höherem Alter ( $\geq 60$  Jahre) bei AML-Erstdiagnose. Eine ASXL1-Mutation ist assoziiert mit einer klonalen Hämatopoese und mit einer sekundären AML aus einem MDS. ASXL1 ist ein Chromatin-modifizierendes Gen und gehört somit zu den epigenetischen Modifikatoren. Eine Mutation im ASXL1-Gen bewirkt v.a. eine Dysregulation der Transkription, was mit hämatopoetischen Veränderungen und einer verstärkten Selbsterneuerung verbunden ist. Die Entstehung einer Mutation im ASXL1-Gen ist ein frühes Ereignis im Rahmen der AML-Pathogenese. Eine ASXL1-Mutation ist im Rahmen einer AML mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (ELN-Risikogruppe „adverse“) (Bullinger et al., 2017 und Goel et al., 2021).

*RUNX1-Mutation* - Der Runt-related transcription factor 1 (RUNX1) ist ein Transkriptionsfaktor, der als Regulator der myeloischen Differenzierung fungiert. Eine RUNX1-Mutation, die bei ca. 15% der AML-Patienten vorliegt, bewirkt über eine dysregulierte Transkription eine gestörte hämatopoetische Zelldifferenzierung und treibt damit die leukämische Transformation voran. Eine RUNX1-Mutation betrifft v.a. Patienten mit höherem Alter ( $\geq 60$  Jahre) bei AML-Erstdiagnose und ist mit einer sekundären AML aus MDS assoziiert. Wie die ASXL1-Mutation ist auch die RUNX1-Mutation mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und wird daher in die ELN-Risikogruppe „adverse“ eingeteilt (Bullinger et al., 2017, Arber, 2018 und Goel et al., 2021).

*TP53-Mutation* - Eine Mutation im Tumor protein 53 (TP53) betrifft vor allem Patienten mit einer sekundären AML, aber auch etwa 10% der Patienten mit einer de-novo AML. Die Häufigkeit einer TP53-Mutation steigt mit zunehmendem Alter bei AML-Erstdiagnose. TP53 ist ein auf Chromosom 17p13.1 lokalisiertes Tumorsuppressorgen, das Apoptose, Seneszenz, Zellzyklusarrest und DNA-Reparatur kontrolliert. Das Vorkommen einer TP53-Mutation ist fast immer mit einem komplex aberranten Karyotyp assoziiert und ist prognostisch sehr ungünstig (ELN-Risikogruppe „adverse“). (Bullinger et al., 2017, Arber, 2018, Goel et al., 2021 und Kantarjian et al., 2021)

Liegen im Rahmen einer akuten myeloischen Leukämie weder prognostisch günstige noch prognostisch ungünstige zytogenetische Aberrationen oder somatische Mutationen vor, wird

die Erkrankung in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt (Döhner et al., 2017). Basierend auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen wurde im Jahr 2022 eine Aktualisierung der ELN-Risikokategorien veröffentlicht (Döhner et al., 2022).

#### **1.9.1.2 Measurable residual disease (MRD)**

Die Measurable residual disease (MRD) ist ein krankheitsbezogener Prognosefaktor, der nach der AML-Diagnose im Krankheitsverlauf unabhängige prognostische Informationen liefert, die in die Risikostratifizierung und die Therapieüberwachung und -steuerung einbezogen werden können (Schuurhuis et al., 2018 und Heuser et al., 2021). Zur Detektion von MRD-Markern und für das MRD-Monitoring im Verlauf können zwei verschiedene Ansätze verwendet werden: Die Multiparameter-Flowzytometrie (MFC) zur Identifikation Leukämie-assoziiertes aberanter Immunphänotypen und molekulare Techniken zur Detektion AML-assoziiertes genetischer Veränderungen. Zu den molekularen MRD-Techniken gehören die quantitative Real-Time PCR (qRT-PCR) sowie die digitale PCR (dPCR) und auf Next-Generation-Sequencing (NGS) basierende Technologien (Döhner et al., 2017 und Döhner et al., 2022). Die MFC und die qPCR sind aktuell die Methoden, die für das MRD-Monitoring am intensivsten untersucht worden sind, bei NGS-basierten Technologien fehlt es hingegen noch an Standardisierung für die Anwendung als eigenständige Technik zur MRD-Bewertung (Döhner et al., 2022). Für das MRD-Monitoring kann sowohl peripheres Blut als auch Knochenmark verwendet werden, wobei die Sensitivität im Knochenmark höher ist als im peripheren Blut (Döhner et al., 2022). Im Vergleich zur rein morphologischen Beurteilung des Blastenanteils ist die Quantifizierung der Measurable residual disease deutlich sensitiver hinsichtlich der Beurteilung des Remissionsstatus und der Identifikation eines möglichen Rezidivs. Die MRD ermöglicht eine wesentlich differenziertere Risikostratifizierung und Vorhersage der Prognose und wird daher als Instrument zur Therapiesteuerung verwendet (Schuurhuis et al., 2018).

Für das Monitoring der molekularen MRD ist die qPCR aufgrund ihrer hohen Sensitivität aktuell der Goldstandard, die Anwendbarkeit ist jedoch auf etwa 40 bis 60% der AML-Patienten begrenzt, die hiermit nachverfolgbare genetische Anomalien aufweisen. Die Nachweisgrenze soll mindestens bei  $10^{-3}$  liegen. Folgende AML-assoziierte genetische Veränderungen eignen sich für ein Monitoring mittels qPCR: NPM1, CBFβ-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, PML-RARA, KMT2A-MLL2, DEK-NUP214, BCR-ABL1 und WT1 (Schuurhuis et al., 2018, Heuser et al., 2021 und Döhner et al., 2022). Außerdem werden bei AML-Erstdiagnose Proben aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut über NGS-basierte Genpanels auf somatische Mutationen untersucht. Alle hiermit detektierten Mutationen sind potenzielle MRD-Marker. Mit präleukämischen Klonen einer klonalen Hämatopoese assoziierte somatische Mutationen, wie z.B. DNMT3A und TET2, persistieren häufig nach Erreichen einer morphologischen Remission auf signifikanten Leveln. Da diese molekularen Veränderungen keine zuverlässigen MRD-Marker für den AML-Klon sind, sollen diese bei der MRD-Bewertung nicht berücksichtigt werden

(Schoorhuis et al., 2018 und Döhner et al., 2022). Sind Mutationen in Genen von Signalwegen, wie z.B. FLT3-ITD, FLT3-TKD, KIT und KRAS, im Rahmen des MRD-Monitorings weiter nachweisbar, liegt wahrscheinlich eine residuale AML vor, häufig sind diese Veränderungen jedoch subklonal und haben einen geringen negativen prädiktiven Wert, sodass eine prognostische Beurteilung dieser MRD-Marker vorzugsweise in Kombination mit anderen MRD-Markern erfolgen sollte (Heuser et al., 2021).

Bei der Interpretation der MRD-Befunde sind einige Aspekte zu berücksichtigen: Ein MRD-Testergebnis wird als negativ bezeichnet, wenn der MRD-Marker in der getesteten Probe unterhalb der prognostisch relevanten Nachweisgrenze liegt. Dies kann nicht unbedingt mit einer vollständigen Eradikation der Erkrankung gleichgesetzt werden. Vor allem bei einer CBF-AML und bei einer NPM1-mutiertem AML können sich nach Erreichen einer morphologischen Remission die MRD-Marker auf persistierend niedrigen Leveln zeigen, ohne dass dies ein Hinweis auf ein Rezidiv ist (Heuser et al., 2021).

Relevante MRD-Marker werden im Rahmen der initialen Diagnostik bei AML-Erstdiagnose identifiziert. Die MRD kann danach zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelt werden. Während der aktiven Behandlungsphase der AML wird i.d.R. nach zwei Zyklen Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie und nach Abschluss der Chemotherapiebehandlung ein MRD-Monitoring im Knochenmark und im peripheren Blut empfohlen. Bei Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, soll die MRD nach der letzten konventionellen Chemotherapie, jedoch nicht früher als vier Wochen vor Beginn der Konditionierung, bestimmt werden. Nach Beendigung der Therapie wird ein weiteres MRD-Monitoring etwa alle drei Monate für insgesamt 24 Monate empfohlen. Je nach Beurteilung des Rezidivrisikos kann auch über diesen Zeitraum hinaus ein Monitoring durchgeführt werden (Döhner et al., 2017 und Schoorhuis et al., 2018).

Das Erreichen einer MRD-Negativität wurde in den Empfehlungen des European LeukemiaNet aus dem Jahr 2017 als neues Therapieresponse-Kriterium definiert (Döhner et al., 2017). Das fehlende Erreichen einer MRD-Negativität bei morphologisch kompletter Remission, steigende MRD-Werte während oder nach der Behandlung oder ein MRD-Rezidiv nach vorausgegangener MRD-Negativität sind ungünstige prognostische Faktoren und Prädiktoren eines kürzeren Gesamtüberlebens (Schoorhuis et al., 2018, Heuser et al., 2021 und Kantarjian et al., 2021). Das MRD-Monitoring ermöglicht die frühe Identifikation eines Rezidivs bereits auf molekularer Ebene, sodass eine rechtzeitige therapeutische Intervention erwogen werden kann. Eine MRD-Positivität oder ein MRD-Rezidiv am Ende der Behandlung, während einer Erhaltungstherapie oder während der Nachbeobachtungsphase rechtfertigt die Durchführung einer Salvage-Therapie einschließlich einer allogenen Stammzelltransplantation. Eine nachweisbare MRD vor einer allogenen SCT ist ungünstig für die Prognose nach der Transplantation. Empfohlen wird in diesem Fall eine myeloablative Konditionierung und weitere Maßnahmen nach der Transplantation, die das Rezidivrisiko reduzieren können, wie beispielsweise die Infusion

von Donorlymphozyten oder ein frühes Auslaufen der Immunsuppression (Heuser et al., 2021 und Döhner et al., 2022).

### **1.9.1.3 Weitere krankheitsbezogene Prognosefaktoren**

Eine Sonderform der akuten myeloischen Leukämie ist die akute Promyelozytenleukämie (APL) mit einer  $t(15;17)(q24.1;q21.2)$ . Die APL macht etwa 9 bis 12% der AML-Fälle aus, die Häufigkeit sinkt mit zunehmendem Alter bei AML-Erstdiagnose. Diese AML-Form wird nicht in der ELN-Klassifikation berücksichtigt, sondern separiert betrachtet (Döhner et al., 2010). Das bei dieser Translokation entstehende PML-RARA-Onkoprotein wirkt als negativer Inhibitor von Wildtyp-RARA, sodass eine Zellreifungsblockade entsteht. Eine APL mit PML-RARA ist nach Behandlung mit ATRA plus ATO und ggf. Chemotherapie mit einer sehr guten Prognose assoziiert, wobei das Erreichen einer PCR-Negativität für PML-RARA am Ende der Konsolidierungstherapie prognostisch entscheidend ist (Bullinger et al., 2017, Arber, 2018, Heuser et al., 2021 und, Juliusson et al., 2021 Kantarjian et al., 2021).

Neben einigen prognostisch ungünstigen klinischen Parametern wie eine hohe Leukozytenzahl im peripheren Blut und erhöhte LDH-Werte im Serum ist auch eine sekundäre AML mit einer schlechten Prognose verbunden (Döhner et al., 2010). Dies ist v.a. bedingt durch häufig auftretende prognostisch ungünstige zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen. Oft zeigen sich die leukämischen Klone einer s-AML resistent gegenüber zytotoxischen Chemotherapeutika, was mit einer hohen Rezidivrate verbunden ist (Goel et al., 2021). Folgebeeinträchtigungen durch Organschädigungen nach einer vorausgegangenen zytotoxischen Therapie und ggf. eine persistierende maligne Primärerkrankung spielen bei der ungünstigen Prognose der t-AML zusätzlich eine Rolle (Döhner et al., 2022). Hinzu kommt, dass vor allem ältere Patienten von einer sekundären AML betroffen sind (Juliusson et al., 2009 und Goel et al., 2021).

### **1.9.2 Patientenbezogene Prognosefaktoren**

Das Alter des Patienten und dessen Performance Status sind starke patientenbezogene prognostische Faktoren (Juliusson et al., 2009). Das relative 5-Jahres-Überleben sinkt mit zunehmendem Alter. Während AML-Patienten in Deutschland, die bei Erstdiagnose 35 bis 54 Jahre alt sind, ein relatives 5-Jahres-Überleben von knapp 57% zeigen, ist dieser Wert in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre mit 18% bereits deutlich geringer und sinkt bei Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 75 Jahre und älter sind, auf 4,5% (Kim-Wanner und Kraywinkel, 2022). Ältere Patienten haben häufiger Komorbiditäten, einen schlechteren Performance Status und sind körperlich weniger tolerant gegenüber einer intensiven Therapie im Vergleich zu jüngeren Patienten. Sowohl das zunehmende Alter als auch ein schlechter Performance Status unabhängig vom Alter sind mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Early Death assoziiert. Ältere Patienten zeigen im Vergleich zu jüngeren außerdem eine höhere Inzidenz von

ungünstigen krankheitsbezogenen Prognosefaktoren, wie beispielsweise prognostisch ungünstige zytogenetische Veränderungen oder das Vorliegen einer sekundären AML (Appelbaum et al., 2006, Juliusson et al., 2009, Döhner et al., 2010 und Döhner et al., 2017).

### **1.10 Ziele der Arbeit**

Die Behandlung einer AML richtet sich im Wesentlichen nach dem Alter und den Begleiterkrankungen des Patienten sowie nach dem genetischen Risikoprofil (Döhner et al., 2017). Am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) wurden zwischen 2007 und Dezember 2021 1.028 Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie diagnostiziert und / oder therapiert. Das Ziel dieser Arbeit besteht zunächst in der Beschreibung der Therapieentscheidungen in diesem Patientenkollektiv. Berücksichtigt werden soll dabei der Einfluss von zytogenetischen und molekularzytogenetischen Befunden auf die Therapieentscheidungen sowohl bei Erstdiagnose als auch im Krankheits- und Therapieverlauf.

Die longitudinale Betrachtung der zytogenetischen und molekularzytogenetischen Veränderungen soll sowohl in den Kontext des natürlichen Krankheitsverlaufs als auch in den Kontext therapeutischer Interventionen gestellt werden.

Das Ziel dieser Arbeit besteht schließlich in der Beantwortung folgender Fragestellung:

**In welchem Ausmaß beeinflussen zytogenetische und molekularzytogenetische Veränderungen bei einer AML die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag und welche prognostischen Konsequenzen ergeben sich daraus?**

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

Ausgangspunkt dieser Arbeit war eine Datenbank mit Patienten, bei denen eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert wurde. Diese Datenbank ist im Rahmen der AML-Studiengruppe (AMLSG) entstanden. Mit Beginn dieses Projektes waren in der Datenbank alle AML-Patienten erfasst, die am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) vom Jahr 2007 bis einschließlich 2020 diagnostiziert und / oder therapiert wurden. Alle Patienten, die bis einschließlich Dezember 2021 am UKD neu diagnostiziert und / oder therapiert wurden, wurden im Rahmen dieses Projektes in die Datenbank aufgenommen. Am 31.12.2021 waren insgesamt 1.028 AML-Patienten in der Datenbank erfasst. Alle dokumentierten Patienten, von denen 46% weiblich sind, waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mindestens 18 Jahre alt. Das mediane Alter des Kollektivs bei Erstdiagnose lag bei 64 Jahren (Mittelwert: 62 Jahre). Von den 1.028 AML-Patienten in der Datenbank lebten am 31.12.2021 38,6%.

### **2.2 Methoden der Datenerhebung**

Ausgehend von den zytologischen Untersuchungsbefunden aus dem hämatologischen Speziallabor des UKD konnten alle Patienten, die im Jahr 2021 in domo neu diagnostiziert und / oder therapiert wurden, identifiziert und in die Datenbank aufgenommen werden. Die Grundlage hierfür waren die AML-Diagnosekriterien der WHO-Klassifikation 2016 (Arber et al., 2016). Im Hinblick auf die Fragestellung, in welchem Ausmaß zytogenetische und molekularzytogenetische Veränderungen bei einer AML die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag beeinflussen und welche prognostischen Konsequenzen sich daraus ergeben, wurde die bestehende Datenbank umfangreich erweitert. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Dokumentation molekularzytogenetischer und chromosomaler Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf. Der gesamte Krankheits- und Therapieverlauf aller Patienten, die zwischen 2007 und 2021 im UKD neu diagnostiziert und / oder therapiert wurden, wurde im Hinblick auf die Fragestellung kleinschrittig erarbeitet und standardisiert dokumentiert. Zahlreiche demographische und klinische Daten zur Erstdiagnose sowie zum Therapie- und Krankheitsverlauf wurden dem Krankenhausinformationssystem Medico entnommen. Zusätzlich konnten Informationen aus archivierten Patientenakten erfasst werden. Die WT1-Expression wird im hämatologischen Speziallabor des UKD mittels quantitativer RealTime PCR analysiert. Die jeweiligen WT1-Befunde zur Erstdiagnose und zum weiteren Verlauf konnten aus dem Speziallabor des UKD bezogen und dokumentiert werden. Folgende molekularzytogenetische Parameter wurden in der Datenbank erfasst: NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD, CEBPA, ASXL1, RUNX1, TP53, CBFβ-MYH11, KMT2A-MLLT3, RUNX1-RUNX1T1, PML-RARA, BCR-ABL1, IDH1 sowie IDH2. Für die meisten Patienten wurden im Rahmen der Bioregisterstudie am Universitätsklinikum Ulm molekularzytogenetische Untersuchungen bei Erstdiagnose und teils auch im Verlauf durchgeführt (Klinik für Innere Medizin III (Ärztlicher

Direktor Herr Prof. Dr. Hartmut Döhner), Labor für Zytogenetische und Molekulargenetische Diagnostik unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Konstanze Döhner). Die daraus resultierenden Befunde konnten für die Datenerhebung genutzt werden. Unterstützend konnten (Verlaufs-) Befunde aus dem Institut für Humangenetik des UKD (Direktorin Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek) sowie aus dem MLL Münchner Leukämielabor (Geschäftsführer Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach) herangezogen werden. Die chromosomalen Parameter bei Erstdiagnose und im Verlauf konnten ebenfalls aus Befunden vom Universitätsklinikum Ulm im Rahmen der Bioregisterstudie und aus dem Institut für Humangenetik des UKD bezogen werden.

## **2.3 Zusammensetzung der erhobenen Daten**

### **2.3.1 Allgemeine Daten zur Erstdiagnose**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden für jeden Patienten zunächst das Geburtsdatum, das Geschlecht, das Datum der Erstdiagnose sowie das Alter des Patienten bei Erstdiagnose erfasst. Außerdem wurden Informationen zur medizinischen Vorgeschichte des Patienten erhoben. Um eine Einteilung in die WHO-Klassifikation vornehmen zu können, wurde zum einen ein vorausgegangenes MDS, MDS/MPN oder MPN erfasst und zum anderen eine vorherige zytotoxische Therapie (Chemo- und / oder Radiotherapie) im Rahmen einer AML-unabhängigen Erkrankung. Auch zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bekannte Komorbiditäten, wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, KHK und rheumatische Erkrankungen, sowie ein möglicher Nikotinabusus, wurden dokumentiert. Zusätzlich wurde der Performance-Status des Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt über den Karnofsky-Index und den ECOG-Score erfasst. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der initialen Diagnostik festgehalten. Der prozentuale Blastenanteil im Knochenmark wurde in der Knochenmarkzytologie, in der Immunzytologie des Knochenmarks und / oder in der Knochenmarkhistologie ermittelt. Zusätzlich wurde der prozentuale Blastenanteil im peripheren Blut erfasst, der jeweils mikroskopisch über einen Blutausschrieb und / oder immunzytologisch festgestellt wurde. Auch das Vorliegen einer extramedullären Manifestation der AML bei Erstdiagnose wurde erfasst. Erhoben wurde außerdem das Vorliegen von Infektionen, Fieber und Blutungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie ermittelte laborchemische Parameter wie der Hämoglobinwert, jeweils die absolute Leukozyten- und Thrombozytenzahl, der LDH-Wert und die prozentuale Verteilung der Bestandteile des Differenzialblutbildes.

### **2.3.2 Zytogenetische und molekularzytogenetische Daten zur Erstdiagnose**

Sofern eine zytogenetische Untersuchung bei AML-Erstdiagnose durchgeführt wurde, wurde der Karyotyp dokumentiert. Im nächsten Schritt wurde jeweils beurteilt, ob es sich um einen Karyotyp mit Aberrationen handelt oder nicht. Außerdem wurde für die aberranten Karyotypen eruiert, ob Aberrationen vorliegen, die von der ELN als adverse-risk Aberrationen bezeichnet

werden. Für die Chromosomensätze mit adverse-risk Aberrationen wurde zusätzlich die Anzahl dieser Veränderungen erfasst. Wurde bei AML-Erstdiagnose eine FISH zur Detektion zytogenetischer Veränderungen durchgeführt, so wurde das Ergebnis der Untersuchung dokumentiert und beurteilt, ob Aberrationen vorliegen oder nicht. Im Hinblick auf die Einteilung der Patienten in die ELN-Risikogruppen und die WHO-Klassifikation 2016 wurden folgende somatische Mutationen und Genfusionen umfangreich dokumentiert: NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD, CEBPA, ASXL1, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2, PML-RARA, CBFβ-MYH11, KMT2A-MLL3, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1. Zusätzlich wurde die WT1-Expression erfasst. Im ersten Schritt wurde für die verschiedenen genetischen Marker jeweils eruiert, ob diese bei AML-Erstdiagnose auf Veränderungen bzw. das Vorhandensein untersucht wurden oder nicht. Für alle Marker, die bei Erstdiagnose untersucht wurden, wurde im nächsten Schritt dokumentiert, ob eine Mutation bzw. eine Genfusion vorhanden ist oder nicht. Vorliegende somatische Mutationen bzw. Genfusionen wurden in vielen Fällen im Krankheitsverlauf als Marker für ein MRD-Monitoring verwendet. Die im Rahmen der Erstdiagnose durchgeführte Quantifizierung des Markers wurde als Ausgangspunkt für weitere Betrachtungen ebenfalls mit Datum dokumentiert.

Bei Vorliegen einer FLT3-Mutation wurde unterschieden, ob es sich um eine FLT3-ITD oder um eine FLT3-TKD handelt. Für FLT3-ITD und FLT3-TKD wurde bei Erstdiagnose jeweils die allelische Ratio in Form von „low“ ( $< 0,5$ ) oder „high“ ( $\geq 0,5$ ) erfasst. Die allelische Ratio wird durch die Area under the curve von FLT3-ITD bzw. FLT3-TKD im Verhältnis zur Area under the curve der Wildtyp-Form ermittelt (Döhner et al., 2017).

Die meisten molekularen Marker wurden mittels quantitativer Real-Time PCR unter Angabe einer Kopienzahl des jeweiligen Markers bezogen auf ein Kontrollgen quantifiziert. Die Kopienzahl bei Erstdiagnose im Knochenmark und / oder im peripheren Blut wurde jeweils mit dem Datum der Probenentnahme dokumentiert. Dies betrifft folgende somatische Mutationen und Genfusionen: NPM1, RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, PML-RARA, KMT2A-MLL3 und BCR-ABL1. Für CEBPA wurde bei Erstdiagnose erfasst, ob eine mono- oder biallelische Mutation vorliegt. Einige somatische Mutationen wurden über die Ermittlung der Variant Allele Frequency (VAF) mittels Next Generation Sequencing quantifiziert. Eine VAF ist das Verhältnis der Expression einer veränderten Genvariante zur Gesamtexpression dieses Gens an einem Locus (Strom, 2016). Die jeweilige VAF, die bei Erstdiagnose im Knochenmark und / oder im peripheren Blut ermittelt wurde, wurde als Ausgangswert mit Angabe des Datums der Probenentnahme erfasst. Dies betrifft somatische Mutationen in folgenden Genen: IDH1, IDH2, ASXL1, RUNX1 und TP53. Bei Vorliegen einer TP53-Mutation wurde unter Berücksichtigung des Karyotypen bei Erstdiagnose zusätzlich erfasst, ob es sich um eine mono- oder biallelische Mutation handelt.

Im Rahmen von NGS-basierten Genpaneln konnte bei einigen Patienten das Vorliegen weiterer somatischer Mutationen, wie z.B. DNMT3A, TET2 oder EZH2, festgestellt werden. Diese

wurden ebenfalls in der Datenbank erfasst. Abschließend wurde pro Patient die Gesamtzahl der vorliegenden somatischen Mutationen dokumentiert. Neben den somatischen Mutationen und Genfusionen wurde die WT1-Expression bei Erstdiagnose erfasst, sofern entsprechende Untersuchungen im hämatologischen Speziallabor des UKD durchgeführt wurden. Die jeweils mit Untersuchungsdatum dokumentierte WT1-Ratio bei Erstdiagnose ist die mittels qPCR gemessene WT1-Kopienzahl bezogen auf ein Kontrollgen. Neben der Erfassung der jeweiligen WT1-Ratio wurde bei Erstdiagnose evaluiert, ob eine Überexpression vorliegt, was ab einer Ratio von 50 im peripheren Blut der Fall ist (Lazarotto und Candoni, 2022). Bei Patienten, die erst im Krankheitsverlauf zur weiteren Behandlung zum UKD gekommen sind, fehlen möglicherweise einige Daten zur Erstdiagnose. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass der empfohlene Umfang v.a. für molekulargenetische Untersuchungen im klinischen Alltag erst mit zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnissen schrittweise erweitert wurde (Döhner et al., 2010, Döhner et al., 2017 und Döhner et al., 2022). Auch dies ist ein möglicher Grund für fehlende oder unvollständige genetische Erstdiagnosedaten, vor allem bei Patienten, deren Erstdiagnose bereits mehrere Jahre zurückliegt. Auch eine stark eingeschränkte Prognose zum Erstdiagnosezeitpunkt, z.B. bedingt durch ein hohes Alter oder prognoselimitierende Komorbiditäten, kann ein Grund für einen Verzicht auf eine ausführliche molekulare Diagnostik gewesen sein, sodass entsprechende Daten nicht vorliegen.

### **2.3.3 Risikogruppeneinteilung nach ELN**

Bei allen Patienten wurde anhand der zytogenetischen und molekulazytogenetischen Erstdiagnosedaten geprüft, ob eine Einteilung in die Risikogruppen nach der ELN-Klassifikation 2017 möglich ist (Döhner et al., 2017). Damit die Einteilung eines AML-Patienten in eine der ELN-Risikogruppen „favorable“, „intermediate“ oder „adverse“ vorgenommen werden konnte, wurde der Karyotyp bei Erstdiagnose benötigt. Außerdem musste zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine molekulargenetische Untersuchung auf die somatischen Mutationen und Genfusionen, die in der ELN-Klassifikation vorkommen, erfolgt sein (siehe Tabelle 4). Fehlten bei einem Patienten entweder der Karyotyp bei Erstdiagnose, die molekulargenetische Untersuchung zum Erstdiagnosezeitpunkt oder beides, konnte keine Risikogruppeneinteilung vorgenommen werden. Diese Patienten wurden in der Gruppe „unbekannt“ zusammengefasst. Alle anderen Patienten wurden unter Berücksichtigung der jeweiligen Kriterien in eine der drei ELN-Risikogruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1.9-1). In vielen Fällen wurden bei Erstdiagnose nicht alle Gene, die für die ELN-Klassifikation relevant sind, untersucht. Bei diesen Patienten wurde eine „kalkulierte“ Risikogruppeneinteilung vorgenommen, bei der alle vorliegenden Untersuchungsergebnisse in die Einteilung einbezogen wurden. Patienten mit einer APL wurden in dieser Arbeit als „favorable“ klassifiziert.

### **2.3.4 Einteilung nach WHO-Klassifikation 2016**

Die Einteilung der Patienten in die WHO-Klassifikation 2016 ist auf Basis der Erstdiagnosedaten und unter Berücksichtigung der hierarchischen Strukturierung dieser Klassifikation erfolgt (Arber et al., 2016). Im ersten Schritt wurde geprüft, ob von der WHO definierte rekurrente genetische Veränderungen in zyto- und molekulargenetischen Untersuchungen festgestellt werden konnten (siehe Tabelle 1.6-2). Alle Patienten, bei denen bei Erstdiagnose solche Veränderungen nachgewiesen werden konnten, wurden in die WHO-Gruppe „AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen“ eingeteilt. Konnte in der medizinischen Vorgeschichte des Patienten ein MDS oder MDS/MPN mit Übergang in eine AML dokumentiert werden, lagen MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen bei AML-Erstdiagnose vor (siehe Tabelle 1.6-3) oder wurde eine multilineäre Dysplasie nachgewiesen, wurde der Patient in die WHO-Gruppe „AML mit MDS-verwandten Veränderungen“ eingeteilt. Aus den WHO-Gruppen „AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen“ und „AML mit MDS-verwandten Veränderungen“ wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen eine vorausgegangene zytotoxische Therapie im Rahmen einer AML-unabhängigen Erkrankung dokumentiert wurde. Diese wurden in die WHO-Gruppe der therapiebedingten myeloischen Neoplasien eingeteilt. Alle Patienten, die nicht die Kriterien für die Einteilung in eine der drei genannten Gruppen erfüllen konnten, wurden als „AML nicht anderweitig klassifizierbar“ eingeteilt. Bei vorliegender Zytomorphologie und Immunphänotypisierung wurde eine weitere Einteilung dieser Patienten in die FAB-Gruppen vorgenommen (siehe Tabelle 1.6-1). In Einzelfällen ist eine Einteilung in seltener vorkommende WHO-Gruppen, wie z.B. „Myelosarkom“ oder „Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit“ erfolgt. Patienten, bei denen aufgrund fehlender Erstdiagnosedaten keine Klassifikation nach WHO vorgenommen werden konnte, wurden als „nicht klassifizierbar“ zusammengefasst.

### **2.3.5 Daten zu Therapieverlauf und -response**

Bei allen Patienten, die therapeutische Maßnahmen erhalten haben, wurden die einzelnen Therapiezyklen jeweils mit dem Datum des Therapiebeginns erfasst. Eine allogene Stammzelltransplantation wurde jeweils mit dem Datum der Durchführung dokumentiert. Für jeden Patienten wurde zusätzlich die maximale Therapieintensität unter Berücksichtigung des gesamten Therapieverlaufs festgehalten. Die Staffelung der maximalen Therapieintensitäten stellt sich wie folgt dar: Best supportive care (BSC) ist die Therapieform mit der geringsten Intensität. In diese Kategorie wurden alle Patienten eingeteilt, die keine intensiveren Maßnahmen erhalten haben als Low-Dose Cytarabin und / oder Hydroxyurea zur Zytoreduktion oder andere rein supportive Maßnahmen wie beispielsweise Transfusionen. Intensiver als BSC ist die Behandlung mit den hypomethylierenden Substanzen (HMA) Vidaza oder Decitabine, die häufig mit Venetoclax kombiniert wurden. Alle Patienten, die maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden, wurden in diese Kategorie eingeteilt. Für alle Patienten, die

eine Induktions- und Konsolidierungskemotherapie, aber keine allogene Stammzelltransplantation im Verlauf erhalten haben, wurde als maximale Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ dokumentiert. Die allogene Stammzelltransplantation ist im Vergleich zu den genannten Therapiemodalitäten die intensivste AML-Therapieform. Für alle Patienten, die entweder initial oder im Therapieverlauf eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, wurde diese als maximale Therapieintensität dokumentiert.

Basierend auf zytomorphologischen Verlaufsuntersuchungen des Knochenmarks wurde die morphologische Therapieresponse nach den einzelnen Therapiezyklen evaluiert (Tabelle 2.3-1). Sofern morphologisch eine komplette Remission (CR) erreicht werden konnte, wurde dies mit Angabe des Datums dokumentiert, an dem die CR erstmals nachgewiesen wurde. Somatische Mutationen oder Genfusionen, die bei Erstdiagnose als MRD-Marker identifiziert und quantifiziert wurden, wurden bei den meisten Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Therapieverlauf erneut quantifiziert. Wurde im Verlauf eine molekulargenetische Remission (Tabelle 2.3-1) erreicht, wurde dies mit Datum erfasst. Dokumentiert wurden außerdem alle Karyotypen, die im weiteren Verlauf ermittelt wurden. Für alle Patienten, die bei Erstdiagnose einen aberranten Karyotyp hatten, wurde im Therapieverlauf evaluiert, ob eine zytogenetische Remission eingetreten ist (Tabelle 2.3-1). Eine eingetretene Remission wurde jeweils mit Datum dokumentiert. Erfasst wurden auch die Ergebnisse aller FISH-Untersuchungen, die im weiteren Verlauf durchgeführt wurden. Für alle Patienten, bei denen bei Erstdiagnose zytogenetische Veränderungen mittels FISH detektiert werden konnten, wurde im Therapieverlauf evaluiert, ob eine Remission eingetreten ist. Die in Tabelle 2.3-1 dargestellten Kriterien wurden in dieser Arbeit zur Beurteilung der Therapieresponse verwendet. Die einzelnen Ebenen Zytomorphologie, Molekulargenetik (somatische Mutationen und Genfusionen), Zytogenetik und FISH wurden jeweils separat dokumentiert.

**Tabelle 2.3-1: Therapieresponsekriterien**

<b>Therapieresponse</b>	<b>Definition</b>
Komplette Remission (CR)	< 5% Blasten im Knochenmark, keine zirkulierenden Blasten und Blasten mit Auerstäbchen im peripheren Blut, kein Vorliegen einer extramedullären AML-Manifestation, Neutrophile Granulozyten $\geq 1.000/\mu\text{l}$ , Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (Döhner et al., 2017).
Partielle Remission (PR)	Alle hämatologischen Kriterien der CR, Reduktion der Blasten im Knochenmark auf 5 bis 25%, Reduktion um mindestens 50% im Vergleich zum Blastenanteil vor Therapiebeginn (Döhner et al., 2017).
No Response (NR)	Kein Erreichen einer CR oder PR
Early Death	Tod vor Abschluss der Therapie oder < 7 Tage nach Abschluss der Therapie oder $\geq 7$ Tage nach Abschluss der Therapie ohne Nachweis von Blasten im peripheren Blut, jedoch ohne durchgeführte Beurteilung im Knochenmark (Döhner et al., 2010)

MRD-Negativität / molekulargenetische Remission	Eine molekulargenetische Remission im Sinne einer MRD-Negativität liegt vor, wenn zwei aufeinanderfolgende Proben negativ sind für den MRD-Marker, der bei Erstdiagnose detektiert wurde. Das Zeitintervall zwischen diesen Proben soll mind. 4 Wochen betragen (Schuurhuis et al., 2018). Auch eine molekulare Persistenz mit niedriger Kopienzahl (Schuurhuis et al., 2018) wurde als molekulargenetische Remission bezeichnet.
Zytogenetische Remission	Vorliegen eines Karyotyps ohne Aberrationen bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein aberranter Karyotyp vorlag, die Beurteilung basiert auf der Untersuchung von mind. 20 Metaphasezellen aus dem Knochenmark (orientiert an Döhner et al., 2010).
Remission in der FISH	FISH-Untersuchung ohne Nachweis von den Aberrationen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorlagen (Hierzu gibt es keine Definition in der Literatur, daher wurde diese Definition orientiert an der Definition für die zytogenetische Remission festgelegt).

### 2.3.6 Daten zum weiteren Krankheitsverlauf

Bei vielen Patienten mit molekularem MRD-Marker wurde auch nach Abschluss der Therapie im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen ein MRD-Monitoring durchgeführt. Die hierbei ermittelten Werte wurden jeweils mit Untersuchungsdatum dokumentiert, sodass evaluiert werden konnte, ob weiterhin eine Remission vorlag. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen wurden in vielen Fällen auch zytogenetische Untersuchungen zur Ermittlung des Karyotypen sowie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungen durchgeführt. Auch die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden weiterhin dokumentiert, sodass das Vorliegen einer Remission auch auf diesen Ebenen beurteilt werden konnte.

Ist es im Krankheitsverlauf zum Auftreten eines Rezidivs oder mehrerer Rezidive gekommen, wurde dies nach einem einheitlichen Schema dokumentiert. In Tabelle 2.3-2 werden die verschiedenen Kriterien dargestellt, die in dieser Arbeit für die Feststellung eines Rezidivs verwendet wurden. Sobald auf mindestens einer dieser Ebenen nach den unten genannten Definitionen ein Rezidiv festgestellt werden konnte, wurde dies als Rezidiv dokumentiert. Zusätzlich wurde festgehalten, auf welcher Ebene bzw. auf welchen Ebenen ein Rezidiv diagnostiziert werden konnte.

**Tabelle 2.3-2: Rezidivkriterien**

Rezidivkriterium / Rezidivebenen	Definition
Morphologisches Rezidiv nach CR	Anstieg der Blasten im Knochenmark auf $\geq 5\%$ oder erneutes Auftreten von Blasten im peripheren Blut oder Entwicklung einer extramedullären AML-Manifestation (Döhner et al., 2017)

Molekulargenetisches Rezidiv (somatische Mutationen / Genfusionen) nach vorheriger MRD-Negativität oder molekularer Persistenz mit niedriger Kopienzahl	Erneutes Auftreten des MRD-Markers und Anstieg des MRD-Levels um $\geq 1 \log 10$ zwischen zwei MDR-positiven Proben bei Patienten, die zuvor MRD-negativ getestet wurden oder bei denen zuvor eine stabile molekulare Persistenz mit niedriger Kopienzahl vorlag (Schoorhuis et al., 2018).
Zytogenetisches Rezidiv	Dies wird in dieser Arbeit folgendermaßen definiert: Erneutes Auftreten einer oder mehrerer chromosomaler Aberrationen, die bereits bei Erstdiagnose nachgewiesen wurden, wobei zwischenzeitlich eine zytogenetische Remission eingetreten war. Wie von der ELN empfohlen basiert die Beurteilung jeweils auf der Untersuchung von mind. 20 Metaphasezellen aus dem Knochenmark (Döhner et al., 2017).
Rezidiv in der FISH	Dies wird in dieser Arbeit folgendermaßen definiert: Erneutes Auftreten von Aberrationen in der FISH-Untersuchung, die bereits bei Erstdiagnose nachgewiesen wurden, wobei zwischenzeitlich eine Remission eingetreten war.

Für jedes Rezidiv wurde im ersten Schritt das Datum erfasst, an dem das Rezidiv festgestellt wurde. Außerdem wurde jeweils festgehalten, ob vor Eintreten dieses Rezidivs bereits eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Der Blastenanteil im Knochenmark und im peripheren Blut bei Feststellung des Rezidivs wurde ebenfalls dokumentiert. Zusätzlich wurde jeweils die maximale Therapieintensität festgehalten, die im Rahmen des Rezidivs verabreicht wurde. Die Staffelung entspricht der, die in Kapitel 2.3.5 beschrieben wurde. Konnte erneut eine CR erreicht werden, wurde dies mit Angabe des Datums erfasst. Sofern entsprechende Befunde weiterhin erhoben wurden, wurde außerdem evaluiert, ob erneut eine Remission auf der Ebene der Molekulargenetik, Zytogenetik und FISH eingetreten ist (Kriterien siehe Tabelle 2.3-1).

Nach dem Stichtag 31.12.2021 wurde für alle Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt als lebend dokumentiert waren, geprüft, ob diese weiterhin leben oder zwischenzeitlich verstorben sind. Zu den meisten Patienten waren aktuelle Daten über den letzten Kontakt im Medico verfügbar. Bei Patienten, die extern weiterbehandelt wurden, konnte der aktuelle Status durch Nachfrage bei Hausärzten und niedergelassenen Hämatologen geprüft werden. In wenigen Fällen konnte kein aktueller Status festgestellt werden, sodass diese Patienten mit dem Datum des letzten Kontaktes als „lost to follow up“ dokumentiert wurden.

## 2.4 Statistische Methoden

Nach Abschluss der retrospektiven Datenerfassung erfolgte die statistische Auswertung der erhobenen Daten mit dem Programm IBM SPSS Statistics (IBM Corporation 2020, Version 27.0., Armonk, NY, USA). Das Skalenniveau (nominal, ordinal und metrisch) und die Ausprägungen der einzelnen Variablen wurden vor der Erfassung der jeweiligen Daten definiert. Im ersten Schritt der Datenauswertung wurden Häufigkeitstabellen für einzelne Variablen erstellt. Zur Darstellung von zwei kategorialen Variablen wurden Kreuztabellen angefertigt und um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen besteht, wurden Pearson Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Für metrische Variablen wurden jeweils Tabellen mit dem Mittelwert, dem Median sowie dem Wertebereich mit Minimum und Maximum ermittelt.

Analysen zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeiten des Gesamtüberlebens, des Rezidiv-freien Überlebens und des Überlebens nach einem Rezidiv wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum vom Datum der AML-Erstdiagnose bis zum Datum des Todes. Lebende Patienten und Patienten mit dem Status „lost to follow up“ wurden in der Analyse auf das Datum zensiert, an dem sie zuletzt als lebend dokumentiert wurden (Döhner et al., 2017). Das Rezidiv-freie Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum, an dem eine Remission erreicht wurde, und dem Datum, an dem ein Rezidiv diagnostiziert wurde oder an dem der Patient verstorben ist. Lebende Patienten mit dokumentierter Remission ohne eingetretenes Rezidiv oder ohne weitere Informationen zum Krankheitsverlauf wurden in der Überlebenszeitanalyse auf das Datum zensiert, an dem die letzte Untersuchung stattgefunden hat (Döhner et al., 2017). Das Überleben nach Rezidiv wurde definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum, an dem das Rezidiv diagnostiziert wurde, und dem Todesdatum des Patienten. Lebende Patienten und Patienten mit dem Status „lost to follow up“ wurden in dieser Analyse auf das Datum des letzten Kontaktes zensiert. Beim Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei oder mehreren Patientengruppen wurde jeweils mittels Log-Rank Test überprüft, ob sich diese Zeiten statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Die mediane Überlebenszeit ist der Zeitraum, in dem bei der Hälfte der betrachteten Patienten das entsprechende Ereignis (u.a. Tod, Rezidiv) eingetreten ist. Die abschließende multivariate Cox-Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss mehrerer unabhängiger Variablen auf das Gesamtüberleben zu analysieren. Die Selektion signifikanter Variablen erfolgte nach der Methode der schrittweisen Vorwärtsselektion. Für alle durchgeführten statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Die Erhebung und Analyse der Patientendaten basiert auf dem **Ethikvotum Nr. 3541 vom 01.02.2011**.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

##### 3.1.1 Demographische und allgemeine klinische Daten

**Tabelle 3.1-1: Demographische Daten zum Erstdiagnosezeitpunkt**

Parameter	Kennzahl
Geschlecht	Anzahl (%)
- weiblich	471 (45,8)
- männlich	557 (54,2)
Alter bei Erstdiagnose	Median: 64 Jahre Mittelwert: 62 Jahre Minimum: 19 Jahre Maximum: 94 Jahre
Altersgruppen bei Erstdiagnose	Anzahl (%)
- < 65 Jahre	542 (52,7)
- ≥ 65 Jahre	486 (47,3)
Altersgruppen bei Erstdiagnose	Anzahl (%)
- 18 bis 30 Jahre	38 (3,7)
- > 30 bis 40 Jahre	54 (5,3)
- > 40 bis 50 Jahre	120 (11,7)
- > 50 bis 60 Jahre	197 (19,2)
- > 60 bis 70 Jahre	300 (29,2)
- > 70 bis 80 Jahre	239 (23,2)
- > 80 Jahre	80 (7,8)
Jahr der Erstdiagnose	Anzahl (%)
- bis einschl. 31.12.2014	573 (55,7)
- ab 01.01.2015	455 (44,3)

Insgesamt wurden 1.028 Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie in der Datenbank erfasst und in die Datenauswertung einbezogen. Einige Variablen der Datenbank konnten aufgrund fehlender Daten nur für einen Anteil der Patienten des Gesamtkollektivs erhoben werden. Die Anzahl der Patienten (n), für die jeweils Daten vorliegen, wird in den folgenden Tabellen hinter den einzelnen Variablen angegeben. Auf diese Anzahl n beziehen sich die ermittelten relativen Häufigkeiten. Sind keine Informationen angegeben, liegen für alle 1.028 Patienten des Kollektivs Daten vor.

In Tabelle 3.1-1 werden die erhobenen demographischen Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt. 46% der AML-Patienten waren weiblich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 64 Jahren mit einer Range von 19 bis 94 Jahren. 52,7% der Patienten waren bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre. 20,6% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose maximal 50 Jahre alt. Der Follow-up Status der Patienten am 31.12.2021 wird in Tabelle 3.1-2 dargestellt. An diesem Stichtag lebten 38,6% der erfassten AML-Patienten.

**Tabelle 3.1-2: Follow-up Status der Patienten am 31.12.2021**

Status	Anzahl (%)
lebend	389 (37,8)
verstorben	631 (61,4)
lost to follow up	8 (0,8)

**Tabelle 3.1-3: Allgemeine klinische Merkmale zum Erstdiagnosezeitpunkt**

Klinisches Merkmal (n = Anzahl Pat. mit Daten)	Anzahl (%)
primäre AML (n = 1.016)	631 (62,1)
sekundäre AML (n = 1.016)	385 (37,9)
AML aus MDS, MDS/MPN oder MPN (n = 1.015)	302 (29,8)
vorausgegangenes MDS (n = 302)	215 (71,2)
vorausgegangenes MDS/MPN (n = 302)	47 (15,6)
vorausgegangenes MPN (n = 302)	40 (13,2)
vorausgegangene zytotoxische Therapie (n = 1.015)	121 (11,9)
vorausgegangene zytotoxische Therapie und vorausgegangenes MDS, MDS/MPN oder MPN (n = 1.015)	39 (4,3)
Infektion (n = 839)	291 (34,7)
Blutung (n = 807)	113 (14,0)
Fieber (n = 846)	134 (15,8)
extramedulläre Manifestation (n = 904)	108 (11,9)
Komorbiditäten (n = 951)	
- vorhanden	725 (76,2)
- nicht vorhanden	226 (23,8)

In der Tabelle 3.1-3 werden allgemeine klinische Merkmale des Patientenkollektivs zum Erstdiagnosezeitpunkt dargestellt. Bei 37,9% der Patienten lag eine sekundäre AML vor. Die sekundäre AML ist bei 302 Patienten aus einem MDS, MDS/MPN oder einer MPN hervorgegangen. 121 Patienten hatten eine sekundäre AML nach vorausgegangener zytotoxischer Therapie (t-AML). Eine extramedulläre Manifestation der akuten myeloischen Leukämie lag bei Erstdiagnose bei 11,9% der Patienten vor. Mehr als zwei Drittel der AML-Patienten hatten zum Erstdiagnosezeitpunkt Komorbiditäten. In der folgenden Tabelle 3.1-4 werden die Patienten mit und ohne Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bezüglich der Altersverteilung miteinander verglichen.

**Tabelle 3.1-4: Vergleich von Patienten mit und ohne Komorbiditäten hinsichtlich der Altersgruppen**

Parameter	Anzahl Pat.	Komorbiditäten vorhanden	keine Komorbiditäten vorhanden	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl	n = 951	725 (76,2)	226 (23,8)	
Alter < 65 Jahre	n = 520	340 (65,4)	180 (34,6)	$\chi^2 = 74,568$ , df = 1, p = < 0,001
Alter $\geq$ 65 Jahre	n = 431	385 (89,3)	46 (10,7)	
Alter 18 bis 30 Jahre	n = 34	12 (35,3)	22 (64,7)	$\chi^2 = 153,850$ , df = 6, p = < 0,001
Alter > 30 bis 40 Jahre	n = 51	20 (39,2)	31 (60,8)	
Alter > 40 bis 50 Jahre	n = 117	63 (53,8)	54 (46,2)	
Alter > 50 bis 60 Jahre	n = 190	139 (73,2)	51 (26,8)	
Alter > 60 bis 70 Jahre	n = 290	240 (82,8)	50 (17,2)	
Alter > 70 bis 80 Jahre	n = 214	198 (92,5)	16 (7,5)	
Alter > 80 Jahre	n = 55	53 (96,4)	2 (3,6)	

Hinsichtlich der Häufigkeit, mit der Komorbiditäten bei Erstdiagnose vorlagen, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den in der Tabelle aufgeführten und jeweils miteinander verglichenen Altersgruppen (jeweils p = < 0,001). 89,3 % der Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Komorbiditäten. Ab einem Alter von mehr als 40 Jahren bei Erstdiagnose lag der Anteil der Patienten, die zu dem Zeitpunkt Komorbiditäten hatten, bei mehr als 50%.

### 3.1.2 Diagnostik

In Tabelle 3.1-5 werden die durchgeführten diagnostischen Maßnahmen aufgeführt, mit denen die Verdachtsdiagnose AML bestätigt und weiter konkretisiert wurde. Am häufigsten wurde eine zytologische Untersuchung des peripheren Blutes vorgenommen (79,2%). Bei 76,8% der Patienten wurde im Rahmen der Diagnostik bei AML-Erstdiagnose eine zytologische Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt. Bei 91,3% der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine zytogenetische Untersuchung veranlasst. 73,5% der Patienten erhielten eine FISH-Untersuchung. 711 AML-Patienten (69,2%) haben zum Erstdiagnosezeitpunkt eine molekulargenetische Untersuchung erhalten, die mindestens eines der in der Tabelle aufgeführten Gene umfasste. Am häufigsten wurden die Gene FLT3 (63,3%) und NPM1 (61,8%) untersucht. Die WT1-Expression wurde bei 50,5% der Patienten ermittelt.

**Tabelle 3.1-5: Durchgeführte Diagnostik bei Erstdiagnose**

Diagnostik	Anzahl (%)
Knochenmark	
- Knochenmarkpunktion (n = 979)	808 (82,5)
- Zytologie (n = 986)	757 (76,8)
- Histologie (n = 983)	298 (30,3)
- Immunzytologie (n = 984)	450 (45,7)
Peripheres Blut	
- Zytologie	814 (79,2)
- Immunzytologie	256 (24,9)
Zytogenetik	939 (91,3)
FISH	756 (73,5)
Molekulargenetische Untersuchung	711 (69,2)
- NPM1	635 (61,8)
- FLT3	651 (63,3)
→ FLT3-ITD	567 (55,2)
→ FLT3-TKD	565 (55,0)
- CEBPA	510 (49,6)
- CBFβ-MYH11	401 (39,0)
- RUNX1-RUNX1T1	400 (38,9)
- PML-RARA	416 (40,5)
- ASXL1	152 (14,8)
- RUNX1	165 (16,1)
- TP53	142 (13,8)
- IDH1	251 (24,4)
- IDH2	258 (25,1)
- KMT2A-MLLT3	353 (34,3)
- BCR-ABL1	207 (20,1)
- WT1-Expression	519 (50,5)

Die Tabelle 3.1-6 fasst die Ergebnisse der Labordiagnostik zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose zusammen. Ein Großteil der Patienten präsentierte sich bei Erstdiagnose mit einer Anämie und einer Thrombozytopenie. Der Hb lag im Median bei 8,8 g/dl und die Thrombozytenzahl hatte einen Median von 49 x1000/μl. Der Median der Leukozyten lag mit 10,8 x1000/μl nur knapp oberhalb des Normalbereichs von maximal 10 x1000/μl. 18,1% der Patienten waren bei AML-Erstdiagnose deutlich leukopen mit einer Leukozytenzahl von weniger als 1,8 x1000/μl. Eine Hyperleukozytose mit Leukozytenzahlen von 100 x1000/μl und höher zeigte sich bei 11,6% der Patienten. 4% der AML-Patienten hatten bei Erstdiagnose eine Hyperleukozytose

mit mehr als 200 x1000/ $\mu$ l Leukozyten. Die LDH lag im Median bei 387 U/l und war somit bei einem Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhöht. Der mediane Blastenanteil in der Knochenmarkzytologie lag bei 51%. 79,1% der AML-Patienten hatten bei der Erstdiagnose einen Blastenanteil von mindestens 30% in der Knochenmarkzytologie. In der Immunzytologie des Knochenmarks lag der mediane Blastenanteil bei 44%, histologisch lag der mediane Blastenanteil im Knochenmark bei 60%. Bei 67,5% der Patienten waren in der Zytologie des peripheren Blutes Blasten nachweisbar. Der mediane zytologische Blastenanteil lag im peripheren Blut bei 26%, in der Immunzytologie des peripheren Blutes betrug der mediane Blastenanteil 48%.

**Tabelle 3.1-6: Ergebnisse der Labordiagnostik bei Erstdiagnose**

Laborparameter (n = Anzahl Pat. mit Daten)	Median (Range)	Anzahl (%)
Hämoglobin g/dl (n = 854) - < / $\geq$ 8 (n = 854) - < / $\geq$ 9 (n = 854) - < / $\geq$ 10 (n = 854)	8,8 (2,1 - 16,3)	260 (30,4) / 594 (69,6) 448 (52,5) / 406 (47,5) 615 (72,0) / 239 (28,0)
Leukozyten x 1000/ $\mu$ l (n = 881) - < / $\geq$ 1,8 (n = 877) - < / $\geq$ 12 (n = 878) - < / $\geq$ 50 (n = 881) - < / $\geq$ 100 (n = 881) - < / $\geq$ 200 (n = 881)	10,8 (0,2 - 605)	159 (18,1) / 718 (81,9) 460 (52,4) / 418 (47,6) 677 (76,8) / 204 (23,3) 779 (88,4) / 102 (11,6) 846 (96,0) / 35 (4,0)
Thrombozyten x 1000/ $\mu$ l (n = 850) - < / $\geq$ 50 (n = 850) - < / $\geq$ 100 (n = 851) - < / $\geq$ 150 (n = 851)	49 (1 - 1337)	443 (52,1) / 407 (47,9) 638 (75,0) / 213 (25,0) 735 (86,4) / 116 (13,6)
LDH U/l (n = 825) - < / $\geq$ 240 (n = 827) - < / $\geq$ 390 (n = 826)	387 (94 - 9034)	170 (20,6) / 657 (79,4) 419 (50,7) / 407 (49,3)
Blastenanteil (%) KM-Zytologie (n = 719) - < / $\geq$ 20 (n = 728) - < / $\geq$ 30 (n = 728) - < / $\geq$ 60 (n = 728)	51 (1 - 100)	50 (6,9) / 678 (93,1) 152 (20,9) / 576 (79,1) 399 (54,8) / 329 (45,2)
Blastenanteil (%) KM-Histologie (n = 221)	60 (0 - 100)	
Blastenanteil (%) KM-Immunzytologie (n = 433)	44 (1 - 96)	
Blastenanteil (%) PB-Zytologie (n = 812) - 0 / > 0 (n = 813) - < / $\geq$ 10 (n = 814) - < / $\geq$ 30 (n = 814)	26 (0 - 100)	119 (14,6) / 694 (67,5) 269 (33,0) / 545 (67,0) 423 (52,0) / 391 (48,0)
Blastenanteil (%) PB-Immunzytologie (n = 256)	48 (0 - 99)	

In der folgenden Tabelle 3.1-7 werden die Ergebnisse der zytogenetischen Untersuchungen und der FISH-Diagnostik im Rahmen der AML-Erstdiagnose dargestellt.

**Tabelle 3.1-7: Ergebnisse der Zytogenetik und FISH bei Erstdiagnose**

Untersuchungsergebnis	Anzahl (%)
FISH aberrant (n = 756)	367 (71,0)
Karyotyp vorliegend	894 (87,0)
Karyotyp aberrant (n = 894)	491 (54,9)
aberranter Karyotyp mit high risk Aberrationen?* (n = 491) - high risk Aberrationen - keine high risk Aberrationen	148 (30,1) 343 (69,9)

Anzahl zytogenetischer Aberrationen bei Erstdiagnose (n = 491)	
- 1 Aberration	216 (44,0)
- 2 Aberrationen	98 (20,0)
- 3 Aberrationen	37 (7,5)
- > 3 Aberrationen	140 (28,5)
Anzahl zytogenetischer high risk Aberrationen bei Erstdiagnose gem. ELN* (n = 148)	
- 1 high risk Aberration	105 (70,9)
- 2 high risk Aberrationen	33 (22,3)
- 3 high risk Aberrationen	10 (6,8)
Klassifikation des Karyotyps nach ELN (n = 894)	
- günstig	69 (7,7)
- intermediär	599 (67,0)
- ungünstig	226 (25,3)
Karyotyp mit Monosomie 7 (n = 68)	
- Monosomie 7 isoliert vorkommend	15 (22,1)
- Monosomie 7 nicht isoliert vorkommend	53 (77,9)

\* Dazu gehören die folgenden chromosomalen Veränderungen: -5, del(5q), -7, -17 / abn (17p), t(6;9)(p23;q34.1), t(v;11q23.3), t(9;22)(q34.1;q11.2), inv(3)(q21.3;q26.2) oder t(3;3) (q21.3;q26.2), monosomaler Karyotyp

Bei 71% der Patienten, bei denen im Rahmen der Erstdiagnose eine FISH durchgeführt wurde, zeigten sich Aberrationen in der FISH. Von 894 Patienten lag ein Karyotyp vom Zeitpunkt der Erstdiagnose vor, was 87% des Gesamtkollektivs entspricht. 491 Patienten (54,9%), von denen ein Karyotyp vom Erstdiagnosezeitpunkt vorlag, hatten einen aberranten Karyotyp. Ein aberranter Karyotyp mit zytogenetischen Aberrationen, die von der ELN als high risk Aberrationen definiert wurden, lag bei 148 Patienten (30,1%) vor. Der Großteil der Patienten mit zytogenetischen high risk Aberrationen gemäß ELN hatten einen Karyotyp mit einer high risk Aberration. 177 Patienten (36%) hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen komplex aberranten Karyotyp mit drei oder mehr zytogenetischen Veränderungen. Für alle Patienten, bei denen im Rahmen der AML-Erstdiagnose ein Karyotyp ermittelt wurde, wurde eine Einteilung des Karyotyps in die ELN-Klassifikation vorgenommen. 69 Patienten (7,7%) hatten zytogenetische Veränderungen, die zu der ELN-Risikogruppe „günstig“ gehören. Der Karyotyp von 599 Patienten (67%) wurde in die ELN-Gruppe „intermediär“ eingeteilt und 226 Patienten (25,3%) hatten zytogenetische Veränderungen, auf deren Grundlage eine Einteilung in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ vorgenommen wurde. 68 Patienten hatten bei AML-Erstdiagnose einen Karyotyp mit einer Monosomie 7, die in einigen Fällen isoliert (22,1%) und in der Mehrheit der Karyotypen (77,9%) nicht isoliert vorlag.

Die Tabelle 3.1-8 gibt einen Überblick über die zytogenetischen Aberrationen, die zum Erstdiagnosezeitpunkt vorlagen. Folgende zytogenetische Einzelaberrationen lagen am häufigsten vor: t(15;17) (9,7%), Monosomie 7 (9,4%), del(5q) (7,5%), Trisomie 8 (7,1%), inv(16), t(6;16) und del(16) (5,7%) sowie t(8;21) (4%). Die del(5q) und die Monosomie 7 waren die zytogenetischen Veränderungen, die am häufigsten als Kombination vorkamen (2,4%).

**Tabelle 3.1-8: Zytogenetische Aberrationen bei Erstdiagnose (n = 424)**

Zytogenetische Aberration(en)	Anzahl (%)	Zytogenetische Aberration(en)	Anzahl (%)
t(8;21)	17 (4,0)	del(20q)	7 (1,7)
inv(16), t(6;16), del(16)	24 (5,7)	i(17)	1 (0,2)
t(9;11)	9 (2,1)	inv(7)	1 (0,2)
t(6;9)	2 (0,5)	i(7)	1 (0,2)
t(9;22)	7 (1,7)	-9	1 (0,2)
inv(3), t(3;3), t(2;3)	11 (2,6)	inv(3) und -7	2 (0,5)
del(5q)	32 (7,5)	t(3;3) und -7	2 (0,5)
-7	40 (9,4)	del(5q) und -7	10 (2,4)
-17/del(17p)	14 (3,3)	inv(3) und -5	1 (0,2)
del(7q)	7 (1,7)	-17 und del(5q)	6 (1,4)
+8	30 (7,1)	-5 und -7	3 (0,7)
-Y	8 (1,9)	-7 und -17	2 (0,5)
t(15;17)	41 (9,7)	del(5q), -7 und -17	4 (0,9)
+13	1 (0,2)	t(9;22) und inv(3)	1 (0,2)
+21	6 (1,4)	del(5q), inv(3) und -17	1 (0,2)
-21	2 (0,5)	-5, -7 und -17	2 (0,5)
t(11;19)	6 (1,4)	-5	2 (0,5)
del(9)	4 (0,9)	del(5q) und del(17p)	3 (0,7)
del(12p)	1 (0,2)	del(5q), inv(3) und -7	1 (0,2)
-20	1 (0,2)	inv(3), -5 und -17	1 (0,2)
t(12;17)	1 (0,2)	del(5q) und -17	1 (0,2)
inv(9)	2 (0,5)	del(17p) und -5	1 (0,2)
del(13q)	2 (0,5)	del(5q), del(17p) und -7	1 (0,2)
+11	10 (2,4)	del(17p) und -7	1 (0,2)
+4	2 (0,5)	Sonstige Einzelaberrationen	44 (10,4)
+9	1 (0,2)	Sonstige Aberrationen*	42 (9,9)
-22	1 (0,2)		

\* In der Kategorie „Sonstige Aberrationen“ befinden sich Patienten mit 2 Aberrationen im Karyotyp, deren Kombination in dieser Auflistung nicht auftritt.

**Tabelle 3.1-9: Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik bei Erstdiagnose**

Molekulargenetische Veränderung (n = Anzahl Pat. mit Daten)	Anzahl (%)
NPM1-Mutation (n = 635)	187 (29,4)
FLT3-Mutation (n = 651)	173 (26,6)
- FLT3-ITD (n = 567)	129 (22,8)
→ FLT3-ITD high	62 (48,1)
→ FLT3-ITD low	26 (20,2)
→ FLT3-ITD unbekannt	41 (31,8)
- FLT3-TKD (n = 565)	44 (7,8)
→ FLT3-TKD high	12 (27,3)
→ FLT3-TKD low	12 (27,3)
→ FLT3_TKD unbekannt	20 (45,5)
CEBPA-Mutation (n = 510)	
- monoallelisch	17 (3,3)
- biallelisch	18 (3,5)
- ohne Unterscheidung	2 (0,4)
ASXL1-Mutation (n = 152)	49 (32,2)
RUNX1-Mutation (n = 165)	55 (33,3)
RUNX1-RUNX1T1 Genfusion (n = 400)	18 (4,5)
IDH1-Mutation (n = 251)	24 (9,6)
IDH2-Mutation (n = 258)	39 (15,1)
CBFB-MYH11 Genfusion (n = 401)	19 (4,7)
BCR-ABL1 Genfusion (n = 207)	8 (3,9)
KMT2A-MLL3 Genfusion (n = 353)	9 (2,5)
TP53-Mutation (n = 142)	24 (16,9)
- monoallelisch	14 (58,3)
- biallelisch	8 (33,3)
- unbekannt	2 (8,4)
PML-RARA Genfusion (n = 416)	29 (7,0)

WT1-Expression (n = 519)	
- Überexpression bei ED	<b>265 (51,1)</b>
- keine Überexpression bei ED	44 (8,5)
- Unbekannt	210 (40,5)
Mind. eine molekulargenetische Veränderung vorliegend* (n = 711)	464 (65,3)
Anzahl somatischer Mutationen* (n = 711)	
- 0	<b>247 (34,7)</b>
- 1	294 (41,4)
- 2	140 (19,7)
- 3	28 (3,9)
- 4	2 (0,3)
Mind. eine molekulargenetische Veränderung mit adverse-risk vorliegend** (n = 438)	<b>135 (30,8)</b>
Anzahl der molekulargenetischen Veränderungen mit adverse-risk (n = 135)	
- 1	108 (80,0)
- 2	25 (18,5)
- 3	2 (1,5)
Mind. eine molekulargenetische Veränderung mit good-risk vorliegend*** (n = 428)	<b>210 (49,1)</b>
Good-risk Mutation liegt isoliert vor (n = 210)	121 (57,6)
Good-risk Mutation in Kombination mit adverse-risk Mutation vorliegend? (n = 89)	
- ja	11 (12,4)
- nein	78 (87,6)
Sonstige somatische Mutationen vorliegend**** (n = 167)	
- ja	120 (71,9)
- nein	47 (28,1)
Anzahl sonstiger somatischer Mutationen (n = 120)	
- ≤ 2	106 (88,3)
- > 2	14 (11,7)
Somatische Mutationen insgesamt vorliegend***** (n = 722)	
- ja	499 (69,1)
- nein	223 (30,9)
Anzahl somatischer Mutationen insgesamt (n = 722)	
- 0	223 (30,9)
- 1	280 (38,8)
- 2	138 (19,1)
- 3	51 (7,1)
- 4	17 (2,4)
- 5	10 (1,4)
- 6	3 (0,4)

\* Hierbei werden folgende somatische Mutationen und Genfusionen berücksichtigt: CEBPA, NPM1, FLT3 (ITD und TKD), ASXL1, RUNX1, RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, IDH1, IDH2, TP53, KMT2A-MLLT3, BCR-ABL1 und PML-RARA.

\*\* Molekulargenetische Veränderungen mit adverse-risk (ELN): ASXL1, RUNX1, TP53, BCR-ABL1, wtNPM1 mit FLT3-ITD high.

\*\*\* Molekulargenetische Veränderungen mit good-risk (ELN): CBFβ-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, PML-RARA, CEBPA biallelisch, NPM1 ohne FLT3-ITD, NPM1 mit FLT3-ITD low.

\*\*\*\* In einigen Fällen wurde im molekulargenetischen Befund nur eine FLT3-Mutation angegeben, jedoch keine weitere Differenzierung. Dies betrifft v.a. ältere Befunde.

\*\*\*\*\* Hierzu gehören jegliche weitere somatische Mutationen, die nicht zu den bereits genannten gehören.

\*\*\*\*\* Hierunter fallen die unter \* genannten somatischen Mutationen und Genfusionen und jegliche weitere somatische Mutationen.

In der Tabelle 3.1-9 werden die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt. Bei 464 Patienten (65,3%) lag zu diesem Zeitpunkt mindestens eine molekulargenetische Veränderung vor. 247 Patienten (34,7%) hatten hingegen keine somatischen Mutationen oder Genfusionen. Bei 187 Patienten wurde zum

Erstdiagnosezeitpunkt eine NPM1-Mutation nachgewiesen. Die NPM1-Mutation ist damit die somatische Mutation, die in dem Patientenkollektiv am häufigsten nachgewiesen wurde. Eine FLT3-ITD wurde bei 129 Patienten zum Erstdiagnosezeitpunkt festgestellt. Bei den Patienten mit einer FLT3-ITD wurde jeweils die allelische Ratio bei Erstdiagnose erfasst. 62 Patienten hatten bei Erstdiagnose eine hohe allelische Ratio (high  $\geq 0,5$ ), bei 26 Patienten wurde eine niedrige allelische Ratio nachgewiesen (low  $< 0,5$ ) und bei 41 Patienten war die allelische Ratio zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbekannt. Auch bei den Patienten mit einer FLT3-TKD wurde jeweils die allelische Ratio bei Erstdiagnose erfasst. Bei den Patienten mit einer CEBPA-Mutation wurde unterschieden, ob es sich um eine mono- oder biallelische Mutation handelt. Bei 17 Patienten wurde eine monoallelische CEBPA-Mutation nachgewiesen, 18 Patienten hatten eine biallelische Mutation und bei 2 Patienten mit CEBPA-Mutation wurde nicht zwischen mono- und biallelisch unterschieden. Für Patienten mit einer TP53-Mutation bei AML-Erstdiagnose wurde zusätzlich eruiert, ob diese als mono- oder biallelische Mutation vorlag. Bei 14 Patienten (58,3%) lag zum Erstdiagnosezeitpunkt eine monoallelische TP53-Mutation vor, bei 8 Patienten (33,3%) konnte eine biallelische TP53-Mutation nachgewiesen werden und bei 2 Patienten (8,4%) konnte dies nicht eruiert werden.

265 Patienten (51,1%) hatten eine WT1-Überexpression zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose. Bei 135 Patienten wurde mindestens eine molekulargenetische Veränderung nachgewiesen, die von der ELN als high-risk Aberration definiert wird. 210 Patienten hatten bei AML-Erstdiagnose mindestens eine somatische Mutation bzw. Genfusion, die von der ELN als good-risk Aberration definiert wird. Bei 120 Patienten wurden verschiedene weitere somatische Mutationen nachgewiesen, die in der Datenbank nicht standardisiert erfasst wurden. Werden diese weiteren somatischen Mutationen berücksichtigt, hatten insgesamt 499 Patienten (69,1%) bei ihrer AML-Erstdiagnose mindestens eine molekulargenetische Veränderung. Bei 30 Patienten lagen mehr als drei somatische Mutationen bzw. Genfusionen vor.

Orientiert an der ELN-Klassifikation stellt die Tabelle 3.1-10 die bei Erstdiagnose aufgetretenen somatischen Mutationen bzw. Genfusionen gruppiert dar. Die Kombinationen „wtNPM1 ohne FLT3-ITD“ (27%) und „NPM1 ohne FLT3-ITD“ (15,6%) sind am häufigsten vorgekommen. In der Tabelle 3.1-11 werden die einzelnen somatischen Mutationen und Genfusionen, die in der Datenbank standardisiert dokumentiert wurden, hinsichtlich verschiedener Merkmale dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten, bei denen das jeweilige Gen mutiert war bzw. bei denen die jeweilige Genfusion vorlag, werden die Altersverteilung, die Therapieintensitäten, das Erreichen einer molekularen Remission und das Eintreten eines Rezidivs im Verlauf allgemein und speziell auf molekulargenetischer Ebene dargestellt. Da für einige somatische Mutationen bzw. Genfusionen nur wenige Verlaufsbeobachtungen zur Verfügung standen, konnten nicht alle Parameter vollständig ermittelt werden.

**Tabelle 3.1-10: Gruppierte Darstellung der somatischen Mutationen und Genfusionen**

<b>Somatische Mutation / Genfusion (n = 711)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
RUNX1-RUNX1T1	14 (2,0)
CBFB-MYH11	19 (2,7)
NPM1 mit FLT3-ITD low	11 (1,5)
NPM1 mit FLT3-ITD high	33 (4,6)
NPM1 ohne FLT3-ITD	<b>111 (15,6)</b>
wtNPM1 ohne FLT3-ITD	<b>192 (27,0)</b>
wtNPM1 mit FLT3-ITD low	7 (1,0)
wtNPM1 mit FLT3-ITD high	25 (3,5)
ASXL1	24 (3,4)
RUNX1	30 (4,2)
TP53	21 (3,0)
> 1 high risk Aberration	26 (3,7)
biallelisch mutiertes CEBPA	14 (2,0)
sonstige Mutationen*	14 (2,0)
PML-RARA	27 (3,8)
KMT2A-MLLT3	9 (1,3)
NPM1	14 (2,0)
wtNPM1 mit FLT3-ITD, Ratio unbekannt	20 (2,8)
NPM1 mit FLT3-ITD, Ratio unbekannt	10 (1,4)
keine Mutationen	83 (11,7)
BCR-ABL1	7 (1,0)

\* Diese Kategorie umfasst folgende somatische Mutationen: IDH2-Mutation isoliert, monoallelisch mutiertes CEBPA, FLT3-TKD, CEBPA-Mutation ohne weitere Angaben, FLT3-ITD high isoliert (ohne Angaben zu NPM1), FLT3-ITD isoliert (ohne Angaben zur allelischen Ratio und zu NPM1)

**Tabelle 3.1-11: Häufigkeitstabelle zur Darstellung der einzelnen somatischen Mutationen und Genfusionen**

Parameter	Einheit	CEBPA	NPM1	FLT3-ITD	FLT3-TKD	ASXL1
Patientenzahl Gen untersucht	Anzahl (%)	510 (49,6)	635 (61,8)	567 (55,2)	565 (55,0)	152 (14,8)
Patientenzahl Mutation nachgewiesen	Anzahl (%)	37 (7,3)	187 (29,4)	129 (22,8)	44 (7,8)	49 (32,2)
Alter	Anzahl (%)					
- < 65 Jahre			134 (71,7)	92 (71,3)	34 (77,3)	22 (44,9)
- ≥ 65 Jahre			53 (28,3)	37 (28,7)	10 (22,7)	27 (55,1)
Dauer bis zum Erreichen einer molekularen Remission	Median (Range) in Monaten		5 (1 bis 28)	4 (1 bis 21)	1,5 (1 bis 11)	3 (1 bis 15)
Molekulare Remission erreicht	Anzahl (%)					
- ja		6 (16,2)	117 (62,6)	62 (48,1)	12 (27,3)	15 (30,6)
- nein		3 (8,1)	20 (10,7)	7 (5,4)	4 (9,1)	5 (10,2)
- unbekannt		28 (75,7)	50 (26,7)	60 (46,5)	28 (63,6)	29 (59,2)
Therapieintensitäten initial	Anzahl (%)					
- BSC		1 (2,7)	8 (4,3)	11 (8,5)	3 (6,8)	3 (6,1)
- HMA		6 (16,2)	18 (9,6)	14 (10,9)	4 (9,1)	14 (28,6)
- Induktion, Konsolidierung		16 (43,2)	115 (61,5)	40 (31,0)	25 (56,8)	8 (16,3)
- Allogene SCT		12 (32,4)	42 (22,5)	64 (49,6)	11 (25,0)	20 (40,8)
- Unbekannt		2 (5,4)	4 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,3)	4 (8,2)
Therapieintensitäten Gesamtverlauf	Anzahl (%)					
- BSC		1 (2,7)	8 (4,3)	11 (8,5)	3 (6,8)	3 (6,1)
- HMA		6 (16,2)	18 (9,6)	14 (10,9)	4 (9,1)	14 (28,6)
- Induktion, Konsolidierung		10 (27,0)	80 (42,8)	27 (20,9)	20 (45,5)	5 (10,2)
- Allogene SCT		18 (48,6)	77 (41,2)	77 (59,7)	16 (36,4)	23 (46,9)
- Unbekannt		2 (5,4)	4 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,3)	4 (8,2)
Mind. 1 Rezidiv erlitten	Anzahl (%)					
- ja		11 (29,7)	76 (40,6)	52 (40,3)	15 (34,1)	13 (26,5)
- nein		25 (67,6)	109 (58,3)	77 (59,7)	28 (63,6)	33 (67,3)
- unbekannt		1 (2,7)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,3)	3 (6,1)
Molekulares Rezidiv erlitten	Anzahl (%)					
- ja		0 (0,0)	47 (67,1)	11 (21,6)		2 (13,3)
- nein		3 (33,3)	11 (15,7)	13 (25,5)		3 (20,0)
- unbekannt		6 (66,7)	12 (17,1)	27 (52,9)		10 (66,7)
Dauer von molekularer Remission bis zum molekularen Rezidiv	Median (Range) in Monaten		6 (0,5 bis 32)	5 (3 bis 6)		

**Tabelle 3.1-11: Häufigkeitstabelle zur Darstellung der somatischen Mutationen und Genfusionen**

Parameter	Einheit	RUNX1	RUNX1-RUNX1T1	IDH1	IDH2	CBFB-MYH11
Patientenzahl Gen untersucht	Anzahl (%)	165 (16,1)	400 (38,9)	251 (24,4)	258 (25,1)	401 (39,0)
Patientenzahl Mutation nachgewiesen	Anzahl (%)	55 (33,3)	18 (4,5)	24 (9,6)	39 (15,1)	19 (4,7)
Alter	Anzahl (%)					
- < 65 Jahre		31 (56,4)	15 (83,3)	11 (45,8)	20 (51,3)	13 (68,4)
- ≥ 65 Jahre		24 (43,6)	3 (16,7)	13 (54,2)	19 (48,7)	6 (31,6)
Dauer bis zum Erreichen einer molekularen Remission	Median (Range) in Monaten	4 (1 bis 86)	6 (1 bis 19)			3 (1 bis 6)
Molekulare Remission erreicht	Anzahl (%)					
- ja		21 (38,1)	14 (77,8)	6 (25,0)		12 (63,2)
- nein		5 (9,1)	2 (11,1)	5 (20,8)		1 (5,3)
- unbekannt		29 (52,8)	2 (11,1)	13 (54,2)		6 (31,6)
Therapieintensitäten initial	Anzahl (%)					
- BSC		2 (3,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (5,1)	1 (5,3)
- HMA		12 (21,8)	0 (0,0)	7 (29,2)	8 (20,5)	1 (5,3)
- Induktion, Konsolidierung		12 (21,8)	17 (94,4)	8 (33,3)	18 (46,2)	15 (78,9)
- Allogene SCT		29 (52,7)	0 (0,0)	7 (29,2)	9 (23,1)	2 (10,5)
- Unbekannt		0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (5,1)	0 (0,0)
Therapieintensitäten Gesamtverlauf	Anzahl (%)					
- BSC		2 (3,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (5,1)	1 (5,3)
- HMA		12 (21,8)	0 (0,0)	7 (29,2)	8 (20,5)	1 (5,3)
- Induktion, Konsolidierung		6 (10,9)	11 (61,1)	4 (16,7)	13 (33,3)	10 (52,6)
- Allogene SCT		35 (63,6)	6 (33,3)	11 (45,8)	14 (35,9)	7 (36,8)
- Unbekannt		0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (5,1)	0 (0,0)
Mind. 1 Rezidiv erlitten	Anzahl (%)					
- ja		17 (30,9)	8 (44,4)	10 (41,7)	10 (25,6)	8 (42,1)
- nein		38 (69,1)	10 (55,6)	13 (54,2)	28 (71,8)	11 (57,9)
- unbekannt		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (2,6)	0 (0,0)
Molekulares Rezidiv erlitten	Anzahl (%)					
- ja		3 (14,3)	5 (35,7)	1 (16,7)		2 (16,7)
- nein		4 (19,1)	9 (64,3)	3 (50,0)		2 (16,7)
- unbekannt		14 (66,6)	0 (0,0)	2 (33,3)		8 (66,6)
Dauer von molekularer Remission bis zum molekularen Rezidiv	Median (Range) in Monaten					

**Tabelle 3.1-11: Häufigkeitstabelle zur Darstellung der somatischen Mutationen und Genfusionen**

Parameter	Einheit	BCR-ABL1	KMT2A-MLLT3	TP53	PML-RARA	WT1-Expression
Patientenzahl Gen untersucht	Anzahl (%)	207 (20,1)	353 (34,3)	142 (13,8)	416 (40,5)	519 (50,5)
Patientenzahl Mutation nachgewiesen	Anzahl (%)	8 (3,9)	9 (2,5)	24 (16,9)	29 (7,0)	265 (51,1)*
Alter	Anzahl (%)					
- < 65 Jahre		8 (100,0)	8 (88,9)	11 (45,8)	23 (82,1)	182 (68,7)
- ≥ 65 Jahre		0 (0,0)	1 (11,1)	13 (54,2)	5 (17,9)	83 (31,3)
Dauer bis zum Erreichen einer molekularen Remission	Median (Range) in Monaten				4 (1 bis 11)	2 (0,5 bis 40)
Molekulare Remission erreicht	Anzahl (%)					
- ja					21 (72,4)	163 (61,5)
- nein					1 (3,4)	28 (10,6)
- unbekannt					7 (24,1)	74 (27,9)
Therapieintensitäten initial	Anzahl (%)					
- BSC		0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (4,9)
- HMA		0 (0,0)	2 (22,2)	12 (50,0)	0 (0,0)	44 (16,6)
- Induktion, Konsolidierung		1 (12,5)	2 (22,2)	2 (8,3)	29 (100,0)	106 (40,0)
- Allogene SCT		7 (87,5)	4 (44,4)	9 (37,5)	0 (0,0)	98 (37,0)
- Unbekannt		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	4 (1,5)
Therapieintensitäten Gesamtverlauf	Anzahl (%)					
- BSC		0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (4,9)
- HMA		0 (0,0)	2 (22,2)	12 (50,0)	0 (0,0)	42 (15,8)
- Induktion, Konsolidierung		0 (0,0)	2 (22,2)	1 (4,2)	27 (93,1)	67 (25,3)
- Allogene SCT		8 (100,0)	4 (44,4)	10 (41,7)	2 (6,9)	139 (52,5)
- Unbekannt		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	4 (1,5)
Mind. 1 Rezidiv erlitten	Anzahl (%)					
- ja		4 (50,0)	2 (22,2)	8 (33,3)	6 (20,7)	106 (40,0)
- nein		4 (50,0)	7 (77,8)	15 (62,5)	23 (79,3)	157 (59,2)
- unbekannt		0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)	2 (0,8)
Molekulares Rezidiv erlitten	Anzahl (%)					
- ja					4 (66,7)	45 (53,6)
- nein					1 (16,7)	21 (25,0)
- unbekannt					1 (16,7)	18 (21,4)
Dauer von molekularer Remission bis zum molekularen Rezidiv	Median (Range) in Monaten					4 (1 bis 29)

\* WT1-Überexpression

### 3.1.3 WHO-Klassifikation

In der Tabelle 3.1-12 wird die Einteilung der AML-Patienten in die verschiedenen WHO-Hauptgruppen dargestellt. Anhand der bei Erstdiagnose durchgeführten Diagnostik konnten 97,9% der Patienten in eine dieser Hauptgruppen eingeteilt werden. Bei 22 Patienten (2,1%) konnte hingegen keine Zuordnung vorgenommen werden. 95,2% der Patienten wurden in eine der vier WHO-Hauptgruppen „Rekurrente genetische Anomalien“ (26,4%), „MDS-assoziierte Veränderungen“ (33,6%), „t-AML“ (11,8%) und „NOS“ (23,5%) eingeteilt. In der Tabelle 3.1-13 wird die Einteilung der Patienten in die verschiedenen WHO-Untergruppen dargestellt. Der häufigste Grund für die Einteilung in die WHO-Hauptgruppe „Rekurrente genetische Anomalien“ war eine NPM1-Mutation (16,1%) und eine t(15;17) (4,0%). Die Einteilung in die WHO-Hauptgruppe „MDS-assoziierte Veränderungen“ war am häufigsten bedingt durch ein der AML vorausgegangenes MDS (20,6%) oder durch den Nachweis von MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen bei Erstdiagnose (12,2%).

**Tabelle 3.1-12: WHO-Klassifikation Grobeinteilung**

WHO-Gruppe	Anzahl (%)
Rekurrente genetische Anomalien	271 (26,4)
MDS-assoziierte Veränderungen	345 (33,6)
t-AML	121 (11,8)
NOS	242 (23,5)
Myeloisches Sarkom	3 (0,3)
Unklare Linienzugehörigkeit	20 (1,9)
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie	4 (0,4)
keine Zuordnung stattgefunden	22 (2,1)

**Tabelle 3.1-13: WHO-Klassifikation Feineinteilung**

WHO-Gruppe	Anzahl (%)	WHO-Gruppe	Anzahl (%)
t(8;21)	15 (1,5)	Acute undifferentiated leukemia	4 (0,4)
inv(16)	16 (1,6)	t(9;22); BCR-ABL1	6 (0,6)
t(15;17)	41 (4,0)	Mixed phenotype leukemia	8 (0,8)
t(9;11)	9 (0,9)	Unklare Linienzugehörigkeit ohne weitere Angaben	2 (0,2)
t(6;9)	2 (0,2)	NOS, unklar	13 (1,3)
inv(3)	6 (0,6)	M1	45 (4,4)
NPM1+	<b>165 (16,1)</b>	M2	53 (5,2)
CEBPA+	14 (1,4)	M4	32 (3,1)
RUNX1+	3 (0,3)	M5	50 (4,9)
AML nach MDS	<b>212 (20,6)</b>	M6	5 (0,5)
MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen	<b>125 (12,2)</b>	M7	2 (0,2)
Multilineäre Dysplasie	8 (0,8)	M0	13 (1,3)
t-AML	<b>121 (11,8)</b>	M1/2	5 (0,5)
Myeloisches Sarkom	3 (0,3)	M4/5	14 (1,4)
Akute Basophilenleukämie	1 (0,1)	M0/1	9 (0,9)
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie	4 (0,4)	nicht klassifizierbar	22 (2,1)

### 3.1.4 ELN-Risikogruppen

Basierend auf den molekular- und zytogenetischen Untersuchungsergebnissen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden die Patienten in die ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ eingeteilt. Wie in Tabelle 3.1-14 dargestellt, wurden 182 Patienten (17,7%) der ELN-Risikogruppe „günstig“ zugeordnet, 222 Patienten (21,6%) wurden in die Gruppe „intermediär“ eingeteilt und 308 Patienten (30,0%) in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“. Bei 316 Patienten (30,7) wurde aufgrund fehlender zytogenetischer und / oder molekularzytogenetischer Daten zum Erstdiagnosezeitpunkt eine Einordnung in die ELN-Gruppe „unbekannt“ vorgenommen. In der Tabelle 3.1-14 wurden die vier ELN-Risikogruppen hinsichtlich der Altersverteilung und bezüglich der Verteilung bei einer primären und sekundären AML verglichen. Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, wurden signifikant häufiger in die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ eingeteilt im Vergleich zu Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren. Die zuletzt genannte Altersgruppe wurde im Vergleich zu den Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, signifikant häufiger in die ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ eingeordnet ( $p = < 0,001$ ). Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, wurden am häufigsten in die Risikogruppe „unbekannt“ eingeteilt (40,9%).

**Tabelle 3.1-14: Darstellung und Vergleich der ELN-Risikogruppen hinsichtlich Alter, primäre / sekundäre AML, t-AML**

Parameter	Anzahl Pat.	ELN-Risikogruppen				Pearson- $\chi^2$ -Test
		Günstig	Intermediär	Ungünstig	Unbekannt	
Patientenzahl		182 (17,7)	222 (21,6)	308 (30,0)	316 (30,7)	
Alter < 65	n = 542	132 (24,4)	144 (26,6)	149 (27,5)	117 (21,6)	$\chi^2 = 75,343$ , df = 3, p = < 0,001
Alter $\geq$ 65	n = 486	50 (10,3)	78 (16,0)	159 (32,7)	199 (40,9)	
Alter 18 bis 30 Jahre	n = 38	7 (18,4)	10 (26,3)	10 (26,3)	11 (28,9)	$\chi^2 = 151,74$ , df = 18, p = < 0,001
Alter > 30 bis 40 Jahre	n = 54	15 (27,8)	13 (24,1)	19 (35,2)	7 (13,0)	
Alter > 40 bis 50 Jahre	n = 120	46 (38,3)	31 (25,8)	16 (13,3)	27 (22,5)	
Alter > 50 bis 60 Jahre	n = 197	42 (21,3)	58 (29,4)	56 (28,4)	41 (20,8)	
Alter > 60 bis 70 Jahre	n = 300	50 (16,7)	61 (20,3)	113 (37,7)	76 (25,3)	
Alter > 70 bis 80 Jahre	n = 239	16 (6,7)	40 (16,7)	81 (33,9)	102 (42,7)	
Alter > 80 Jahre	n = 80	6 (7,5)	9 (11,3)	13 (16,3)	52 (65,0)	
primäre AML	n = 631	156 (24,7)	164 (26,0)	158 (25,0)	153 (24,2)	$\chi^2 = 89,416$ , df = 3, p = < 0,001
sekundäre AML	n = 385	26 (6,7)	58 (15,1)	149 (38,7)	152 (39,5)	
t-AML	n = 121	16 (13,2)	14 (11,6)	50 (41,3)	41 (33,9)	

Patienten mit einer primären AML wurden signifikant häufiger in die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ eingeteilt im Vergleich zu Patienten, bei denen eine sekundäre AML vorlag. Patienten mit einer sekundären AML wurden im Vergleich zu Patienten mit einer primären

AML signifikant häufiger in die ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ eingeteilt ( $p < 0,001$ ). Zuletzt wird in der Tabelle 3.1-14 die Einteilung der Patienten mit einer t-AML in die unterschiedlichen ELN-Risikogruppen dargestellt. Diese Patienten wurden am häufigsten in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeordnet (41,3%).

### 3.1.5 Therapie

In der Tabelle 3.1-15 werden sowohl die maximalen Therapieintensitäten dargestellt, mit denen die Patienten initial behandelt wurden, als auch die Therapieintensitäten, die über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet maximal verabreicht wurden. Bei Betrachtung der Therapieintensitäten über den Gesamtverlauf werden zusätzlich die Therapieformen berücksichtigt, mit denen Rezidive behandelt wurden. Die einzelnen Kategorien verändern sich nur, wenn ein Rezidiv mit einer intensiveren Therapieform behandelt wurde als die initiale Therapieform, mit der eine komplette Remission erreicht wurde.

**Tabelle 3.1-15: Therapieintensitäten vor Rezidiv und im Gesamtverlauf**

Therapieintensität	Anzahl (%) initiale Therapie	Anzahl (%) Gesamtverlauf
BSC	144 (14,0)	144 (14,0)
HMA	207 (20,1)	205 (19,9)
Induktion und Konsolidierung	354 (34,4)	256 (24,9)
Allogene SCT	269 (26,2)	369 (35,9)
Unbekannt	54 (5,3)	54 (5,3)

100 Patienten, die initial keine Stammzelltransplantation erhalten haben, wurden im Rahmen eines Rezidivs im weiteren Verlauf hiermit behandelt. Zwei Patienten, die initial mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden, wurden im Rahmen eines Rezidivs intensiver behandelt (Induktion oder allogene SCT). Initial wurde der größte Anteil der AML-Patienten maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt (34,4%). Über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet war bei dem größten Anteil der Patienten die allogene Stammzelltransplantation die maximale Therapieintensität (35,9%). Über den Gesamtverlauf betrachtet lag der Anteil der Induktions- und Konsolidierungstherapie als maximale Therapieintensität nur noch bei 24,9%. Die mediane Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn lag bei 5 Tagen. 20 Tage nach der Erstdiagnose wurde bei 83,4% der Patienten mit einer Therapie begonnen. 30 Tage nach der Erstdiagnose wurde bei 89,7% der Patienten mit einer Therapie begonnen. Werden alle Patienten betrachtet, die initial oder im Gesamtverlauf eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben, lag die mediane Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur ersten allogenen Stammzelltransplantation bei 4 Monaten mit einer Range von 0 bis 85 Monaten.

In der Tabelle 3.1-16 werden die verschiedenen initialen Therapieintensitäten hinsichtlich der Altersverteilung, der ELN-Risikogruppen, der WHO-Hauptgruppen und weiterer klinischer Parameter miteinander verglichen. In Tabelle 3.1-17 werden die Therapieintensitäten über den

gesamten Krankheitsverlauf betrachtet und hinsichtlich derselben Parameter miteinander verglichen. Sowohl initial als auch bezogen auf den Gesamtverlauf wurden Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, signifikant häufiger mit den maximalen Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ behandelt im Vergleich zu Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren ( $p = < 0,001$ ). Von den Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, wurden initial 90,4% maximal mittels Induktion und Konsolidierung oder allogener Stammzelltransplantation behandelt. Im Gesamtverlauf lag dieser Anteil bei 90,6%. Von den Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, wurden im Vergleich dazu nur 32% initial mit den maximalen Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ behandelt. Im Gesamtverlauf lag dieser Anteil bei 32,2%. Von den Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, wurden 4,3% initial und 4,1% im Gesamtverlauf maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt. Bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, wurde mit 41,7% initial und 41,5% im Gesamtverlauf betrachtet ein deutlich höherer Anteil der Patienten maximal mittels hypomethylierender Substanzen behandelt. Auch bei der Betrachtung der Feineinteilung der Altersgruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Therapieintensitäten, mit denen die Patienten initial und im Gesamtverlauf maximal behandelt wurden ( $p = < 0,001$ ). Der Anteil der Patienten, der initial und im Gesamtverlauf betrachtet maximal mit den intensiven Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ behandelt wurde, war vor allem bei den Patienten im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen deutlich reduziert, die bei AML-Erstdiagnose älter als 70 Jahre waren zugunsten der maximalen Therapieintensität „Best supportive care“.

Auch zwischen den vier ELN-Risikogruppen zeigt sich sowohl hinsichtlich der initialen Therapieintensität als auch bezüglich der Therapieintensität im Gesamtverlauf ein signifikanter Unterschied ( $p = < 0,001$ ). Patienten, die in die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ eingeteilt wurden, wurden sowohl initial als auch im Gesamtverlauf signifikant häufiger mit den intensiven Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ behandelt im Vergleich zu Patienten, die in die ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ eingeordnet wurden. Mehr als zwei Drittel der Patienten in der ELN-Risikogruppe „günstig“ wurden initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie behandelt. Lediglich 9% der Patienten, die in diese ELN-Risikogruppe eingeteilt wurden, haben initial eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. In den übrigen ELN-Risikogruppen ist der Anteil der Patienten, die initial maximal eine Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie erhalten haben, hingegen deutlich geringer und der Anteil der Patienten, die bereits initial eine allogene SCT erhalten haben, ist höher im Vergleich zur ELN-Gruppe „günstig“. Zwischen den unterschiedlichen WHO-Hauptgruppen besteht ebenfalls sowohl initial als auch über den Gesamtverlauf betrachtet ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der maximalen Therapieintensitäten. Patienten mit rekurrenten genetischen Anomalien wurden mit einem Anteil von 86,4% initial und

im Gesamtverlauf am häufigsten mit den intensiven Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ behandelt (ohne Berücksichtigung der drei Patienten mit einem Myeloischen Sarkom). Jeweils etwa ein Drittel der Patienten, die in die WHO-Hauptgruppen „MDS-verwandte Veränderungen“ und „t-AML“ eingeordnet wurden, haben sowohl initial als auch im Gesamtverlauf eine maximale Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen erhalten.

Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Komorbiditäten vorlagen, wurden sowohl initial als auch auf den gesamten Krankheitsverlauf bezogen signifikant häufiger intensiv behandelt („Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“) im Vergleich zu Patienten, die bei AML-Erstdiagnose Komorbiditäten hatten ( $p = < 0,001$ ). AML-Patienten, die allgemein betrachtet Transfusionen im Therapieverlauf erhalten haben, wurden sowohl initial als auch im Gesamtverlauf signifikant intensiver behandelt im Vergleich zu den Patienten, die keine Transfusionen erhalten haben ( $p = < 0,001$ ). Dies gilt auch speziell für die Patienten, die Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate erhalten haben im Vergleich zu den Patienten, die diese Blutprodukte nicht erhalten haben (jeweils  $p = < 0,001$ ). Patienten, die FFPs erhalten haben, unterscheiden sich hinsichtlich der initialen Therapieintensität nicht signifikant von den Patienten, die keine FFPs erhalten haben ( $p = 0,212$ ). Werden die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf betrachtet, zeigt sich hinsichtlich der Therapieintensität ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die FFPs erhalten haben und jenen, die keine FFPs erhalten haben ( $p = 0,008$ ). Patienten, bei denen bei Erstdiagnose eine WT1-Überexpression nachgewiesen wurde, unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der initialen Therapieintensität als auch bezüglich der Therapieintensität im Gesamtverlauf signifikant von den Patienten, bei denen keine WT1-Überexpression nachgewiesen wurde (initial  $p = 0,015$ , Gesamtverlauf  $p = 0,030$ ). Patienten, die eine WT1-Überexpression hatten, wurden signifikant häufiger intensiv behandelt im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine WT1-Überexpression bestand.

**Tabelle 3.1-16: Vergleich der initialen Therapieintensitäten hinsichtlich Alter, ELN-Risikogruppen, WHO-Einteilung und weiterer klinischer Parameter**

Parameter	Anzahl Pat.	initiale Therapieintensitäten				Pearson- $\chi^2$ -Test
		BSC n (%)	HMA n (%)	Ind. und Kons. n (%)	Allogene SCT n (%)	
Patientenzahl	n = 974	144 (14,8)	207 (21,3)	354 (36,3)	269 (27,6)	
Alter < 65 Jahre	n = 533	28 (5,3)	23 (4,3)	250 (46,9)	232 (43,5)	$\chi^2 = 375,229$ , df = 3, p = < 0,001
Alter ≥ 65 Jahre	n = 441	116 (26,3)	184 (41,7)	104 (23,6)	37 (8,4)	
Alter 18 bis 30 Jahre	n = 38	3 (7,9)	0 (0,0)	17 (44,7)	18 (47,4)	$\chi^2 = 484,524$ , df = 18, p = < 0,001
Alter > 30 bis 40 Jahre	n = 52	1 (1,9)	0 (0,0)	25 (48,1)	26 (50,0)	
Alter > 40 bis 50 Jahre	n = 119	5 (4,2)	1 (0,8)	70 (58,8)	43 (36,1)	
Alter > 50 bis 60 Jahre	n = 192	7 (3,6)	7 (3,6)	83 (43,2)	95 (49,5)	
Alter > 60 bis 70 Jahre	n = 295	27 (9,2)	71 (24,1)	116 (39,3)	81 (27,5)	
Alter > 70 bis 80 Jahre	n = 222	67 (30,2)	108 (48,6)	41 (18,5)	6 (2,7)	
Alter > 80 Jahre	n = 56	34 (60,7)	20 (35,7)	2 (3,6)	0 (0,0)	
ELN günstig	n = 178	7 (3,9)	17 (9,6)	138 (77,5)	16 (9,0)	$\chi^2 = 268,541$ , df = 9, p = < 0,001
ELN intermediär	n = 220	15 (6,8)	38 (17,3)	76 (34,5)	91 (41,4)	
ELN ungünstig	n = 298	37 (12,4)	96 (32,2)	55 (18,5)	110 (36,9)	
ELN unbekannt	n = 278	85 (30,6)	56 (20,1)	85 (30,6)	52 (18,7)	
ELN t-AML günstig	n = 15	0 (0,0)	1 (6,7)	12 (80,0)	2 (13,3)	$\chi^2 = 40,986$ , df = 9, p = < 0,001
ELN t-AML intermediär	n = 15	0 (0,0)	5 (33,3)	6 (40,0)	4 (26,7)	
ELN t-AML ungünstig	n = 51	9 (17,6)	28 (54,9)	3 (5,9)	11 (21,6)	
ELN t-AML unbekannt	n = 38	8 (21,1)	9 (23,7)	13 (34,2)	8 (21,1)	
WHO rekurrente genetische Anomalien	n = 265	14 (5,3)	22 (8,3)	178 (67,2)	51 (19,2)	$\chi^2 = 213,327$ , df = 21, p = < 0,001
WHO MDS-assoziierte Veränderungen	n = 329	58 (17,6)	102 (31,0)	66 (20,1)	103 (31,3)	
WHO t-AML	n = 119	17 (14,3)	43 (36,1)	34 (28,6)	25 (21,0)	
WHO NOS	n = 220	47 (21,4)	36 (16,4)	59 (26,8)	78 (35,5)	
WHO Myeloisches Sarkom	n = 3	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	
WHO unklare Linienzugehörigkeit	n = 20	2 (10,0)	2 (10,0)	6 (30,0)	10 (50,0)	
WHO blastische plasmazytoide Neoplasie	n = 4	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	
WHO keine Zuordnung	n = 14	6 (42,9)	1 (7,1)	6 (42,9)	1 (7,1)	
Komorbiditäten	n = 704	119 (16,9)	183 (26,0)	230 (32,7)	172 (24,4)	$\chi^2 = 72,144$ , df = 3, p = < 0,001
keine Komorbiditäten	n = 225	13 (5,8)	14 (6,2)	107 (47,6)	91 (40,4)	
Transfusionen erhalten	n = 884	117 (13,2)	176 (19,9)	329 (37,2)	262 (29,6)	$\chi^2 = 54,359$ , df = 3, p = < 0,001
keine Transfusionen erhalten	n = 59	25 (42,4)	20 (33,9)	12 (20,3)	2 (3,4)	
EKs erhalten	n = 860	110 (12,8)	170 (19,8)	326 (37,9)	254 (29,5)	$\chi^2 = 17,974$ , df = 3, p = < 0,001
keine EKs erhalten	n = 21	8 (38,1)	7 (33,3)	1 (4,8)	5 (23,8)	
TKs erhalten	n = 826	96 (11,6)	149 (18,0)	321 (38,9)	260 (31,5)	$\chi^2 = 72,976$ , df = 3, p = < 0,001
keine TKs erhalten	n = 53	22 (41,5)	23 (43,4)	7 (13,2)	1 (1,9)	
FFPs erhalten	n = 137	16 (11,7)	23 (16,8)	62 (45,3)	36 (26,3)	$\chi^2 = 4,507$ , df = 3, p = 0,212
keine FFPs erhalten	n = 728	102 (14,0)	145 (19,9)	260 (35,7)	221 (30,4)	
WT1-Überexpression bei ED	n = 261	13 (5,0)	44 (16,9)	106 (40,6)	98 (37,5)	$\chi^2 = 10,417$ , df = 3, p = 0,015
keine WT1-Überexpression bei ED	n = 44	7 (15,9)	9 (20,5)	10 (22,7)	18 (40,9)	

**Tabelle 3.1-17: Vergleich der Therapieintensitäten im Gesamtverlauf hinsichtlich Alter, ELN-Risikogruppen und WHO-Einteilung und weiterer klinischer Parameter**

Parameter	Anzahl Pat.	Therapieintensitäten Gesamtverlauf				Pearson- $\chi^2$ -Test
		BSC n (%)	HMA n (%)	Ind. und Kons. n (%)	Allogene SCT n (%)	
Patientenzahl	n = 974	144 (14,8)	205 (21,0)	256 (26,3)	369 (37,9)	
Alter < 65 Jahre	n = 533	28 (5,3)	22 (4,1)	167 (31,3)	316 (59,3)	$\chi^2 = 386,193$ , df = 3, p = < 0,001
Alter $\geq$ 65 Jahre	n = 441	116 (26,3)	183 (41,5)	89 (20,2)	53 (12,0)	
Alter 18 bis 30 Jahre	n = 38	3 (7,9)	0 (0,0)	15 (39,5)	20 (52,6)	$\chi^2 = 489,886$ , df = 18, p = < 0,001
Alter > 30 bis 40 Jahre	n = 52	1 (1,9)	0 (0,0)	13 (25,0)	38 (73,1)	
Alter > 40 bis 50 Jahre	n = 119	5 (4,2)	1 (0,8)	43 (36,1)	70 (58,8)	
Alter > 50 bis 60 Jahre	n = 192	7 (3,6)	7 (3,6)	55 (28,6)	123 (64,1)	
Alter > 60 bis 70 Jahre	n = 295	27 (9,2)	70 (23,7)	90 (30,5)	108 (36,6)	
Alter > 70 bis 80 Jahre	n = 222	67 (30,2)	107 (48,2)	38 (17,1)	10 (4,5)	
Alter > 80 Jahre	n = 56	34 (60,7)	20 (35,7)	2 (3,6)	0 (0,0)	
ELN günstig	n = 178	7 (3,9)	17 (9,6)	100 (56,2)	54 (30,3)	$\chi^2 = 262,571$ , df = 12, p = < 0,001
ELN intermediär	n = 220	15 (6,8)	38 (17,3)	52 (23,6)	115 (52,3)	
ELN ungünstig	n = 298	37 (12,4)	94 (31,5)	34 (11,4)	133 (44,6)	
ELN unbekannt	n = 278	85 (30,6)	56 (20,1)	70 (25,2)	67 (24,1)	
ELN t-AML günstig	n = 15	0 (0,0)	1 (6,7)	11 (73,3)	3 (20,0)	$\chi^2 = 39,436$ , df = 9, p = < 0,001
ELN t-AML intermediär	n = 15	0 (0,0)	5 (33,3)	6 (40,0)	4 (26,7)	
ELN t-AML ungünstig	n = 51	9 (17,6)	27 (52,9)	2 (3,9)	13 (25,5)	
ELN t-AML unbekannt	n = 38	8 (21,1)	9 (23,7)	13 (34,2)	8 (21,1)	
WHO rekurrente genetische Anomalien	n = 265	14 (5,3)	22 (8,3)	126 (47,5)	103 (38,9)	$\chi^2 = 175,567$ , df = 21, p = < 0,001
WHO MDS-assoziierte Veränderungen	n = 329	58 (17,6)	101 (30,7)	51 (15,5)	119 (36,2)	
WHO t-AML	n = 119	17 (14,3)	42 (35,3)	32 (26,9)	28 (23,5)	
WHO NOS	n = 220	47 (21,4)	36 (16,4)	35 (15,9)	102 (46,4)	
WHO Myeloisches Sarkom	n = 3	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	
WHO unklare Linienzugehörigkeit	n = 20	2 (10,0)	2 (10,0)	3 (15,0)	13 (65,0)	
WHO blastische plasmazytoide Neoplasie	n = 4	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	
WHO keine Zuordnung	n = 14	6 (42,9)	1 (7,1)	5 (35,7)	2 (14,3)	
Komorbiditäten	n = 704	119 (16,9)	181 (25,7)	178 (25,3)	226 (32,1)	$\chi^2 = 82,085$ , df = 3, p = < 0,001
Keine Komorbiditäten	n = 225	13 (5,8)	14 (6,2)	61 (27,1)	137 (60,9)	
Transfusionen erhalten	n = 59	117 (13,2)	174 (19,7)	233 (26,4)	360 (40,7)	$\chi^2 = 56,137$ , df = 3, p = < 0,001
keine Transfusionen erhalten	n = 884	25 (42,4)	20 (33,9)	11 (18,6)	3 (5,1)	
EKs erhalten	n = 860	110 (12,8)	168 (19,5)	230 (26,7)	352 (40,9)	$\chi^2 = 17,026$ , df = 3, p = < 0,001
keine EKs erhalten	n = 21	8 (38,1)	7 (33,3)	1 (4,8)	5 (23,8)	
TKs erhalten	n = 826	96 (11,6)	147 (17,8)	225 (27,2)	358 (43,3)	$\chi^2 = 74,687$ , df = 3, p = < 0,001
keine TKs erhalten	n = 53	22 (41,5)	23 (43,4)	7 (13,2)	1 (1,9)	
FFPs erhalten	n = 137	16 (11,7)	23 (16,8)	52 (38,0)	46 (33,6)	$\chi^2 = 11,877$ , df = 3, p = 0,008
keine FFPs erhalten	n = 728	102 (14,0)	143 (19,6)	174 (23,9)	309 (42,4)	
WT1-Überexpression bei ED	n = 261	13 (5,0)	42 (16,1)	67 (25,7)	139 (53,3)	$\chi^2 = 8,984$ , df = 3, p = 0,030
keine WT1-Überexpression bei ED	n = 44	7 (15,9)	9 (20,5)	7 (15,9)	21 (47,7)	

**Tabelle 3.1-18: WHO-Feineinteilung und Therapieintensitäten im Gesamtverlauf**

WHO-Gruppe	Anzahl Pat.	Therapieintensität Gesamtverlauf				
		BSC n (%)	HMS n (%)	Ind., Kons. n (%)	SCT n (%)	unbekannt n (%)
t(8;21)	15	1 (6,7)	0 (0,0)	7 (46,7)	7 (46,7)	0 (0,0)
inv(16)	16	1 (6,3)	1 (6,3)	9 (56,3)	5 (31,2)	0 (0,0)
t(15;17)	41	4 (9,8)	0 (0,0)	33 (80,5)	2 (4,9)	2 (4,9)
t(9;11)	9	1 (11,1)	1 (11,1)	2 (22,2)	5 (55,6)	0 (0,0)
t(6;9)	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
inv(3)	6	0 (0,0)	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	0 (0,0)
NPM1+	165	7 (4,2)	14 (8,5)	70 (42,4)	70 (42,4)	4 (2,4)
CEBPA+	14	0 (0,0)	2 (14,3)	4 (28,6)	8 (57,1)	0 (0,0)
RUNX1+	3	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)
AML nach MDS	212	40 (18,9)	65 (30,7)	34 (16,0)	62 (29,2)	11 (5,2)
MDS-verwandte zyto- genetische Veränderungen	125	17 (13,6)	35 (28,0)	16 (12,8)	54 (43,2)	3 (2,4)
Multilineäre Dysplasie	8	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	3 (37,5)	2 (25,0)
t-AML	121	17 (14,0)	42 (34,7)	32 (26,4)	28 (23,1)	2 (1,7)
Myeloisches Sarkom	3	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)
Akute Basophilenleukämie	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie	4	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
Acute undifferentiated leukemia	4	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
t(9;22); BCR-ABL1	6	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	4 (66,7)	0 (0,0)
Mixed phenotype leukemia	8	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	6 (75,0)	0 (0,0)
Unklare Linienzugehörigkeit ohne weitere Angaben	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
nicht klassifizierbar	22	4 (18,2)	3 (13,6)	5 (22,7)	3 (13,6)	7 (31,8)
NOS, unklar	13	7 (53,8)	2 (15,4)	0 (0,0)	3 (23,1)	1 (7,7)
M1	45	7 (15,6)	7 (15,6)	9 (20,0)	20 (44,4)	2 (4,4)
M2	53	11 (20,8)	6 (11,3)	8 (15,1)	22 (41,5)	6 (11,3)
M4	32	3 (9,4)	7 (21,9)	3 (9,4)	17 (53,1)	2 (6,3)
M5	50	11 (22,0)	4 (8,0)	7 (14,0)	21 (42,0)	7 (14,0)
M6	5	2 (40,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
M7	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
M0	13	1 (7,7)	3 (23,1)	2 (15,4)	7 (53,8)	0 (0,0)
M1/2	5	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
M4/5	14	5 (35,7)	3 (21,4)	2 (14,3)	3 (21,4)	1 (7,1)
M0/1	9	3 (33,3)	0 (0,0)	2 (22,2)	4 (44,4)	0 (0,0)

Die Tabelle 3.1-18 gibt einen Überblick über die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf, mit denen die einzelnen WHO-Untergruppen maximal behandelt wurden.

In der folgenden Tabelle 3.1-19 wird der Umfang der Transfusionen, die im Verlauf verabreicht wurden, dargestellt. 896 Patienten (87,2%) haben im Verlauf Transfusionen erhalten. 872 AML-Patienten (97,6%) haben Erythrozytenkonzentrate erhalten, 829 Patienten (93%) haben Thrombozytenkonzentrate erhalten. Der Anteil der Patienten, die im Verlauf FFPs erhalten haben, lag bei 15,6%.

**Tabelle 3.1-19: Transfusionen**

Parameter	Patientenzahl (%)	Mediane Anzahl der Transfusionen (Range)
Transfusionen insgesamt*	Anzahl (%)	
- Transfusionen erhalten	896 (87,2)	
- keine Transfusionen erhalten	84 (8,2)	
- unklar	48 (4,6)	
Erythrozytenkonzentrate	Anzahl (%) (n = 893)	20 (1 - 198)
- EKs erhalten	872 (97,6)	
- keine EKs erhalten	21 (2,4)	
Thrombozytenkonzentrate	Anzahl (%) (n = 891)	19 (1 - 339)
- TKs erhalten	829 (93,0)	
- keine TKs erhalten	62 (7,0)	
Fresh Frozen Plasma	Anzahl (%) (n = 877)	4 (1 - 127)
- FFPs erhalten	137 (15,6)	
- keine FFPs erhalten	740 (84,4)	

\* Umfasst Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP)

**Tabelle 3.1-20: Remissionsstatus**

Parameter	Kennzahl
Hämatologisch (n = 754)	Anzahl (%)
- CR	544 (72,1)
- PR	32 (4,2)
- NR	154 (20,4)
- Early Death	24 (3,2)
Dauer vom Therapiebeginn bis zum Erreichen einer CR in Tagen (n = 536)	Median (Range) 48 (3 bis 865)
Dauer von Beginn einer Induktion bis CR in Tagen (n = 264)	Median (Range) 37 (3 bis 333)
Zytogenetisch (n = 253)	Anzahl (%)
- Remission erreicht	225 (88,9)
- keine Remission erreicht	28 (11,1)
Dauer vom Therapiebeginn bis zum Erreichen ersten einer zytogenetischen Remission in Monaten (n = 233)	Median (Range) 2 (0,5 bis 19)
Dauer vom Therapiebeginn bis zur ersten zytogenetischen Remission bei Patienten mit high risk Aberrationen in Monaten (n = 51)	Median (Range) 3 (1 bis 19)
Dauer vom Therapiebeginn bis zur ersten zytogenetischen Remission bei Patienten ohne high risk Aberrationen in Monaten (n = 174)	Median (Range) 2 (0,5 bis 18)
FISH (n = 225)	Anzahl (%)
- Remission erreicht	190 (84,4)
- keine Remission erreicht	35 (15,6)
Dauer vom Therapiebeginn bis zur ersten Remission in der FISH in Monaten (n = 207)	Median (Range) 2 (0,5 bis 49)

In der Tabelle 3.1-20 wird der Remissionsstatus, den die Patienten nach initialer Therapie erreicht haben, auf hämatologischer und zytogenetischer Ebene sowie auf der Ebene der FISH dargestellt. 544 Patienten haben hämatologisch eine komplette Remission (CR) erreicht. Die mediane Dauer vom Therapiebeginn bis zum Erreichen einer CR lag bei 48 Tagen. 32 Patienten haben maximal eine partielle Remission (PR) erreicht und bei 154 Patienten ist es hämatologisch nicht zu einem Therapieansprechen (NR) gekommen. Bei 24 Patienten ist es zu einem Early Death gekommen. Auf zytogenetischer Ebene haben 225 Patienten im Verlauf eine Remission erreicht. Die mediane Dauer vom Therapiebeginn bis zum Erreichen einer ersten zytogenetischen Remission lag bei zwei Monaten. Bei Patienten mit zytogenetischen high risk Aberrationen (n = 51) lag die mediane Dauer vom Therapiebeginn bis zum Erreichen einer

ersten zytogenetischen Remission bei 3 Monaten. Auf der Ebene der FISH haben 190 Patienten im Verlauf eine Remission erreicht. Auf dieser Ebene lag die mediane Dauer vom Therapiebeginn bis zum Erreichen einer Remission ebenfalls bei 2 Monaten. In der Tabelle 3.1-21 werden die verschiedenen Therapiezyklen der initialen Therapie und das jeweilige hämatologische Therapieansprechen dargestellt.

**Tabelle 3.1-21: Darstellung der Therapiezyklen (vor Rezidiv) und des hämatologischen Therapieansprechens**

Parameter	Therapie erhalten n (%)	Anzahl Pat.	CR n (%)	PR n (%)	NR n (%)	Early Death n (%)	Rezidiv n (%)
Induktion I	563 (54,8)	n = 473	278 (58,8)	68 (14,4)	112 (23,7)	15 (3,2)	0 (0,0)
Induktion II	212 (20,6)	n = 187	167 (89,3)	8 (4,3)	8 (4,3)	3 (1,6)	1 (0,5)
Induktion III	3 (0,3)	n = 2	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konsolidierung I	321 (31,2)	n = 286	282 (98,6)	0 (0,0)	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)
Konsolidierung II	229 (22,3)	n = 204	204 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konsolidierung III	161 (15,7)	n = 147	145 (98,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
Konsolidierung IV	54 (5,6)	n = 54	52 (96,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,9)
Erhaltungstherapie	48 (4,7)	n = 36	34 (94,4)	0 (0,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (2,8)
Allogene SCT	269 (26,2)	n = 261	250 (95,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	6 (2,3)	1 (0,4)
- ohne vorherige Therapie	34 (12,6)	n = 32	31 (96,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)
- nach Induktion	207 (77,0)	n = 204	195 (95,6)	2 (1,0)	1 (0,5)	5 (2,5)	1 (0,5)
- nach HMA	20 (7,4)	n = 18	17 (94,4)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
- nach Induktion und HMA	7 (2,6)	n = 7	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Von den Patienten, die mittels Induktionstherapie behandelt wurden, haben 58,8% nach dem ersten Zyklus der Induktion eine CR erreicht. Von den Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, haben 95,8% eine komplette Remission erreicht. 77% der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, haben zuvor eine Induktionstherapie erhalten und möglicherweise bereits hierunter eine CR erreicht. Daher stellt sich die Frage, ob es hinsichtlich des hämatologischen Remissionsstatus nach allogener SCT einen Unterschied gibt zwischen Patienten, die vor der allogenen SCT bereits eine AML-Therapie (Induktion und / oder HMA) erhalten haben und den Patienten, die eine Upfront-Transplantation erhalten haben. Ein Pearson-Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der unten aufgeführten Patientengruppen wurde durchgeführt. Hinsichtlich des erreichten hämatologischen Remissionsstatus nach allogener SCT besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die vor Durchführung der allogenen SCT eine Induktion und / oder HMA erhalten haben und Patienten, die ohne vorausgegangene Therapie transplantiert wurden (n = 268,  $\chi^2 = 0,682$ , df = 4, p = 0,954).

### 3.1.6 Weitere vergleichende Analysen kategorialer Variablen

**Tabelle 3.1-22: Vergleich der Patienten mit einer primären und sekundären AML hinsichtlich Alter bei Erstdiagnose, Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf, ELN-Klassifikation sowie chromosomaler und molekulargenetischer Aberrationen**

Parameter und Anzahl Pat. (n)	primäre AML n (%)	sekundäre AML n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl (n = 1016)	631 (62,1)	385 (37,9)	
Alter < 65 Jahre (n = 540)	386 (61,2)	154 (40,0)	$\chi^2 = 43,046$ , df = 1, p = < 0,001
Alter $\geq$ 65 Jahre (n = 476)	245 (38,8)	231 (60,0)	
initiale Therapie BSC (n = 143)	74 (12,3)	69 (18,7)	$\chi^2 = 71,488$ , df = 3, p = < 0,001
initiale Therapie HMA (n = 207)	87 (14,5)	120 (32,5)	
initiale Therapie Ind., Kons. (n = 351)	267 (44,4)	84 (22,8)	
initiale Therapie SCT (n = 269)	173 (28,8)	96 (26,0)	
Therapie gesamt BSC (n = 143)	74 (12,3)	69 (18,7)	$\chi^2 = 62,251$ , df = 3, p = < 0,001
Therapie gesamt HMA (n = 205)	86 (14,3)	119 (32,2)	
Therapie gesamt Ind., Kons. (n = 253)	180 (30,0)	73 (19,8)	
Therapie gesamt SCT (n = 369)	261 (43,4)	108 (29,3)	
ELN günstig (n = 182)	156 (24,7)	26 (6,8)	$\chi^2 = 52,507$ , df = 1, p = < 0,001
ELN intermed., ungünstig, unbekannt (n = 834)	475 (75,3)	359 (93,2)	
Karyotyp aberrant bei ED (n = 488)	282 (49,6)	206 (64,4)	$\chi^2 = 18,154$ , df = 1, p = < 0,001
Karyotyp nicht aberrant bei ED (n = 401)	287 (50,4)	114 (35,6)	
Karyotyp mit high risk Aberrationen (n = 147)	73 (25,9)	74 (35,9)	$\chi^2 = 5,696$ , df = 1, p = 0,017
Karyotyp ohne high risk Aberrationen (n = 341)	209 (74,1)	132 (64,1)	
Komorbiditäten vorhanden (n = 723)	410 (69,8)	313 (86,5)	$\chi^2 = 34,079$ , df = 1, p = < 0,001
keine Komorbiditäten vorhanden (n = 226)	177 (30,2)	49 (13,5)	
CEBPA-Mutation (n = 37)	29 (7,4)	8 (6,7)	$\chi^2 = 0,081$ , df = 1, p = 0,776
keine CEBPA-Mutation (n = 473)	361 (92,6)	112 (93,3)	
NPM1-Mutation (n = 187)	169 (36,3)	18 (10,7)	$\chi^2 = 38,768$ , df = 1, p = < 0,001
keine NPM1-Mutation (n = 447)	297 (63,7)	150 (89,3)	
FLT3-ITD (n = 129)	107 (25,3)	22 (15,4)	$\chi^2 = 5,966$ , df = 1, p = 0,015
keine FLT3-ITD (n = 437)	316 (74,7)	121 (84,6)	
FLT3-TKD (n = 44)	35 (8,3)	9 (6,3)	$\chi^2 = 0,565$ , df = 1, p = 0,452
keine FLT3-TKD (n = 520)	387 (91,7)	133 (25,6)	
ASXL1-Mutation (n = 49)	21 (24,4)	28 (43,1)	$\chi^2 = 5,879$ , df = 1, p = 0,015
keine ASXL1-Mutation (n = 102)	65 (75,6)	37 (56,9)	
RUNX1-Mutation (n = 55)	26 (27,1)	29 (42,6)	$\chi^2 = 4,326$ , df = 1, p = 0,038
keine RUNX1-Mutation (n = 109)	70 (72,9)	39 (57,4)	
RUNX1-RUNX1T1-Genfusion (n = 18)	13 (4,1)	5 (6,0)	$\chi^2 = 0,522$ , df = 1, p = 0,470
keine RUNX1-RUNX1T1-Genfusion (n = 382)	303 (95,9)	79 (94,0)	
IDH1-Mutation (n = 24)	19 (10,7)	5 (6,9)	$\chi^2 = 0,822$ , df = 1, p = 0,365
keine IDH1-Mutation (n = 226)	159 (70,4)	67 (93,1)	
IDH2-Mutation (n = 39)	28 (15,5)	11 (14,5)	$\chi^2 = 0,041$ , df = 1, p = 0,839
keine IDH2-Mutation (n = 218)	153 (84,5)	65 (85,5)	
CBFB-MYH11-Genfusion (n = 19)	15 (4,8)	4 (4,7)	$\chi^2 = 0,002$ , df = 1, p = 0,966
keine CBFB-MYH11-Genfusion (n = 382)	300 (95,2)	82 (21,5)	
BCR-ABL1 Genfusion (n = 8)	4 (2,7)	4 (6,8)	$\chi^2 = 1,887$ , df = 1, p = 0,170
keine BCR-ABL1 Genfusion (n = 199)	144 (97,3)	55 (93,2)	
KMT2A-MLL3 Genfusion (n = 9)	8 (2,9)	1 (1,3)	$\chi^2 = 0,647$ , df = 1, p = 0,421
keine KMT2A-MLL3 Genfusion (n = 344)	267 (97,1)	77 (98,7)	
TP53-Mutation (n = 23)	13 (15,9)	10 (16,9)	$\chi^2 = 0,030$ , df = 1, p = 0,862
keine TP53-Mutation (n = 118)	69 (84,1)	49 (83,1)	
PML-RARA Genfusion (n = 29)	26 (7,9)	3 (3,4)	$\chi^2 = 2,105$ , df = 1, p = 0,147
keine PML-RARA Genfusion (n = 387)	303 (92,1)	84 (96,6)	

In der Tabelle 3.1-22 werden Patienten mit einer primären und einer sekundären AML hinsichtlich der Altersverteilung, der Therapieintensitäten, der ELN-Risikogruppen sowie des Vorliegens zytogenetischer und molekulargenetischer Aberrationen verglichen. 62,1% der AML-Patienten hatten eine primäre AML. Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 65

Jahre waren, hatten signifikant häufiger eine primäre AML im Vergleich zu Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren ( $p = < 0,001$ ). Patienten, die eine primäre AML hatten und Patienten, die eine sekundäre AML hatten, unterscheiden sich signifikant bezüglich der initialen Therapieintensität ( $p = < 0,001$ ). Patienten mit einer primären AML wurden initial am häufigsten maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt (44,4%), während die Patienten mit einer sekundären AML initial am häufigsten maximal HMA erhalten haben (32,5%).

Auch hinsichtlich der Therapieintensität über den Gesamtverlauf betrachtet besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer primären und einer sekundären AML ( $p = < 0,001$ ). Patienten mit einer primären AML wurden im Vergleich zu Patienten mit einer sekundären AML signifikant häufiger maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie oder einer allogenen SCT behandelt. Patienten, die eine primäre AML hatten, wurden signifikant häufiger in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt im Vergleich zu Patienten mit einer sekundären AML ( $p = < 0,001$ ). Außerdem hatten Patienten mit einer primären AML signifikant seltener einen aberranten Karyotyp zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verglichen mit Patienten, die eine sekundäre AML hatten ( $p = < 0,001$ ). 64,4% der Patienten mit einer sekundären AML hatten zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose einen aberranten Karyotyp verglichen mit 49,6% der Patienten, die eine primäre AML hatten. Ein Karyotyp mit Aberrationen, die von der ELN als „high risk“ definiert werden, kam bei Patienten mit einer sekundären AML signifikant häufiger vor als bei Patienten mit einer primären AML ( $p = 0,017$ ). Patienten mit einer primären AML hatten signifikant häufiger keine Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (30,2%) im Vergleich zu Patienten, die eine sekundäre AML hatten. In dieser Patientengruppe hatten 13,5% bei Erstdiagnose keine Komorbiditäten ( $p = < 0,001$ ).

Bei den meisten molekulargenetischen Veränderungen besteht bezüglich der Häufigkeit des Auftretens dieser Aberrationen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer primären und einer sekundären AML. Für folgende somatische Mutationen bzw. Genfusionen zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen einer primären und einer sekundären AML: Eine NPM1-Mutation kam signifikant häufiger im Rahmen einer primären AML vor als bei einer sekundären AML ( $p = < 0,001$ ). 90,4% der Patienten, die eine NPM1-Mutation hatten, hatten eine primäre AML. Auch eine FLT3-ITD trat signifikant häufiger bei Patienten mit einer primären AML auf im Vergleich zu Patienten mit einer sekundären AML ( $p = 0,015$ ). 82,9% der Patienten mit einer FLT3-ITD hatten eine primäre AML. Sowohl die ASXL1-Mutation als auch die RUNX1-Mutation betrafen signifikant häufiger Patienten mit einer sekundären AML im Vergleich zu Patienten mit einer primären AML (ASXL1-Mutation:  $p = 0,015$ , RUNX1-Mutation:  $p = 0,038$ ).

**Tabelle 3.1-23: Vergleich von Patienten mit und ohne NPM1-Mutation hinsichtlich Altersverteilung, ELN-Klassifikation, Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf**

Parameter	NPM1-Mutation n (%)	keine NPM1-Mutation n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl	187 (29,4)	448 (70,6)	
Alter < 65 Jahre	134 (71,7)	274 (61,2)	$\chi^2 = 6,329$ , df = 1 p = 0,012
Alter $\geq$ 65 Jahre	53 (28,3)	174 (38,8)	
ELN günstig	121 (64,7)	47 (10,5)	$\chi^2 = 231,670$ , df = 3, p = < 0,001
ELN intermediär	56 (29,9)	149 (33,3)	
ELN ungünstig	4 (2,1)	205 (45,8)	
ELN unbekannt	6 (3,2)	47 (10,5)	
initiale Therapie BSC	8 (4,4)	37 (8,4)	$\chi^2 = 48,974$ , df = 3, p = < 0,001
initiale Therapie HMA	18 (9,8)	95 (21,6)	
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	115 (62,8)	144 (32,7)	
initiale Therapie allogene SCT	42 (23,0)	164 (37,3)	
Therapie gesamt BSC	8 (4,4)	37 (8,4)	$\chi^2 = 35,308$ , df = 3, p = < 0,001
Therapie gesamt HMA	18 (9,8)	93 (21,1)	
Therapie gesamt Induktion, Konsolidierung	80 (43,7)	96 (21,8)	
Therapie gesamt allogene SCT	77 (42,1)	214 (48,6)	

In Tabelle 3.1-23 werden Patienten mit und ohne NPM1-Mutation verglichen. 71,7% der Patienten mit einer NPM1-Mutation waren bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre. Patienten mit einer NPM1-Mutation waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant häufiger jünger als 65 Jahre im Vergleich zu Patienten, die keine NPM1-Mutation hatten (p = 0,012). Hinsichtlich der Einteilung in die ELN-Risikogruppen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne NPM1-Mutation (p = < 0,001). Während 64,7% der Patienten mit einer NPM1-Mutation in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden, waren es bei den Patienten ohne NPM1-Mutation nur 10,5%. Sowohl bezüglich der initialen Therapieintensitäten als auch hinsichtlich der Therapieintensitäten im Gesamtverlauf unterscheiden sich Patienten mit und ohne NPM1-Mutation signifikant voneinander (jeweils p = < 0,001). Patienten ohne NPM1-Mutation wurden initial signifikant häufiger mit einer allogenen SCT behandelt (37,3%) im Vergleich zu Patienten mit einer NPM1-Mutation (23%). Lag eine NPM1-Mutation vor, wurde initial signifikant häufiger maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt (62,8%) im Vergleich zu den Fällen, bei denen keine NPM1-Mutation vorlag (32,7%). Patienten mit einer NPM1-Mutation erhielten im Gesamtverlauf am häufigsten die Therapieintensitäten „Induktion, Konsolidierung“ (43,7%) und „Allogene SCT“ (42,1%), Patienten ohne NPM1-Mutation wurden im Gesamtverlauf am häufigsten mittels allogener Stammzelltransplantation behandelt (48,6%).

Die Tabelle 3.1-24 stellt den molekulargenetischen und hämatologischen Remissionsstatus von Patienten mit einer NPM1-Mutation dar. 87,1% der Patienten mit einer NPM1-Mutation haben hämatologisch eine komplette Remission erreicht. 68,2% der Patienten mit einer NPM1-Mutation haben eine molekulargenetische Remission erreicht. 99,1% der Patienten, bei denen eine molekulargenetische Remission festgestellt wurde, haben auch hämatologisch eine

komplette Remission erreicht. 57,1 % der Patienten, die bezogen auf die vorliegende NPM1-Mutation keine molekulargenetische Remission erreicht haben, hatten auf hämatologischer Ebene eine komplette Remission.

**Tabelle 3.1-24: Vergleich der Patienten mit NPM1-Mutation: molekulargenetischer und hämatologischer Remissionsstatus**

Hämatologischer Remissionsstatus	Anzahl Pat.	CR n (%)	PR n (%)	NR n (%)	Early Death n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl	n = 170	148 (87,1)	4 (2,4)	12 (7,1)	6 (3,5)	
Molekulare Remission erreicht	n = 116 (68,2)	115 (99,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	$\chi^2 = 54,726$ , df = 6, p = < 0,001
Keine molekulare Remission erreicht	n = 14 (8,2)	8 (57,1)	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	
Molekularer Remissionsstatus unbekannt	n = 40 (23,5)	25 (62,5)	2 (5,0)	10 (25,0)	3 (7,5)	

**Tabelle 3.1-25: Vergleich von Patienten mit einer NPM1-Mutation in den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ hinsichtlich der Altersverteilung und der Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf**

Parameter	ELN günstig n (%)	ELN intermediär n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Alter < 65 Jahre	86 (71,1)	43 (76,8)	$\chi^2 = 0,632$ , df = 1, p = 0,427
Alter $\geq$ 65 Jahre	35 (28,9)	13 (23,2)	
initiale Therapie BSC	5 (4,3)	2 (3,6)	$\chi^2 = 31,465$ , df = 3, p = < 0,001
initiale Therapie HMA	13 (11,1)	3 (5,4)	
initiale Therapie Induktion und Konsolidierung	87 (74,4)	24 (42,9)	
initiale Therapie allogene SCT	12 (10,3)	27 (48,2)	
Therapie gesamt BSC	5 (4,3)	2 (3,6)	$\chi^2 = 11,857$ , df = 3, p = 0,008
Therapie gesamt HMA	13 (11,1)	3 (5,4)	
Therapie gesamt Induktion und Konsolidierung	60 (51,3)	17 (30,4)	
Therapie gesamt allogene SCT	39 (33,3)	34 (60,7)	

In der Tabelle 3.1-25 werden die Patienten mit einer NPM1-Mutation miteinander verglichen, die in die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ eingeteilt wurden. Hinsichtlich der Altersverteilung (< /  $\geq$  65 Jahre bei AML-Erstdiagnose) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden ELN-Risikogruppen (p = 0,427). Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden, wurden initial signifikant häufiger maximal mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt im Vergleich zu den Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (p = < 0,001). Die zuletzt genannten Patienten haben hingegen signifikant häufiger bereits initial eine allogene Stammzelltransplantation erhalten im Vergleich zu den Patienten in der ELN-Risikogruppe „günstig“. Auch im Gesamtverlauf haben Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ signifikant häufiger eine allogene Stammzelltransplantation erhalten als Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Gruppe „günstig“ (p = 0,008). 60,7% der Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden, haben

im Gesamtverlauf eine allogene SCT als maximale Therapieintensität erhalten. In der ELN-Risikogruppe „günstig“ wurden 33,3% der Patienten im Gesamtverlauf maximal mit einer allogenen SCT behandelt.

**Tabelle 3.1-26: Vergleich der Patienten mit und ohne FLT3-ITD hinsichtlich Altersverteilung, ELN-Klassifikation, Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf**

Parameter	FLT3-ITD n (%)	keine FLT3-ITD n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl (n = 567)	<b>129</b> (22,8)	<b>438</b> (77,2)	
Alter < 65 Jahre	92 (71,3)	279 (63,7)	$\chi^2 = 2,558$ , df = 1, p = 0,110
Alter $\geq$ 65 Jahre	37 (28,7)	159 (36,3)	
ELN günstig	10 (7,8)	157 (35,8)	$\chi^2 = 84,628$ , df = 3, p = < 0,001
ELN intermediär	51 (39,5)	108 (24,7)	
ELN ungünstig	36 (27,9)	155 (35,4)	
ELN unbekannt	32 (24,8)	18 (4,1)	
ELN günstig	10 (10,3)	157 (37,4)	$\chi^2 = 36,369$ , df = 2, p = < 0,001
ELN intermediär	51 (52,6)	108 (25,7)	
ELN ungünstig	36 (37,1)	155 (36,9)	
initiale Therapie BSC	11 (8,5)	26 (6,1)	$\chi^2 = 21,958$ , df = 3, p = < 0,001
initiale Therapie HMA	14 (10,9)	87 (20,3)	
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	40 (31,0)	190 (44,3)	
initiale Therapie SCT	64 (49,6)	126 (29,4)	
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	40 (38,5)	190 (60,1)	$\chi^2 = 14,825$ , df = 1, p = < 0,001
initiale Therapie SCT	64 (61,5)	126 (39,9)	
Therapie gesamt BSC	11 (8,5)	26 (6,1)	$\chi^2 = 12,564$ , df = 3, p = 0,006
Therapie gesamt HMA	14 (10,9)	85 (19,8)	
Therapie gesamt Induktion, Konsolidierung	27 (20,9)	126 (29,4)	
Therapie gesamt SCT	77 (59,7)	192 (44,8)	
Therapie gesamt Induktion, Konsolidierung	27 (26,0)	126 (39,6)	$\chi^2 = 6,328$ , df = 1, p = 0,012
Therapie gesamt SCT	77 (74,0)	192 (60,4)	

In der Tabelle 3.1-26 werden Patienten mit und ohne Vorliegen einer FLT3-ITD miteinander verglichen. Hinsichtlich der Altersverteilung (< /  $\geq$  65 Jahre bei AML-Erstdiagnose) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne FLT3-ITD (p = 0,110). Bezüglich der Verteilung auf die ELN-Risikogruppen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne FLT3-ITD (p = < 0,001) Patienten mit einer FLT3-ITD wurden signifikant seltener in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt im Vergleich zu Patienten, die keine FLT3-ITD hatten. Im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD wurden Patienten mit FLT3-ITD signifikant häufiger in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ eingeteilt. Am häufigsten wurden Patienten mit einer FLT3-ITD der ELN-Gruppe „intermediär“ zugeordnet (39,5%). Patienten mit und ohne FLT3-ITD unterscheiden sich hinsichtlich der initialen Therapieintensitäten signifikant voneinander. Dies gilt sowohl bei Betrachtung aller vier Therapieintensitäten als auch bei alleiniger Berücksichtigung der initialen Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ (jeweils p = < 0,001). Patienten mit einer FLT3-ITD wurden initial signifikant häufiger maximal mit einer allogenen Stammzelltransplantation therapiert im Vergleich zu Patienten, die keine FLT3-ITD hatten. Die zuletzt Genannten wurden signifikant häufiger initial maximal mittels Induktion und Konsolidierung oder HMA behandelt im Vergleich zu Patienten

mit einer FLT3-ITD. Initial haben 49,6% der Patienten mit einer FLT3-ITD eine allogene SCT erhalten. Auch über den Gesamtverlauf betrachtet besteht zwischen Patienten mit und ohne FLT3-ITD sowohl bei Betrachtung aller vier Therapieintensitäten als auch bei der alleinigen Berücksichtigung der Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ ein signifikanter Unterschied. Auch im Gesamtverlauf haben Patienten mit einer FLT3-ITD im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD signifikant häufiger maximal eine allogene SCT erhalten und signifikant seltener maximal eine Induktions- und Konsolidierungstherapie oder eine Behandlung mit HMA ( $p = 0,006$ ).

**Tabelle 3.1-27: Vergleich der unterschiedlichen ELN-Risikogruppen von Patienten mit einer FLT3-ITD hinsichtlich Altersverteilung sowie der Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf**

Parameter	ELN günstig n (%)	ELN intermediär n (%)	ELN ungünstig n (%)	ELN unbekannt n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl	10 (7,8)	51 (39,5)	36 (27,9)	32 (24,8)	
Alter < 65 Jahre	8 (80,0)	40 (78,4)	27 (75,0)	17 (53,1)	$\chi^2 = 7,046$ , df = 3, p = 0,070
Alter $\geq$ 65 Jahre	2 (20,0)	11 (21,6)	9 (25,0)	15 (46,9)	
initiale Therapie BSC	1 (10,0)	2 (3,9)	1 (2,8)	7 (21,9)	$\chi^2 = 27,159$ , df = 9, p = 0,001
initiale Therapie HMA	0 (0,0)	5 (9,8)	2 (3,6)	7 (21,9)	
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	6 (60,0)	18 (35,7)	7 (19,4)	9 (28,1)	
initiale Therapie SCT	3 (30,0)	26 (51,0)	26 (72,2)	9 (28,1)	$\chi^2 = 25,476$ , df = 9, p = 0,002
Therapie gesamt BSC	1 (10,0)	2 (3,9)	1 (2,8)	7 (21,9)	
Therapie gesamt HMA	0 (0,0)	5 (9,8)	2 (5,6)	7 (21,9)	
Therapie gesamt Induktion, Konsolidierung	5 (50,0)	11 (21,6)	5 (13,9)	6 (18,8)	
Therapie gesamt SCT	4 (40,0)	33 (64,7)	28 (77,8)	12 (37,5)	

In Tabelle 3.1-27 werden die unterschiedlichen ELN-Risikogruppen verglichen, in die Patienten mit einer FLT3-ITD eingeteilt wurden. Bezüglich der Altersverteilung (< /  $\geq$  65 Jahre bei AML-Erstdiagnose) besteht zwischen den ELN-Risikogruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,070$ ). Werden die ELN-Risikogruppen der Patienten mit einer FLT3-ITD bezüglich der initialen Therapieintensitäten miteinander verglichen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ). Am häufigsten haben Patienten mit einer FLT3-ITD bereits initial eine allogene SCT erhalten, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden. In dieser ELN-Gruppe wurden 72,2% der Patienten initial mit einer allogenen SCT behandelt. Auch im Gesamtverlauf betrachtet unterscheiden sich die ELN-Risikogruppen der Patienten mit einer FLT3-ITD signifikant hinsichtlich der Therapieintensitäten ( $p = 0,002$ ). Auch bei dieser Betrachtung haben Patienten mit einer FLT3-ITD, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden, mit einem Anteil von 77,8% am häufigsten maximal eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Auf Grundlage der Darstellungen in Tabelle 3.1-26 stellt sich die Frage, ob Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ intensiver behandelt wurden als andere Patienten, die keine FLT3-ITD hatten und ebenfalls in die ELN-Risikogruppe

„ungünstig“ eingeteilt wurden. Daher werden in der Tabelle 3.1-28 Patienten mit und ohne FLT3-ITD, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden, miteinander verglichen.

**Tabelle 3.1-28: Vergleich von Patienten mit und ohne FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ hinsichtlich der Altersverteilung, Komorbiditäten sowie der Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf**

Parameter	FLT3-ITD n (%)	keine FLT3-ITD n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl (n = 188)	36 (19,1)	152 (80,9)	
Alter < 65 Jahre	27 (75,0)	85 (54,8)	$\chi^2 = 4,896$ , df = 1, p = 0,027
Alter $\geq$ 65 Jahre	9 (25,0)	70 (45,2)	
Komorbiditäten	23 (63,9)	116 (76,8)	$\chi^2 = 2,548$ , df = 1, p = 0,110
keine Komorbiditäten	13 (36,1)	35 (23,2)	
initiale Therapie BSC	1 (2,8)	11 (7,2)	$\chi^2 = 13,725$ , df = 3, p = 0,003
initiale Therapie HMA	2 (5,6)	46 (30,3)	
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	7 (19,4)	32 (21,1)	
initiale Therapie SCT	26 (72,2)	63 (41,4)	
Therapie gesamt BSC	1 (2,8)	11 (7,2)	$\chi^2 = 10,721$ , df = 3, p = 0,013
Therapie gesamt HMA	2 (5,6)	44 (28,9)	
Therapie gesamt Induktion, Konsolidierung	5 (13,9)	16 (10,5)	
Therapie gesamt SCT	28 (77,8)	81 (53,3)	

Patienten mit einer FLT3-ITD, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden, waren bei AML-Erstdiagnose signifikant häufiger jünger als 65 Jahre im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“. Bezüglich des Vorliegens von Komorbiditäten unterscheiden sich Patienten mit einer FLT3-ITD nicht signifikant von den Patienten ohne FLT3-ITD (p = 0,110).

Hinsichtlich der initialen Therapieintensitäten besteht in der ELN-Gruppe „ungünstig“ ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne einer FLT3-ITD (p = 0,003). Patienten mit einer FLT3-ITD haben initial signifikant häufiger eine allogene SCT erhalten (72,2%) im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD (41,4%). Während 5,6% der Patienten mit einer FLT3-ITD initial maximal HMA erhalten haben, lag der Anteil dieser initialen maximalen Therapieintensität bei Patienten ohne FLT3-ITD bei 30,3%. Auch bezogen auf die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf besteht zwischen Patienten mit und ohne FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ ein signifikanter Unterschied (p = 0,013). Auch im Gesamtverlauf betrachtet haben Patienten mit einer FLT3-ITD signifikant häufiger eine allogene SCT erhalten (77,8%) als Patienten ohne FLT3-ITD (53,3%). Somit kann festgehalten werden, dass Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ intensiver behandelt wurden im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD in dieser Risikogruppe.

In der Tabelle 3.1-29 werden Patienten mit und ohne somatische adverse-risk Mutationen bzw. Genfusionen gem. ELN miteinander verglichen. Patienten, die adverse-risk Mutationen hatten, waren im Vergleich zu Patienten ohne nachgewiesene adverse-risk Mutationen signifikant häufiger älter als 65 Jahre bei AML-Erstdiagnose (p = 0,005). Patienten, die keine adverse-risk Mutationen hatten, hatten im Vergleich zu Patienten mit adverse-risk Mutationen

signifikant häufiger eine primäre AML als eine sekundäre AML ( $p = < 0,001$ ). Außerdem hatten Patienten mit nachgewiesenen adverse-risk Mutationen signifikant häufiger einen aberranten Karyotyp bei AML-Erstdiagnose als Patienten ohne adverse-risk Mutationen ( $p = 0,001$ ). 57% der Patienten, bei denen adverse-risk Mutationen nachgewiesen werden konnten, hatten bei Erstdiagnose einen aberranten Karyotyp. Ein aberranter Karyotyp mit zytogenetischen high risk Aberrationen gem. ELN kam bei Patienten mit adverse-risk Mutationen signifikant häufiger vor (41,1%) als bei Patienten ohne adverse-risk Mutationen (10,2%) ( $p = < 0,001$ ). Patienten mit und ohne adverse-risk Mutationen unterscheiden sich hinsichtlich der initialen Therapieintensitäten und der Therapieintensitäten im Gesamtverlauf signifikant voneinander (jeweils  $p = < 0,001$ ). Patienten, die adverse-risk Mutationen hatten, wurden sowohl initial als auch im Gesamtverlauf am häufigsten maximal mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt. Patienten ohne adverse-risk Mutationen haben hingegen sowohl initial als auch im Gesamtverlauf am häufigsten maximal eine Induktions- und Konsolidierungstherapie erhalten.

**Tabelle 3.1-29: Vergleich der Patienten mit und ohne somatische adverse-risk Mutationen\* gem. ELN hinsichtlich Altersverteilung, primäre / sekundäre AML, chromosomaler Aberrationen bei Erstdiagnose, Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf**

Parameter	adverse-risk Mutationen n (%)	keine adverse-risk Mutationen n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl (n = 438)	135 (30,8)	303 (69,2)	
Alter < 65 Jahre	79 (26,6)	218 (73,4)	$\chi^2 = 7,715$ , df = 1, p = 0,005
Alter $\geq$ 65 Jahre	56 (39,7)	85 (60,3)	
primäre AML	72 (53,7)	261 (86,1)	$\chi^2 = 53,807$ , df = 1, p = < 0,001
sekundäre AML	62 (46,3)	42 (13,9)	
aberranter Karyotyp bei ED	73 (57,0)	118 (40,3)	$\chi^2 = 10,094$ , df = 1, p = 0,001
kein aberranter Karyotyp bei ED	55 (43,0)	175 (59,7)	
Karyotyp mit high risk Aberrationen bei ED	30 (41,1)	12 (10,2)	$\chi^2 = 25,146$ , df = 1, p = < 0,001
Karyotyp ohne high risk Aberrationen bei ED	43 (58,9)	106 (89,8)	
initiale Therapie BSC	4 (3,1)	11 (3,7)	$\chi^2 = 74,640$ , df = 3, p = < 0,001
initiale Therapie HMA	32 (24,6)	33 (11,1)	
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	25 (19,2)	189 (63,4)	
initiale Therapie SCT	69 (53,1)	65 (21,8)	
Therapie gesamt BSC	4 (3,1)	11 (3,7)	$\chi^2 = 50,401$ , df = 3, p = < 0,001
Therapie gesamt HMA	32 (24,6)	33 (11,1)	
Therapie gesamt Induktion, Konsolidierung	14 (10,8)	134 (45,0)	
Therapie gesamt SCT	80 (61,5)	120 (40,3)	

\* Zu den adverse-risk somatischen Mutationen gem. ELN gehören die folgenden somatischen Mutationen bzw. Genfusionen bzw. Kombinationen: ASXL1, RUNX1, TP53, BCR-ABL1, wtNPM1 mit FLT3-ITD high.

In der Tabelle 3.1-30 werden Patienten mit und ohne good-risk Mutationen bzw. Genfusionen gem. ELN miteinander verglichen. Patienten, die ELN-good-risk Mutationen hatten, waren bei AML-Erstdiagnose signifikant häufiger jünger als 65 Jahre im Vergleich zu Patienten, die keine good-risk Mutationen hatten ( $p = 0,015$ ). Patienten mit good-risk Mutationen hatten signifikant häufiger eine primäre AML als Patienten, bei denen keine good-risk Mutationen nachweisbar

waren ( $p = < 0,001$ ). 86,7% der Patienten mit good-risk Mutationen hatten eine primäre AML. Hinsichtlich der Häufigkeit eines aberranten Karyotyps bei AML-Erstdiagnose besteht zwischen Patienten mit und ohne good-risk Mutationen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,084$ ). Patienten mit good-risk Mutationen bzw. Genfusionen hatten jedoch signifikant seltener einen aberranten Karyotyp mit zytogenetischen high risk Aberrationen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine good-risk Mutationen nachweisbar waren ( $p = < 0,001$ ). Sowohl bezogen auf die initiale Therapieintensität als auch hinsichtlich der Therapieintensität im Gesamtverlauf besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne good-risk Mutationen (jeweils  $p = < 0,001$ ). Patienten mit good-risk Mutationen wurden sowohl initial als auch im Gesamtverlauf am häufigsten maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt. Patienten, bei denen keine good-risk Mutationen nachgewiesen wurden, haben sowohl initial als auch im Gesamtverlauf am häufigsten eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten.

**Tabelle 3.1-30: Vergleich der Patienten mit und ohne somatische good-risk Mutationen\* gem. ELN hinsichtlich Altersverteilung, primäre / sekundäre AML, chromosomaler Aberrationen bei ED, Therapieintensitäten initial und im Gesamtverlauf**

Parameter	good-risk Mutationen n (%)	keine good-risk Mutationen n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl (n = 428)	210 (49,1)	218 (50,9)	
Alter < 65 Jahre	155 (73,8)	137 (62,8)	$\chi^2 = 5,933$ , df = 1, p = 0,015
Alter $\geq$ 65 Jahre	55 (26,2)	81 (37,2)	
primäre AML	182 (86,7)	143 (65,9)	$\chi^2 = 25,317$ , df = 1, p = < 0,001
sekundäre AML	28 (13,3)	74 (34,1)	
aberranter Karyotyp bei ED	89 (43,2)	117 (56,8)	$\chi^2 = 2,980$ , df = 1, p = 0,084
kein aberranter Karyotyp bei ED	106 (51,7)	99 (48,3)	
Karyotyp mit high risk Aberrationen bei ED	1 (1,1)	41 (38,7)	$\chi^2 = 40,378$ , df = 1, p = < 0,001
Karyotyp ohne high risk Aberrationen bei ED	88 (98,9)	65 (61,3)	
initiale Therapie BSC	8 (3,9)	10 (4,7)	$\chi^2 = 137,762$ , df = 3, p = < 0,001
initiale Therapie HMA	18 (8,7)	49 (23,0)	
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	159 (77,2)	45 (21,1)	
initiale Therapie SCT	21 (10,2)	109 (51,2)	
Therapie gesamt BSC	8 (3,9)	10 (4,7)	$\chi^2 = 95,717$ , df = 3, p = < 0,001
Therapie gesamt HMA	18 (8,7)	49 (23,0)	
Therapie gesamt Induktion, Konsolidierung	115 (55,8)	24 (11,3)	
Therapie gesamt SCT	65 (31,6)	130 (61,0)	

\* Zu den good-risk somatischen Mutationen gem. ELN gehören die folgenden somatischen Mutationen bzw. Genfusionen bzw. Kombinationen: CFBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, PML-RARA, biallelische CEBPA-Mutation, NPM1 ohne FLT3-ITD, NPM1 mit FLT3-ITD low.

In der Tabelle 3.1-31 wird das hämatologische Therapieansprechen der AML-Patienten hinsichtlich verschiedener Parameter verglichen.

**Tabelle 3.1-31: Vergleich des hämatologischen Therapieansprechens hinsichtlich Altersgruppen, Therapieintensität vor Rezidiv, ELN-Risikogruppen, primäre / sekundäre AML\***

Parameter	Anzahl Pat.	CR n (%)	PR n (%)	NR n (%)	Early Death n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Anzahl Pat. (inkl. HMA**)	n = 727	543 (74,7)	31 (4,3)	130 (17,9)	23 (3,2)	
Anzahl Pat. (ohne HMA***)	n = 595	523 (87,9)	15 (2,5)	39 (6,6)	18 (3,0)	
Alter < 65 (inkl. HMA)	n = 479	427 (89,1)	10 (2,1)	32 (6,7)	10 (2,1)	$\chi^2 = 158,532$ , df = 3, p = < 0,001
Alter $\geq$ 65 (inkl. HMA)	n = 248	116 (46,8)	21 (8,5)	98 (39,5)	13 (5,2)	
Alter < 65 (ohne HMA)	n = 467	423 (90,6)	10 (2,1)	25 (5,4)	9 (1,9)	$\chi^2 = 16,445$ , df = 3, p = < 0,001
Alter $\geq$ 65 (ohne HMA)	n = 128	100 (78,1)	5 (3,9)	14 (10,9)	9 (7,0)	
Alter < 65 (nur SCT)	n = 229	223 (97,4)	1 (0,4)	3 (1,3)	2 (0,9)	$\chi^2 = 3,471$ , df = 3, p = 0,325
Alter $\geq$ 65 (nur SCT)	n = 36	34 (94,4)	0 (0,0)	2 (5,6)	0 (0,0)	
Alter 18 bis 30 (inkl. HMA)	n = 35	32 (91,4)	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	$\chi^2 = 196,242$ , df = 18, p = < 0,001
Alter > 30 bis 40 (inkl. HMA)	n = 50	50 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Alter > 40 bis 50 (inkl. HMA)	n = 112	103 (92,0)	3 (2,7)	4 (3,6)	2 (1,8)	
Alter > 50 bis 60 (inkl. HMA)	n = 176	159 (90,3)	3 (1,7)	12 (6,8)	3 (1,7)	
Alter > 60 bis 70 (inkl. HMA)	n = 228	159 (69,7)	9 (3,9)	50 (21,9)	10 (4,4)	
Alter > 70 bis 80 (inkl. HMA)	n = 112	37 (33,0)	14 (12,5)	54 (48,2)	7 (6,3)	
Alter > 80 (inkl. HMA)	n = 14	3 (21,4)	2 (7,1)	9 (64,3)	1 (7,1)	
Alter 18 bis 30 (ohne HMA)	n = 35	32 (91,4)	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	$\chi^2 = 51,247$ , df = 18, p = < 0,001
Alter > 30 bis 40 (ohne HMA)	n = 50	50 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Alter > 40 bis 50 (ohne HMA)	n = 112	103 (92,0)	3 (2,7)	4 (3,6)	2 (1,8)	
Alter > 50 bis 60 (ohne HMA)	n = 173	159 (91,9)	3 (1,7)	9 (5,2)	2 (1,8)	
Alter > 60 bis 70 (ohne HMA)	n = 186	151 (81,2)	5 (2,7)	22 (11,8)	8 (4,3)	
Alter > 70 bis 80 (ohne HMA)	n = 37	27 (73,0)	3 (8,1)	3 (8,1)	4 (10,8)	
Alter > 80 Jahre (ohne HMA)	n = 2	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
initiale Therapie HMA	n = 132	20 (15,2)	16 (12,1)	91 (68,9)	5 (3,8)	$\chi^2 = 359,257$ , df = 6, p = < 0,001
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	n = 330	266 (80,6)	14 (4,2)	34 (10,3)	16 (4,8)	
initiale Therapie SCT	n = 265	257 (97,0)	1 (0,4)	5 (1,9)	2 (0,8)	
ELN günstig (inkl. HMA)	n = 164	151 (92,1)	5 (3,0)	6 (3,7)	2 (1,2)	$\chi^2 = 51,529$ , df = 9, p = < 0,001
ELN intermed. (inkl. HMA)	n = 181	141 (77,9)	4 (2,2)	27 (14,9)	9 (5,0)	
ELN ungünstig (inkl. HMA)	n = 216	141 (65,3)	14 (6,5)	55 (25,5)	6 (2,8)	
ELN unbekannt (inkl. HMA)	n = 166	110 (66,3)	8 (4,8)	42 (25,3)	6 (3,6)	
ELN günstig (ohne HMA)	n = 152	147 (96,7)	3 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	$\chi^2 = 27,496$ , df = 9, p = 0,001
ELN intermed. (ohne HMA)	n = 160	140 (87,5)	2 (1,3)	11 (6,9)	7 (4,4)	
ELN ungünstig (ohne HMA)	n = 156	130 (83,3)	4 (2,6)	19 (12,2)	3 (1,9)	
ELN unbekannt (ohne HMA)	n = 127	106 (83,5)	6 (4,7)	9 (7,1)	6 (4,7)	
ELN günstig (nur SCT)	n = 16	15 (93,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	$\chi^2 = 10,037$ , df = 9, p = 0,347
ELN intermediär (nur SCT)	n = 90	89 (98,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	
ELN ungünstig (nur SCT)	n = 109	104 (95,4)	1 (0,9)	3 (2,8)	1 (0,9)	
ELN unbekannt (nur SCT)	n = 50	49 (98,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	
primäre AML (inkl. HMA)	n = 480	394 (82,1)	13 (2,7)	59 (12,3)	14 (2,9)	$\chi^2 = 43,156$ , df = 3, p = < 0,001
sekundäre AML (inkl. HMA)	n = 244	147 (60,2)	17 (7,0)	71 (29,1)	9 (3,7)	
primäre AML (ohne HMA)	n = 423	386 (91,3)	7 (1,7)	18 (4,3)	12 (2,8)	$\chi^2 = 17,372$ , df = 3, p = < 0,001
sekundäre AML (ohne HMA)	n = 169	135 (79,9)	7 (4,1)	21 (12,4)	6 (3,6)	
primäre AML (nur SCT)	n = 172	167 (97,1)	1 (0,6)	2 (1,2)	2 (1,2)	$\chi^2 = 2,984$ , df = 3, p = 0,394
sekundäre AML (nur SCT)	n = 93	90 (96,8)	0 (0,0)	3 (3,2)	0 (0,0)	

\* Patienten, die maximal mit BSC behandelt wurden, werden in diesen Berechnungen nicht berücksichtigt. \*\* Hier werden folgende Therapieintensitäten berücksichtigt: HMA, Induktion / Konsolidierung und allogene SCT. \*\*\* Hier werden folgende Therapieintensitäten berücksichtigt: Induktion / Konsolidierung und allogene SCT.

Patienten, die maximal Best supportive care erhalten haben, wurden in diesen Darstellungen ausgeschlossen. Werden die Patienten, die initial maximal mit hypomethylierenden

Substanzen behandelt wurden, in den Berechnungen berücksichtigt, haben 74,7% der Patienten eine komplette Remission erreicht. Bei 17,9% der Patienten ist es nicht zu einem Therapieansprechen gekommen. Ohne Berücksichtigung der Patienten, die maximal mit HMA behandelt wurden, haben 87,9% der Patienten eine komplette Remission erreicht. 6,6% dieser Patienten haben nicht auf die Therapie angesprochen.

Sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der Patienten, die maximal hypomethylierende Substanzen erhalten haben, zeigt sich hinsichtlich des hämatologischen Therapieansprechens ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt 65 Jahre und älter waren (jeweils  $p < 0,001$ ). Bei beiden Betrachtungen haben Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, signifikant häufiger eine CR erreicht im Vergleich zu Patienten, die zum Erstdiagnosezeitpunkt 65 Jahre und älter waren. Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren und initial maximal mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie oder allogener SCT behandelt wurden, haben zu 90,6% eine CR erreicht. In der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre lag dieser Anteil bei 78,1%.

Werden nur Patienten betrachtet, die initial maximal mit einer allogenen SCT behandelt wurden, besteht zwischen den beiden genannten Altersgruppen kein signifikanter Unterschied bezogen auf das hämatologische Therapieansprechen ( $p = 0,325$ ). Ohne Berücksichtigung der hypomethylierenden Substanzen als initiale maximale Therapieintensität kam es bei Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, in etwas mehr als 10% der Fälle nicht zu einem Therapieansprechen. Bei den Patienten, die zum Erstdiagnosezeitpunkt jünger als 65 Jahre waren, lag dieser Anteil bei 5,4%. Wird die Feineinteilung der Altersgruppen betrachtet, zeigt sich, dass es ab der Patientengruppe, die bei Erstdiagnose älter als 60 Jahre war, im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen, zu einer Abnahme der CR-Häufigkeit kommt. Im Gegenzug steigt der Anteil der Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen oder bei denen es zu einem Early Death kommt.

15,2% der Patienten, die initial mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden, haben eine CR erreicht. Zwischen den Patienten mit den initialen Therapieintensitäten HMA, Induktion und Konsolidierung und allogene SCT besteht hinsichtlich des hämatologischen Therapieansprechens ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). 80,6% der Patienten, die initial maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden, haben eine CR erreicht. Bei den Patienten, die hingegen eine allogene SCT erhalten haben, lag dieser Anteil bei 97%. Sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der hypomethylierenden Substanzen als initiale maximale Therapieintensität unterscheiden sich die ELN-Risikogruppen signifikant hinsichtlich ihres hämatologischen Therapieansprechens. Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden, haben mit einem Anteil von 96,7% am häufigsten eine CR erreicht. Werden nur die Patienten hinsichtlich des hämatologischen Therapieansprechens verglichen, die

initial eine allogene SCT erhalten haben, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den ELN-Risikogruppen ( $p = 0,347$ ).

Sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der hypomethylierenden Substanzen als initiale maximale Therapieintensität zeigt sich zwischen Patienten mit einer primären und einer sekundären AML ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des hämatologischen Therapieansprechens (jeweils  $p = < 0,001$ ). Patienten mit einer primären AML haben mit einem signifikant höheren Anteil eine CR erreicht. Werden hingegen nur Patienten berücksichtigt, die initial eine allogene SCT als maximale Therapieintensität erhalten haben, zeigt sich zwischen Patienten mit einer primären und Patienten mit einer sekundären AML kein signifikanter Unterschied bezüglich des hämatologischen Therapieansprechens ( $p = 0,394$ ).

**Tabelle 3.1-32: Vergleich des hämatologischen Therapieansprechens zwischen Induktion / Konsolidierung und allogener Stammzelltransplantation**

Patienten- gruppe	Therapie- intensität (Anzahl Pat.)	CR n (%)	PR n (%)	NR n (%)	Early Death n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Gesamt (n = 595)	Ind. / Kons. (n = 330)	266 (80,6)	14 (4,2)	34 (10,3)	16 (4,8)	$\chi^2 = 37,218$ , df = 3, $p = < 0,001$
	SCT (n = 265)	257 (97,0)	1 (0,4)	5 (1,9)	2 (0,8)	
Alter < 65 (n = 467)	Ind. / Kons. (n = 238)	200 (84,0)	9 (3,8)	22 (9,2)	7 (2,9)	$\chi^2 = 24,704$ , df = 3, $p = < 0,001$
	SCT (n = 229)	223 (97,4)	1 (0,4)	3 (1,3)	2 (0,9)	
Alter $\geq$ 65 (n = 128)	Ind. / Kons. (n = 92)	66 (71,7)	5 (5,4)	12 (13,0)	9 (9,8)	$\chi^2 = 8,512$ , df = 3, $p = 0,037$
	SCT (n = 36)	34 (94,4)	0 (0,0)	2 (5,6)	0 (0,0)	
ELN günstig (n = 152)	Ind. / Kons. (n = 136)	132 (97,1)	3 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)	$\chi^2 = 3,678$ , df = 2, $p = 0,159$
	SCT (n = 16)	15 (93,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	
ELN intermediär (n = 160)	Ind. / Kons. (n = 70)	51 (72,9)	2 (2,9)	10 (14,3)	7 (10,0)	$\chi^2 = 24,562$ , df = 3, $p = < 0,001$
	SCT (n = 90)	89 (98,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	
ELN ungünstig (n = 156)	Ind. / Kons. (n = 47)	26 (55,3)	3 (6,4)	16 (34,0)	2 (4,3)	$\chi^2 = 38,462$ , df = 3, $p = < 0,001$
	SCT (n = 109)	104 (95,4)	1 (0,9)	3 (2,8)	1 (0,9)	
ELN unbekannt (n = 127)	Ind. / Kons. (n = 77)	57 (74,0)	6 (7,8)	8 (10,4)	6 (7,8)	$\chi^2 = 12,891$ , df = 3, $p = 0,005$
	SCT (n = 50)	49 (98,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	
primäre AML (n = 423)	Ind. / Kons. (n = 251)	219 (87,3)	6 (2,4)	16 (6,4)	10 (4,0)	$\chi^2 = 12,480$ , df = 3, $p = 0,006$
	SCT (n = 172)	167 (97,1)	1 (0,6)	2 (1,2)	2 (1,2)	
sekundäre AML (n = 169)	Ind. / Kons. (n = 76)	45 (59,2)	7 (9,2)	18 (23,7)	6 (7,9)	$\chi^2 = 37,382$ , df = 3, $p = < 0,001$
	SCT (n = 93)	90 (96,8)	0 (0,0)	3 (3,2)	0 (0,0)	
Good-risk Mut. ELN (n = 176)	Ind. / Kons. (n = 155)	150 (96,8)	3 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,3)	$\chi^2 = 1,719$ , df = 2, $p = 0,423$
	SCT (n = 21)	20 (95,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	
Adverse-risk Mut. ELN (n = 88)	Ind. / Kons. (n = 19)	16 (84,2)	0 (0,0)	3 (15,8)	0 (0,0)	$\chi^2 = 11,708$ , df = 3, $p = 0,008$
	SCT (n = 69)	67 (97,1)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	
High-risk Aberrationen Karyotyp (n = 68)	Ind. / Kons. (n = 23)	8 (34,8)	2 (8,7)	11 (47,8)	2 (8,7)	$\chi^2 = 27,438$ , df = 3, $p = < 0,001$
	SCT (n = 45)	42 (93,3)	1 (2,2)	2 (4,4)	0 (0,0)	

In Tabelle 3.1-32 wird das hämatologische Therapieansprechen zwischen den initialen Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ in verschiedenen Patientengruppen verglichen. Mit einer Ausnahme zeigt sich in allen aufgeführten Patientengruppen

hinsichtlich des hämatologischen Therapieansprechens ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die maximal mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden und Patienten, die eine allogene SCT erhalten haben. Lediglich bei den Patienten, die good-risk Mutationen bzw. Genfusionen hatten, bestand zwischen den beiden genannten initialen Therapieintensitäten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des hämatologischen Therapieansprechens ( $p = 0,423$ ).

In der Tabelle 3.1-33 werden Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben, mit Patienten hinsichtlich verschiedener Parameter verglichen, die keine zytogenetische Remission erreicht haben.

**Tabelle 3.1-33: Vergleich der Patienten mit und ohne erreichte zytogenetische Remission hinsichtlich Altersgruppen, Therapieintensitäten initial (ohne BSC), hämatologischem Remissionsstatus (ohne BSC), ELN-Risikogruppen, zytogenetischen high-risk Aberrationen und primäre / sekundäre AML**

Parameter	Anzahl Pat.	zytogenetische Remission erreicht n (%)	keine zytogenetische Remission erreicht n (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Patientenzahl	n = 253	225 (88,9)	28 (11,1)	
Alter < 65 Jahre	n = 195	180 (92,3)	15 (7,6)	$\chi^2 = 9,843$ , df = 1, $p = 0,002$
Alter $\geq$ 65 Jahre	n = 58	45 (77,6)	13 (22,4)	
initiale Therapie HMA	n = 20	11 (55,0)	9 (45,0)	$\chi^2 = 27,934$ , df = 2, $p = < 0,001$
initiale Therapie Induktion, Konsolidierung	n = 111	98 (88,2)	13 (11,8)	
initiale Therapie SCT	n = 121	115 (95,0)	6 (5,0)	
hämatologisch CR	n = 217	206 (94,9)	11 (5,1)	$\chi^2 = 92,969$ , df = 3, $p = < 0,001$
hämatologisch PR	n = 11	4 (36,4)	7 (63,6)	
hämatologisch NR	n = 13	3 (23,1)	10 (76,9)	
hämatologisch Early Death	n = 2	2 (100,0)	0 (0,0)	
ELN günstig	n = 50	46 (92,0)	4 (8,0)	$\chi^2 = 9,182$ , df = 3, $p = 0,027$
ELN intermediär	n = 52	50 (96,2)	2 (3,8)	
ELN ungünstig	n = 106	87 (82,1)	19 (17,9)	
ELN unbekannt	n = 45	42 (93,3)	3 (6,7)	
zytogenetische high-risk Aberrationen	n = 55	45 (81,8)	10 (18,2)	$\chi^2 = 4,165$ , df = 1, $p = 0,041$
keine zytogenetischen high-risk Aberrationen	n = 188	172 (91,5)	16 (8,5)	
primäre AML	n = 168	153 (91,1)	15 (8,9)	$\chi^2 = 2,324$ , df = 1, $p = 0,127$
sekundäre AML	n = 85	72 (84,7)	13 (15,3)	

Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben, waren bei AML-Erstdiagnose signifikant häufiger jünger als 65 Jahre (80%) im Vergleich zu Patienten, die keine zytogenetische Remission erreicht haben (53,6%) ( $p = 0,002$ ).

Hinsichtlich der Behandlung mit den initialen Therapieintensitäten „HMA“, „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben und Patienten, bei denen es nicht zu einer zytogenetischen Remission gekommen ist ( $p = < 0,001$ ). Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben, wurden initial am häufigsten mit einer allogenen SCT behandelt. Patienten, die keine zytogenetische Remission erreicht haben, haben initial am häufigsten maximal eine Induktions- und Konsolidierungstherapie erhalten. Patienten, die eine

zytogenetische Remission erreicht haben, und Patienten, bei denen es nicht zu einer zytogenetischen Remission gekommen ist, unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des hämatologischen Remissionsstatus ( $p = < 0,001$ ). 95,8% der Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben, haben auch eine hämatologische CR erreicht. Patienten, bei denen keine zytogenetische Remission vorlag, haben mit einem Anteil von 39,3% deutlich seltener eine hämatologische CR erreicht.

Die Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben und die Patienten, bei denen im Verlauf keine zytogenetische Remission vorlag, unterscheiden sich signifikant bezüglich der Einteilung in die ELN-Risikogruppen ( $p = 0,027$ ). Auch hinsichtlich des Vorliegens zytogenetischer high-risk Aberrationen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben und Patienten, bei denen keine zytogenetische Remission eingetreten ist ( $p = 0,041$ ). Patienten, die keine zytogenetische Remission erreicht haben, hatten signifikant häufiger einen Karyotyp mit high risk Aberrationen im Vergleich zu Patienten, bei denen eine zytogenetische Remission eingetreten ist. Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben, hatten nicht signifikant häufiger eine primäre AML im Vergleich zu Patienten, die keine zytogenetische Remission hatten ( $p = 0,127$ ).

### 3.1.7 Rezidive

Bei 292 Patienten (30%) ist im Verlauf mindestens ein Rezidiv aufgetreten. Das mediane Rezidiv-freie Überleben ( $n = 528$ ) lag bei 14 Monaten mit einer Range von 0 bis 195 Monaten. In der Tabelle 3.1-34 werden die einzelnen Rezidivebenen des Rezidivs I dargestellt, von denen mehrere gleichzeitig vorliegen konnten. Bei 149 Patienten (51,4%) lag das Rezidiv I auf hämatologischer Ebene vor. Bei 3 Patienten bestand auf hämatologischer Ebene bei Rezidiv I ein Progress. D.h., dass auf hämatologischer Ebene initial noch keine CR erreicht wurde, sondern die Erkrankung hämatologisch weiter progredient war. Das Rezidiv lag auf einer der anderen betrachteten Ebenen vor (zytogenetisch, FISH, molekulargenetisch). 186 Patienten (66,2%) hatten bei Rezidiv I ein Rezidiv auf mindestens einer der betrachteten molekularen Ebenen (zytogenetisch, FISH und / oder molekulargenetisch).

**Tabelle 3.1-34: Rezidivebenen bei Rezidiv I**

Rezidivebene	Anzahl Pat. (%)
hämatologisches Rezidiv ( $n = 290$ )	Anzahl (%)
- ja	149 (51,4)
- nein	129 (44,5)
- unbekannt	9 (3,1)
- Progress	3 (1,0)
molekulargenetisches Rezidiv ( $n = 281$ )	Anzahl (%)
- ja	128 (43,8)
- nein	153 (52,4)
zytogenetisches Rezidiv ( $n = 119$ )	Anzahl (%)
- ja	58 (48,7)
- nein	61 (51,3)

Rezidiv FISH (n = 109)	Anzahl (%)
- ja	62 (56,9)
- nein	47 (43,1)
extramedulläres Rezidiv (n = 289)	Anzahl (%)
- ja	15 (5,2)
- nein	274 (94,8)
Rezidiv zytogenetisch, FISH und / oder molekulargenetisch (n = 281)	Anzahl (%)
- ja	186 (66,2)
- nein	95 (33,8)

In den folgenden Tabellen 3.1-35 und 3.1-36 werden die Häufigkeiten dargestellt, mit denen das hämatologische Rezidiv in Kombination mit anderen Rezidivebenen bei Rezidiv I aufgetreten ist.

**Tabelle 3.1-35: Kombination der Rezidivebenen bei Rezidiv I - hämatologisch und molekulargenetisch**

Rezidivebenen hämatologisch / molekulargenetisch (n = 272)	Molekulargenetisches Rezidiv (n = 126)	Kein molekulargenetisches Rezidiv (n = 146)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Hämatologisches Rezidiv (n = 143)	43	100	$\chi^2 = 32,035$ , df = 1 p = < 0,001
Kein hämatologisches Rezidiv (n = 129)	83	46	

43 Patienten hatten bei Rezidiv I sowohl ein molekulargenetisches als auch ein hämatologisches Rezidiv. Bei 83 Patienten lag bei Rezidiv I ein molekulargenetisches, aber kein hämatologisches Rezidiv vor.

**Tabelle 3.1-36: Kombination der Rezidivebenen bei Rezidiv I - hämatologisch und molekular (molekulargenetisch und / oder zytogenetisch und / oder FISH)**

Rezidivebenen hämatologisch / molekular (n = 272)	Molekulares Rezidiv (n = 183)	Kein molekulares Rezidiv (n = 89)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Hämatologisches Rezidiv (n = 143)	62	81	$\chi^2 = 78,385$ , df = 1, p = < 0,001
Kein hämatologisches Rezidiv (n = 129)	121	8	

62 Patienten hatten bei Rezidiv I sowohl ein hämatologisches Rezidiv als auch ein Rezidiv auf mindestens einer der drei molekularen Ebenen (molekulargenetisch, zytogenetisch und / oder FISH). In der folgenden Tabelle 3.1-37 werden die Therapieintensitäten dargestellt, die die Patienten, bei denen ein Rezidiv I aufgetreten ist, initial und im Rahmen der Rezidivbehandlung erhalten haben.

**Tabelle 3.1-37: Initiale Therapieintensitäten und Therapieintensitäten bei der Behandlung von Rezidiv I**

Parameter	Einheit
Allogene SCT vor dem Rezidiv (n = 292)	Anzahl (%)
- durchgeführt	112 (38,4)
- nicht durchgeführt	180 (61,6)
Initiale Therapieintensitäten der Patienten mit Rezidiv I (n = 292)	Anzahl (%)
- HMA	15 (5,1)
- Induktion, Konsolidierung	165 (56,5)
- Allogene SCT	112 (38,4)
Therapieintensitäten bei der Behandlung von Rezidiv I (n = 283)	Anzahl (%)
- BSC	72 (25,4)
- HMA	75 (26,5)
- Induktion	44 (15,5)
- Allogene SCT	92 (32,5)
Therapieintensitäten bei der Behandlung von Rezidiv I nach bereits initial durchgeführter allogener SCT (n = 111)	Anzahl (%)
- BSC	36 (32,4)
- HMA	61 (55,0)
- Induktion	4 (3,6)
- 2. allogene SCT	10 (9,0)
Therapieintensitäten bei der Behandlung eines hämatologischen Rezidivs I (n = 149)	Anzahl (%)
- BSC	17 (11,9)
- HMA	40 (28,0)
- Induktion	28 (19,6)
- Allogene SCT	58 (40,6)
Überleben nach Rezidiv I in Monaten	Median (Range)
	14 (0 - 283)

Knapp 40% der Patienten, bei denen mindestens ein Rezidiv aufgetreten ist, haben vor dem Rezidiv I bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Mit 56,5% hat der größte Teil der Patienten initial maximal eine Induktions- und Konsolidierungstherapie bekommen. Das Rezidiv I wurde am häufigsten mit den Therapieintensitäten „Allogene SCT“ (32,5%), „HMA“ (26,5%) und „BSC“ (25,4%) behandelt. Mit 15,5% haben die wenigsten Patienten im Rahmen der Rezidivbehandlung eine Induktionstherapie als maximale Therapieintensität erhalten. Patienten, die bereits vor dem Rezidiv I mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurden, haben im Rahmen der Rezidivbehandlung am häufigsten hypomethylierende Substanzen als maximale Therapieintensität erhalten (55%). 9% der Patienten, die bereits initial eine allogene SCT bekommen hatten, wurden bei der Behandlung des Rezidivs I erneut mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt. Patienten, bei denen das Rezidiv I auf hämatologischer Ebene vorlag, haben am häufigsten eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität im Rahmen der Rezidivbehandlung erhalten. Zwischen den Patienten, bei denen das Rezidiv I auf hämatologischer Ebene vorlag, und den Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf hämatologischer Ebene eingetreten ist, besteht hinsichtlich der Therapieintensitäten bei Rezidiv I ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ , siehe Tabelle 3.1-38). Während die Patienten, bei denen das Rezidiv I die hämatologische Ebene betraf, am häufigsten eine allogene SCT erhalten haben, wurden die Patienten, bei

denen das Rezidiv I nicht auf hämatologischer Ebene vorlag, am häufigsten maximal mittels BSC behandelt (40,9%).

**Tabelle 3.1-38: Vergleich der Therapieintensitäten bei hämatologischem und nicht hämatologischem Rezidiv I**

Therapieintensitäten bei Rezidiv I	Rezidiv I auf hämatologischer Ebene (n = 143) Anzahl Pat. (%)	Rezidiv I nicht auf hämatologischer Ebene (n = 127) Anzahl Pat. (%)	Pearson- $\chi^2$ -Test
BSC (n = 69)	17 (11,9)	52 (40,9)	$\chi^2 = 34,052$ , df = 3, p = < 0,001
HMA (n = 75)	40 (28,0)	35 (27,6)	
Induktion (n = 41)	28 (19,6)	13 (10,2)	
SCT (n = 85)	58 (40,6)	27 (21,2)	

**Tabelle 3.1-39: Zytogenetischer Remissionsstatus nach Rezidiv I**

Zytogenetische Remission nach Rezidiv I erreicht (n = 58)	Anzahl Pat. (%)
zytogenetische Remission erreicht	28 (8,3)
keine zytogenetische Remission erreicht	16 (27,6)
zytogenetischer Remissionsstatus unbekannt	14 (24,1)

In Tabelle 3.1-39 wird der zytogenetische Remissionsstatus nach dem Rezidiv I dargestellt. Knapp 50% der Patienten, bei denen das Rezidiv I auf zytogenetischer Ebene vorlag, haben auf dieser Ebene erneut eine Remission erreicht. In der Tabelle 3.1-40 wird die molekulare Ebene des Rezidivs I betrachtet.

**Tabelle 3.1-40: Molekulares Rezidiv I**

Parameter	Einheit
Isoliertes vs. nicht isoliertes molekulares Rezidiv I (n = 186)	Anzahl (%)
- isoliert molekular	121 (65,1)
- nicht isoliert molekular	65 (34,9)
Therapieintensitäten bei Behandlung eines isoliert molekularen Rezidivs I (n = 119)	Anzahl (%)
- BSC	52 (43,7)
- HMA	34 (28,6)
- Induktion	10 (8,4)
- SCT	23 (19,3)
Therapieintensitäten bei Behandlung eines isoliert molekularen Rezidivs I (n = 119)	Anzahl (%)
- BSC	52 (43,7)
- HMA, Induktion, SCT	67 (56,3)
Therapieintensitäten bei Behandlung eines nicht isoliert molekularen Rezidivs I (n = 62)	Anzahl (%)
- BSC	4 (6,5)
- HMA	21 (33,9)
- Induktion	12 (19,4)
- SCT	25 (40,3)
Therapieintensitäten bei Behandlung eines nicht isoliert molekularen Rezidivs I (n = 62)	Anzahl (%)
- BSC	4 (6,5)
- HMA, Induktion, SCT	58 (93,5)
Weiteres Rezidiv im Verlauf bei Pat. mit isoliert molekularem Rezidiv I (n = 121)	Anzahl (%)
- weiteres Rezidiv	79 (65,3)
- kein weiteres Rezidiv	42 (34,7)
Patienten mit weiterem Rezidiv nach isoliert molekularem Rezidiv I (n = 79)	Anzahl (%)
- hämatologisches Rezidiv II	42 (53,2)
- kein hämatologisches Rezidiv II	37 (46,8)

Patienten mit isoliert molekularem Rezidiv I und hämatologischem Rezidiv II - Überleben nach Rezidiv II in Monaten	Median (Range) 8 (0 bis 129)
Patienten mit einem isoliert molekularen Rezidiv I und BSC als Therapieintensität bei Behandlung von Rezidiv I (n = 35)	Anzahl (%)
- SCT im Vorfeld erhalten	20 (57,1)
- keine SCT im Vorfeld erhalten	15 (42,9)
Patienten mit einem isoliert molekularen Rezidiv I und BSC als Therapieintensität bei Behandlung von Rezidiv I und SCT initial vor Rezidiv I erhalten (n = 20)	Anzahl (%)
- hämatologisches Rezidiv II	8 (40,0)
- kein hämatologisches Rezidiv II	12 (60,0)
Patienten mit isoliert molekularem Rezidiv I und BSC als Therapieintensität bei Behandlung von Rezidiv I - Therapieintensitäten bei Behandlung von Rezidiv II (n = 35)	Anzahl (%)
- BSC	7 (20,0)
- HMA	11 (31,4)
- Induktion	3 (8,6)
- SCT	14 (40,0)
Patienten mit isoliert molekularem Rezidiv I und BSC als Therapieintensität bei Behandlung von Rezidiv I - Therapieintensitäten bei Behandlung des hämatologischen Rezidivs II (n = 19)	Anzahl (%)
- BSC	1 (5,3)
- HMA	6 (31,6)
- Induktion	1 (5,3)
- SCT	11 (57,9)
Therapieintensitäten bei Behandlung von Rezidiv II bei den Patienten, die nach isoliert molekularem Rezidiv I ein hämatologisches Rezidiv II erlitten haben (n = 41)	Anzahl (%)
- BSC	5 (12,2)
- HMA	14 (34,1)
- Induktion	7 (17,1)
- SCT	15 (26,6)

Bei 186 Patienten lag das Rezidiv I auf mindestens einer der drei molekularen Ebenen Molekulargenetik, Zytogenetik und / oder FISH vor. 121 Patienten (65,1%) mit einem molekularen Rezidiv bei Rezidiv I hatten ein isoliert molekulares Rezidiv. Das bedeutet, dass ausschließlich ein molekulargenetisches und / oder zytogenetisches Rezidiv vorlag und / oder ein Rezidiv in der FISH. Hingegen bestand bei diesen Patienten nicht zusätzlich ein hämatologisches Rezidiv. 65 Patienten (34,9%) hatten bei Rezidiv I ein molekulares Rezidiv, das jedoch nicht isoliert aufgetreten ist, sondern gemeinsam mit einem hämatologischen Rezidiv. Mehr als 40% der Patienten, bei denen das Rezidiv I ein isoliert molekulares Rezidiv war, haben im Rahmen der Rezidivbehandlung keine intensivere Therapie als BSC erhalten. Hinsichtlich der maximalen Therapieintensität, die im Rahmen der Rezidivtherapie unter Rezidiv I verabreicht wurde, besteht zwischen Patienten mit einem isoliert molekularen Rezidiv und Patienten mit einem nicht isoliert molekularen Rezidiv ein signifikanter Unterschied (Pearson-Chi-Quadrat = 29,451, df = 3, p = < 0,001). Patienten mit einem nicht isoliert molekularen Rezidiv haben im Rahmen der Rezidivtherapie am häufigsten eine allogene SCT erhalten (40,3%). Von den 121 Patienten, bei denen das Rezidiv I ein isoliert molekulares Rezidiv war, kam es bei 79 Patienten (65,3%) im weiteren Verlauf zum Eintritt eines weiteren Rezidivs. Bei 53,2% der Patienten, bei denen im Verlauf ein weiteres Rezidiv vorlag, war das weitere Rezidiv ein hämatologisches Rezidiv.

**Tabelle 3.1-41: Rezidiv I: Dauer von der Feststellung des Rezidivs bis zum Therapiebeginn**

Rezidivebene	Dauer von der Feststellung des Rezidivs bis zum Therapiebeginn in Tagen: Median (Range)
Rezidiv I gesamt (n = 200)	10 (0 bis 161)
hämatologisches Rezidiv I (n = 120)	9 (0 bis 148)
isoliert molekulares Rezidiv I (n = 67)	16 (0 bis 121)
nicht isoliertes molekulares Rezidiv I (n = 132)	8 (0 bis 161)

Wie in Tabelle 3.1-41 dargestellt lag die mediane Dauer von der Feststellung des Rezidivs I bis zum Beginn einer Therapie ohne Berücksichtigung der verschiedenen Rezidivebenen bei 10 Tagen. Bei einem isoliert molekularen Rezidiv I lag die Dauer von der Feststellung des Rezidivs bis zum Therapiebeginn bei 16 Tagen.

**Tabelle 3.1-42: Eigenschaften weiterer aufgetretener Rezidive im Verlauf**

Parameter	Einheit
Rezidiv II aufgetreten (n = 289)	Anzahl (%) 135 (46,2)
Überleben nach Rezidiv II in Monaten (n = 132)	Median (Range) 9 (0 bis 158)
Rezidiv II - allogene SCT im Vorfeld erhalten? (n = 135)	Anzahl (%)
- ja	92 (68,1)
- nein	43 (31,9)
Therapieintensitäten bei Behandlung von Rezidiv II (n = 134)	Anzahl (%)
- BSC	36 (26,9)
- HMA	51 (38,1)
- Induktion	17 (12,7)
- SCT	30 (22,4)
Rezidiv II auf hämatologischer Ebene? (n = 133)	Anzahl (%)
- ja	68 (51,1)
- nein	64 (48,1)
Rezidiv II auf molekulargenetischer Ebene? (n = 132)	Anzahl (%)
- ja	60 (45,5)
- nein	72 (54,5)
Rezidiv II auf zytogenetischer Ebene? (n = 67)	Anzahl (%)
- ja	31 (46,3)
- nein	36 (53,7)
Rezidiv II auf der Ebene der FISH? (n = 62)	Anzahl (%)
- ja	37 (59,7)
- nein	25 (40,3)
Rezidiv II auf extramedullärer Ebene? (n = 134)	Anzahl (%)
- ja	13 (9,7)
- nein	121 (90,3)
Rezidiv III aufgetreten (n = 135)	Anzahl (%) 53 (39,3)
Überleben nach Rezidiv III in Monaten	Median (Range) 7 (1 bis 150)
Rezidiv III - allogene SCT im Vorfeld erhalten? (n = 53)	Anzahl (%)
- ja	46 (86,8)
- nein	7 (13,2)
Rezidiv III auf hämatologischer Ebene? (n = 52)	Anzahl (%)
- ja	21 (40,4)
- nein	31 (59,6)
Rezidiv III auf molekulargenetischer Ebene? (n = 53)	Anzahl (%)
- ja	27 (51,9)
- nein	25 (48,1)
Rezidiv III auf zytogenetischer Ebene? (n = 29)	Anzahl (%)
- ja	18 (62,1)
- nein	11 (37,9)

Rezidiv III auf der Ebene der FISH (n = 26)	Anzahl (%)
- ja	13 (50,0)
- nein	13 (50,0)
Rezidiv III auf extramedullärer Ebene? (n = 53)	Anzahl (%)
- ja	10 (18,9)
- nein	43 (81,1)
Therapieintensitäten bei Behandlung von Rezidiv III (n = 53)	Anzahl (%)
- BSC	17 (32,1)
- HMA	19 (35,8)
- Induktion	10 (18,9)
- SCT	7 (13,2)
Rezidiv IV aufgetreten (n = 53)	Anzahl (%)
	22 (41,5)
Überleben nach Rezidiv IV in Monaten (n = 22)	Median (Range)
	5 (1 bis 35)

Die Tabelle 3.1-42 gibt einen Überblick über die Eigenschaften weiterer im Verlauf aufgetretener Rezidive. 135 Patienten haben nach dem ersten Rezidiv mindestens ein weiteres Rezidiv erlitten. Nach Eintritt eines zweiten Rezidivs lag die mediane Überlebenszeit bei 9 Monaten. Bei 53 Patienten ist nach dem zweiten Rezidiv mindestens ein weiteres Rezidiv aufgetreten. Nach Eintritt von Rezidiv III lag das mediane Überleben bei 7 Monaten. Bei 22 Patienten ist im Verlauf ein viertes Rezidiv aufgetreten, nach dessen Nachweis die mediane Überlebenszeit bei 5 Monaten lag.

**Tabelle 3.1-43: Zeitliche Abstände zwischen den einzelnen Rezidiven**

Rezidive	Zeitlicher Abstand in Monaten: Median (Range)	Streuungsmaße (Standardabweichung; Varianz)
I und II	5 (0,3 bis 275)	27,8; 774,7
II und III	4 (0,6 bis 35)	7,4; 54,4
III und IV	4 (0,6 bis 34)	8,3; 69,1
IV und V	3 (0,5 bis 4)	1,3; 1,8

In Tabelle 3.1-43 werden die medianen zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Rezidiven dargestellt. Tendenziell verringert sich mit zunehmender Rezidivzahl der mediane zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Rezidiven. Zusätzlich verringern sich tendenziell die Streuungsmaße.

**Tabelle 3.1-44: Charakteristika der Patienten mit mind. einem hämatologischen Rezidiv**

Parameter	Einheit
Mind. 1 hämatologisches Rezidiv aufgetreten	Anzahl 211
Rezidiv-freies Überleben bis zum Eintritt des ersten hämatologischen Rezidivs (n = 200)	Median in Monaten (Range) 9 (0,5 bis 278)
Dauer bis zum Erreichen einer CR nach dem ersten hämatologischen Rezidiv	Median in Monaten (Range) 3 (1 bis 16)

Wie in Tabelle 3.1-44 dargestellt ist bei 211 Patienten über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet mindestens ein hämatologisches Rezidiv aufgetreten. Die mediane Dauer vom initialen Erreichen einer kompletten Remission bis zum Eintritt des ersten hämatologischen Rezidivs lag bei 9 Monaten. Bei 157 Patienten ist über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet

mindestens ein molekulargenetisches Rezidiv aufgetreten. Diese Beurteilung bezieht sich auf alle in dieser Arbeit betrachteten somatischen Mutationen und Genfusionen.

**Tabelle 3.1-45: Charakteristika der Patienten mit mind. einem zytogenetischen Rezidiv**

Parameter	Einheit
Mind. ein zytogenetisches Rezidiv aufgetreten	Anzahl 90
Patienten mit mind. einem zytogenetischen Rezidiv und zytogenetischen high risk Aberrationen (n = 90)	Anzahl (%) 22 (24,4)
Dauer von der ersten zytogenetischen Remission bis zum Eintritt des ersten zytogenetischen Rezidivs in Monaten (n = 69)	Median (Range) 4 (1 bis 221)
Dauer von der ersten zytogenetischen Remission bis zum Eintritt des ersten zytogenetischen Rezidivs bei Patienten mit high risk Aberrationen in Monaten (n = 20)	Median (Range) 2 (1 bis 46)
Dauer von der ersten zytogenetischen Remission bis zum Eintritt des ersten zytogenetischen Rezidivs bei Patienten ohne high risk Aberrationen in Monaten (n = 45)	Median (Range) 6 (1 bis 221)
Überleben nach dem ersten zytogenetischen Rezidiv in Monaten (n = 90)	Median (Range) 14 (0 bis 167)
Dauer von dem ersten zytogenetischen Rezidiv bis zur erneuten zytogenetischen Remission in Monaten (n = 52)	Median (Range) 3 (0 bis 21)
Dauer von dem ersten zytogenetischen Rezidiv bis zur erneuten zytogenetischen Remission bei Patienten mit high risk Aberrationen in Monaten (n = 15)	Median (Range) 5 (1 bis 21)
Dauer von dem ersten zytogenetischen Rezidiv bis zur erneuten zytogenetischen Remission bei Patienten ohne high risk Aberrationen in Monaten (n = 29)	Median (Range) 4 (0,5 bis 14)

Wie in Tabelle 3.1-45 dargestellt, ist bei 90 Patienten über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet mindestens ein zytogenetisches Rezidiv aufgetreten. 22 (24,4%) dieser Patienten mit mindestens einem zytogenetischen Rezidiv hatten bei Erstdiagnose einen Karyotyp mit zytogenetischen high risk Aberrationen. Zwischen dem Eintritt der ersten zytogenetischen Remission und dem ersten zytogenetischen Rezidiv lagen im Median 4 Monate. Bei Patienten mit zytogenetischen high risk Aberrationen lag der Median bei 2 Monaten. Nach Eintritt des ersten zytogenetischen Rezidivs dauerte es im Median 3 Monaten bis zum erneuten Eintritt einer zytogenetischen Remission. Bei Patienten mit zytogenetischen high risk Aberration lag dieser Median bei 5 Monaten.

**Tabelle 3.1-46: Charakteristika der Patienten mit mind. einem Rezidiv in der FISH**

Parameter	Einheit
Mind. ein Rezidiv in der FISH aufgetreten	Anzahl 94
Dauer von der ersten Remission in der FISH bis zum Eintritt des ersten Rezidiv in der FISH in Monaten (n = 69)	Median (Range) 4 (0,5 bis 128)
Dauer vom ersten Rezidiv in der FISH bis zur erneuten Remission in der FISH in Monaten (n = 47)	Median (Range) 3 (0,5 bis 12)
Überleben nach dem ersten Rezidiv in der FISH in Monaten	Median (Range) 14 (0 bis 167)

Bei 94 Patienten ist über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet mindestens ein Rezidiv in der FISH aufgetreten (Tabelle 3.1-46). Nach Eintritt der ersten Remission in der FISH

dauerte es im Median 4 Monate bis zum Auftreten des ersten Rezidivs in der FISH. Nach dem ersten FISH-Rezidiv lag die mediane Überlebenszeit bei 14 Monaten.

## 3.2 Überlebenszeitanalysen

### 3.2.1 Überleben des Gesamtkollektivs

Am 31.12.2021 lebten 397 Patienten (39,3%) des Gesamtkollektivs. Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs lag bei 18,2 Monaten.

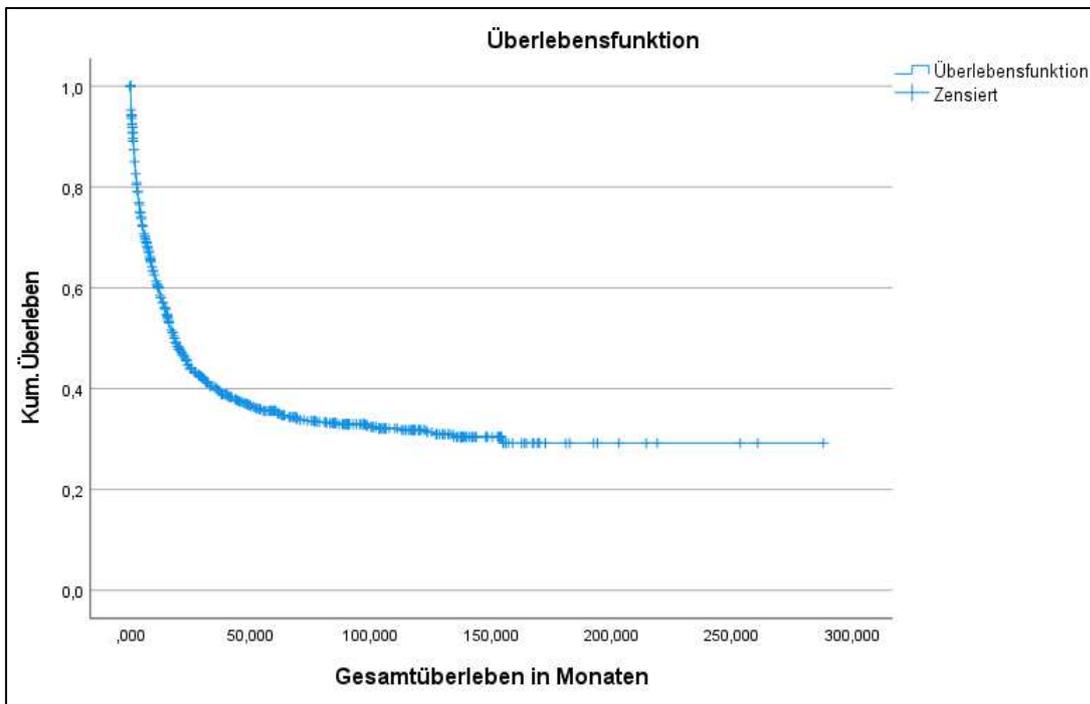


Abb. 3.2-1: Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs (n = 1011)

Zwischen Patienten, deren Erstdiagnose bis zum 31.12.2014 gestellt wurde, und Patienten, die ab dem 01.01.2015 erstdiagnostiziert wurden, bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten (Log Rank = 13,093,  $p = < 0,001$ ).

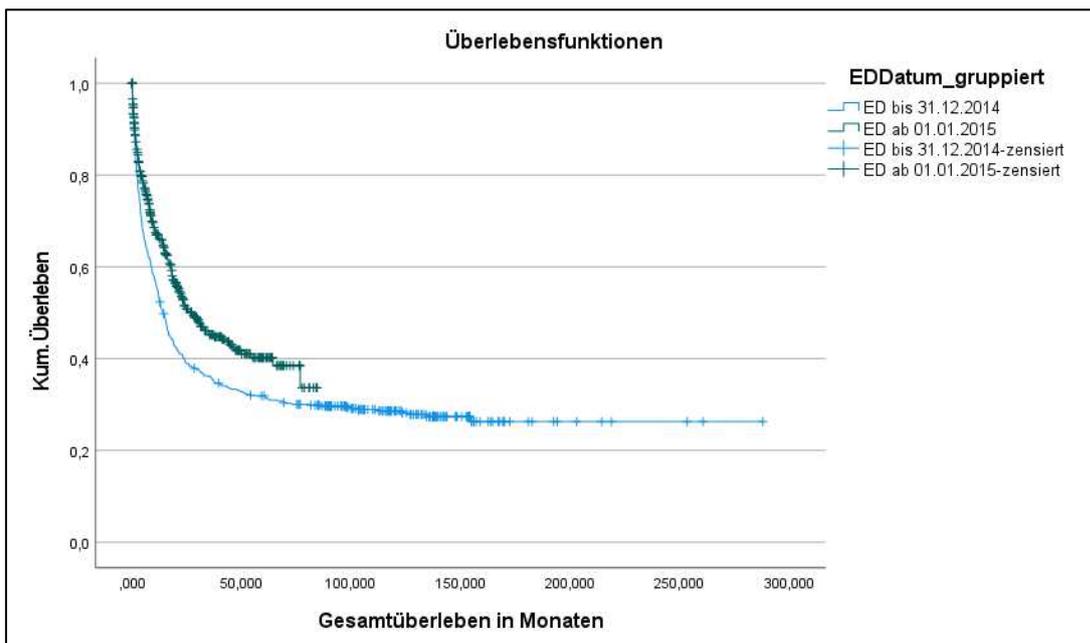


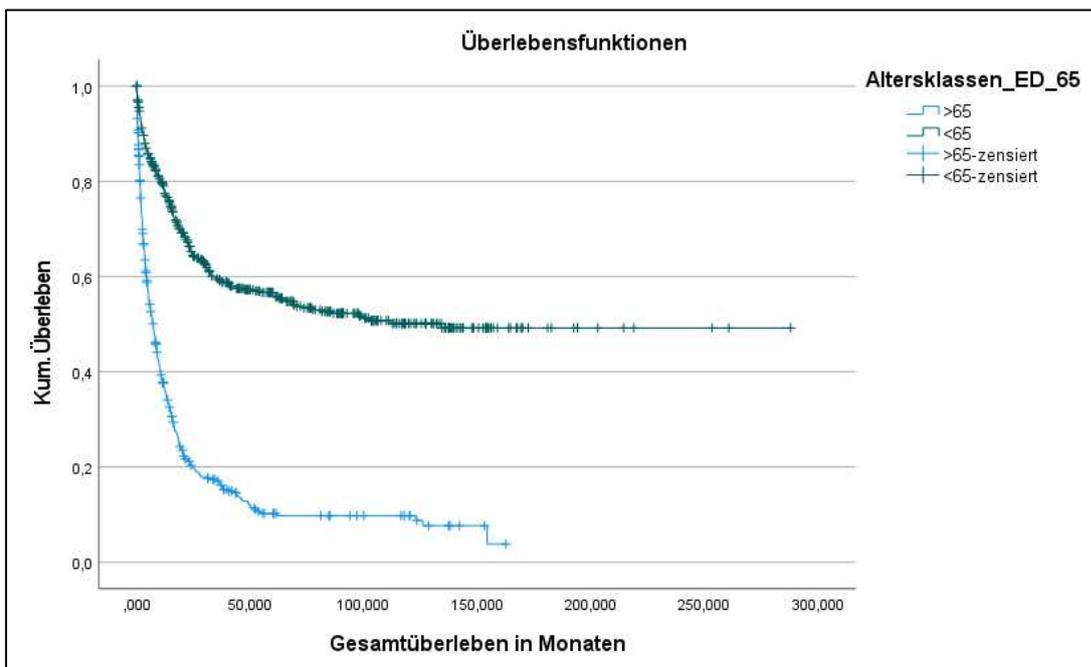
Abb. 3.2-2: Überleben in Abhängigkeit des Erstdiagnosedatums (bis zum 31.12.2014 vs. ab dem 01.01.2015) (n = 1011, Log Rank = 13,093,  $p = < 0,001$ )

Patienten, deren Erstdiagnose bis einschließlich 31.12.2014 gestellt wurde (n = 561), zeigten eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten. Im Vergleich dazu lag das mediane Überleben der Patienten, die ab dem 01.01.2015 erstdiagnostiziert wurden (n = 450), bei 27 Monaten.

### 3.2.2 Überleben in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter

Beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Männern (n = 546) und Frauen (n = 465) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 3,626, p = 0,057). Frauen hatten ein medianes Überleben von 21 Monaten, bei Männern lag die mediane Überlebenszeit bei 16 Monaten.

Beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren (n = 537), und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt 65 Jahre und älter waren (n = 474), zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 266,707, p = < 0,001) (Abb. 3.2-3). Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, hatten ein medianes Überleben von 134 Monaten verglichen mit 7 Monaten bei Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren.



**Abb. 3.2-3: Überleben in Abhängigkeit von der Altersklasse bei Erstdiagnose (< 65 / ≥ 65 Jahre)** (n = 1011, Log Rank = 266,707, p = < 0,001)

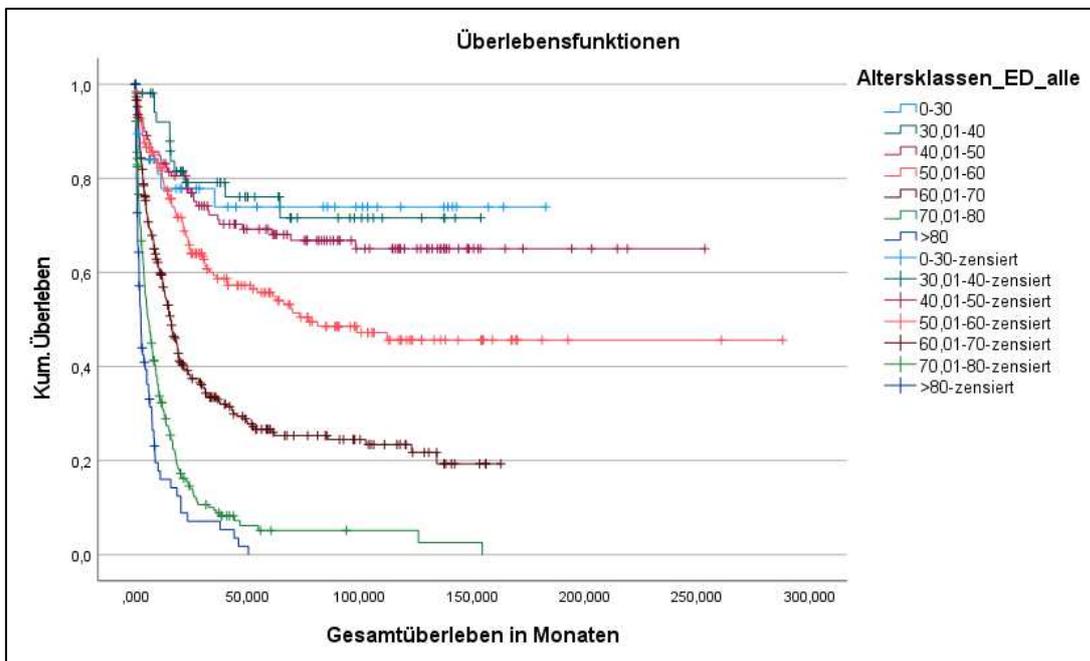
Die folgende Tabelle 3.2-1 zeigt eine detaillierte Einteilung der Patienten in verschiedene Altersklassen bei Erstdiagnose und führt für jede Altersklasse die mediane Überlebenszeit auf. Patienten, die bei Erstdiagnose maximal 50 Jahre alt waren, haben das mediane Überleben nicht erreicht.

**Tabelle 3.2-1: Medianes Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose**

Alter bei Erstdiagnose	Anzahl Patienten (%) n = 1011	mediane Überlebenszeit in Monaten
18 bis 30 Jahre	38 (3,8)	nicht erreicht
> 30 bis 40 Jahre	54 (5,3)	nicht erreicht
> 40 bis 50 Jahre	119 (11,8)	nicht erreicht
> 50 bis 60 Jahre	195 (19,3)	76,7
> 60 bis 70 Jahre	298 (29,5)	15,6
> 70 bis 80 Jahre	231 (22,8)	5,6
> 80 Jahre	76 (7,5)	2,4

Beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der aufgeführten Altersklassen bei Erstdiagnose zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 391,560,  $p = < 0,001$ ). In der folgenden Abbildung 3.2-4 werden die Überlebenszeiten dargestellt.

Beim Vergleich der Altersklassen „18 bis 30 Jahre“, „> 30 bis 40 Jahre“ und „> 40 bis 50 Jahre“ zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied ( $n = 211$ , Log Rank = 0,842,  $p = 0,656$ ).



**Abb. 3.2-4: Überleben in Abhängigkeit von der Altersklasse bei Erstdiagnose (Feineinteilung) (n = 1011, Log Rank = 391,560,  $p = < 0,001$ )**

### 3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Merkmalen

In der folgenden Tabelle 3.2-2 wird die mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit verschiedener klinischer Merkmale des Patientenkollektivs dargestellt.

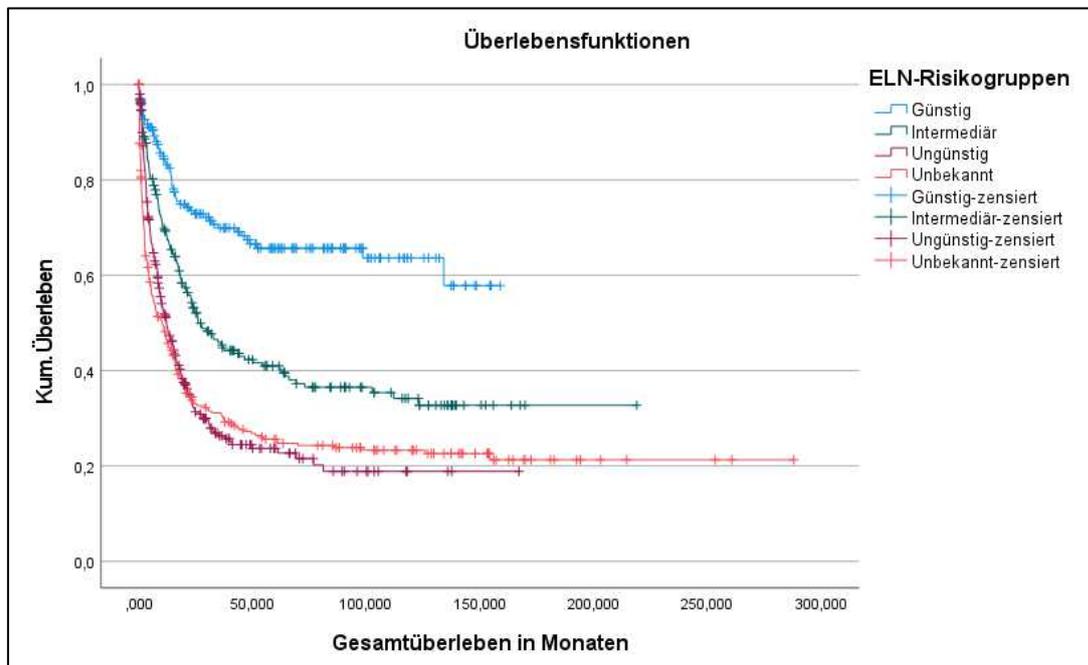
**Tabelle 3.2-2: Medianes Überleben in Abhängigkeit verschiedener klinischer Merkmale**

Merkmal	Anzahl Pat.	mediane Überlebenszeit in Monaten	Log-Rank	p-Wert
Komorbiditäten				
- vorhanden	712	13,7	52,971	< 0,001
- nicht vorhanden	225	nicht erreicht		
Blasten im Knochenmark				
- < 20%	50	nicht erreicht	7,493	0,006
- ≥ 20%	667	19,1	0,474	0,491
- < 30%	151	23,3		
- ≥ 30%	566	18,8	0,796	0,372
- < 60%	394	20,8		
- ≥ 60%	323	20,5		
Blasten im peripheren Blut				
- 0	116	25,9	3,767	0,052
- > 0	682	15,4	12,824	< 0,001
- < 10%	263	25,7		
- ≥ 10%	536	13,5	13,788	< 0,001
- < 30%	414	20,2		
- ≥ 30%	385	11,8		
vorausgegangene Radio- und / oder Chemotherapie				
- durchgeführt	120	12,0	5,241	0,022
- nicht durchgeführt	879	19,2		
Hb bei ED (in g/dl)				
- ≥ 10	236	22,7	5,485	0,019
- < 10	604	15,7		
- ≥ 9	401	16,6	0,630	0,427
- < 9	439	16,1		
- ≥ 8	585	15,9	0,327	0,567
- < 8	255	17,3		
Leukozytenzahl bei ED (in x 1000/μl)				
- < 1,8	154	26,9	4,138	0,042
- ≥ 1,8	708	15,6		
- < 12	452	24,6	28,533	< 0,001
- ≥ 12	411	12,1		
- < 50	666	18,0	7,707	0,006
- ≥ 50	200	13,2		
- < 100	766	17,3	4,181	0,041
- ≥ 100	100	11,4		
- < 200	832	16,4	1,221	0,269
- ≥ 200	34	13,6		
Thrombozytenzahl bei ED (in x 1000/μl)				
- < 50	435	13,9	6,067	0,014
- ≥ 50	401	19,2		
- < 100	626	14,7	11,074	< 0,001
- ≥ 100	211	32,0		
- < 150	723	15,5	8,597	0,003
- ≥ 150	114	37,1		
LDH bei ED (in U/l)				
- < 240	166	26,9	8,093	0,004
- ≥ 240	648	14,4		
- < 390	411	23,7	16,387	< 0,001
- ≥ 390	402	12,3		
Fieber bei Erstdiagnose				
- vorliegend	133	12,1	3,231	0,072
- nicht vorliegend	704	18,2		
Infekt bei Erstdiagnose				
- vorliegend	287	12,1	6,771	0,009
- nicht vorliegend	543	20,2		

Blutung bei Erstdiagnose				
- vorliegend	113	27,4	2,236	0,135
- nicht vorliegend	686	16,6		
Bluttransfusionen				
- erhalten	888	20,8	55,808	< 0,001
- nicht erhalten	79	4,1		
- unklar	28	8,3		
Erythrozytenkonzentrate				
- erhalten	864	20,8	1,477	0,224
- nicht erhalten	21	13,3		
Thrombozytenkonzentrate				
- erhalten	824	23,3	43,231	< 0,001
- nicht erhalten	59	5,2		
Fresh Frozen Plasma				
- erhalten	135	9,7	34,541	< 0,001
- nicht erhalten	734	24,4		

### 3.2.4 Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen

In der folgenden Abbildung 3.2-5 sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von den verschiedenen ELN-Risikogruppen dargestellt. Hinsichtlich der Überlebenszeit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ (Log Rank = 100,429,  $p = < 0,001$ ). Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden ( $n = 180$ ), erreichten das mediane Überleben nicht. Die mediane Überlebenszeit von Patienten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ ( $n = 222$ ) lag bei 26 Monaten, während die Patienten in der Gruppe „ungünstig“ ( $n = 304$ ) ein medianes Überleben von 12 Monaten zeigten. In der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ ( $n = 305$ ) hatten die Patienten eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten.



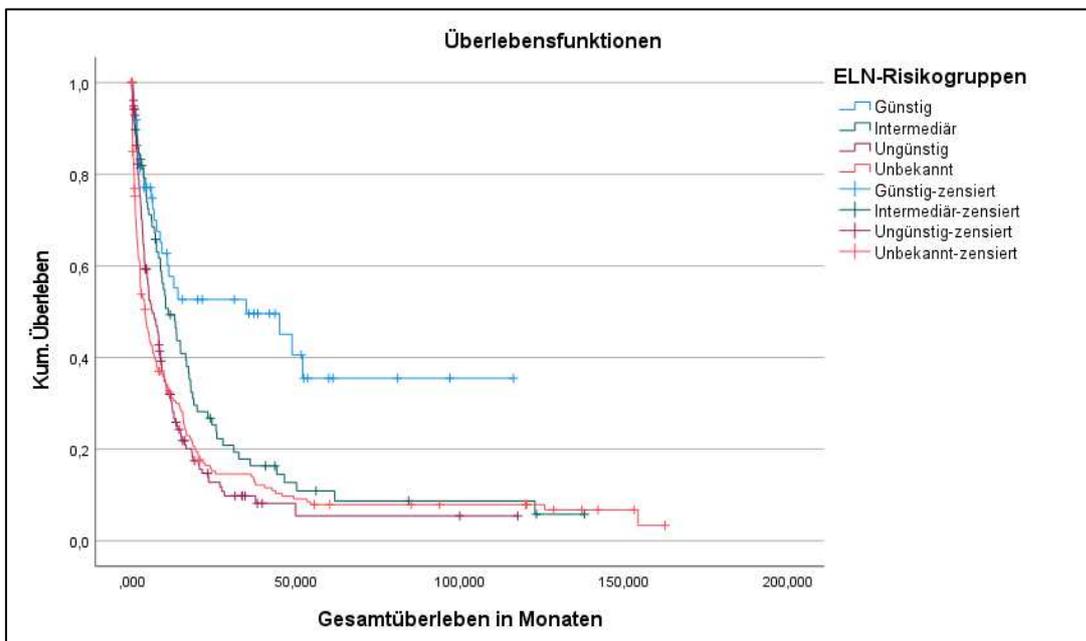
**Abb. 3.2-5: Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen** ( $n = 1011$ , Log Rank = 100,429,  $p = < 0,001$ )

Wurden die drei ELN-Risikogruppen „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ hinsichtlich ihrer Überlebenszeit miteinander verglichen, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied

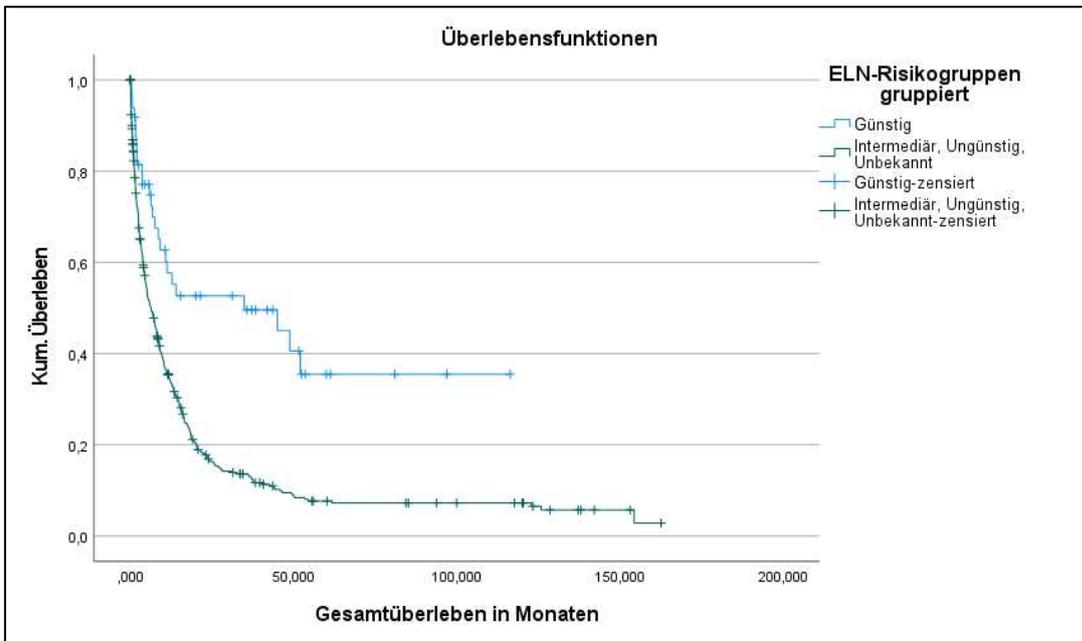
(n = 831, Log Rank = 25,474, p = < 0,001). Die beiden ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ unterschieden sich hingegen bezüglich ihrer Überlebenszeit nicht signifikant voneinander (n = 609, Log Rank = 0,560, p = 0,454).

### 3.2.4.1 Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen nach Altersgruppen

Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, zeigten in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppe einen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 28,388, p = < 0,001) (Abb. 3.2-6). Patienten aus dieser Altersgruppe, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 49), hatten eine mediane Überlebenszeit von 35 Monaten verglichen mit 11 Monaten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (n = 78), 6 Monaten in der Gruppe „ungünstig“ (n = 158) und 4 Monaten in der Risikogruppe „unbekannt“ (n = 190). Auch beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der ELN-Risikogruppen „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ zeigte sich in dieser Altersgruppe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit (n = 425, Log Rank = 7,308, p = 0,026). Bei Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, zeigte sich zwischen den beiden ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten (n = 347, Log Rank = 0,416, p = 0,519). Wurde in dieser Altersgruppe die ELN-Risikogruppe „günstig“ (n = 49) bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit mit den übrigen drei ELN-Risikogruppen (n = 425) verglichen, lag ebenfalls ein signifikanter Unterschied vor (Log Rank = 20,513, p = < 0,001) (Abb. 3.2-7).

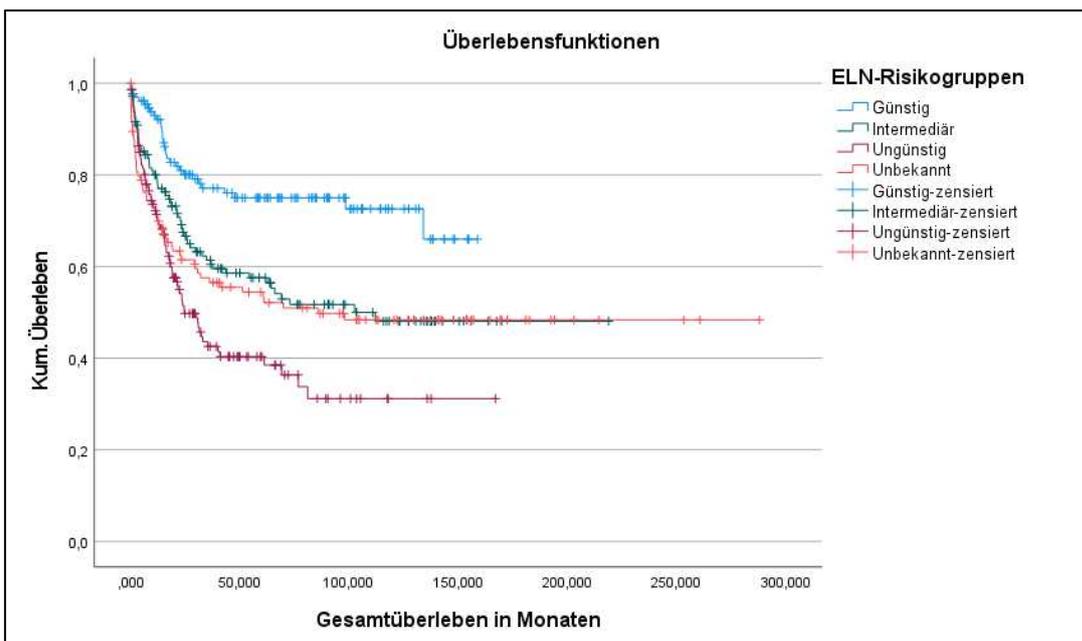


**Abb. 3.2-6: Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (Alter ≥ 65 Jahre)** (n = 474, Log Rank = 28,388, p = < 0,001)



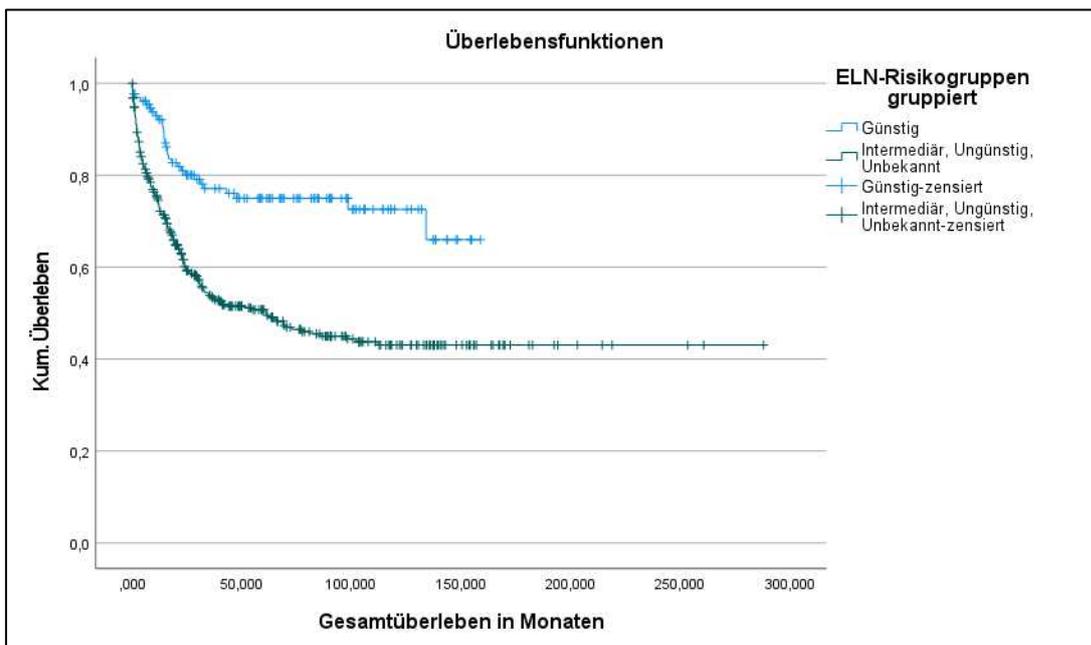
**Abb. 3.2-7: Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (Alter  $\geq$  65 Jahre) - „günstig“ vs. „intermediär, ungünstig und unbekannt“ (n = 474, Log Rank = 20,513, p = < 0,001)**

Bei Betrachtung der Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, zeigte sich zwischen den vier AML-Risikogruppen ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten (Log Rank = 33,868, p = < 0,001). Patienten aus dieser Altersgruppe, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 131), haben die mediane Überlebenszeit nicht erreicht. Patienten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (n = 144) zeigten ein medianes Überleben von 102 Monaten verglichen mit 25 Monaten in der Gruppe „ungünstig“ (n = 147) und 86 Monaten in der Risikogruppe „unbekannt“ (n = 115) (Abb. 3.2-8).



**Abb. 3.2-8: Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (Alter < 65 Jahre) (n = 537, Log Rank = 33,868, p = < 0,001)**

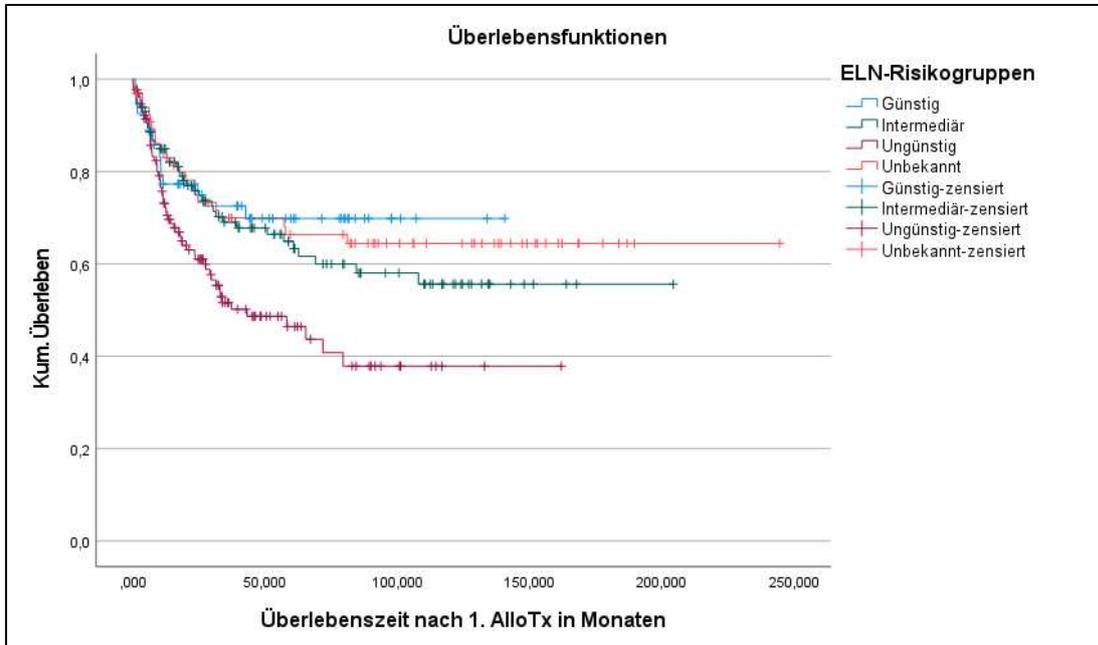
Auch beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten der ELN-Risikogruppen „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ zeigte sich in dieser Altersgruppe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten (n = 406, Log Rank = 7,905, p = 0,019). Bei Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, zeigte sich zwischen den beiden ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten (n = 262, Log Rank = 3,037, p = 0,081). Wurde in dieser Altersgruppe die ELN-Risikogruppe „günstig“ (n = 131) bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit mit den übrigen drei ELN-Risikogruppen (n = 406) verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 24,325, p = < 0,001). Dies wird in Abb. 3.2-9 dargestellt.



**Abb. 3.2-9: Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (Alter < 65 Jahre) - „günstig“ vs. „intermediär, ungünstig und unbekannt“ (n = 537, Log Rank = 24,325, p = < 0,001)**

### 3.2.4.2 Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen nach der ersten allogenen Stammzelltransplantation

Hinsichtlich der Überlebenszeit nach der ersten allogenen Stammzelltransplantation bestand ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen (Log Rank = 12,733,  $p = 0,005$ ) (Abb. 3.2-10).

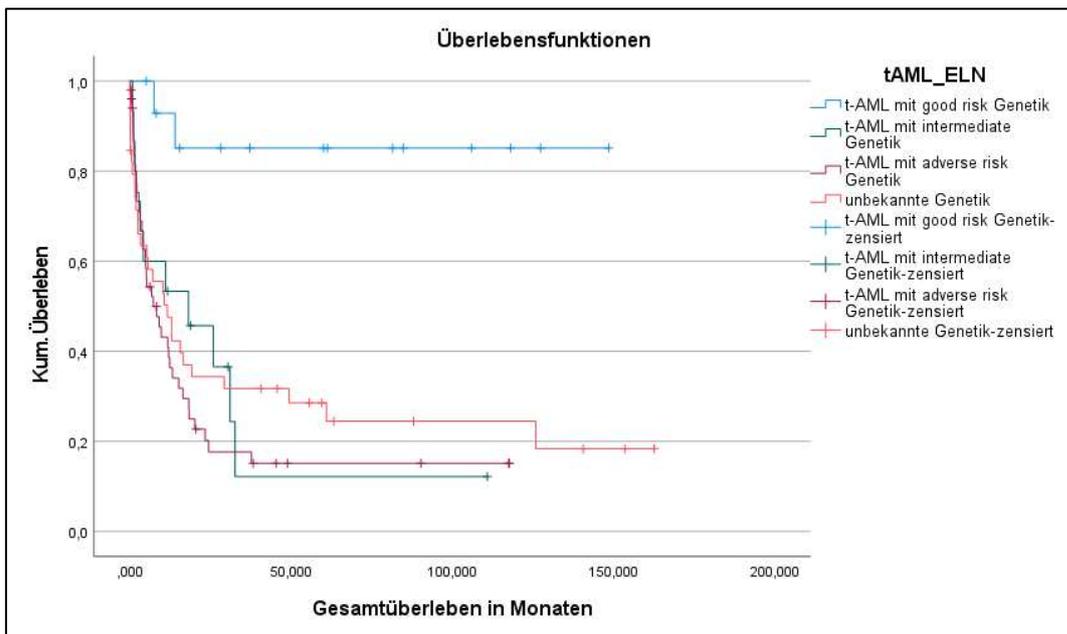


**Abb. 3.2-10: Überleben nach der ersten allogenen SCT in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen** (n = 366, Log Rank = 12,733,  $p = 0,005$ )

Patienten, die in die ELN-Risikogruppen „günstig“ (n = 54), „intermediär“ (n = 115) und „unbekannt“ (n = 66) eingeordnet wurden, haben die mediane Überlebenszeit nach der ersten allogenen Stammzelltransplantation nicht erreicht. Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ (n = 131) eingeordnet wurden, hatten nach der ersten allogenen Stammzelltransplantation eine mediane Überlebenszeit von 43 Monaten. Zwischen den beiden ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ bestand hinsichtlich der Überlebenszeit nach der ersten allogenen SCT kein signifikanter Unterschied (n = 169, Log Rank = 0,395,  $p = 0,530$ ).

### 3.2.4.3 Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen bei t-AML

In der folgenden Abbildung 3.2-11 werden die Überlebenszeiten der Patienten mit einer t-AML in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen dargestellt. Bezüglich der Überlebenszeiten bestand zwischen den ELN-Risikogruppen ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 16,916,  $p = < 0,001$ ).



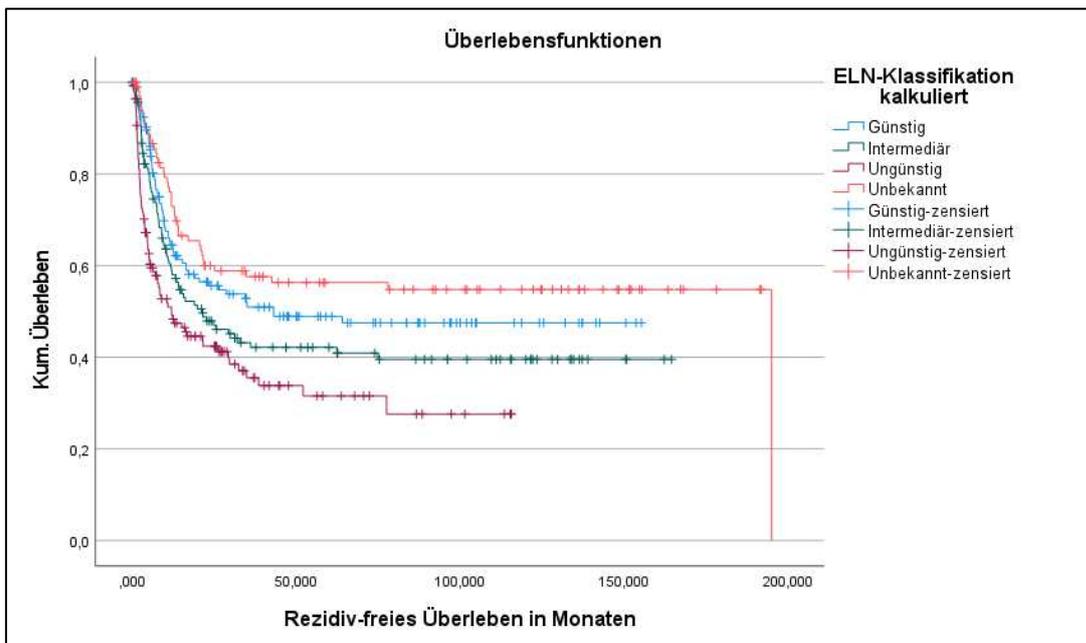
**Abb. 3.2-11: Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen bei einer t-AML** (n = 120, Log Rank = 16,916, p = < 0,001)

Patienten mit einer t-AML, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 15), erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (n = 15) hatten eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten verglichen mit 7 Monaten in der ELN-Gruppe „ungünstig“ (n = 51) und 12 Monaten in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ (n = 39). Wurden bei den Patienten mit einer t-AML nur die ELN-Risikogruppen „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ betrachtet, zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied (n = 105, Log Rank = 1,220, p = 0,543).

### 3.2.4.4 Progressions-freies Überleben in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen

Die ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ unterschieden sich signifikant hinsichtlich des Progressions-freien Überlebens (Log Rank = 22,066, p = < 0,001). Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 146), zeigten ein medianes Progressions-freies Überleben von 43 Monaten verglichen mit 21 Monaten Progressions-freies Überleben in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (n = 139), 12 Monaten in der ELN-Gruppe „ungünstig“ (n = 140) und 195 Monaten bei Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ eingeteilt wurden (n = 101).

Wurden nur die drei ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ hinsichtlich ihres Progressions-freien Überlebens miteinander verglichen, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (n = 425, Log Rank = 12,545, p = 0,002).



**Abb. 3.2-12: Progressions-freies Überleben in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (n = 526, Log Rank = 22,066, p = < 0,001)**

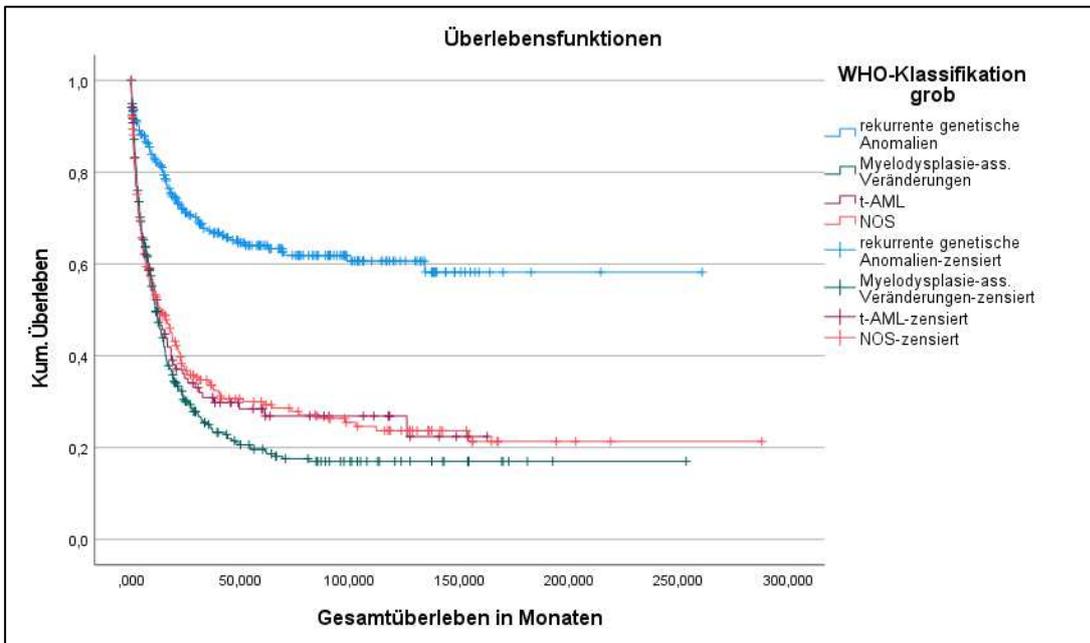
### 3.2.5 Überleben in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen

In der folgenden Tabelle 3.2-3 werden die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen dargestellt. Hinsichtlich der Überlebenszeiten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den aufgeführten WHO-Gruppen (Log Rank = 115,418, p = < 0,001). Die Gruppe „Rekurrente genetische Anomalien“ (n = 267) erreichte als einzige WHO-Gruppe nicht das mediane Überleben.

**Tabelle 3.2-3: Medianes Überleben in Abhängigkeit der WHO-Gruppen**

WHO-Gruppe	Patientenzahl (n = 1011)	medianes Überleben in Monaten
Rekurrente genetische Anomalien	267	nicht erreicht
MDS-verwandte Veränderungen	339	11
t-AML	120	12
NOS	237	14
Myeloisches Sarkom	3	43
Unklare Linienzugehörigkeit	20	18
Blastische plasmazytoide dendritische Neoplasie	4	6
Keine Zuordnung erfolgt	21	17

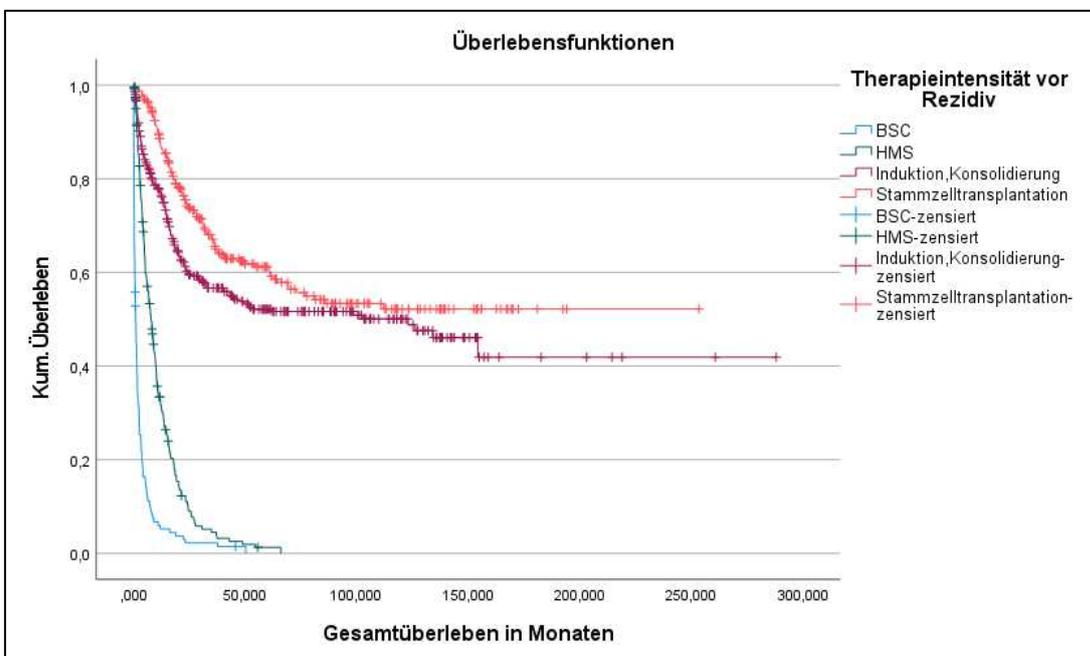
Wurden nur die vier WHO-Gruppen „Rekurrente genetische Anomalien“, „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“, in die mehr als 95% der Patienten des Kollektivs eingeordnet wurden, hinsichtlich der Überlebenszeiten miteinander verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 114,124, p = < 0,001) (Abb. 3.2-13). Zwischen den drei WHO-Gruppen „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ bestand bezüglich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied (n = 696, Log Rank = 2,500, p = 0,287).



**Abb. 3.2-13: Überleben in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen „Rekurrente genetische Anomalien“, „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“** (n = 979, Log Rank = 114,124, p = < 0,001)

### 3.2.6 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität

Die folgende Abbildung 3.2-14 zeigt die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der initialen maximalen Therapieintensität. Hinsichtlich der Überlebenszeit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapieintensitäten (p = < 0,001).



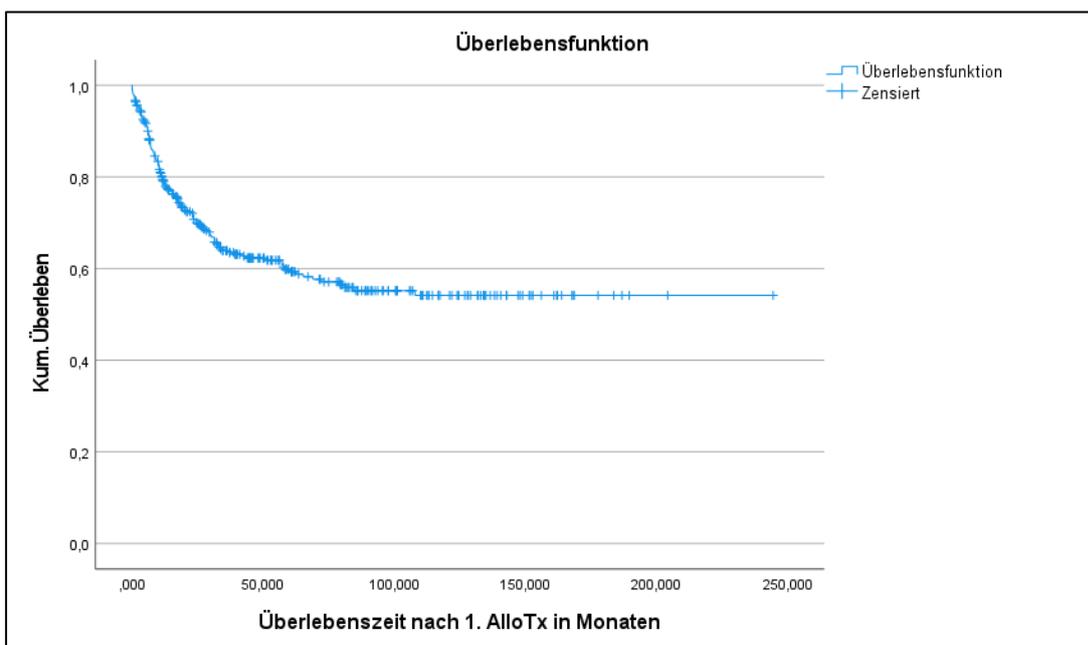
**Abb. 3.2-14: Überleben in Abhängigkeit von der initialen maximalen Therapieintensität** (n = 962, Log Rank = 855,609, p = < 0,001)

Patienten, die initial eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben (n = 269), erreichen das mediane Überleben nicht. Patienten, die initial mit einer Induktions- und

Konsolidierungstherapie behandelt wurden ( $n = 350$ ), zeigten ein medianes Überleben von 123 Monaten. Im Vergleich dazu lag das mediane Überleben nach maximaler Behandlung mit HMA ( $n = 205$ ) bei 8 Monaten und bei einem Monat nach maximaler Behandlung mit Best supportiv care ( $n = 138$ ). Wurden nur die Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden initialen Therapieintensitäten „Induktion, Konsolidierung“ und „Stammzelltransplantation“ miteinander verglichen, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $n = 619$ , Log Rank = 6,417,  $p = 0,011$ ).

Wurden die Therapieintensitäten über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet, zeigte sich bezüglich der Überlebenszeiten ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapieintensitäten (Log Rank = 871,897,  $p = < 0,001$ ). Patienten, die im gesamten Krankheitsverlauf eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben ( $n = 368$ ), haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten, die insgesamt maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie ( $n = 253$ ) behandelt wurden, zeigten ein medianes Überleben von 46 Monaten. Nach maximaler Behandlung mit HMA ( $n = 203$ ) im Gesamtverlauf lag das mediane Überleben bei 8 Monaten, nach maximaler Behandlung mit Best supportive care ( $n = 138$ ) bei einem Monat. Wurden nur die Überlebenswahrscheinlichkeiten der beiden maximalen Therapieintensitäten „Induktion, Konsolidierung“ und „Stammzelltransplantation“ im Gesamtverlauf betrachtet, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 20,035,  $p = < 0,001$ ).

Im Folgenden wird die Überlebenszeit nach der ersten allogenen Stammzelltransplantation für alle Patienten dargestellt, die im Gesamtverlauf mindestens eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben ( $n = 366$ ). Das mediane Überleben wurde nicht erreicht.



**Abb. 3.2-15: Überlebenszeit nach der ersten allogenen Stammzelltransplantation ( $n = 366$ )**

### 3.2.6.1 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität nach Altersgruppen

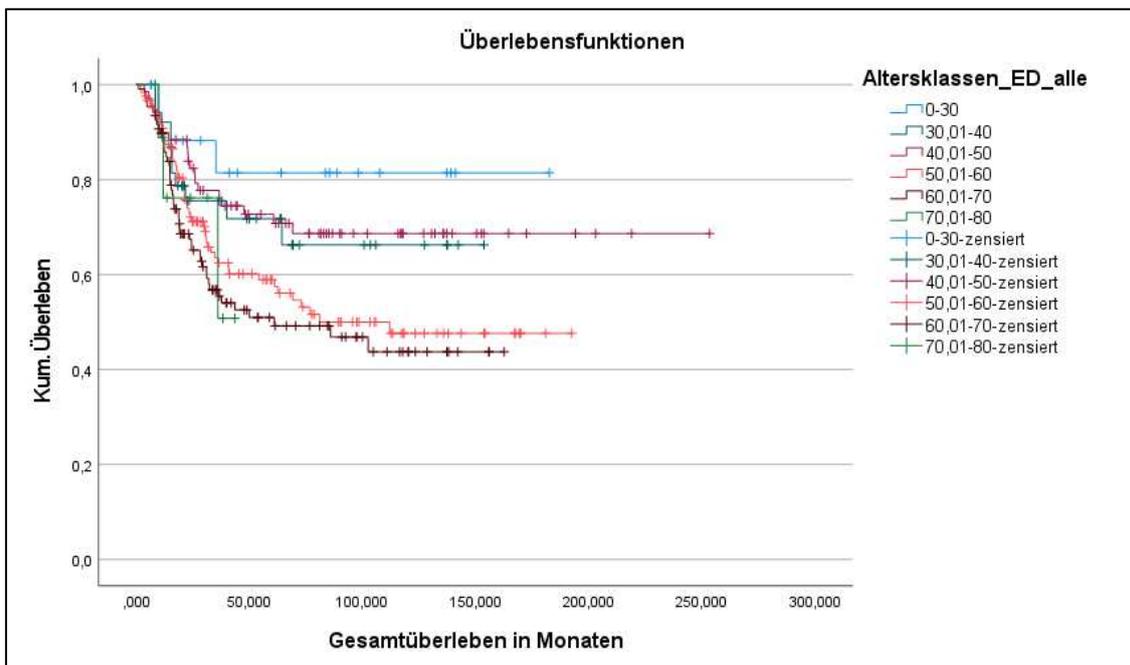
In der folgenden Tabelle 3.2-4 wird der Einfluss der initialen Therapieintensitäten und der Therapieintensitäten im Gesamtverlauf auf das Überleben der Patienten in Abhängigkeit unterschiedlicher Altersgruppen dargestellt.

**Tabelle 3.2-4: Mediane Überlebenszeiten unter den initialen Therapieintensitäten und den Therapieintensitäten im Gesamtverlauf in Abhängigkeit der unterschiedlichen Altersgruppen**

<u>Therapieintensität initial</u>	Anzahl Patienten	mediane Überlebenszeit in Monaten	Log Rank	p-Wert	<u>Therapieintensität Gesamtverlauf</u>	Anzahl Patienten	mediane Überlebenszeit in Monaten	Log Rank	p-Wert
Stammzelltransplantation - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	232 37	nicht erreicht 37,7	1,497	0,221	Stammzelltransplantation - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	315 53	nicht erreicht nicht erreicht	0,203	0,652
Stammzelltransplantation - 18 bis 30 Jahre - > 30 bis 40 Jahre - > 40 bis 50 Jahre - > 50 bis 60 Jahre - > 60 bis 70 Jahre - > 70 bis 80 Jahre	18 26 43 95 81 6	nicht erreicht nicht erreicht nicht erreicht nicht erreicht 37,7 36,1	10,659	0,059	Stammzelltransplantation - 18 bis 30 Jahre - > 30 bis 40 Jahre - > 40 bis 50 Jahre - > 50 bis 60 Jahre - > 60 bis 70 Jahre - > 70 bis 80 Jahre	20 38 69 123 108 10	nicht erreicht nicht erreicht nicht erreicht 111,9 60,9 nicht erreicht	13,605	0,018
Induktion, Konsolidierung - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	249 101	nicht erreicht 18,3	28,286	< 0,001	Induktion, Konsolidierung - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	167 86	nicht erreicht 17,2	29,238	< 0,001
HMA - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	23 182	5,3 8,2	0,020	0,888	HMA - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	22 181	5,3 8,2	0,018	0,893
BSC - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	26 112	0,2 1,2	5,396	0,020	BSC - < 65 Jahre - ≥ 65 Jahre	26 112	0,2 1,2	5,396	0,020

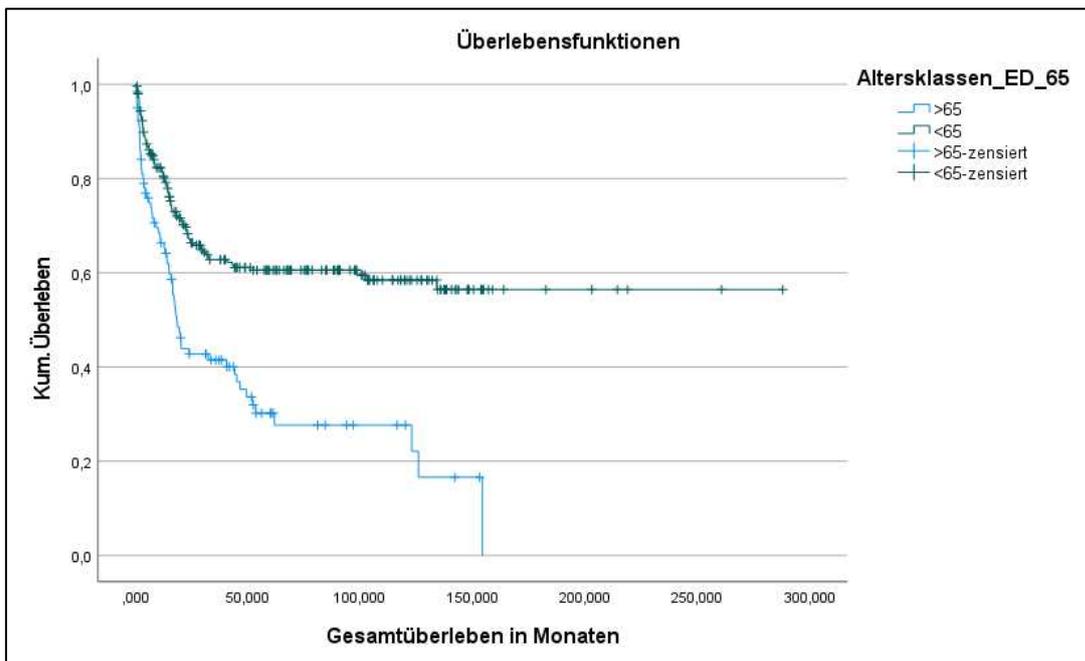
Wurden Patienten verglichen, die initial mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt worden sind (n = 269), zeigte sich hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren (n = 232) und Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren (n = 37) (p = 0,221). Auch bei einer detaillierten Einteilung der Altersgruppen bei Erstdiagnose (zweite Zeile links der Tabelle 3.2-4) zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens (p = 0,059).

Wurden Patienten betrachtet, die über den gesamten Krankheitsverlauf eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 368), zeigte sich hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren (n = 315) und Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren (n = 53) (p = 0,652). Wurde eine detailliertere Einteilung der Altersgruppen bei Erstdiagnose betrachtet (zweite Zeile rechts der Tabelle 3.2-4 und Abb. 3.2-16), zeigte sich hinsichtlich des Überlebens ein signifikanter Unterschied (p = 0,018). Patienten, die als maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation erhalten haben und bei Erstdiagnose maximal 50 Jahre alt waren, unterschieden sich bezüglich ihrer Überlebenszeit nicht signifikant voneinander (n = 127, Log Rank = 1,080, p = 0,583).



**Abb. 3.2-16: Überleben der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf in Abhängigkeit der Altersgruppe bei ED (Feineinteilung) (n = 368, Log Rank = 13,605, p = 0,018)**

Wurden Patienten verglichen, die initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt worden sind, zeigte sich bezüglich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren (n = 249) und Patienten, die 65 Jahre und älter waren (n = 101) (p = < 0,001) (Abb. 3.2-17).



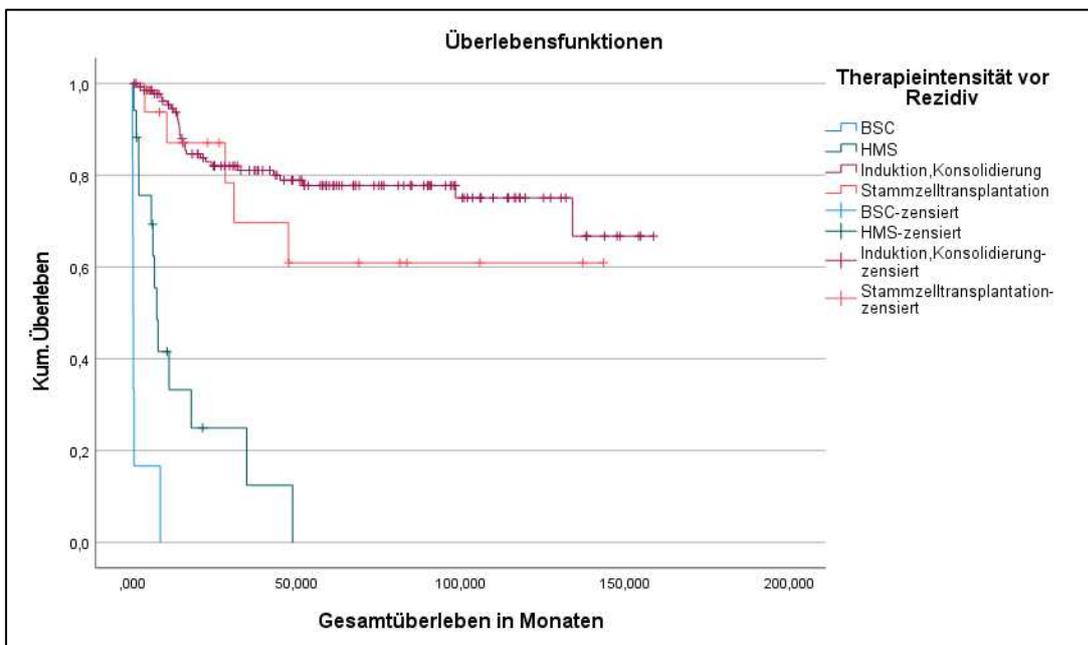
**Abb. 3.2-17: Überleben von Patienten mit initialer maximaler Therapieintensität Induktion und Konsolidierung nach Altersgruppen bei Erstdiagnose (< / ≥ 65 Jahre) (n = 350, Log Rank = 28,286, p = < 0,001)**

Wurden Patienten verglichen, die im Gesamtverlauf maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungskemotherapie behandelt worden sind, zeigte sich hinsichtlich des Überlebens ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren (n = 167) und Patienten, die 65 Jahre und älter waren (n = 86) (Log Rank = 29,238, p = < 0,001).

Beim Vergleich von Patienten, die initial maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden, konnte bezüglich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied gezeigt werden zwischen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren (n = 23) und Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren (n = 182) (p = 0,888). Gleiches gilt bei der Betrachtung der Patienten, die im Gesamtverlauf maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden (p = 0,893). Alle Patienten, die initial maximal mit Best supportive care behandelt wurden, wurden auch über den Gesamtverlauf betrachtet maximal mit Best supportive care behandelt. Hinsichtlich der Überlebenszeit konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden zwischen Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren (n = 26) und Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren (n = 112) (p = 0,020). Zu berücksichtigen ist, dass es in der Altersgruppe „≥ 65 Jahre“ einen „Ausreißer“ gab. Bei diesem Patienten konnte nur histologisch eine AMML nachgewiesen werden, bei der im Verlauf ohne Behandlung eine spontane Remission eingetreten ist.

### 3.2.6.2 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität in der ELN-Risikogruppe „günstig“

In der folgenden Abbildung 3.2-18 wird das Überleben in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität dargestellt. Dabei werden nur die Patienten berücksichtigt, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden. In Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität zeigten die Patienten in der ELN-Risikogruppe „günstig“ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 220,811,  $p = < 0,001$ ).



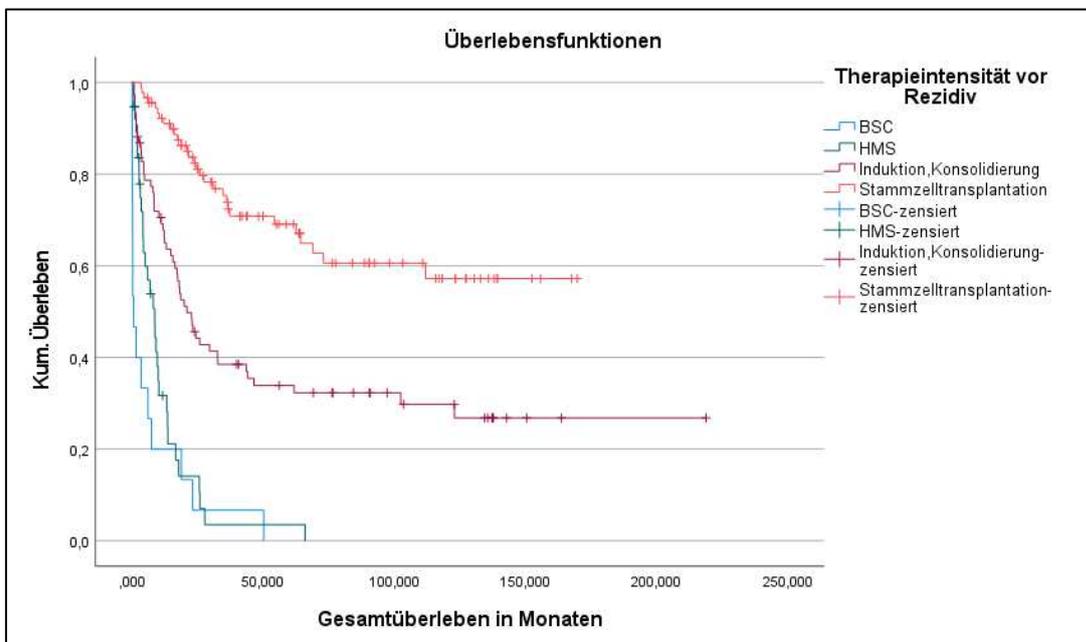
**Abb. 3.2-18: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „günstig“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität (n = 176, Log Rank = 220,811,  $p = < 0,001$ )**

Patienten in dieser ELN-Risikogruppe, die initial maximal mit einer allogenen Stammzelltransplantation (n = 16) und mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie (n = 137) behandelt wurden, haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten, die initial maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden (n = 17), zeigten eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten. Patienten, die initial maximal mit Best supportive care behandelt wurden (n = 6), hatten ein medianes Überleben von 0,3 Monaten. Wurden in der ELN-Risikogruppe „günstig“ die Überlebenszeiten nur in Abhängigkeit der initialen maximalen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ verglichen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (n = 153, Log Rank = 0,788,  $p = 0,375$ ). Wurden in dieser ELN-Risikogruppe die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf betrachtet, zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der maximal verabreichten Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 220,642,  $p = < 0,001$ ). Patienten der ELN-Risikogruppe „günstig“, die im Gesamtverlauf maximal mit einer Stammzelltransplantation (n = 53) oder einer Induktions- und Konsolidierungstherapie (n = 100) behandelt wurden, erreichten das mediane Überleben nicht. Bei maximaler Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen im Gesamtverlauf (n = 17), lag die mediane Überlebenszeit bei 7

Monaten verglichen mit 0,3 Monaten medianem Überleben nach maximaler Behandlung mit Best supportive care im Gesamtverlauf (n = 6). Wurden in der ELN-Risikogruppe „günstig“ die Überlebenszeiten nur in Abhängigkeit der beiden Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf verglichen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (n = 153, Log Rank = 0,567, p = 0,452).

### 3.2.6.3 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität in der ELN-Risikogruppe „intermediär“

In der folgenden Abbildung 3.2-19 wird das Überleben in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität dargestellt. Dabei wurden nur die Patienten berücksichtigt, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden. In Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität zeigten die Patienten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 123,188, p = < 0,001).



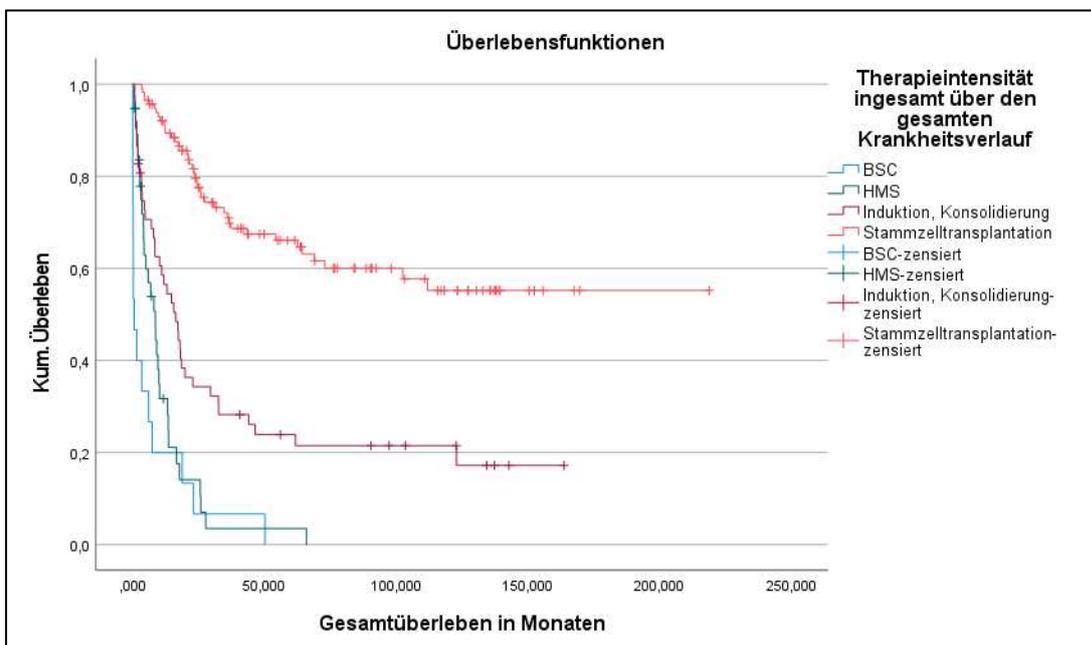
**Abb. 3.2-19: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität** (n = 220, Log Rank = 123,188, p = < 0,001)

Patienten in dieser ELN-Risikogruppe, die initial eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 91), haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten, die initial maximal mittels Induktions- und Konsolidierungschemotherapie behandelt wurden (n = 76), zeigten eine mediane Überlebenszeit von 21 Monaten verglichen mit 9 Monaten nach initialer maximaler Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen (n = 38) und 0,6 Monaten nach maximaler Behandlung mit BSC (n = 15).

Wurden in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ die Überlebenszeiten nur in Abhängigkeit der initialen maximalen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und

Konsolidierung“ verglichen, zeigte sich, im Gegensatz zur ELN-Risikogruppe „günstig“, ein signifikanter Unterschied ( $n = 167$ , Log Rank = 22,325,  $p = < 0,001$ ).

Wurden in dieser ELN-Risikogruppe die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf betrachtet, zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der maximal verabreichten Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 133,862,  $p = < 0,001$ ) (Abb. 3.2-20). Patienten, die im Gesamtverlauf maximal mit einer Stammzelltransplantation behandelt wurden ( $n = 115$ ), erreichten das mediane Überleben nicht. Nach maximaler Behandlung mit einer Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie ( $n = 52$ ), lag die mediane Überlebenszeit bei 16 Monaten verglichen mit 9 Monaten nach maximaler Behandlung mit HMA im Gesamtverlauf ( $n = 38$ ) und 0,6 Monaten nach maximaler Behandlung mit BSC betrachtet über den gesamten Krankheitsverlauf ( $n = 15$ ). Wurden in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ die Überlebenszeiten nur in Abhängigkeit der beiden Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf verglichen, zeigte sich, im Gegensatz zur ELN-Risikogruppe „günstig“, ein signifikanter Unterschied ( $n = 167$ , Log Rank = 38,143,  $p = < 0,001$ ). Auch zwischen den beiden Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „HMA“ im Gesamtverlauf zeigte sich in dieser ELN-Risikogruppe ein signifikanter Unterschied bezogen auf die Überlebenszeiten ( $n = 90$ , Log Rank = 9,479,  $p = 0,002$ ).

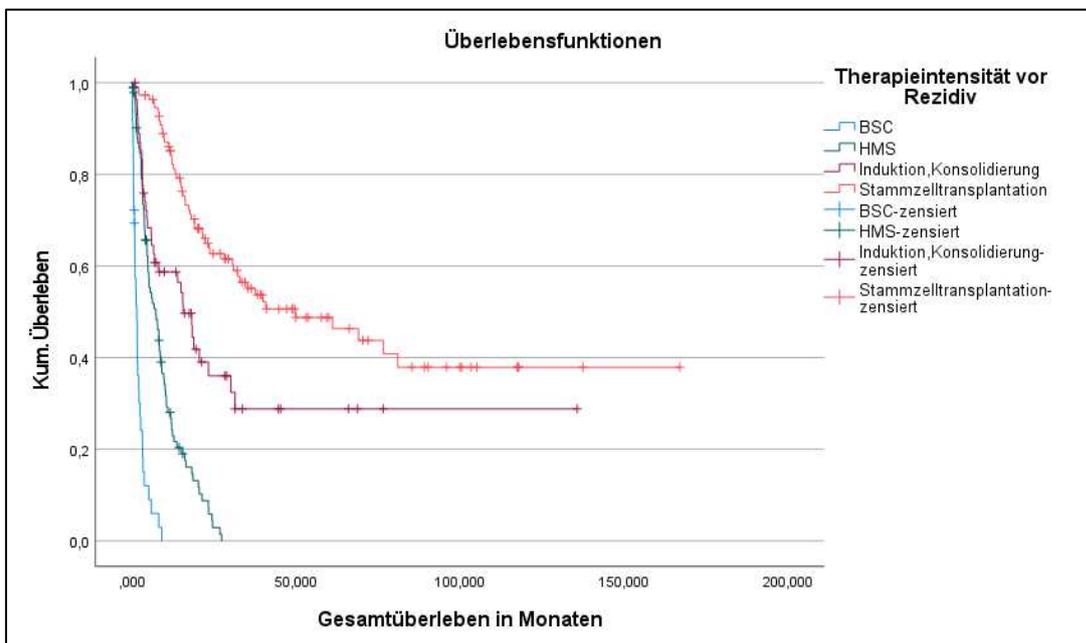


**Abb. 3.2-20: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ in Abhängigkeit von der Therapieintensität im Gesamtverlauf ( $n = 220$ , Log Rank = 133,862,  $p = < 0,001$ )**

### 3.2.6.4 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“

In der folgenden Abbildung 3.2-21 wird das Überleben in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität dargestellt. Dabei wurden nur die Patienten berücksichtigt, die in die ELN-

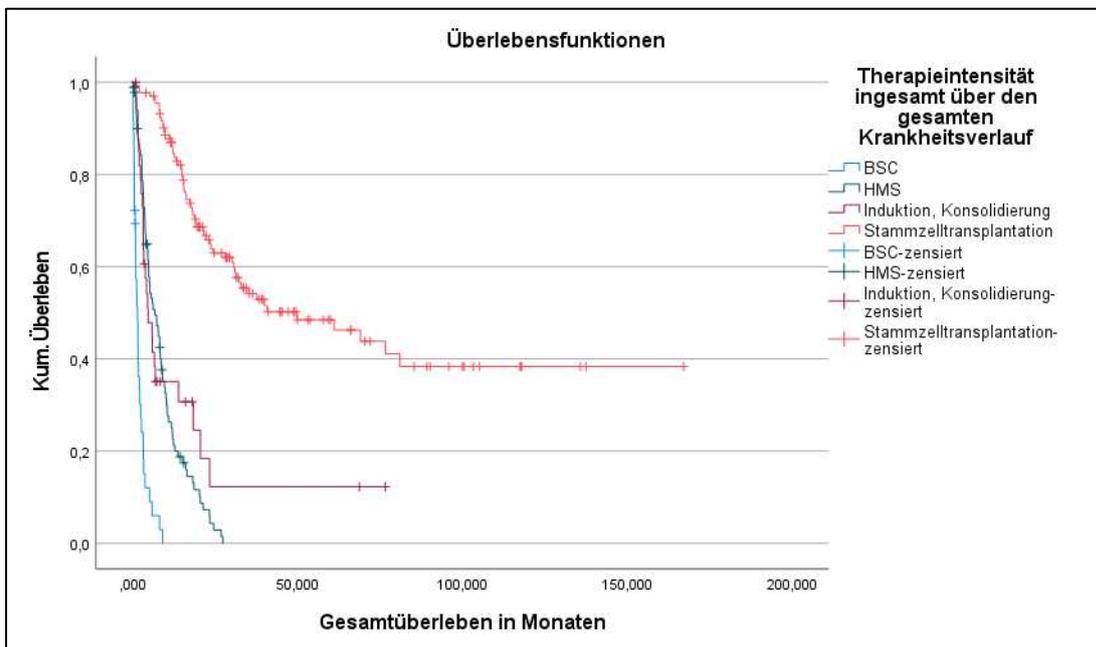
Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden. In Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität zeigten die Patienten in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 268,730,  $p = < 0,001$ ). Patienten in dieser ELN-Risikogruppe, die initial mittels Stammzelltransplantation behandelt wurden ( $n = 110$ ), hatten eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten. Nach initialer maximaler Behandlung mit einer Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie ( $n = 55$ ) lag die mediane Überlebenszeit bei 16 Monaten verglichen mit 7 Monaten nach initialer maximaler Therapie mit HMA ( $n = 94$ ). Patienten in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“, die initial maximal BSC erhalten haben ( $n = 36$ ), hatten eine mediane Überlebenszeit von einem Monat. Wurden in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ die Überlebenszeiten nur in Abhängigkeit der initialen maximalen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $n = 165$ , Log Rank = 13,315,  $p = < 0,001$ ).



**Abb. 3.2-21: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität** ( $n = 295$ , Log Rank = 268,730,  $p = < 0,001$ )

Wurden in dieser ELN-Risikogruppe die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf betrachtet, zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der maximal verabreichten Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 298,128,  $p = < 0,001$ ) (Abb. 3.2-22). Patienten, die im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation erhalten haben ( $n = 133$ ), hatten eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten verglichen mit 5 Monaten bei maximaler Behandlung mit Induktion und Konsolidierung im Gesamtverlauf ( $n = 34$ ), 7 Monaten bei maximaler Behandlung mit HMA im Gesamtverlauf ( $n = 92$ ) und einem Monat bei BSC als maximale Therapieintensität über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet ( $n = 36$ ). Wurden in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ die Überlebenszeiten nur in Abhängigkeit der beiden Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $n = 167$ , Log

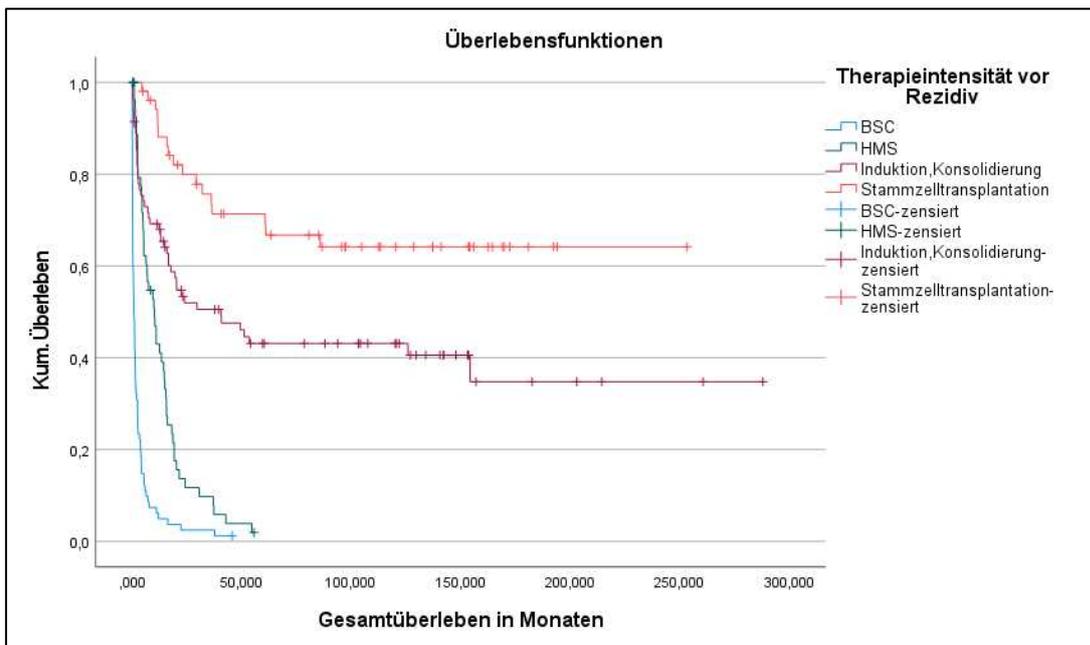
Rank = 50,909,  $p = < 0,001$ ). Zwischen den beiden Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „HMA“ im Gesamtverlauf zeigte sich in dieser ELN-Risikogruppe, im Gegensatz zur Risikogruppe „intermediär“, kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Überlebenszeiten ( $n = 126$ , Log Rank = 0,705,  $p = 0,401$ ).



**Abb. 3.2-22: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ in Abhängigkeit von der Therapieintensität im Gesamtverlauf ( $n = 295$ , Log Rank = 298,128,  $p = < 0,001$ )**

### 3.2.6.5 Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“

In der folgenden Abbildung 3.2-23 wird das Überleben in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität dargestellt. Dabei wurden nur die Patienten berücksichtigt, die in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ eingeteilt wurden. In Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität zeigten die Patienten in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 224,482,  $p = < 0,001$ ). Patienten in dieser ELN-Risikogruppe, die initial mit einer Stammzelltransplantation ( $n = 52$ ) behandelt wurden, haben das mediane Überleben nicht erreicht. Nach initialer maximaler Behandlung mit Induktion und Konsolidierung ( $n = 82$ ) zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 40 Monaten verglichen mit 10 Monaten nach initialer maximaler Behandlung mittels HMA ( $n = 56$ ) und einem Monat, wenn BSC initial die maximale Therapieintensität war ( $n = 81$ ). Auch in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ zeigte sich zwischen den beiden maximalen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein signifikanter Unterschied ( $n = 134$ , Log Rank = 9,557,  $p = 0,002$ ).



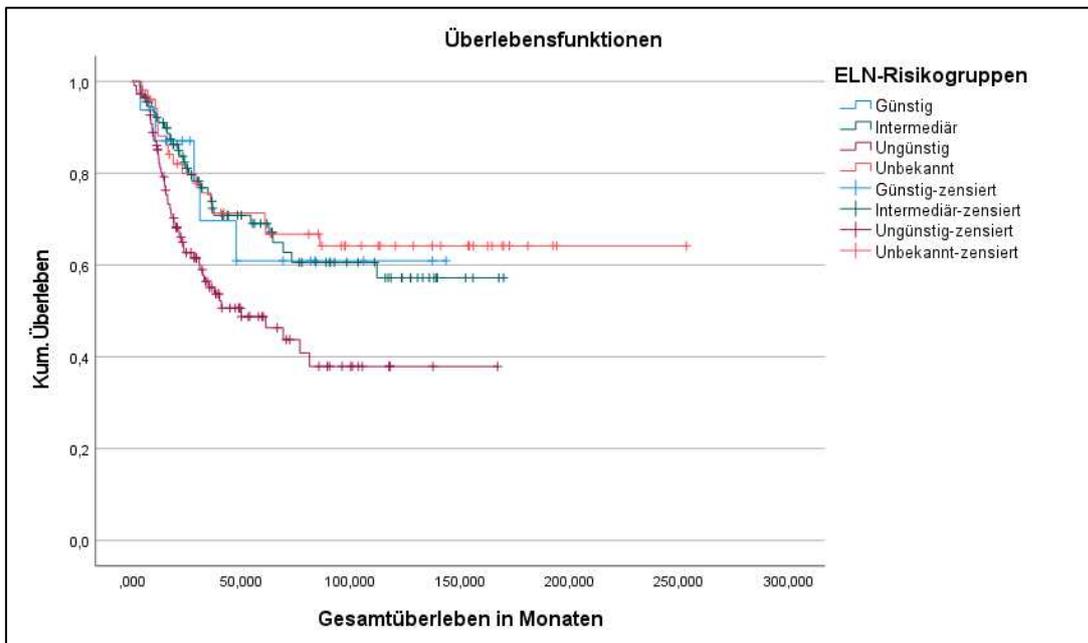
**Abb. 3.2-23: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität (n = 271, Log Rank = 224,482, p = < 0,001)**

Wurden in dieser ELN-Risikogruppe die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf betrachtet, zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der maximal verabreichten Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 228,276, p = < 0,001). Patienten, die im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 67), haben das mediane Überleben nicht erreicht. Nach maximaler Behandlung mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie im Gesamtverlauf (n = 67) lag in dieser ELN-Risikogruppe die mediane Überlebenszeit bei 20 Monaten verglichen mit 10 Monaten nach maximaler Behandlung mittels HMA im Gesamtverlauf (n = 56) und bei einem Monat, wenn BSC über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet die maximale Therapieintensität war (n = 81). Wurden in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ die Überlebenszeiten nur in Abhängigkeit der beiden Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (n = 134, Log Rank = 16,724, p = < 0,001). Zwischen den Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „HMA“ im Gesamtverlauf lag bezogen auf die Überlebenszeiten ebenfalls ein signifikanter Unterschied vor (n = 123, Log Rank = 16,787, p = < 0,001).

### **3.2.6.6 Überleben im Rahmen der Therapieintensität „Stammzelltransplantation“ in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen**

In der folgenden Abbildung 3.2-24 wird die Überlebenszeit in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen dargestellt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, die initial eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 269). Hinsichtlich der Überlebenszeiten zeigte sich zwischen den ELN-Risikogruppen ein signifikanter Unterschied

(Log Rank = 12,516,  $p = 0,006$ ). Patienten, die in die ELN-Risikogruppen „günstig“ ( $n = 16$ ), „intermediär“ ( $n = 91$ ) und „unbekannt“ ( $n = 52$ ) eingeteilt wurden, erreichten nach initialer maximaler Therapie mit einer Stammzelltransplantation das mediane Überleben nicht. Patienten aus der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ ( $n = 110$ ) zeigten nach initialer maximaler Behandlung mittels Stammzelltransplantation eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten. Wurden nur die Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ verglichen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten ( $n = 107$ , Log Rank = 0,002,  $p = 0,962$ ).

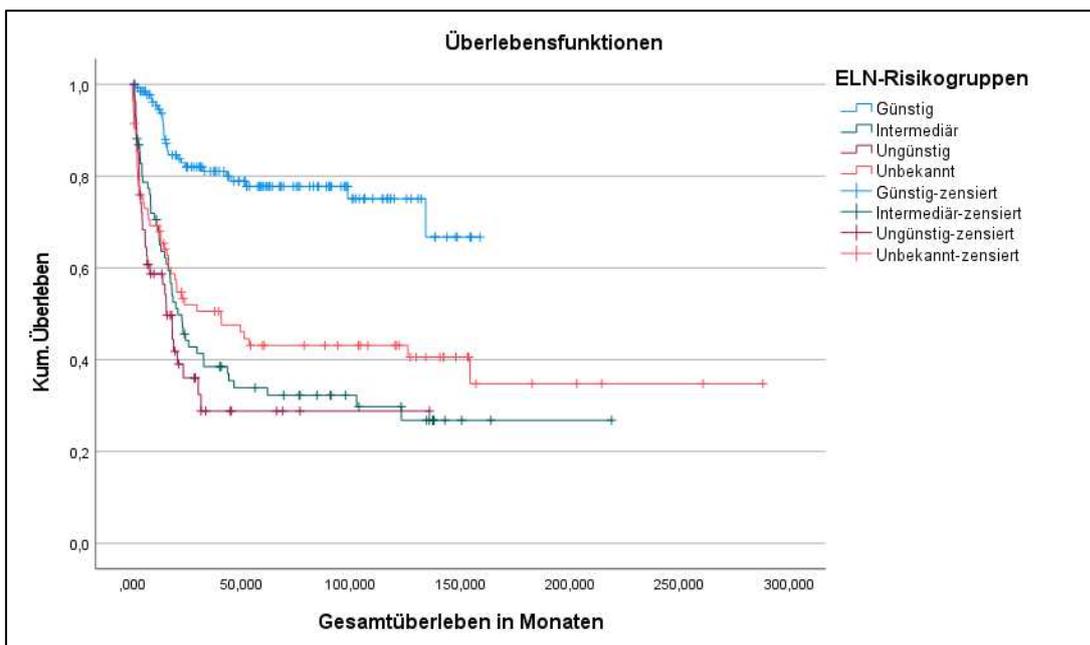


**Abb. 3.2-24: Überleben von Patienten mit der initialen Therapieintensität „Stammzelltransplantation“ in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen ( $n = 269$ , Log Rank = 12,516,  $p = 0,006$ )**

Wurden in der Betrachtung alle Patienten berücksichtigt, die im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben ( $n = 368$ ), zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den ELN-Risikogruppen (Log Rank = 16,014,  $p = 0,001$ ). Patienten, die in die ELN-Risikogruppen „günstig“ ( $n = 53$ ), „intermediär“ ( $n = 115$ ) und „unbekannt“ ( $n = 67$ ) eingeteilt wurden, erreichten nach einer Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf das mediane Überleben nicht. Patienten aus der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ ( $n = 133$ ) zeigten nach maximaler Behandlung mittels Stammzelltransplantation im Gesamtverlauf eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten. Auch bei der Betrachtung des Gesamtverlaufs unterschieden sich die beiden ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ bei maximaler Behandlung mittels Stammzelltransplantation nicht signifikant bezogen auf die Überlebenszeiten ( $n = 168$ , Log Rank = 0,981,  $p = 0,322$ ).

### 3.2.6.7 Überleben im Rahmen der Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen

In der folgenden Abbildung 3.2-25 wird die Überlebenszeit in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen dargestellt. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, die initial eine Induktions- und Konsolidierungstherapie als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 350). Hinsichtlich der Überlebenszeiten zeigte sich zwischen den ELN-Risikogruppen ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 58,031, p = < 0,001). Patienten aus der ELN-Risikogruppe „günstig“, die initial maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden (n = 137), erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten aus der ELN-Risikogruppe „intermediär“ und initial maximaler Behandlung mit Induktion und Konsolidierung (n = 76) hatten eine mediane Überlebenszeit von 21 Monaten verglichen mit 16 Monaten in der ELN-Gruppe „ungünstig“ (n = 55) und 40 Monaten in der ELN-Gruppe „unbekannt“ (n = 82). Wurden nur die ELN-Risikogruppen „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ betrachtet, zeigten die Patienten, die initial maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden (n = 213), keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 3,173, p = 0,205).



**Abb. 3.2-25: Überleben von Patienten mit der initialen Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (n = 350, Log Rank = 58,031, p = < 0,001)**

Wurden in der Betrachtung alle Patienten berücksichtigt, die im Gesamtverlauf eine Induktions- und Konsolidierungstherapie als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 253), zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den ELN-Risikogruppen (Log Rank = 73,888, p = < 0,001). Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden und im Gesamtverlauf maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden (n = 100), erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten aus der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (n = 52) zeigten eine mediane Überlebenszeit von

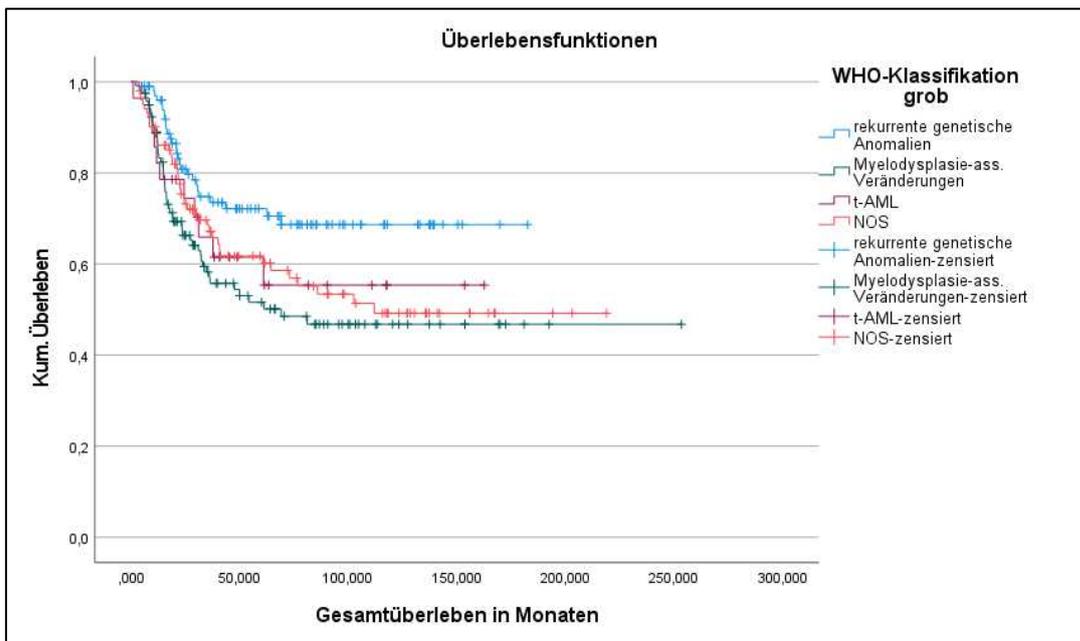
16 Monaten verglichen mit 5 Monaten in der Risikogruppe „ungünstig“ (n = 34) und 20 Monaten in der ELN-Gruppe „unbekannt“ (n = 67). Wurden nur die ELN-Risikogruppen „intermediär“ und „ungünstig“ betrachtet, zeigten die Patienten, die im Gesamtverlauf maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden (n = 86), einen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 3,915, p = 0,048).

### **3.2.6.8 Überleben im Rahmen der Therapieintensität „HMA“ in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen**

Wurden nur Patienten in den Betrachtungen berücksichtigt, die initial hypomethylierende Substanzen als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 203), zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten zwischen den ELN-Risikogruppen kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 6,795, p = 0,079). Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ (n = 17) eingeteilt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten verglichen mit 9 Monaten in der Risikogruppe „intermediär“ (n = 38), 7 Monaten in der ELN-Gruppe „ungünstig“ (n = 92) und 10 Monaten in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ (n = 26).

### **3.2.6.9 Überleben im Rahmen der Therapieintensität „Stammzelltransplantation“ in Abhängigkeit der WHO-Gruppen**

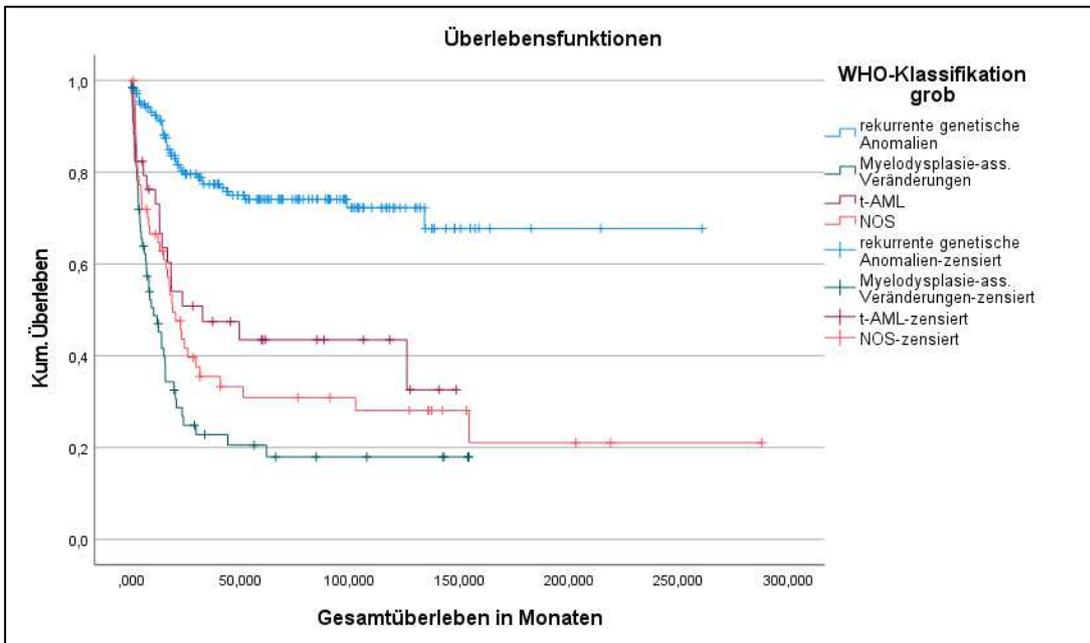
Wurden nur die Patienten in den Betrachtungen berücksichtigt, die initial eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 257), zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten zwischen den WHO-Gruppen „Rekurrente genetische Anomalien“, „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 5,493, p = 0,139) (Abb. 3.2-26). Die Patienten in den WHO-Gruppen „Rekurrente genetische Anomalien“ (n = 51) und „t-AML“ (n = 25) haben das mediane Überleben nicht erreicht. Die Patienten in der WHO-Gruppe „MDS-verwandte Veränderungen“ (n = 103) zeigten eine mediane Überlebenszeit von 61 Monaten verglichen mit 112 Monaten in der WHO-Gruppe „NOS“ (n = 78). Wurden in den Betrachtungen alle Patienten berücksichtigt, die im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 351), zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen den genannten WHO-Gruppen (Log Rank = 9,072, p = 0,028). Auch in dieser Betrachtung erreichten die Patienten in den WHO-Gruppen „Rekurrente genetische Anomalien“ (n = 102) und „t-AML“ (n = 28) das mediane Überleben nicht. Die Patienten in der WHO-Gruppe „MDS-verwandte Veränderungen“ (n = 119) zeigten eine mediane Überlebenszeit von 69 Monaten verglichen mit 112 Monaten in der WHO-Gruppe „NOS“ (n = 102). Wurden nur die drei WHO-Gruppen „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ hinsichtlich der Überlebenszeiten miteinander verglichen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (n = 249, Log Rank = 1,163, p = 0,559).



**Abb. 3.2-26: Überleben von Patienten mit der Therapieintensität „Stammzelltransplantation“ im Gesamtverlauf in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen (n = 351, Log Rank = 9,072, p = 0,028)**

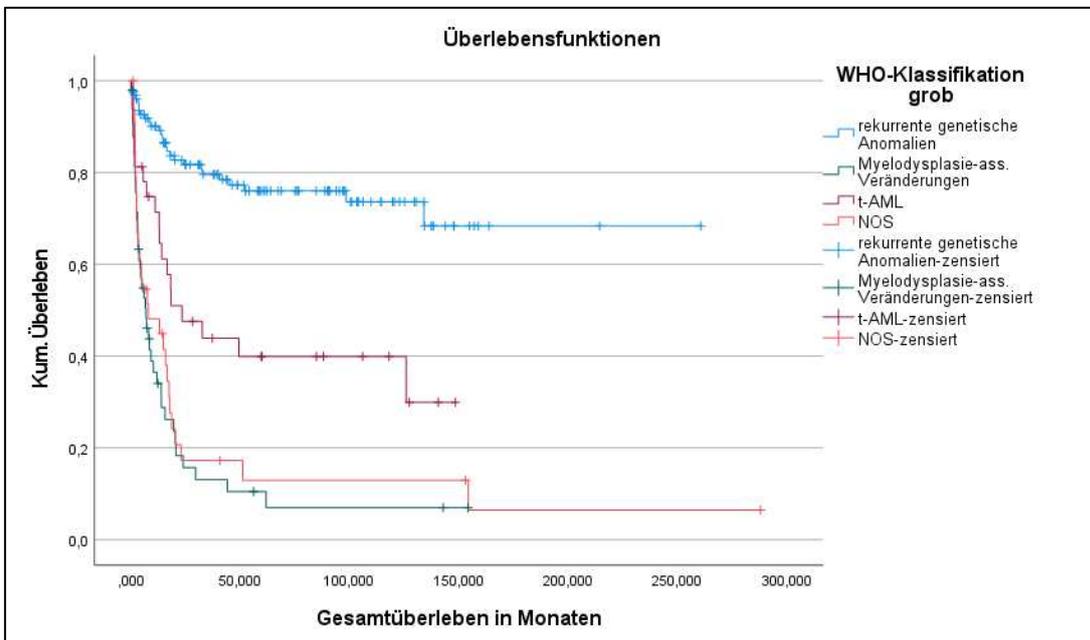
### **3.2.6.10 Überleben im Rahmen der Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ in Abhängigkeit der WHO-Gruppen**

In den folgenden Betrachtungen wurden nur die Patienten berücksichtigt, die als initiale maximale Therapieintensität eine Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie erhalten haben (n = 333). Hinsichtlich der Überlebenszeiten zeigte sich dann ein signifikanter Unterschied zwischen den WHO-Gruppen „Rekurrente genetische Anomalien“, „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ (Log Rank = 87,656, p = < 0,001) (Abb. 3.2-27). Patienten, die in die WHO-Gruppe „Rekurrente genetische Anomalien“ (n = 176) eingeteilt wurden und initial maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden, erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten der WHO-Gruppe „MDS-verwandte Veränderungen“ (n = 65) zeigten eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten verglichen mit 33 Monaten in der Gruppe „t-AML“ (n = 34) und 19 Monaten in der WHO-Gruppe „NOS“ (n = 58). Wurden nur die drei WHO-Gruppen „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ hinsichtlich der Überlebenszeiten miteinander verglichen, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (n = 157, Log Rank = 7,028, p = 0,030).



**Abb. 3.2-27: Überleben von Patienten mit der initialen Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen (n = 333, Log Rank = 87,656, p = < 0,001)**

Wurden in den Betrachtungen alle Patienten berücksichtigt, die im Gesamtverlauf maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungsschematherapie behandelt wurden (n = 241), zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied zwischen den genannten WHO-Gruppen (Log Rank = 102,222, p = < 0,001) (Abb. 3.2-28).



**Abb. 3.2-28: Überleben von Patienten mit der Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf in Abhängigkeit von den WHO-Gruppen (n = 241, Log Rank = 102,222, p = < 0,001)**

Auch im Gesamtverlauf betrachtet erreichten Patienten in der WHO-Gruppe „Rekurrente genetische Anomalien“ (n = 125), die maximal mit Induktion und Konsolidierung behandelt

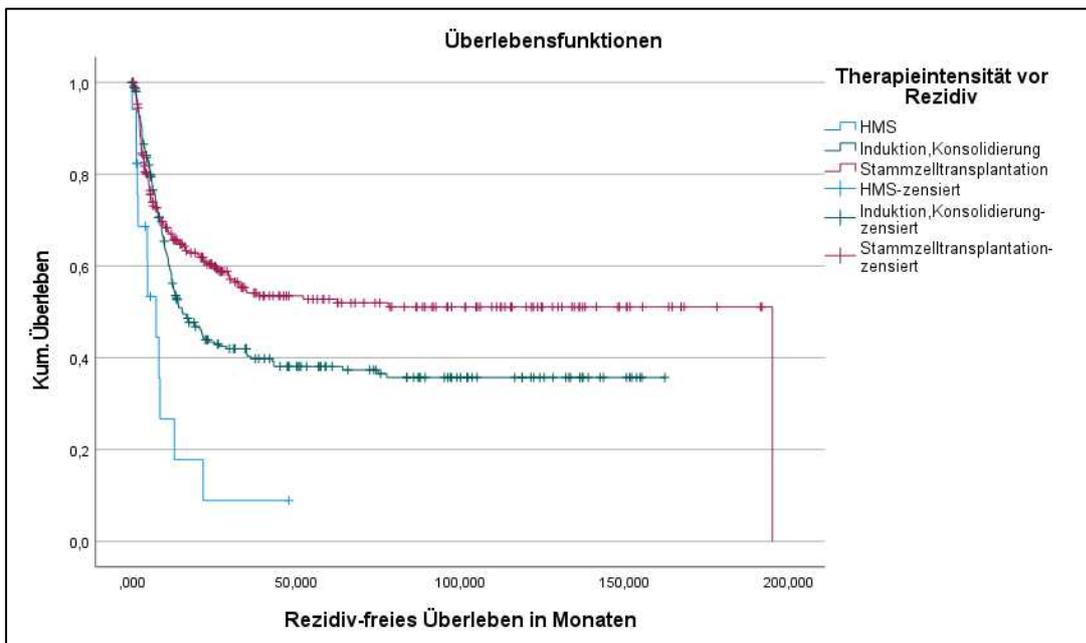
wurden, das mediane Überleben nicht. Bei den Patienten in der WHO-Gruppe „MDS-verwandte Veränderungen“ (n = 50) lag die mediane Überlebenszeit bei 7 Monaten verglichen mit 23 Monaten in der Gruppe „t-AML“ (n = 32) und 8 Monaten in der WHO-Gruppe „NOS“ (n = 34). Wurden nur die drei WHO-Gruppen „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ hinsichtlich der Überlebenszeiten miteinander verglichen, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (n = 116, Log Rank = 10,160, p = 0,006).

### **3.2.6.11 Überleben im Rahmen der Therapieintensität „HMA“ in Abhängigkeit der WHO-Gruppen**

Wurden nur Patienten in den Betrachtungen berücksichtigt, die initial hypomethylierende Substanzen als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 201), zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten zwischen den WHO-Gruppen „Rekurrente genetische Anomalien“, „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 6,568, p = 0,087). Patienten in der WHO-Gruppe „Rekurrente genetische Anomalien“ und HMA als maximale Therapieintensität (n = 21) hatten eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten verglichen mit 9 Monaten in der WHO-Gruppe „MDS-verwandte Veränderungen“ (n = 101), 5 Monaten in der Gruppe „t-AML“ (n = 43) und ebenfalls 5 Monaten in der WHO-Gruppe „NOS“ (n = 36). Auch im Gesamtverlauf betrachtet zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit zwischen den Patienten aus den genannten WHO-Gruppen, die HMA als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 199, Log Rank = 6,351, p = 0,096).

### **3.2.6.12 Progressions-freies Überleben in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität**

Wurden Patienten, die initial maximal mittels HMA, Induktion und Konsolidierung oder allogener Stammzelltransplantation behandelt wurden, hinsichtlich ihres Progressions-freien Überlebens miteinander verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 21,715, p = < 0,001) (Abb. 3.2-29). Patienten, die initial maximal hypomethylierende Substanzen erhalten haben (n = 17), hatten ein medianes Progressions-freies Überleben von 7 Monaten verglichen mit 15 Monaten bei Patienten, die initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie behandelt wurden (n = 252) und 195 Monaten Progressions-freies Überleben bei den Patienten, die initial eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben (n = 256). Wurden nur die beiden initialen Therapieintensitäten „Induktion, Konsolidierung“ und „Stammzelltransplantation“ bezüglich ihres Progressions-freien Überlebens miteinander verglichen, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (n = 508, Log Rank = 7,197, p = 0,007).



**Abb. 3.2-29: Progressions-freies Überleben von Patienten in Abhängigkeit von der initialen maximalen Therapieintensität (n = 525, Log Rank = 21,715, p = < 0,001)**

### 3.2.6.13 Weitere Analysen zu den Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Stammzelltransplantation“

Werden die beiden Therapieintensitäten „Induktion und Konsolidierung“ und „Stammzelltransplantation“ vor Rezidiv ohne Berücksichtigung einer möglicherweise folgenden Rezidivbehandlung hinsichtlich Überlebenszeiten miteinander verglichen, lassen sich keine differenzierten Aussagen bezüglich der Überlebenszeiten der Patienten treffen, die vor Rezidiv die maximale Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ erhalten haben. Die Patientengruppe, die initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurde, bestand aus folgenden möglichen Subgruppen, wodurch das Überleben beeinflusst wurde:

1. „Induktion und Konsolidierung“ war die intensivste initiale Behandlungsform, es ist nicht zu einem Rezidiv gekommen: Bei diesen Patienten war die Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ auch die maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf.
2. „Induktion und Konsolidierung“ war die intensivste initiale Behandlungsform. Im Verlauf ist ein Rezidiv eingetreten. Nach Eintritt des Rezidivs wurde erneut maximal mittels Induktion behandelt. Auch bei diesen Patienten war die Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ die maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf.
3. „Induktion und Konsolidierung“ war die intensivste initiale Behandlungsform. Im Verlauf ist ein Rezidiv eingetreten. Im Rahmen der Rezidivbehandlung fand eine allogene Stammzelltransplantation statt, sodass diese für den Gesamtverlauf als intensivste Therapieform vermerkt wurde.
4. „Induktion und Konsolidierung“ war die intensivste initiale Behandlungsform. Im Verlauf ist ein Rezidiv eingetreten. Im Rahmen der Rezidivbehandlung wurde mittels HMA oder

BSC behandelt. Im Gesamtverlauf betrachtet war „Induktion und Konsolidierung“ weiterhin die intensivste Therapieform.

Um die Patientengruppe, die initial maximal mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurde, genauer zu analysieren, wurden folgende Patientensubgruppen betrachtet: „Induktion ohne Rezidiv“, „Induktion, Rezidiv, Induktion“, „Induktion, Rezidiv, SCT“ und „Induktion, Rezidiv, HMA / BSC“.

**Tabelle 3.2-5 Initiale Therapieintensitäten und Therapieintensitäten im Gesamtverlauf (nur „Induktion und Konsolidierung“ und „Stammzelltransplantation“)**

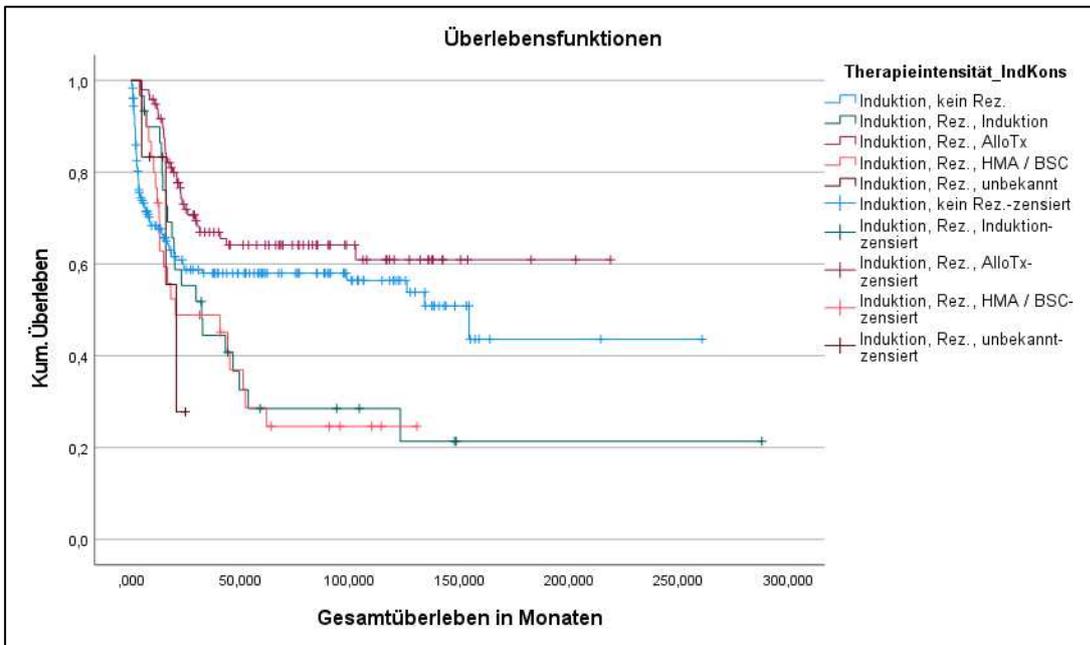
Therapieintensitäten	max. „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf (n = 256)	max. „SCT“ im Gesamtverlauf (n = 367)	Pearson- $\chi^2$ -Test
Initial max. „Induktion und Konsolidierung“ (n = 354)	256	98	$\chi^2 = 330,226$ , df = 1, p = < 0,001
Initial max. „SCT“ (n = 269)	0	269	

98 Patienten, die initial „Induktion und Konsolidierung“ als maximale Therapieintensität erhalten haben, sind im Rahmen eines Rezidivs mittels allogener Stammzelltransplantation behandelt worden. 256 Patienten, die über den Gesamtverlauf betrachtet maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden, konnten in folgende Untergruppen unterteilt werden: „Induktion ohne Rezidiv“, „Induktion, Rezidiv, Induktion“ und „Induktion, Rezidiv, HMA / BSC“. Initial wurden 354 Patienten maximal mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt. Bei 165 Patienten aus dieser Patientengruppen (51,4%) ist im weiteren Verlauf ein Rezidiv aufgetreten. Bei 182 Patienten (46,6%) lag hingegen im Verlauf kein Rezidiv vor, so dass sich bei diesen Patienten auch die maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf nicht verändert. Bei 7 Patienten (2,0%) gab es keine Daten hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs im Verlauf. Die folgende Tabelle 3.2-6 stellt die medianen Überlebenszeiten der unterschiedlichen Patientensubgruppen dar, die initial maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden.

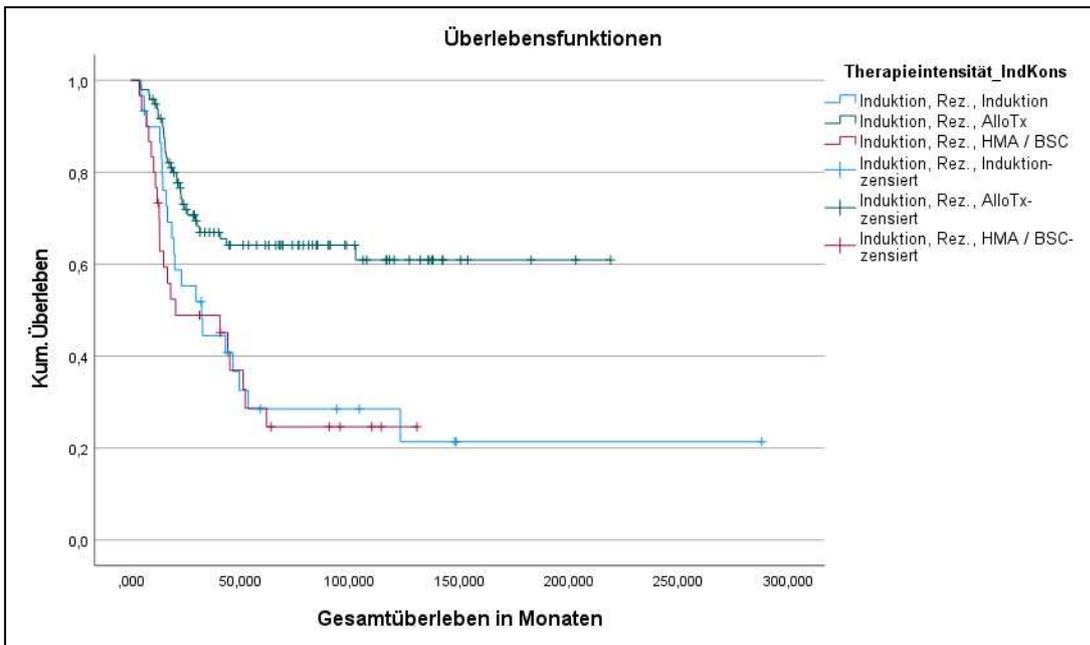
**Tabelle 3.2-6: Mediane Überlebenszeiten der Patientensubgruppen nach initialer maximaler Behandlung mittels Induktion und Konsolidierung**

Patientensubgruppe	Anzahl Patienten (%) (n = 344)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (gesamt = 123)	Log Rank und p-Wert
Induktion, kein Rezidiv	181 (52,6)	154	Log Rank = 15,639 p = 0,004
Induktion, Rezidiv, Induktion	30 (8,7)	32	
Induktion, Rezidiv, SCT	97 (28,2)	nicht erreicht	
Induktion, Rezidiv, HMA/BSC	30 (8,7)	20	
Induktion, Rezidiv, unbekannt	6 (1,7)	21	

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientensubgruppen (n = 344, Log Rank = 15,639, p = 0,004) (Abb. 3.2-30).



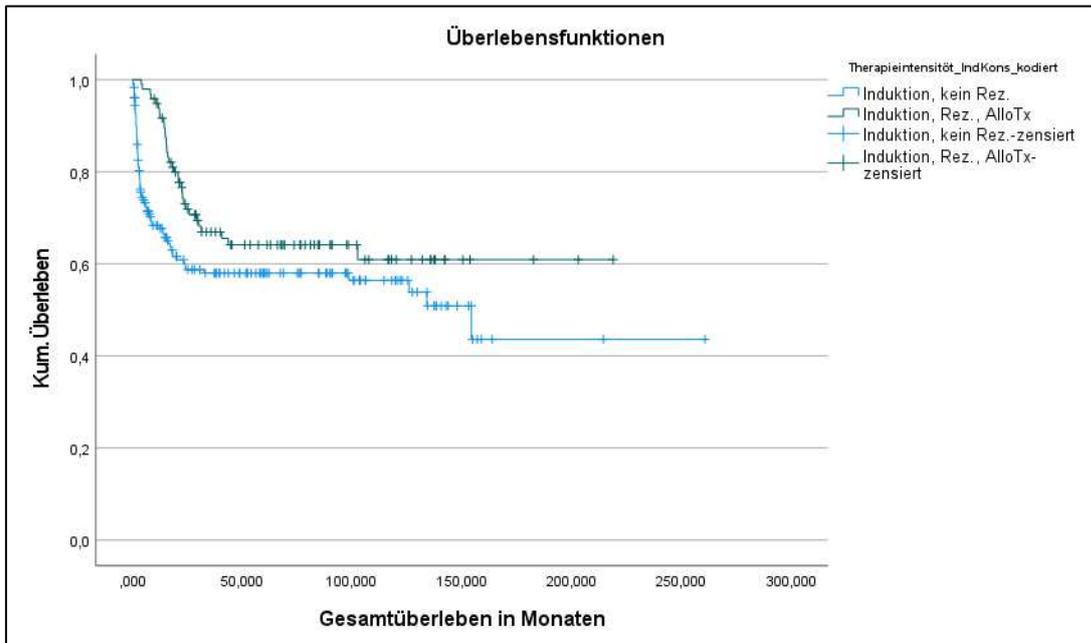
**Abb. 3.2-30: Überleben von Patienten, die initial mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden, in Abhängigkeit der unterschiedlichen Gesamtverläufe (n = 344, Log Rank = 15,639, p = 0,004)**



**Abb. 3.2-31: Überleben von Patienten, die initial mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden und bei denen im Verlauf ein Rezidiv aufgetreten ist, in Abhängigkeit der unterschiedlichen Gesamtverläufe (n = 157, Log Rank = 18,309, p = < 0,001)**

Wurden von den Patienten, die initial mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden, nur die Patienten hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten in Abhängigkeit ihres weiteren Verlaufs miteinander verglichen, bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (n = 157, Log Rank = 18,309, p = < 0,001) (Abb. 3.2-31).

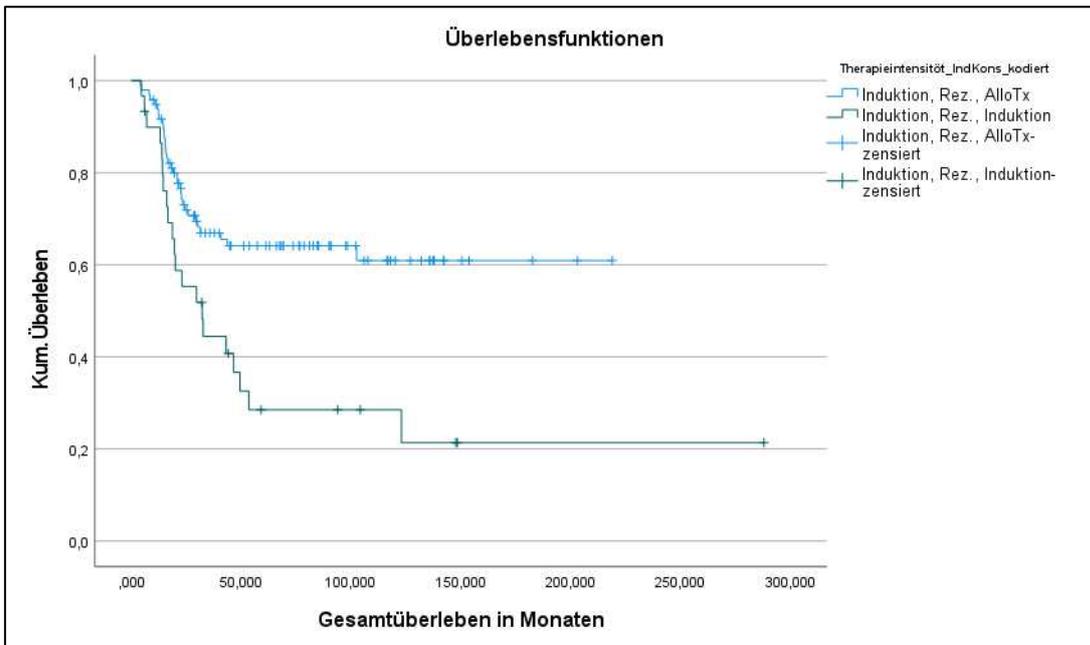
Die 6 Patienten, bei denen nach Eintritt des Rezidivs die Therapieintensität unbekannt war, wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt. Patienten, bei denen nach initialer maximaler Behandlung mittels Induktion und Konsolidierung im Verlauf ein Rezidiv eingetreten ist und die im Rahmen der Rezidivbehandlung eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die initial mittels Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie behandelt wurden und die im Verlauf kein Rezidiv erlitten haben (n = 278, Log Rank = 5,085, p = 0,024) (Abb. 3.2-32).



**Abb. 3.2-32: Überleben von Patienten, die initial mittels Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie behandelt wurden und kein Rezidiv erlitten haben und Patienten, bei denen nach initialer Behandlung mit Induktion und Konsolidierung ein Rezidiv aufgetreten ist, das mittels SCT behandelt wurde (n = 278, Log Rank = 5,085, p = 0,024)**

Wurden nur die beiden Patientensubgruppen „Induktion, Rezidiv, Induktion“ und „Induktion, Rezidiv, HMA / BSC“ miteinander verglichen, zeigte sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied (n = 60, Log Rank = 0,188, p = 0,665).

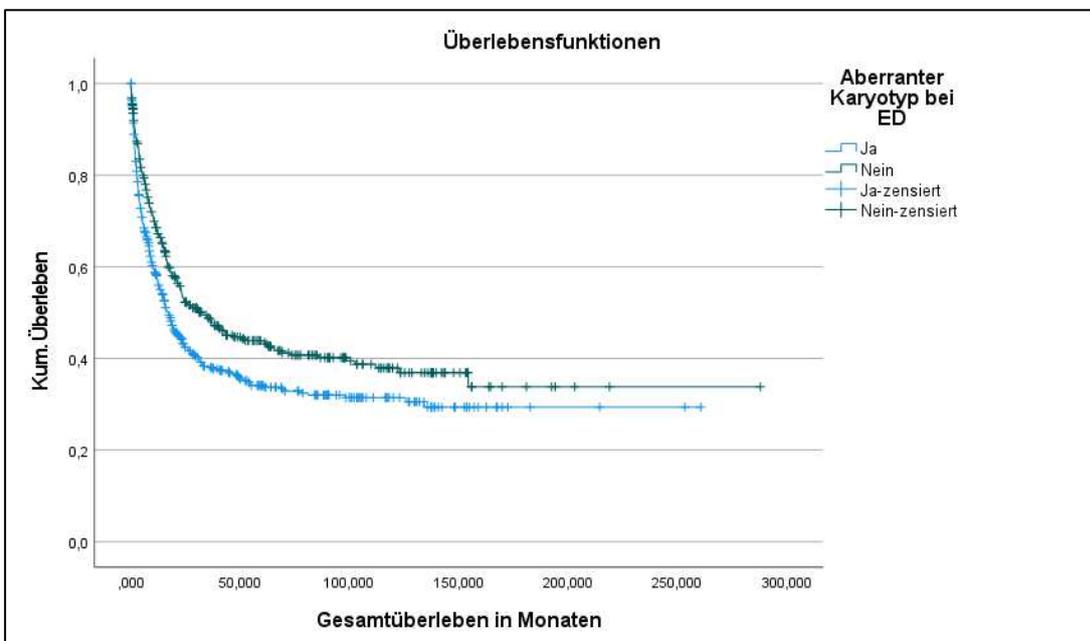
Patienten, die initial maximal mittels Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie behandelt wurden und im Rahmen eines Rezidivs im Verlauf eine allogene SCT erhalten haben, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die ebenfalls initial mittels „Induktion und Konsolidierung“ behandelt wurden und deren Rezidiv maximal mit einer weiteren Induktionsschemotherapie therapiert wurde (n = 127, Log Rank = 10,284, p = 0,001) (Abb. 3.2-33).



**Abb. 3.2-33: Überleben von Patienten, die initial mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden und die im Rahmen der Rezidivbehandlung eine allogene SCT bzw. eine erneute Induktion erhalten haben (n = 127, Log Rank = 10,284, p = 0,001)**

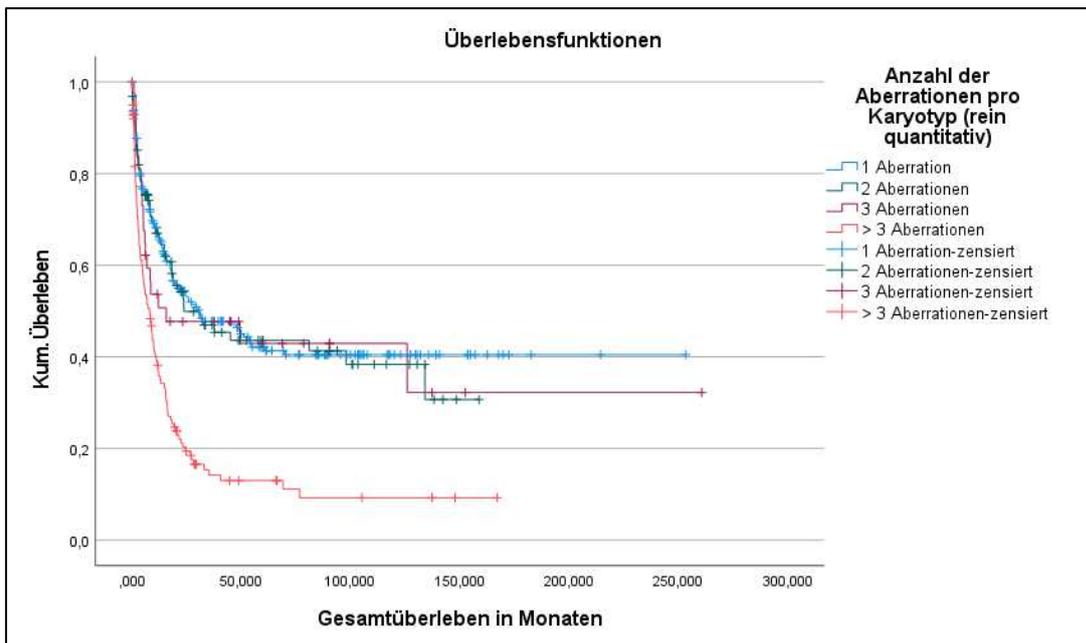
### 3.2.7 Überleben in Abhängigkeit des Karyotyps

Patienten, bei denen bei AML-Erstdiagnose ein aberranter Karyotyp nachgewiesen wurde (n = 484), hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten, die bei Erstdiagnose keinen aberranten Karyotyp hatten (n = 400) (Log Rank = 9,531, p = 0,002).



**Abb. 3.2-34: Überleben in Abhängigkeit von chromosomalen Aberrationen bei AML-Erstdiagnose (n = 884, Log Rank = 9,531, p = 0,002)**

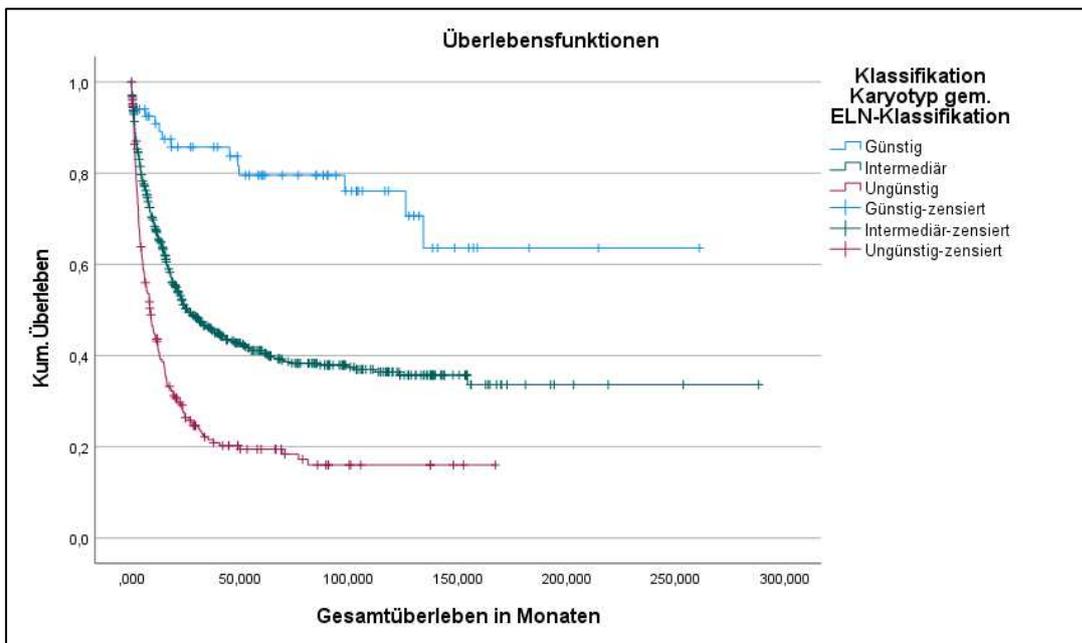
Patienten mit aberrantem Karyotyp bei Erstdiagnose hatten eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten verglichen mit 33 Monaten medianem Überleben bei Patienten, die bei Erstdiagnose keine chromosomalen Veränderungen hatten.



**Abb. 3.2-35: Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der chromosomalen Aberrationen bei AML-Erstdiagnose** (n = 484, Log Rank = 52,661, p = < 0,001)

Wurde die Überlebenszeit von Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der zytogenetischen Aberrationen bei Erstdiagnose verglichen (Abb. 3.2-35), zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 52,661, p = < 0,001). Patienten, bei denen eine chromosomale Veränderung nachgewiesen wurde (n = 213), hatten eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten verglichen mit 24 Monaten bei Vorliegen von zwei zytogenetischen Aberrationen (n = 95), 16 Monaten bei drei chromosomalen Veränderungen (n = 37) und 8 Monaten bei Patienten, bei denen bei Erstdiagnose mehr als drei zytogenetische Veränderungen nachgewiesen werden konnten (n = 139). Wurden die vier Patientengruppen „keine Aberrationen“, „1 Aberration“, „2 Aberrationen“ und „3 Aberrationen“ hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten miteinander verglichen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (n = 745, Log Rank = 0,445, p = 0,931). Somit war bei der rein quantitativen Betrachtung der zytogenetischen Aberrationen nur der Nachweis von mehr als drei Veränderungen prognostisch relevant.

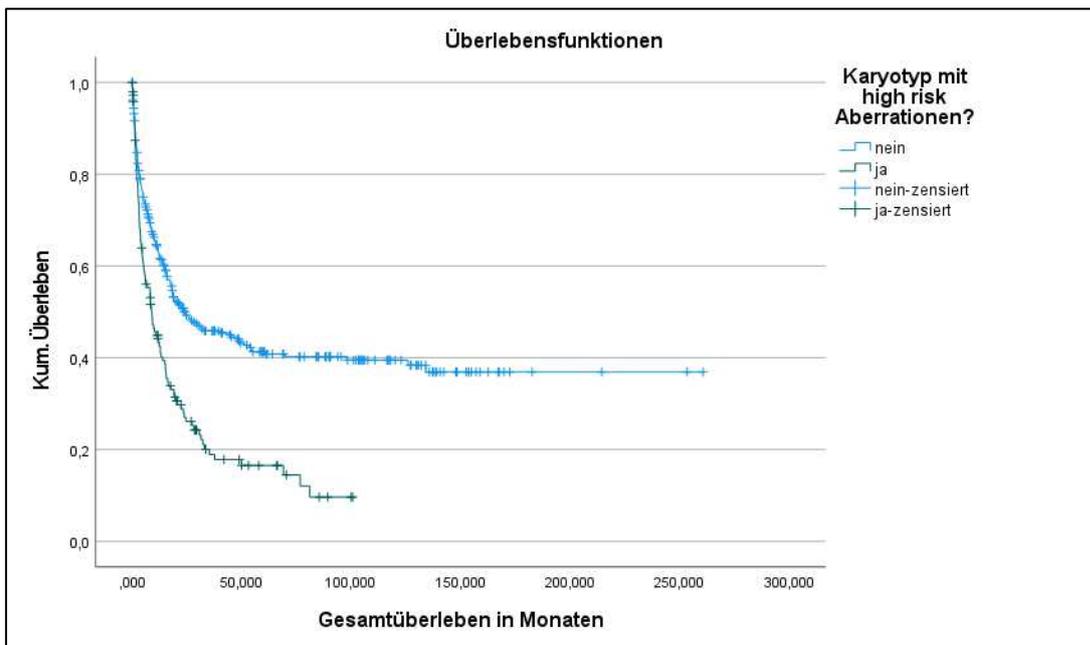
In den folgenden Überlebenszeitanalysen wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen im Rahmen der Erstdiagnose ein Karyotyp ermittelt wurde (n = 884).



**Abb. 3.2-36: Überleben in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen eingeteilt nach zytogenetischen Veränderungen (n = 884, Log Rank = 86,245, p = < 0,001)**

Ohne Berücksichtigung vorliegender molekulargenetischer Veränderungen wurde anhand des Chromosomensatzes eine Einteilung in die ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ vorgenommen. Diese drei Risikogruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten signifikant voneinander (Log Rank = 86,245, p = < 0,001) (Abb. 3.2-36). Patienten, die anhand ihres Karyotypen bei Erstdiagnose in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 68), erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden (n = 592), hatten eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten verglichen mit 9 Monaten medianem Überleben bei Patienten in der ELN-Gruppe „ungünstig“ (n = 224).

Patienten mit einem aberranten Karyotyp, die zytogenetische high risk Aberrationen (Definition gem. ELN) aufwiesen, hatten ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu den Patienten mit einem aberranten Karyotyp, bei denen keine chromosomalen high risk Aberrationen bestanden (Log Rank = 30,204, p = < 0,001) (Abb. 3.2-37). Patienten mit zytogenetischen high risk Aberrationen (n = 146) hatten eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten verglichen mit 24 Monaten medianer Überlebenszeit bei den Patienten mit aberrantem Karyotyp, bei denen keine high risk Aberrationen vorlagen (n = 338).



**Abb. 3.2-37: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen zytogenetischer high risk Aberrationen bei Patienten mit aberrantem Karyotyp (n = 484, Log Rank = 30,204, p = < 0,001)**

Wurde die Überlebenszeit von Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der zytogenetischen high risk Aberrationen (Definition gem. ELN) bei Erstdiagnose verglichen (eine vs. zwei vs. drei high risk Aberrationen), zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 2,902, p = 0,234). Patienten, bei denen bei Erstdiagnose eine chromosomale high risk Aberration nachgewiesen wurde (n = 104), hatten eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten verglichen mit 8 Monaten bei Vorliegen von zwei high risk Aberrationen (n = 32) und 2 Monaten bei Patienten, bei denen bei Erstdiagnose drei high risk Aberrationen nachgewiesen werden konnten (n = 10). Die Anzahl vorliegender zytogenetischer high risk Aberrationen wirkte sich somit nicht signifikant auf die Überlebenszeit der Patienten aus.

Im Folgenden werden Patienten betrachtet, bei denen zytogenetisch eine Monosomie 7 nachgewiesen wurde. Patienten, bei denen diese Monosomie 7 zytogenetisch isoliert vorlag (n = 15), zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, bei denen die Monosomie 7 nicht isoliert, sondern in Kombination mit anderen zytogenetischen Veränderungen vorlag (n = 51) (Log Rank = 1,745, p = 0,186).

### 3.2.8 Überleben in Abhängigkeit von somatischen Mutationen

#### 3.2.8.1 Gesamtdarstellung

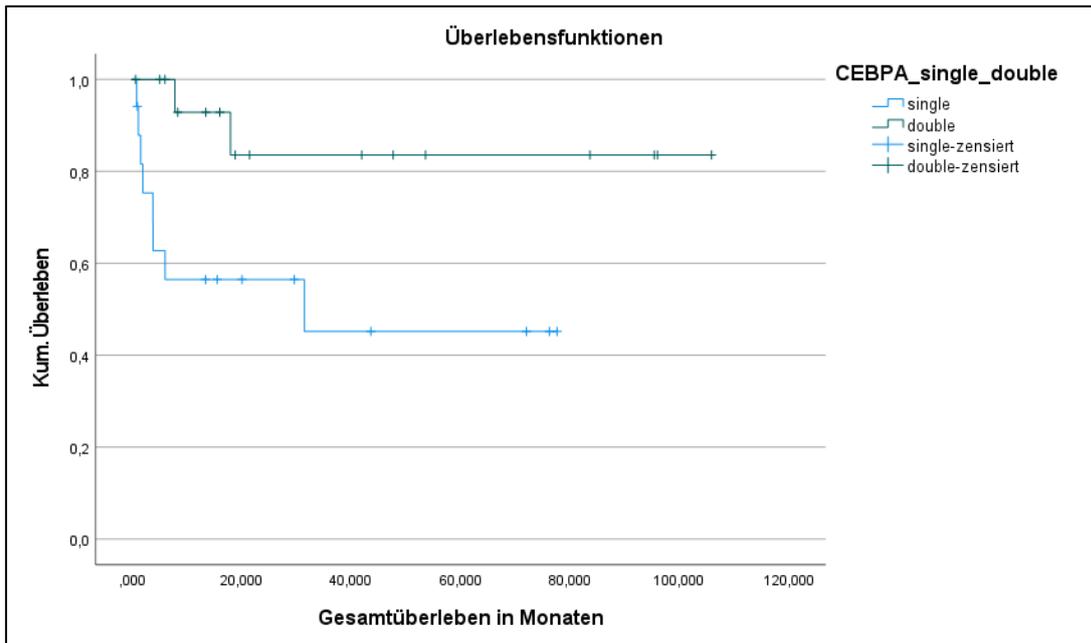
In der folgenden Tabelle 3.2-7 werden die medianen Überlebenszeiten in Abhängigkeit verschiedener somatischer Mutationen bzw. Genfusionen dargestellt:

**Tabelle 3.2-7: Medianes Überleben in Abhängigkeit somatischer Mutationen bzw. Genfusionen**

Somatische Mutation bzw. Genfusion	Anzahl Patienten (n = 705)	mediane Überlebenszeit in Monaten (gesamt = 31)	Log Rank und p-Wert
RUNX1-RUNX1T1	14	nicht erreicht	Log Rank = 106,527 p = < 0,001
CBFB-MYH11	19	nicht erreicht	
NPM1 mit FLT3-ITD low	10	98	
NPM1 mit FLT3-ITD high	33	44	
NPM1 ohne FLT3-ITD	111	nicht erreicht	
wtNPM1 ohne FLT3-ITD	192	17	
wtNPM1 mit FLT3-ITD low	7	15	
wtNPM1 mit FLT3-ITD high	25	23	
ASXL1	23	14	
RUNX1	29	nicht erreicht	
TP53	21	15	
> 1 high risk Aberration	26	61	
biallelisch mutiertes CEBPA	13	nicht erreicht	
PML-RARA	27	nicht erreicht	
KMT2A-MLLT3	9	26	
NPM1	14	63	
wtNPM1 mit FLT3-ITD, Ratio unbekannt	20	11	
NPM1 mit FLT3-ITD, Ratio unbekannt	10	69	
keine somatischen Mutationen	81	13	
BCR-ABL1	7	77	
sonstige Mutationen	14	6	

### 3.2.8.2 Überleben in Abhängigkeit einer CEBPA-Mutation

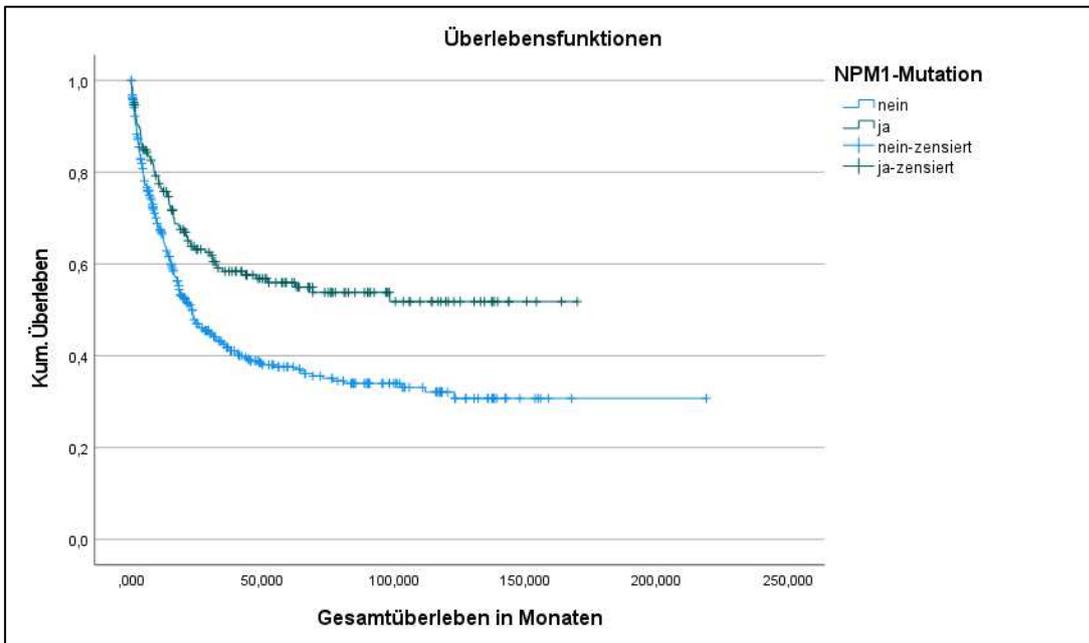
Bei Patienten mit einer CEBPA-Mutation wurde zwischen dem Vorliegen einer mono- und biallelischen Mutation unterschieden. Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer monoallelischen CEBPA-Mutation ( $n = 17$ ) und Patienten mit einer biallelischen CEBPA-Mutation ( $n = 17$ ) (Log Rank = 5,333,  $p = 0,021$ ) (Abb. 3.2-38). Während Patienten mit einer biallelischen CEBPA-Mutation das mediane Überleben nicht erreichten, zeigten Patienten mit einer monoallelischen Mutation eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten.



**Abb. 3.2-38: Überleben in Abhängigkeit einer mono- und biallelischen CEBPA-Mutation** ( $n = 34$ , Log Rank = 5,333,  $p = 0,021$ )

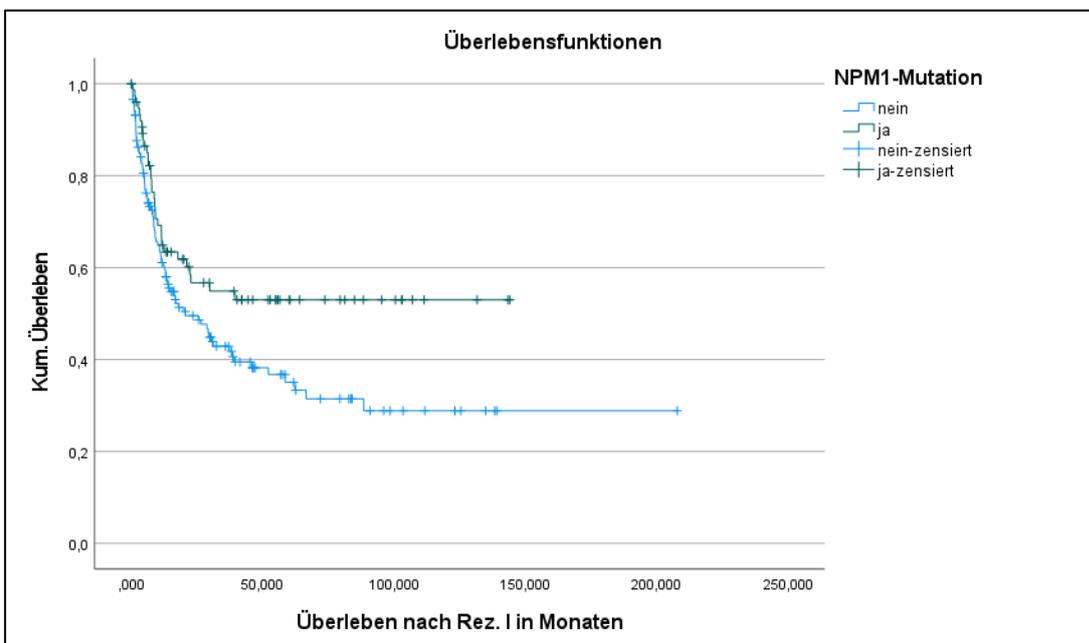
### 3.2.8.3 Überleben in Abhängigkeit einer NPM1-Mutation

Patienten mit einer NPM1-Mutation ( $n = 186$ ) zeigten im Vergleich zu Patienten, die keine NPM1-Mutation hatten ( $n = 443$ ), ein signifikant besseres Gesamtüberleben (Log Rank = 15,483,  $p = < 0,001$ ) (Abb. 3.2-39). Während Patienten mit einer NPM1-Mutation das mediane Überleben nicht erreichten, zeigten die Patienten ohne NPM1-Mutation eine mediane Überlebenszeit von 23 Monaten.



**Abb. 3.2-39: Überleben in Abhängigkeit vom Vorliegen einer NPM1-Mutation** (n = 629, Log Rank = 15,483, p = < 0,001)

Hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens unterschieden sich Patienten mit einer NPM1-Mutation nicht signifikant von Patienten, die keine NPM1-Mutation hatten (n = 406, Log Rank = 1,616, p = 0,204). Patienten, die eine NPM1-Mutation aufwiesen (n = 144), zeigten ein medianes Rezidiv-freies Überleben von 25 Monaten verglichen mit 20 Monaten bei den Patienten, die keine NPM1-Mutation hatten (n = 262).



**Abb. 3.2-40: Überleben nach Rezidiv I in Abhängigkeit des Vorliegens einer NPM1-Mutation** (n = 224, Log Rank = 4,674, p = 0,031)

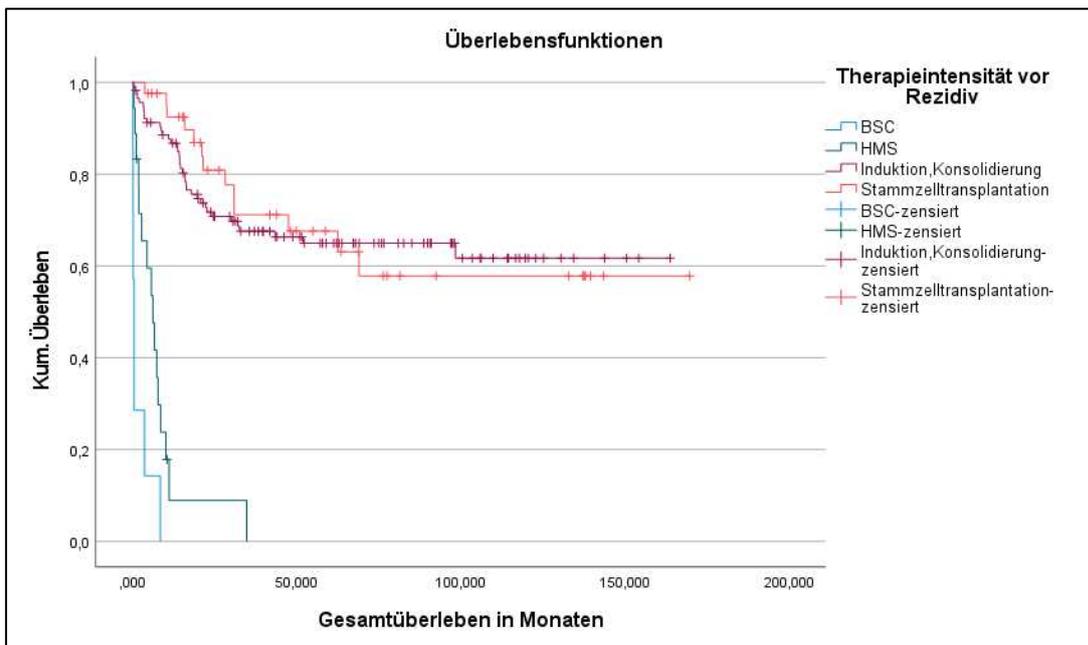
Patienten mit einer NPM1-Mutation (n = 76), bei denen im Verlauf ein Rezidiv aufgetreten ist, hatten nach Eintritt des Rezidivs eine signifikant längere Überlebenszeit (medianes Überleben

nicht erreicht) im Vergleich zu Patienten ohne NPM1-Mutation, bei denen im Verlauf ein Rezidiv vorlag (n = 148, medianes Überleben nach Rezidiv I = 21 Monate) (Log Rank = 4,674, p = 0,031) (Abb. 3.2-40). Wurde das Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen, in die diese Patienten eingeteilt wurden, betrachtet, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ELN-Risikogruppen (n = 186, Log Rank = 5,319, p = 0,150). Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 120), erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (n = 56) zeigten eine mediane Überlebenszeit von 63 Monaten verglichen mit 4 Monaten in der ELN-Gruppe „ungünstig“ (n = 4) und 5 Monaten in der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ (n = 6). Wurden nur Patienten mit einer NPM1-Mutation hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten verglichen, die in die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ eingeteilt wurden (n = 176), zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 1,901, p = 0,168).

Die folgende Tabelle 3.2-8 und die nachfolgende Abbildung 3.2-41 zeigen die Überlebenszeiten der Patienten mit einer NPM1-Mutation in Abhängigkeit von der initialen maximalen Therapieintensität und von der maximalen Therapieintensität im Gesamtverlauf. Patienten, die eine NPM1-Mutation aufwiesen, zeigten einen signifikanten Unterschied bezogen auf ihr Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität, die initial verabreicht wurde (n = 182, Log Rank = 177,546, p = < 0,001). Wurden bei den Patienten mit einer NPM1-Mutation nur die beiden initialen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ verglichen, zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied (n = 157, Log Rank = 0,079, p = 0,779). Wurden die Therapieintensitäten der Patienten mit einer NPM1-Mutation im Gesamtverlauf betrachtet, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (n = 182, Log Rank = 177,909, p = < 0,001). Auch im Gesamtverlauf unterschieden sich die beiden Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ nicht signifikant hinsichtlich der Überlebenszeiten (n = 157, Log Rank = 0,543, p = 0,461).

**Tabelle 3.2-8: Medianes Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität und der Therapieintensität im Gesamtverlauf**

Therapie-intensität initial	Patientenzahl (n = 182)	medianes Überleben in Monaten	Therapie-intensität im Gesamtverlauf	Patientenzahl (n = 182)	medianes Überleben in Monaten
SCT	42	nicht erreicht	SCT	77	nicht erreicht
Induktion, Konsolidierung	115	nicht erreicht	Induktion, Konsolidierung	80	nicht erreicht
HMA	18	6	HMA	18	6
BSC	7	1	BSC	7	1



**Abb. 3.2-41: Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in Abhängigkeit von den initialen Therapieintensitäten (n = 182, Log Rank = 177,546, p = < 0,001)**

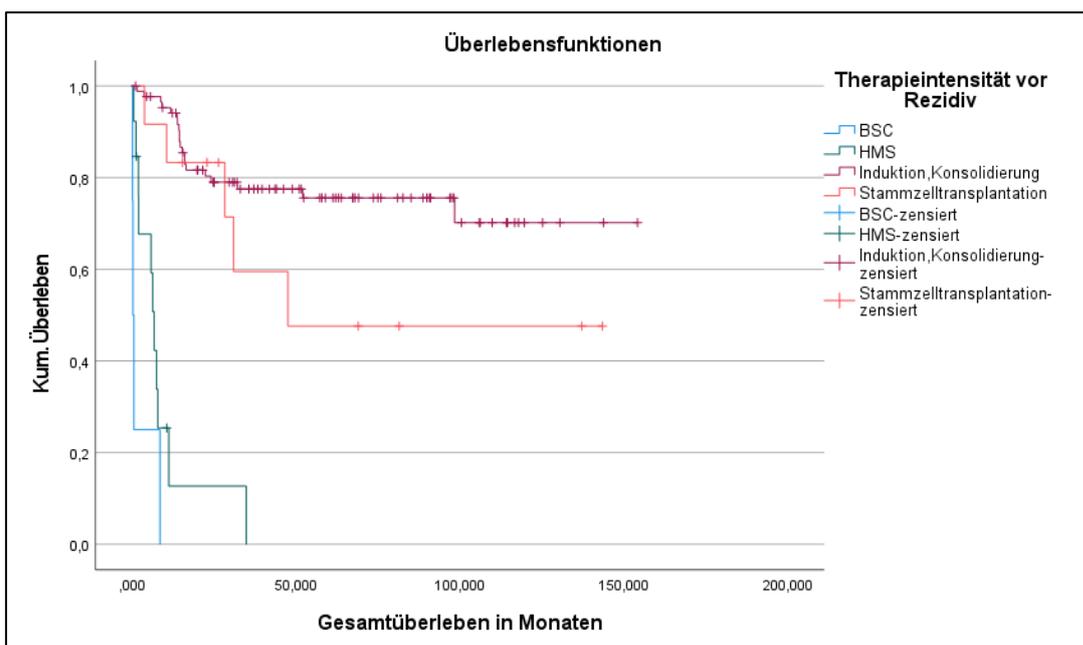
In den folgenden Tabellen und den nachfolgenden Abbildungen werden die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ betrachtet, in die die Patienten mit einer NPM1-Mutation eingeteilt wurden. Für diese ELN-Risikogruppen werden die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den Therapieintensitäten dargestellt. Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 116), unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten abhängig von den initialen maximalen Therapieintensitäten (Log Rank = 131,795, p = < 0,001) (Abb. 3.2-42). Wurden innerhalb dieser Patientengruppe nur die beiden initialen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ betrachtet, zeigte sich bezüglich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied (n = 99, Log Rank = 1,728, p = 0,189).

**Tabelle 3.2-9: Medianes Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Gruppe „günstig“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität und der Therapieintensität im Gesamtverlauf**

Therapie-intensität initial	Patientenzahl (n = 116)	medianes Überleben in Monaten	Therapie-intensität Gesamtverlauf	Patientenzahl (n = 116)	medianes Überleben in Monaten
SCT	12	48	SCT	39	nicht erreicht
Induktion, Kons.	87	nicht erreicht	Induktion, Kons.	60	nicht erreicht
HMA	13	7	HMA	13	7
BSC	4	0,3	BSC	4	0,3

Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden (n = 116), unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten abhängig von der maximalen Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 130,978, p = < 0,001). Auch im Gesamtverlauf zeigte sich in dieser Patientengruppe kein signifikanter Unterschied bezüglich

der Überlebenszeiten zwischen den Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ (n = 99, Log Rank = 0,536, p = 0,464).

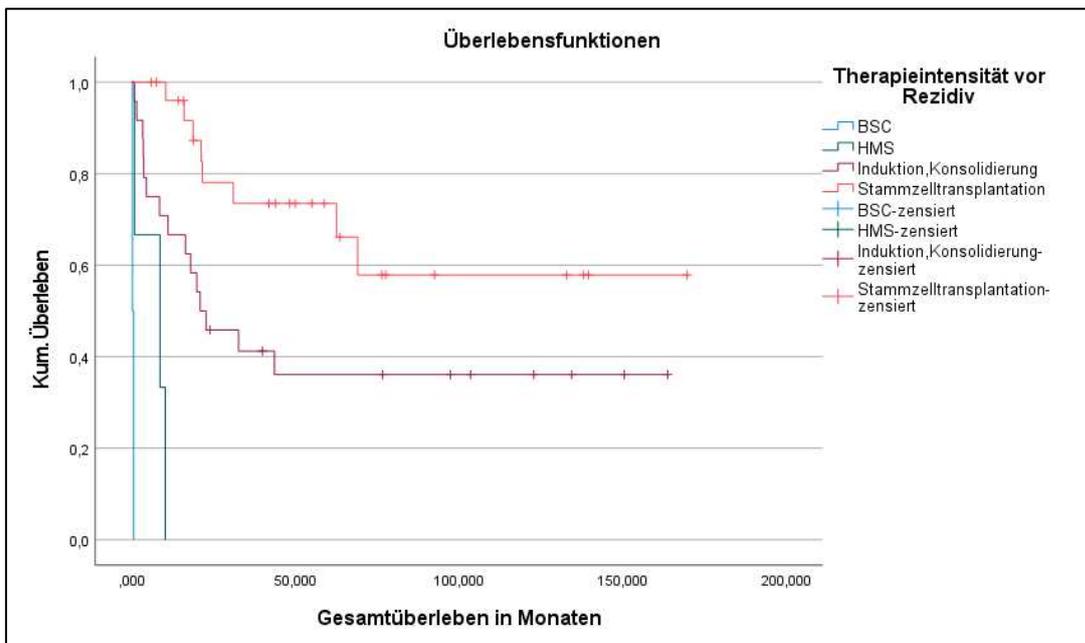


**Abb. 3.2-42: Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „günstig“ in Abhängigkeit von den initialen Therapieintensitäten** (n = 116, Log Rank = 131,795, p = < 0,001)

**Tabelle 3.2-10: Medianes Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Gruppe „intermediär“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität und der Therapieintensität im Gesamtverlauf**

Therapieintensität initial	Patientenzahl (n = 56)	medianes Überleben in Monaten	Therapieintensität Gesamtverlauf	Patientenzahl (n = 56)	medianes Überleben in Monaten
SCT	27	nicht erreicht	SCT	34	nicht erreicht
Induktion, Kons.	24	21	Induktion, Kons.	17	16
HMA	3	9	HMA	3	9
BSC	2	0,3	BSC	2	0,3

Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden (n = 56), unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten abhängig von den initialen maximalen Therapieintensitäten (Log Rank = 89,976, p = < 0,001) (Abb. 3.2-43). Wurden innerhalb dieser Patientengruppe nur die beiden initialen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ betrachtet, zeigte sich, im Gegensatz zur ELN-Risikogruppe „günstig“, bezüglich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied (n = 51, Log Rank = 5,281, p = 0,022). Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden (n = 56), unterschieden sich ebenfalls signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten abhängig von der maximalen Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 93,311, p = < 0,001). Auch im Gesamtverlauf zeigte sich in dieser Patientengruppe ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten zwischen den Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ (n = 51, Log Rank = 9,248, p = 0,002).



**Abb. 3.2-43: Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ in Abhängigkeit von den initialen Therapieintensitäten (n = 56, Log Rank = 89,976, p = < 0,001)**

Sowohl Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „günstig“ als auch Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden, zeigten in Abhängigkeit von den initialen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ keinen Unterschied bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens („günstig“: n = 94, Log Rank = 0,121, p = 0,728; „intermediär“: n = 42, Log Rank = 1,330, p = 0,249). Nach einer Stammzelltransplantation wurde in der ELN-Risikogruppe „günstig“ (n = 11) das mediane Rezidiv-freie Überleben nicht erreicht. Patienten in dieser ELN-Gruppe, die initial maximal mit Induktion und Konsolidierung behandelt wurden (n = 83), hatten ein medianes Rezidiv-freies Überleben von 19 Monaten. Auch in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ wurde nach initialer maximaler Behandlung mit einer Stammzelltransplantation (n = 27) das mediane Rezidiv-freie Überleben nicht erreicht. Patienten in dieser ELN-Gruppe, die initial maximal mit Induktion und Konsolidierung behandelt wurden (n = 15), hatten ein medianes Rezidiv-freies Überleben von 12 Monaten.

In der folgenden Tabelle 3.2-11 und den nachfolgenden Abbildungen werden Patienten mit einer NPM1-Mutation betrachtet, die initial bzw. im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben. Für diese Patientengruppe werden die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ dargestellt.

**Tabelle 3.2-11: Medianes Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation und „Stammzelltransplantation“ als initiale Therapieintensität (links, n = 39) und Therapieintensität im Gesamtverlauf (rechts, n = 73) in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“**

ELN-Risikogruppe	Patientenzahl (n = 39)	medianes Überleben in Monaten	ELN-Risikogruppe	Patientenzahl (n = 73)	medianes Überleben in Monaten
günstig	12	48	günstig	39	nicht erreicht
intermediär	27	nicht erreicht	intermediär	34	nicht erreicht

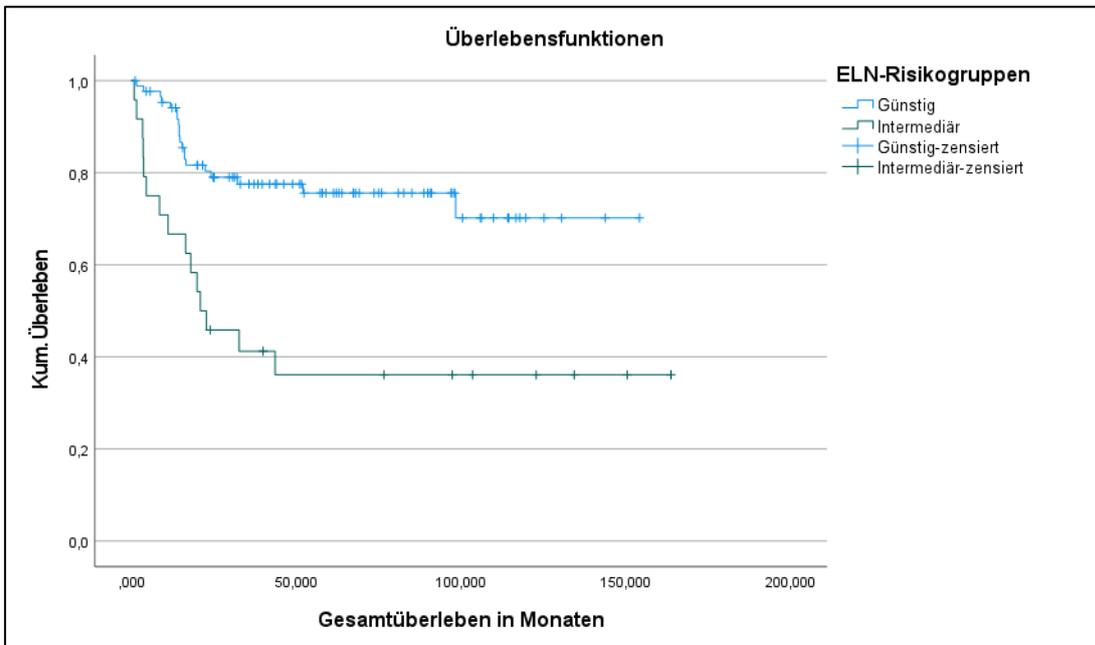
Zwischen den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“, in die Patienten mit einer NPM1-Mutation eingeteilt wurden und die initial eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben, bestand hinsichtlich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 0,563, p = 0,453). Auch bei Betrachtung der Therapieintensität „Stammzelltransplantation“ bei Patienten mit einer NPM1-Mutation im Gesamtverlauf zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten kein signifikanter Unterschied zwischen den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ (Log Rank = 0,044, p = 0,835).

In der folgenden Tabelle 3.2-12 und den nachfolgenden Abbildungen werden Patienten mit einer NPM1-Mutation betrachtet, die initial bzw. im Gesamtverlauf eine Induktions- und Konsolidierungstherapie als maximale Therapieintensität erhalten haben. Für diese Patientengruppe werden die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ dargestellt.

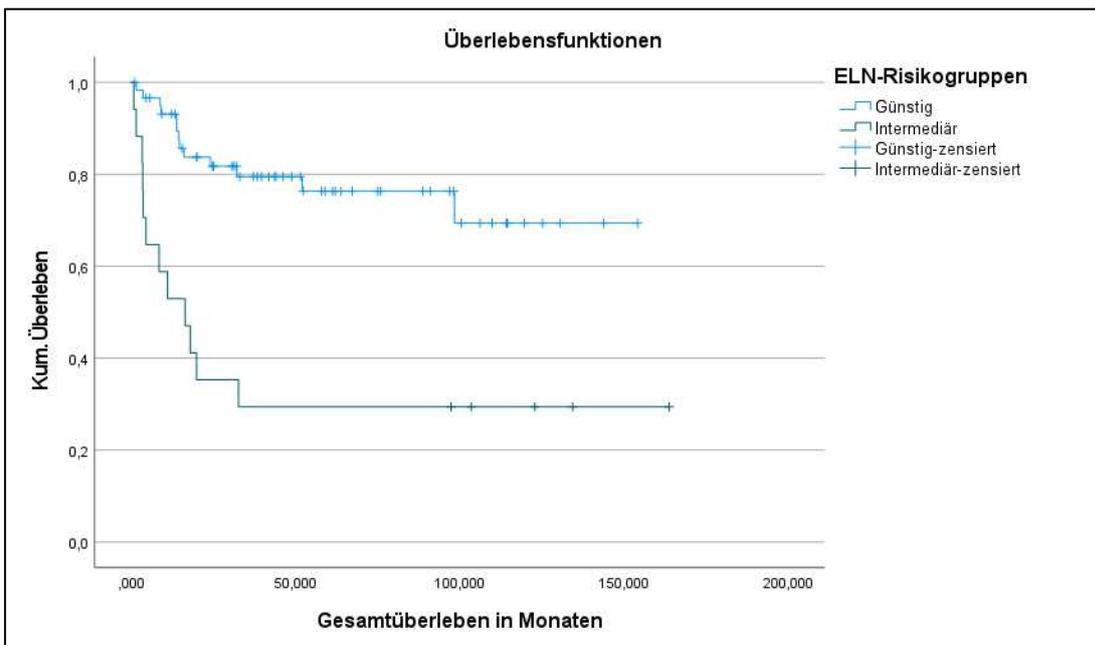
**Tabelle 3.2-12: Medianes Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation und „Induktion und Konsolidierung“ als initiale Therapieintensität (links, n = 111) und Therapieintensität im Gesamtverlauf (rechts, n = 77) in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“**

ELN-Risikogruppe	Patientenzahl (n = 111)	medianes Überleben in Monaten	ELN-Risikogruppe	Patientenzahl (n = 77)	medianes Überleben in Monaten
günstig	87	nicht erreicht	günstig	60	nicht erreicht
intermediär	24	21	intermediär	17	16

Zwischen den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“, in die Patienten mit einer NPM1-Mutation eingeteilt wurden und die initial eine Induktions- und Konsolidierungstherapie als maximale Therapieintensität erhalten haben, bestand hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied (Log Rank = 14,293, p = < 0,001) (Abb. 3.2-44). Auch bei Betrachtung dieser Therapieintensität bei Patienten mit einer NPM1-Mutation bezogen auf den Gesamtverlauf unterschieden sich die beiden ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 16,584, p = < 0,001) (Abb. 3.2-45).



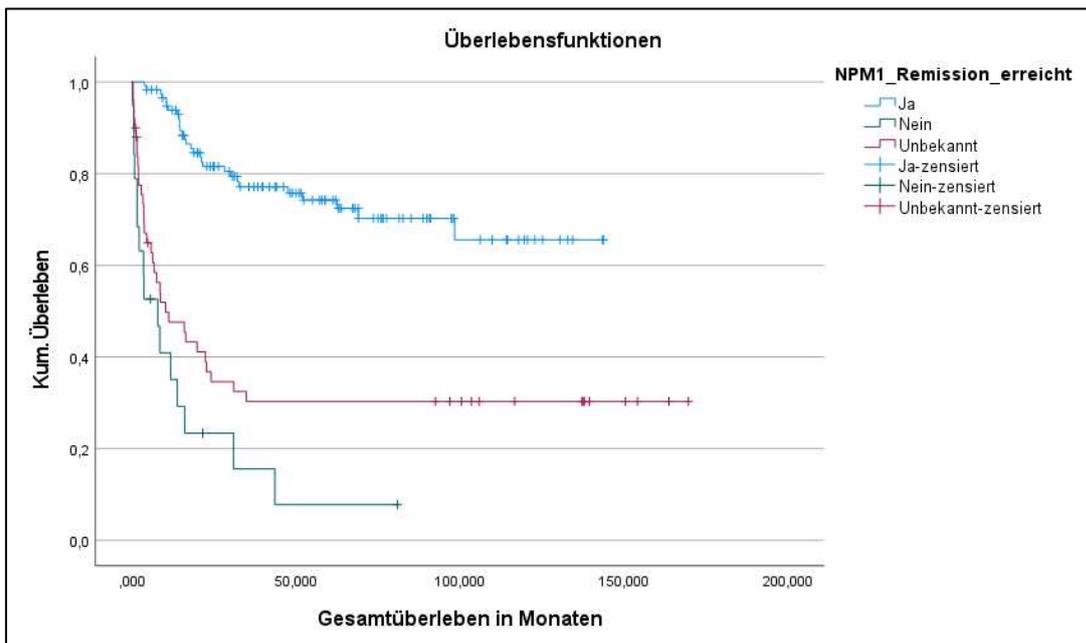
**Abb. 3.2-44: Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation und der initialen maximalen Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (n = 111, Log Rank = 14,293, p = < 0,001)**



**Abb. 3.2-45: Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation und der maximalen Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf in Abhängigkeit von den ELN-Risikogruppen (n = 77, Log Rank = 16,584, p = < 0,001)**

Patienten mit einer NPM1-Mutation zeigten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeit in Abhängigkeit vom molekulargenetischen Remissionsstatus (n = 186, Log Rank = 67,556, p = < 0,001). Patienten mit einer NPM1-Mutation, die im Verlauf eine molekulargenetische Remission erreicht haben (n = 117), haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten mit einer NPM1-Mutation, die im Verlauf hingegen keine molekulargenetische Remission erreicht haben (n = 19), hatten eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten

verglichen mit 10 Monaten bei den Patienten mit unbekanntem molekulargenetischem Remissionsstatus (n = 50) (Abb. 3.2-46).



**Abb. 3.2-46: Überleben von Patienten mit einer NPM1-Mutation in Abhängigkeit vom erreichten molekulargenetischen Remissionsstatus im Verlauf (n = 186, Log Rank = 67,556, p = < 0,001)**

Patienten mit einer NPM1-Mutation, bei denen im Krankheitsverlauf ein Rezidiv aufgetreten ist (n = 76), unterschieden sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeit nicht signifikant von Patienten mit einer NPM1-Mutation, bei denen es im Verlauf nicht zum Eintritt eines Rezidivs gekommen ist (n = 108) (Log Rank = 0,602, p = 0,438). In diesen Betrachtungen wurde die Art des Rezidivs nicht berücksichtigt. Beide Patientengruppen erreichten nicht das mediane Überleben.

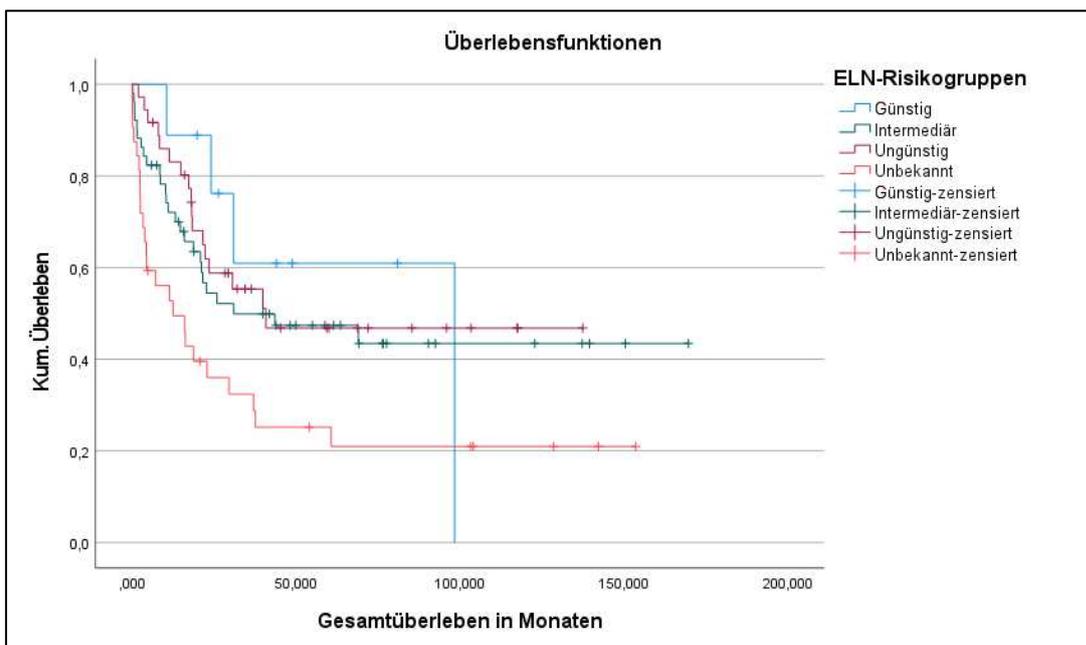
Im Folgenden werden nur die Patienten mit einer NPM1-Mutation betrachtet, bei denen im Krankheitsverlauf ein Rezidiv eingetreten ist (n = 76). Patienten mit einer NPM1-Mutation, bei denen das Rezidiv I auf hämatologischer Ebene vorlag (n = 29), zeigten hinsichtlich ihrer Überlebenszeit keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf hämatologischer Ebene vorlag (n = 46) (Log Rank = 1,757, p = 0,185). Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf hämatologischer Ebene eingetreten ist, haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten mit Rezidiv I auf hämatologischer Ebene hatten eine mediane Überlebenszeit von 44 Monaten.

#### 3.2.8.4 Überleben in Abhängigkeit einer FLT3-ITD

Patienten mit einer FLT3-ITD ( $n = 128$ ) zeigten im Vergleich zu Patienten, die keine FLT3-ITD hatten ( $n = 437$ ), keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeiten (Log Rank = 0,041,  $p = 0,839$ ). Patienten mit einer FLT3-ITD hatten eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten verglichen mit 36 Monaten bei Patienten ohne FLT3-ITD. Auch bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer FLT3-ITD ( $n = 91$ ) und Patienten ohne FLT3-ITD ( $n = 280$ ) (Log Rank = 0,333,  $p = 0,564$ ). Patienten mit einer FLT3-ITD hatten ein medianes Rezidiv-freies Überleben von 13 Monaten verglichen mit 23 Monaten medianer Rezidiv-freier Überlebenszeit bei Patienten, die keine FLT3-ITD aufwiesen. Wurde das Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in Abhängigkeit der allelischen Ratio von FLT3-ITD bei AML-Erstdiagnose verglichen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 5,229,  $p = 0,073$ ). Patienten, die eine hohe allelische FLT3-ITD-Ratio bei Erstdiagnose hatten ( $n = 62$ ), hatten eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten verglichen mit 98 Monaten bei Patienten, deren allelische Ratio bei Erstdiagnose niedrig war ( $n = 25$ ). Bei den Patienten, bei denen die allelische Ratio von FLT3-ITD bei Erstdiagnose unbekannt war ( $n = 41$ ), lag das mediane Überleben bei 22 Monaten. Wurden nur Patienten mit einer hohen und niedrigen allelischen FLT3-ITD-Ratio bei Erstdiagnose hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten verglichen, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $n = 87$ , Log Rank = 1,483,  $p = 0,223$ ).

Auch bezüglich der Überlebenszeiten nach Rezidiv I bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer FLT3-ITD ( $n = 52$ ) und Patienten, bei denen keine FLT3-ITD nachgewiesen wurde ( $n = 158$ ) (Log Rank = 0,020,  $p = 0,887$ ). Patienten mit einer FLT3-ITD hatten eine mediane Überlebenszeit nach Eintritt von Rezidiv I von 30 Monaten verglichen mit 31 Monaten medianem Überleben nach Rezidiv I bei Patienten ohne FLT3-ITD.

Wurde das Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen, in die diese Patienten eingeteilt wurden, betrachtet, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den ELN-Risikogruppen ( $n = 128$ , Log Rank = 10,138,  $p = 0,017$ ) (Abb. 3.2-47). Patienten mit einer FLT3-ITD, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden ( $n = 9$ ), hatten eine mediane Überlebenszeit von 98 Monaten verglichen mit 31 Monaten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ ( $n = 51$ ), 41 Monaten in der Gruppe „ungünstig“ ( $n = 36$ ) und 13 Monaten in der ELN-Gruppe „unbekannt“ ( $n = 32$ ). Wurden nur Patienten mit einer FLT3-ITD hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten verglichen, die in die ELN-Risikogruppen „intermediär“ und „ungünstig“ eingeteilt wurden ( $n = 87$ ), zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 0,302,  $p = 0,582$ ).



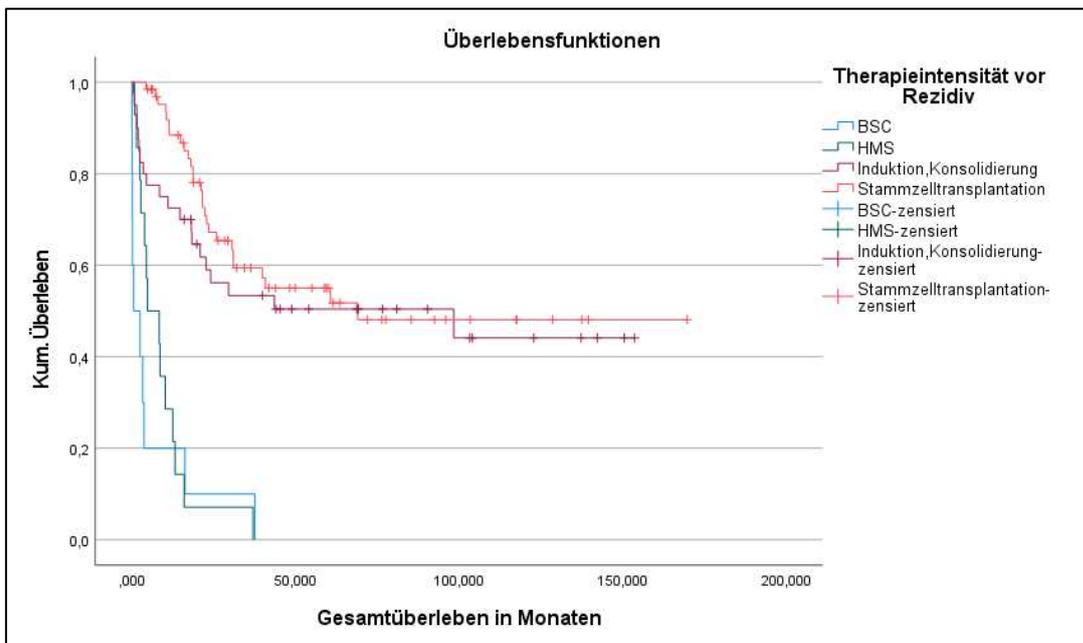
**Abb. 3.2-47: Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in Abhängigkeit der ELN-Risikogruppen** (n = 128, Log Rank = 10,138, p = 0,017)

Die folgende Tabelle 3.2-13 und die nachfolgende Abbildung 3.2-48 zeigen die Überlebenszeiten der Patienten mit einer FLT3-ITD in Abhängigkeit von der initialen maximalen Therapieintensität und von der maximalen Therapieintensität im Gesamtverlauf.

**Tabelle 3.2-13: Medianes Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität und der Therapieintensität im Gesamtverlauf**

Therapie-intensität initial	Patientenzahl (n = 128)	medianes Überleben in Monaten	Therapie-intensität im Gesamtverlauf	Patientenzahl (n = 128)	medianes Überleben in Monaten
SCT	64	69	SCT	77	nicht erreicht
Induktion, Kons.	40	98	Induktion, Kons.	27	24
HMA	14	5	HMA	14	5
BSC	10	1	BSC	10	1

Patienten, die eine FLT3-ITD hatten, zeigten einen signifikanten Unterschied bezogen auf ihr Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität, die initial verabreicht wurde (n = 128, Log Rank = 76,194, p = < 0,001). Wurden bei den Patienten mit einer FLT3-ITD nur die beiden initialen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion und Konsolidierung“ verglichen, zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten hingegen kein signifikanter Unterschied (n = 104, Log Rank = 0,720, p = 0,396). Wurden die Therapieintensitäten der Patienten mit einer FLT3-ITD im Gesamtverlauf betrachtet, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (n = 128, Log Rank = 78,495, p = < 0,001). Im Gesamtverlauf betrachtet hatten Patienten mit einer FLT3-ITD, die eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben, ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit einer FLT3-ITD, die im Gesamtverlauf maximal mit Induktion und Konsolidierung behandelt wurden (n = 104, Log Rank = 3,974, p = 0,046).



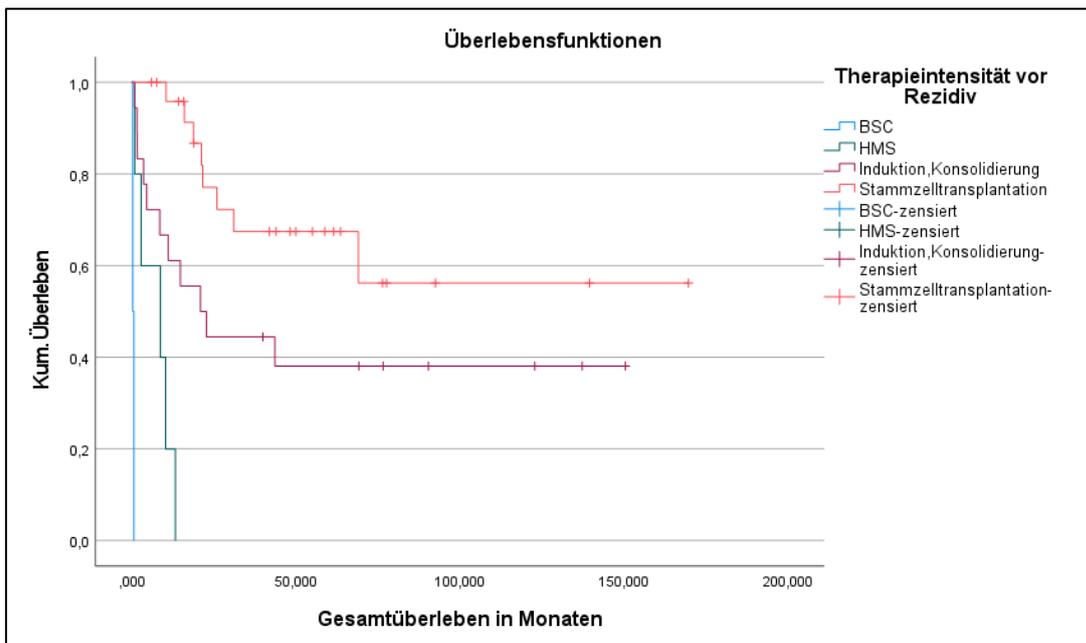
**Abb. 3.2-48: Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität** (n = 128, Log Rank = 76,194, p = < 0,001)

In den folgenden Tabellen 3.2-14 und 3.2-15 sowie den nachfolgenden Abbildungen werden die ELN-Risikogruppen „intermediär“ und „ungünstig“ betrachtet, in die die Patienten mit einer FLT3-ITD am häufigsten eingeteilt wurden. Für diese ELN-Risikogruppen werden die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von den Therapieintensitäten dargestellt.

**Tabelle 3.2-14: Medianes Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Gruppe „intermediär“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität und der Therapieintensität im Gesamtverlauf**

Therapieintensität initial	Patientenzahl (n = 51)	medianes Überleben in Monaten	Therapieintensität Gesamtverlauf	Patientenzahl (n = 51)	medianes Überleben in Monaten
SCT	26	nicht erreicht	SCT	33	nicht erreicht
Induktion, Kons.	18	21	Induktion, Kons.	11	8
HMA	5	9	HMA	5	9
BSC	2	0,3	BSC	2	0,3

Patienten mit einer FLT3-ITD, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden (n = 51), unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten abhängig von den initialen maximalen Therapieintensitäten (Log Rank = 85,818, p = < 0,001) (Abb. 3.2-49). Patienten mit einer FLT3-ITD aus dieser ELN-Gruppe, die initial eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben, zeigten ein signifikant besseres Überleben als die Patienten, die initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden (n = 44, Log Rank = 3,968, p = 0,046).

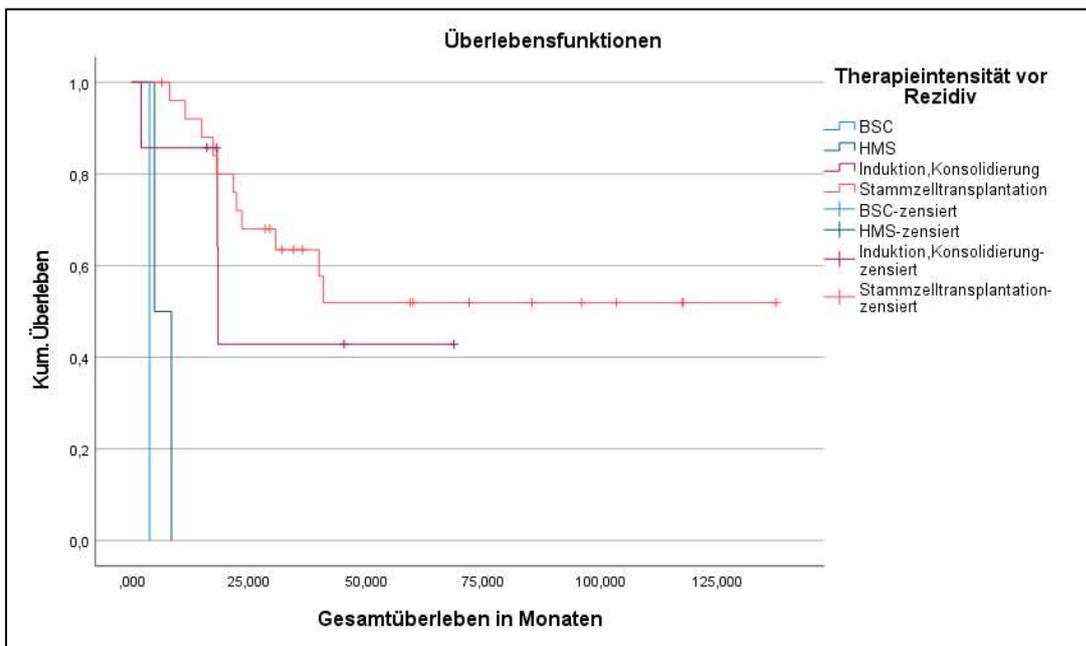


**Abb. 3.2-49: Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ in Abhängigkeit der initialen Therapieintensitäten (n = 51, Log Rank = 85,818, p = < 0,001)**

Auch im Gesamtverlauf betrachtet unterschieden sich die Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 90,926, p = < 0,001). Auch im Gesamtverlauf zeigten die Patienten mit einer FLT3-ITD in dieser ELN-Risikogruppe ein signifikant besseres Überleben, wenn im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität durchgeführt wurde im Vergleich zu einer maximalen Behandlung mittels Induktion und Konsolidierung im Gesamtverlauf (n = 44, Log Rank = 10,513, p = 0,001). Patienten mit einer FLT3-ITD, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden (n = 36), unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten abhängig von den initialen maximalen Therapieintensitäten (Log Rank = 31,396, p = < 0,001) (Abb. 3.2-50). Patienten mit einer FLT3-ITD aus dieser ELN-Gruppe, die initial eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben, zeigten kein signifikant besseres Überleben als die Patienten, die initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden (n = 33, Log Rank = 0,338, p = 0,561). Auch im Gesamtverlauf betrachtet unterschieden sich die Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität im Gesamtverlauf (Log Rank = 31,451, p = < 0,001). Zwischen den maximalen Therapieintensitäten „Stammzelltransplantation“ und „Induktion, Konsolidierung“ im Gesamtverlauf bei Patienten mit einer FLT3-ITD in dieser ELN-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (n = 33, Log Rank = 0,406, p = 0,524).

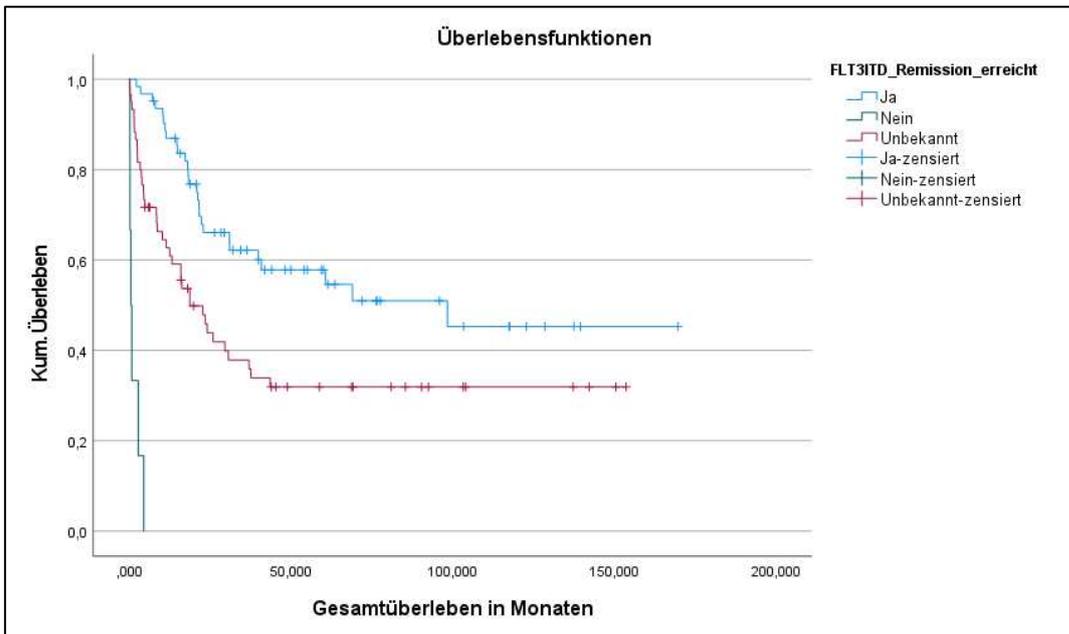
**Tabelle 3.2-15: Medianes Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Gruppe „ungünstig“ in Abhängigkeit von der initialen Therapieintensität und der Therapieintensität im Gesamtverlauf**

Therapie-intensität initial	Patienten-zahl (n = 36)	medianes Überleben in Monaten	Therapie-intensität Gesamtverlauf	Patienten-zahl (n = 36)	medianes Überleben in Monaten
SCT	26	nicht erreicht	SCT	28	nicht erreicht
Induktion, Kons.	7	18	Induktion, Kons.	5	18
HMA	2	5	HMA	2	5
BSC	1	4	BSC	1	4



**Abb. 3.2-50: Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ in Abhängigkeit von den initialen Therapieintensitäten (n = 36, Log Rank = 31,396, p = < 0,001)**

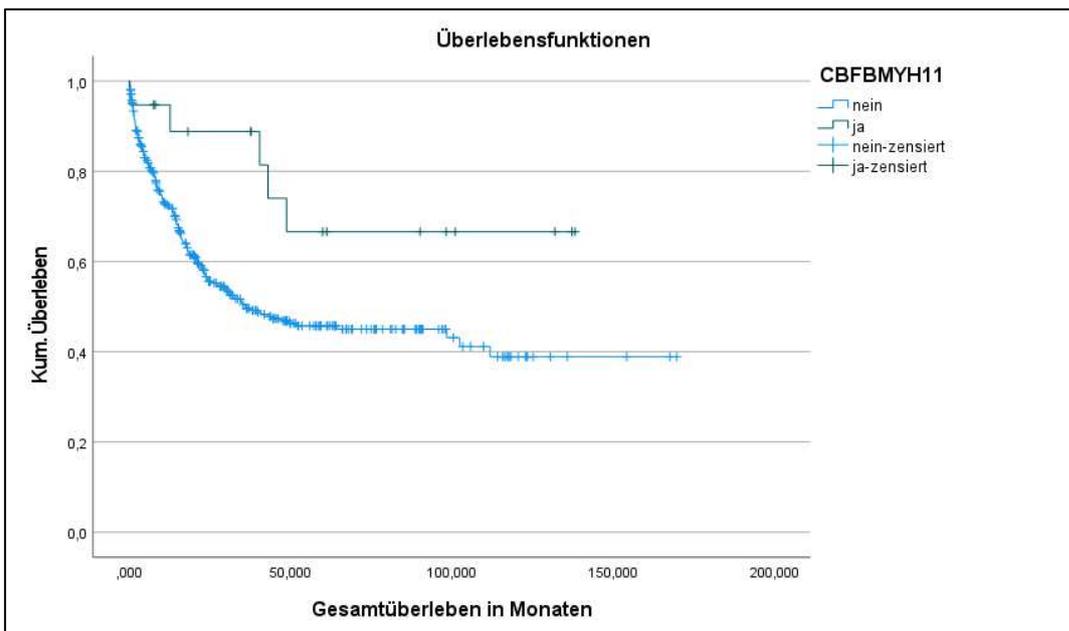
Wurde der molekulargenetische Remissionsstatus der Patienten mit einer FLT3-ITD betrachtet, zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten in Abhängigkeit dieses Remissionsstatus (n = 128, Log Rank = 70,040, p = < 0,001) (Abb. 3.2-51). Patienten mit einer FLT3-ITD, die eine molekulargenetische Remission erreichen konnten (n = 62), zeigten ein medianes Überleben von 98 Monaten verglichen mit einem Monat bei den Patienten, die keine molekulargenetische Remission erreicht haben (n = 6) und 19 Monaten bei den Patienten, deren molekulargenetischer Remissionsstatus im Verlauf nicht bekannt war (n = 60).



**Abb. 3.2-51: Überleben von Patienten mit einer FLT3-ITD in Abhängigkeit vom erreichten molekulargenetischen Remissionsstatus im Verlauf (n = 128, Log Rank = 70,040, p = < 0,001)**

### 3.2.8.5 Überleben in Abhängigkeit einer CFBF-MYH11-Genfusion

Patienten, die eine CFBF-MYH11-Genfusion hatten (n = 19), zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die keine CFBF-MYH11-Genfusion hatten (n = 380) (Log Rank = 4,515, p = 0,034) (Abb. 3.2-52). Patienten, bei denen eine CFBF-MYH11-Genfusion nachgewiesen werden konnte, haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten ohne CFBF-MYH11-Genfusion zeigten eine mediane Überlebenszeit von 36 Monaten.



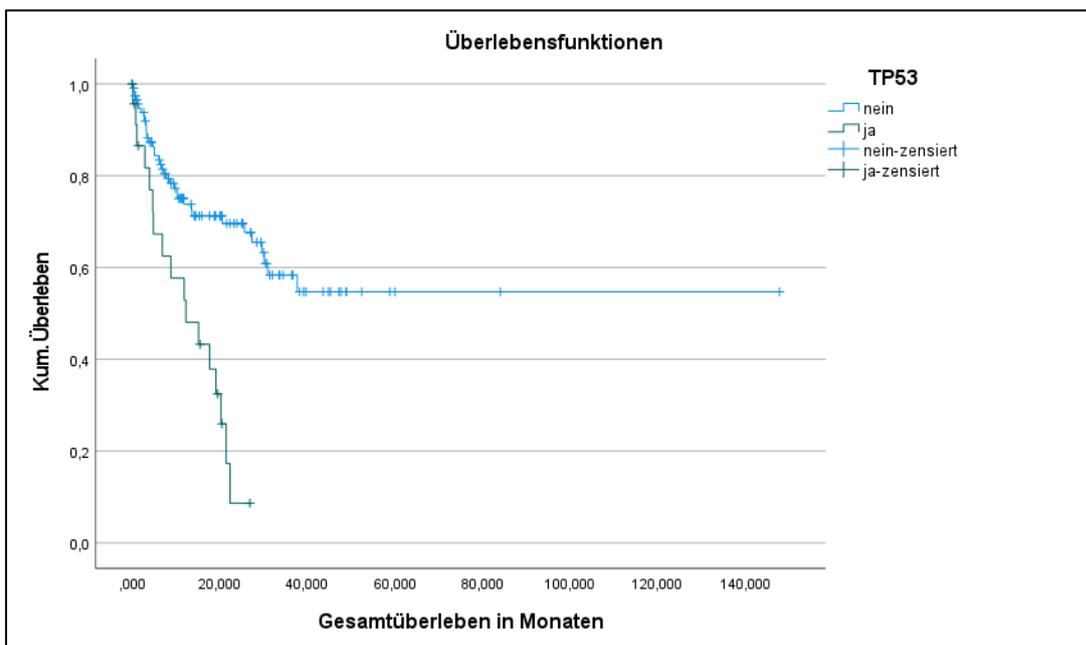
**Abb. 3.2-52: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens einer CFBF-MYH11-Genfusion (n = 399, Log Rank = 4,515, p = 0,034)**

Hinsichtlich des Progressions-freien Überlebens bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine CFBF-MYH11-Genfusion hatten (n = 17) und Patienten, die diese Genfusion nicht hatten (n = 258) (Log Rank = 0,284, p = 0,594). Patienten mit einer CFBF-MYH11-Genfusion hatten ein medianes Progressions-freies Überleben von 21 Monaten. Patienten ohne CFBF-MYH11-Genfusion zeigten ein medianes Progressions-freies Überleben von 27 Monaten.

Auch hinsichtlich der Überlebenszeit nach dem ersten Rezidiv bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer CFBF-MYH11-Genfusion (n = 8), die das mediane Überleben nach Rezidiv I nicht erreicht haben, und Patienten ohne eine CFBF-MYH11-Genfusion (n = 137), deren mediane Überlebenszeit nach Rezidiv I bei 30 Monaten lag (Log Rank = 0,768, p = 0,381).

### 3.2.8.6 Überleben in Abhängigkeit einer TP53-Mutation

Patienten, die eine AML mit einer TP53-Mutation hatten (n = 24), zeigten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die keine TP53-Mutation aufwiesen (n = 117) (Log Rank = 18,285, p = < 0,001) (Abb. 3.2-53). Während Patienten ohne TP53-Mutation das mediane Überleben nicht erreichten, hatten Patienten mit einer TP53-positiven AML eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten.

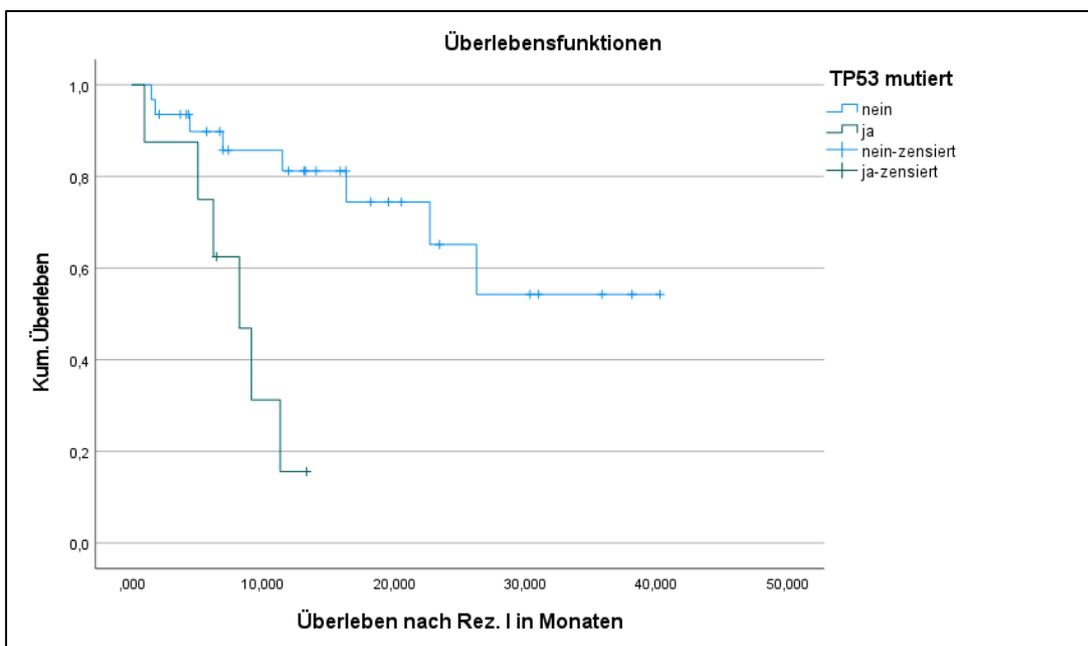


**Abb. 3.2-53: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens einer TP53-Mutation** (n = 141, Log Rank = 18,285, p = < 0,001)

Bei Vorliegen einer TP53-Mutation wurde zwischen einer mono- und biallelischen Mutation unterschieden. Patienten mit einer biallelischen TP53-Mutation (n = 8) zeigten kein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten mit einer monoallelischen TP53-Mutation (n = 14) (Log Rank = 0,134, p = 0,714).

Hinsichtlich des Progressions-freien Überlebens bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine TP53-Mutation hatten (n = 11) und Patienten, bei denen keine TP53-Mutation nachgewiesen werden konnte (n = 72) (Log Rank = 3,451, p = 0,063). Patienten mit einer TP53-Mutation zeigten ein medianes Progressions-freies Überleben von 12 Monaten verglichen mit 63 Monaten bei Patienten ohne TP53-Mutation.

Hinsichtlich der Überlebenszeit nach Rezidiv I bestand hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die eine AML mit einer TP53-Mutation hatten (n = 8) und den Patienten, bei denen keine TP53-Mutation nachgewiesen wurde (n = 31) (Log Rank = 11,527, p = < 0,001) (Abb. 3.2-54). Während Patienten ohne eine TP53-Mutation die mediane Überlebenszeit nach Rezidiv I nicht erreichten, zeigten Patienten mit einer TP53-Mutation ein medianes Überleben nach Rezidiv I von 8 Monaten.



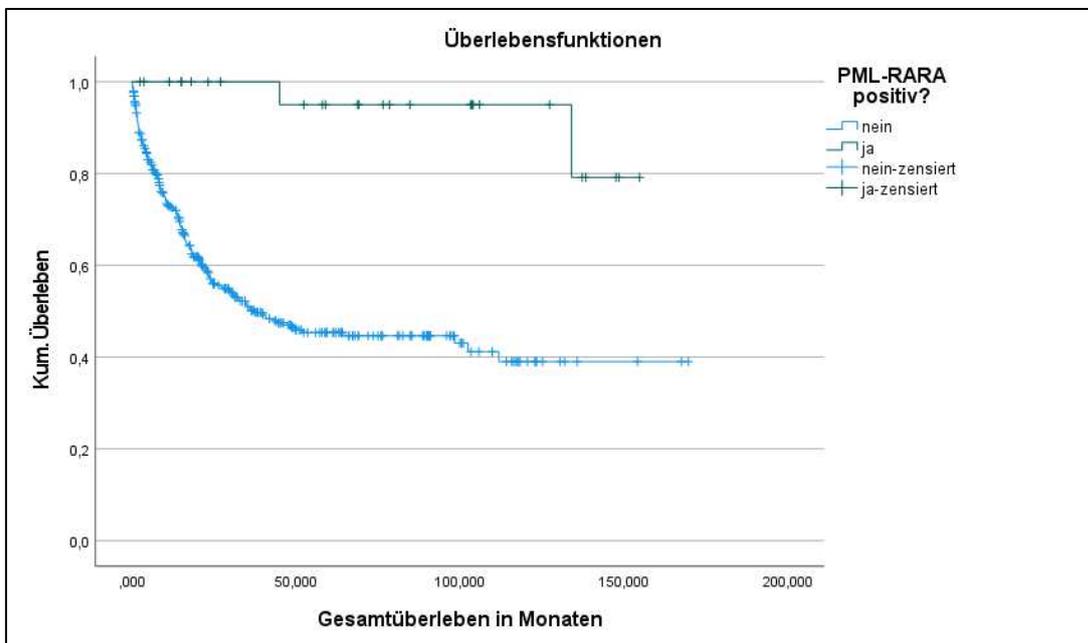
**Abb. 3.2-54: Überleben nach Rezidiv I in Abhängigkeit des Vorliegens einer TP53-Mutation** (n = 39, Log Rank = 11,527, p = < 0,001)

Wurden die Überlebenszeiten von Patienten mit einer TP53-Mutation in Abhängigkeit der initialen maximalen Therapieintensitäten verglichen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (n = 23, Log Rank = 6,040, p = 0,049). Patienten mit einer TP53-Mutation, die initial maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten (n = 12). Patienten, die initial maximal eine Induktions- und Konsolidierungstherapie erhalten haben, zeigten ebenfalls ein medianes Überleben von 5 Monaten (n = 2) verglichen mit 19 Monaten medianer Überlebenszeit nach initialer maximaler Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation (n = 9). Auch bei Betrachtung der Therapieintensitäten der Patienten mit einer TP53-Mutation im Gesamtverlauf zeigte sich hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieintensitäten (n = 23, Log Rank = 8,525, p = 0,014). Patienten mit einer TP53-Mutation, die im Gesamtverlauf

maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden (n = 12), hatten eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten. Der Patient, der im Gesamtverlauf maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurde (n = 1), hatte eine Überlebenszeit von 5 Monaten. Bei maximaler Behandlung mit einer Stammzelltransplantation zeigten die Patienten mit einer TP53-Mutation (n = 10) eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten.

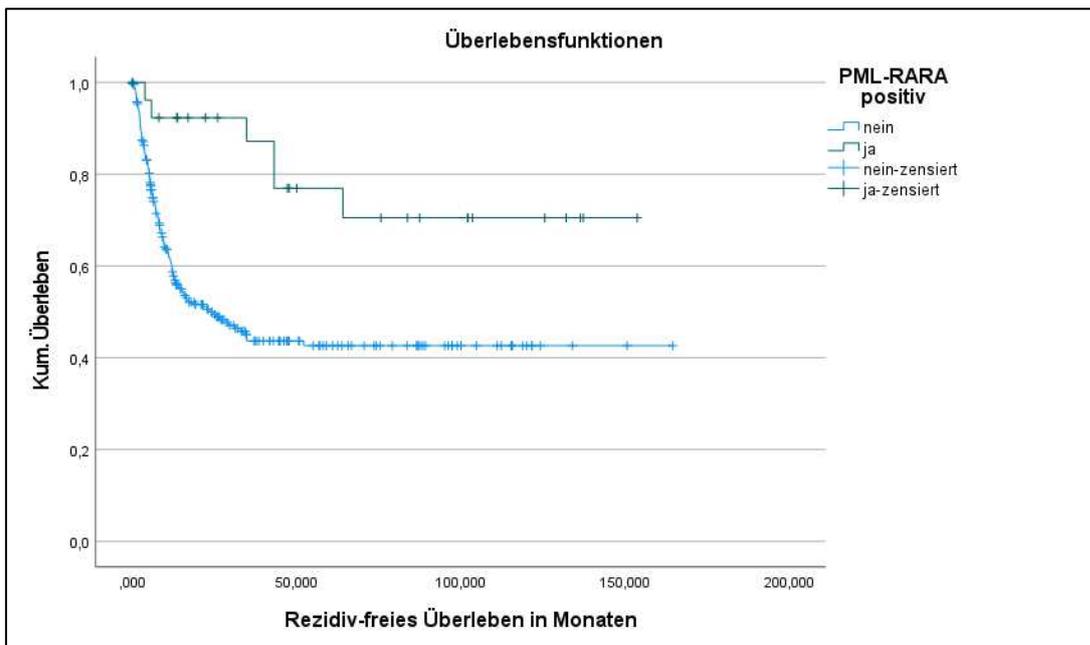
### 3.2.8.7 Überleben in Abhängigkeit einer PML-RARA-Genfusion

Patienten, die eine PML-RARA-Genfusion hatten (n = 28), zeigten im Vergleich zu Patienten, die keine PML-RARA-Genfusion aufwiesen (n = 386), ein signifikant besseres Überleben (Log Rank = 16,984, p = < 0,001) (Abb. 3.2-55). Patienten mit einer PML-RARA-Genfusion haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten ohne Nachweis einer PML-RARA-Genfusion zeigten eine mediane Überlebenszeit von 37 Monaten.



**Abb. 3.2-55: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens einer PML-RARA-Genfusion (n = 414, Log Rank = 16,984, p = < 0,001)**

Auch das Progressions-freie Überleben war bei den Patienten mit einer PML-RARA-Genfusion (n = 27) signifikant besser im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine PML-RARA-Genfusion nachgewiesen wurde (n = 261) (Log Rank = 8,989, p = 0,003) (Abb. 3.2-56). Patienten mit PML-RARA haben das mediane Rezidiv-freie Überleben nicht erreicht. Patienten ohne diese Genfusion zeigten ein medianes Rezidiv-freies Überleben von 25 Monaten.



**Abb. 3.2-56: Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens einer PML-RARA-Genfusion** (n = 288, Log Rank = 8,989, p = 0,003)

Hinsichtlich des Überlebens nach Rezidiv I zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer PML-RARA-Genfusion (n = 6) und Patienten, bei denen keine PML-RARA-Genfusion nachgewiesen werden konnte (n = 141) (Log Rank = 2,247, p = 0,134). Patienten mit einer PML-RARA-Genfusion haben das mediane Überleben nach Rezidiv I nicht erreicht, während Patienten ohne diese Genfusion nach Rezidiv eine mediane Überlebenszeit von 31 Monaten hatten.

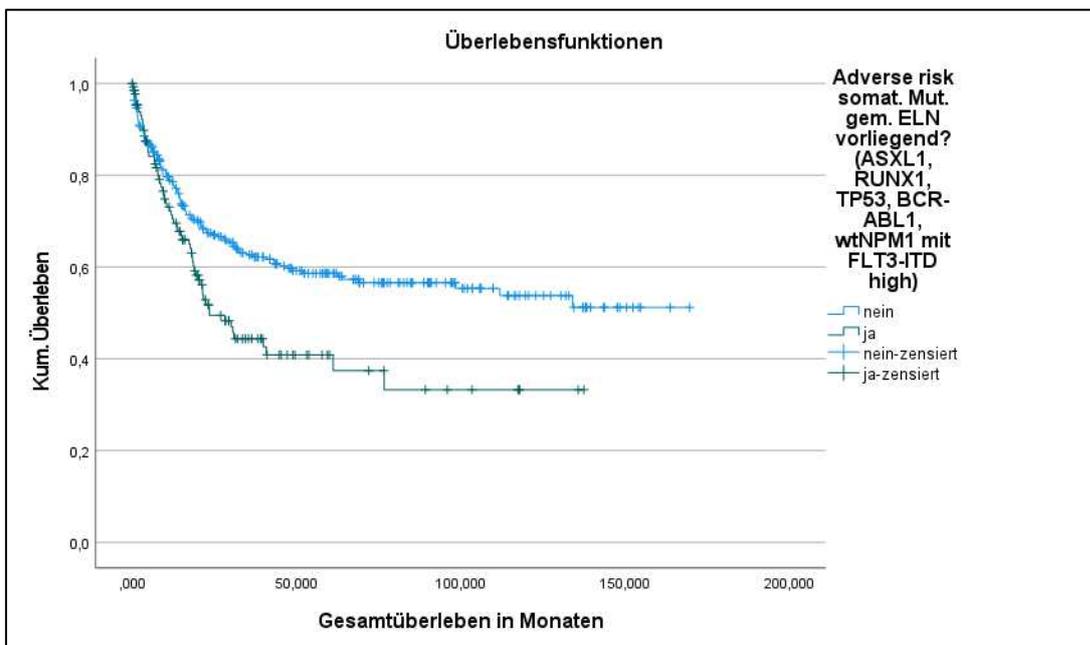
### 3.2.8.8 Überleben in Abhängigkeit weiterer somatischer Mutationen und Genfusionen

Tabelle 3.2-16: Überlebenszeiten in Abhängigkeit weiterer somatischer Mutationen bzw. Genfusionen

Somatische Mutation / Genfusion (Anzahl Patienten)	medianes Überleben in Monaten (Anzahl Patienten)	medianes Überleben: Log Rank und p-Wert	medianes Rezidiv-freies Überleben in Monaten (Anzahl Patienten)	medianes Rezidiv-freies Überleben: Log Rank und p-Wert	medianes Überleben nach Rezidiv I (Anzahl Patienten)	medianes Überleben nach Rezidiv I: Log Rank und p-Wert
FLT3-TKD (563) - vorliegend - nicht vorliegend	28 (44) 35 (519)	Log Rank = 0,695 p = 0,404	23 (29) 20 (338)	Log Rank = 0,052 p = 0,820	5 (15) 34 (192)	Log Rank = 11,609 p = < 0,001
Alleleische Ratio von FLT3-TKD - low - high - unbekannt	nicht erreicht (12) 49 (12) 13 (20)	Log Rank = 1,476 p = 0,478				
ASXL1-Mutation (150) - vorliegend - nicht vorliegend	23 (48) 66 (102)	Log Rank = 1,844 p = 0,175	13 (28) 63 (60)	Log Rank = 1,002 p = 0,317	26 (13) nicht erreicht (30)	Log Rank = 0,040 p = 0,841
RUNX1-Mutation (164) - vorliegend - nicht vorliegend	61 (54) 30 (110)	Log Rank = 2,212 p = 0,137	78 (39) 63 (61)	Log Rank = 0,551 p = 0,458	19 (17) 31 (31)	Log Rank = 0,096 p = 0,756
RUNX1-RUNX1T1 (398) - vorliegend - nicht vorliegend	nicht erreicht (18) 37 (380)	Log Rank = 2,806 p = 0,094	12 (17) 27 (258)	Log Rank = 0,049 p = 0,825	nicht erreicht (8) 30 (138)	Log Rank = 0,463 p = 0,496
IDH1-Mutation (248) - vorliegend - nicht vorliegend	nicht erreicht (23) nicht erreicht (225)	Log Rank = 0,056 p = 0,813	5 (13) 63 (143)	Log Rank = 2,351 p = 0,125	nicht erreicht (10) nicht erreicht (67)	Log Rank = 1,033 p = 0,309
IDH2-Mutation (255) - vorliegend - nicht vorliegend	nicht erreicht (37) nicht erreicht (218)	Log Rank = 0,001 p = 0,971	nicht erreicht (22) 63 (140)	Log Rank = 0,336 p = 0,562	nicht erreicht (10) nicht erreicht (69)	Log Rank = 1,911 p = 0,167
BCR-ABL1 (206) - vorliegend - nicht vorliegend	77 (8) 37 (198)	Log Rank = 0,833 p = 0,361				
KMT2A-MLLT3 - vorliegend - nicht vorliegend	26 (9) 40 (342)	Log Rank = 1,510 p = 0,219				

### 3.2.8.9 Überleben in Abhängigkeit von adverse-risk Mutationen gem. ELN

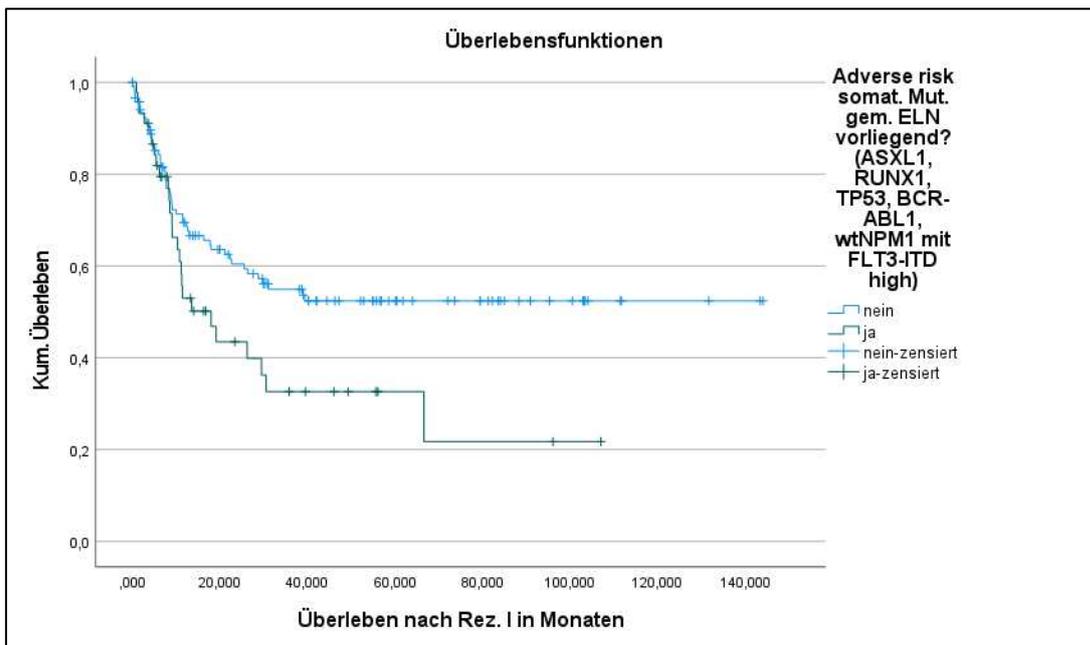
Patienten, bei denen von der ELN definierte adverse-risk Mutationen und Genfusionen vorliegen, zeigten ein signifikant kürzeres Überleben im Vergleich zu Patienten, bei denen keine adverse-risk Mutationen und Genfusionen nachgewiesen werden konnten (Log Rank = 9,209,  $p = 0,002$ ) (Abb. 3.2-57). Patienten mit adverse-risk Mutationen und Genfusionen ( $n = 133$ ) hatten eine mediane Überlebenszeit von 23 Monaten. Patienten ohne Nachweis solcher Veränderungen ( $n = 301$ ) haben hingegen das mediane Überleben nicht erreicht.



**Abb. 3.2-57: Überleben in Abhängigkeit vorliegender adverse-risk Mutationen und Genfusionen** ( $n = 434$ , Log Rank = 9,209,  $p = 0,002$ )

Hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens bestand hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit adverse-risk Mutationen und Genfusionen und Patienten ohne Nachweis dieser Veränderungen (Log Rank = 1,221,  $p = 0,269$ ). Patienten mit adverse-risk Mutationen und Genfusionen ( $n = 87$ ) hatten ein medianes Rezidiv-freies Überleben von 22 Monaten verglichen mit 35 Monaten bei den Patienten, bei denen solche molekularen Veränderungen nicht nachgewiesen wurden ( $n = 230$ ).

Wurde das Überleben nach Rezidiv I betrachtet, zeigte sich ein signifikant kürzeres Überleben der Patienten, die adverse-risk Mutationen und Genfusionen aufwiesen im Vergleich zu Patienten, bei denen keine adverse-risk Veränderungen nachgewiesen werden konnten (Log Rank = 4,583,  $p = 0,032$ ) (Abb. 3.2-58). Patienten mit adverse-risk Mutationen und Genfusionen ( $n = 45$ ) hatten nach Rezidiv I eine mediane Überlebenszeit von 18 Monaten. Die Patienten, bei denen keine adverse-risk Mutationen und Genfusionen nachgewiesen werden konnten ( $n = 120$ ), haben hingegen das mediane Überleben nach Rezidiv I nicht erreicht.



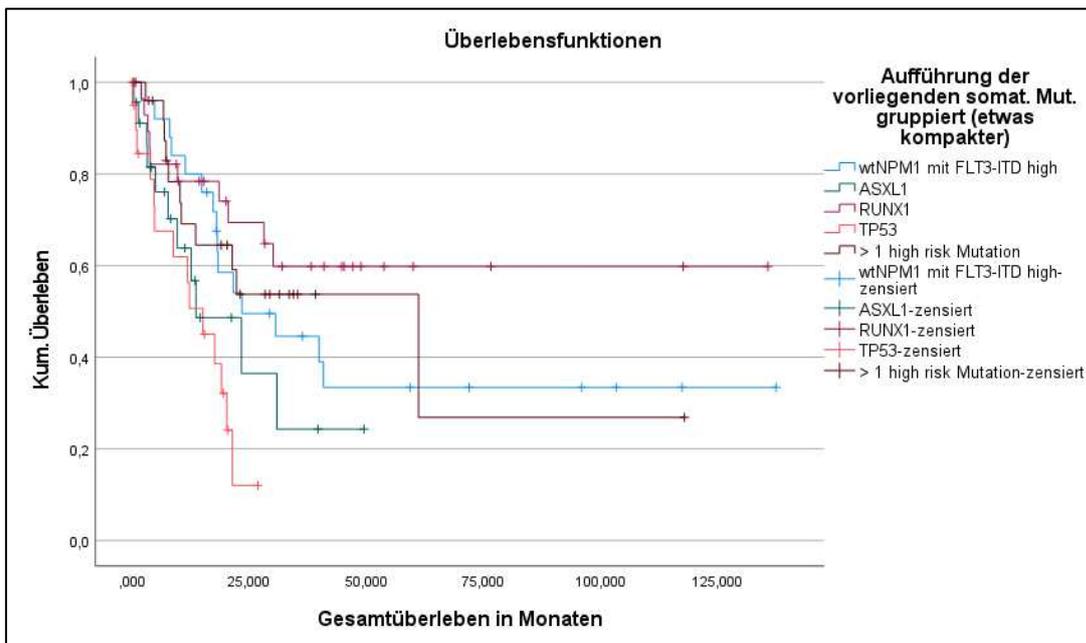
**Abb. 3.2-58: Überleben nach Rezidiv I in Abhängigkeit vorliegender adverse-risk Mutationen und Genfusionen (n = 165, Log Rank = 4,583, p = 0,032)**

In der folgenden Tabelle 3.2-17 und der nachfolgenden Abbildung 3.2-59 werden die medianen Überlebenszeiten in Abhängigkeit der einzelnen high risk somatischen Mutationen bzw. Genfusionen dargestellt (keine Berücksichtigung von BCR-ABL1). Außerdem wird in der Tabelle jeweils das mediane Rezidiv-freie Überleben dargestellt:

**Tabelle 3.2-17: Mediane Gesamtüberlebenszeiten und mediane Rezidiv-freie Überlebenszeiten in Abhängigkeit der einzelnen high risk somatischen Mutationen bzw. Genfusionen**

Somatische Mutation bzw. Genfusion	Anzahl Patienten (n = 124)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (gesamt = 23)	Log Rank und p-Wert	Anzahl Patienten (n = 79)	medianes Rezidiv-freies Überleben in Monaten (gesamt = 22)	Log Rank und p-Wert
wtNPM1 mit FLT3-ITD high	25	23	Log Rank = 14,845 p = 0,005	20	30	Log Rank = 5,709 p = 0,222
ASXL1	23	14		11	7	
RUNX1	29	nicht erreicht		21	78	
TP53	21	15		8	5	
> 1 high risk Mutation	26	61		19	37	

Im Gegensatz zur Gesamtüberlebenszeit bestand zwischen den einzelnen Patientengruppen hinsichtlich der Rezidiv-freien Überlebenszeit kein signifikanter Unterschied.

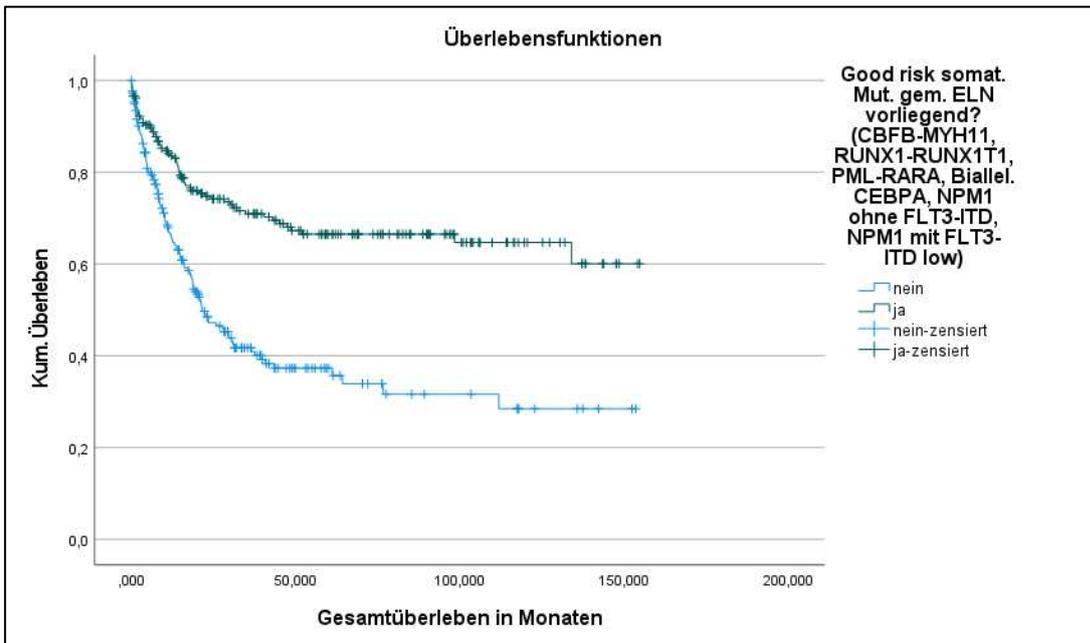


**Abb. 3.2-59: Überleben in Abhängigkeit der einzelnen high risk somatischen Mutationen bzw. Genfusionen (n = 124, Log Rank = 14,845, p = 0,005)**

Im Folgenden werden nur die Patienten betrachtet, bei denen adverse-risk Mutationen und Genfusionen vorlagen. Bezüglich des Gesamtüberlebens bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die eine adverse-risk Mutation bzw. Genfusion hatten und Patienten, bei denen mehr als eine adverse-risk Mutation bzw. Genfusion nachgewiesen wurde (Log Rank = 0,581, p = 0,446). Patienten mit einer adverse-risk molekulargenetischen Veränderung (n = 106) hatten eine mediane Überlebenszeit von 23 Monaten verglichen mit 61 Monaten bei Patienten mit mehr als einer adverse-risk Mutation oder Genfusion (n = 27). Auch bei Betrachtung der Überlebenszeit nach Rezidiv I zeigte sich zwischen Patienten mit einer (n = 37, medianes Überleben nach Rezidiv I von 14 Monaten) und mit mehr als einer adverse-risk Mutation bzw. Genfusion (n = 8, medianes Überleben nach Rezidiv I von 18 Monaten) kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 0,001, p = 0,979).

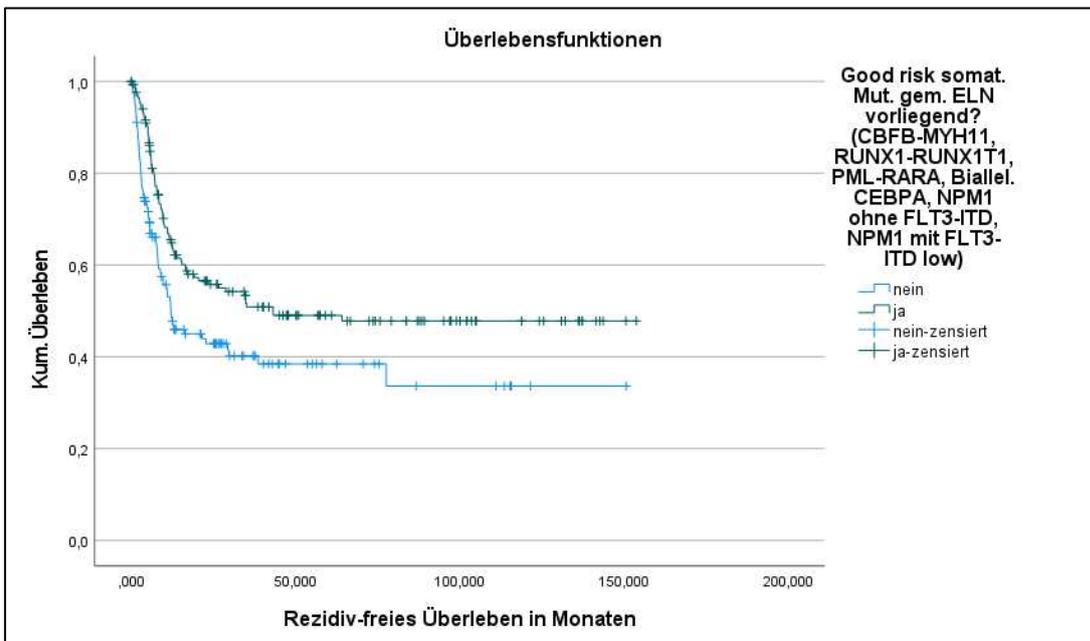
### 3.2.8.10 Überleben in Abhängigkeit von good-risk Mutationen gem. ELN

Patienten, die von der ELN definierte good-risk Mutationen bzw. Genfusionen aufwiesen, hatten im Vergleich zu Patienten, bei denen solche molekulargenetischen Veränderungen nicht nachgewiesen wurden, ein signifikant besseres Überleben (Log Rank = 35,003, p = < 0,001) (Abb. 3.2-60). Patienten mit good-risk Mutationen bzw. Genfusionen (n = 208) haben das mediane Überleben nicht erreicht. Bei Patienten, bei denen keine good-risk Mutationen bzw. Genfusionen nachweisbar waren (n = 216), lag die mediane Überlebenszeit bei 22 Monaten.



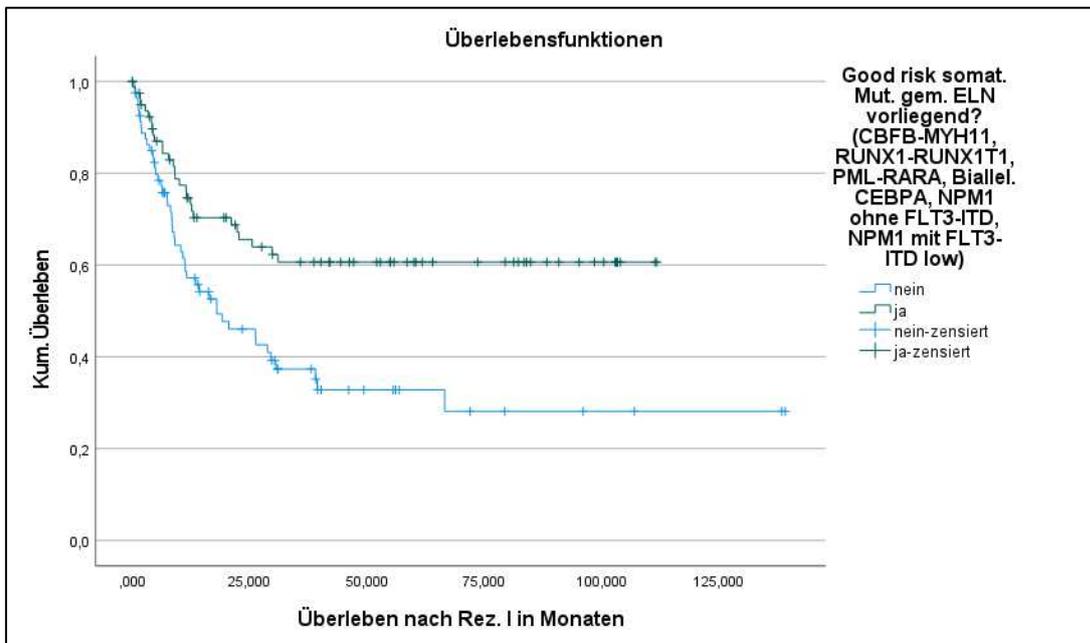
**Abb. 3.2-60: Überleben in Abhängigkeit vorliegender good-risk Mutationen und Genfusionen** (n = 424, Log Rank = 35,003, p = < 0,001)

Auch hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, bei denen good-risk Mutationen bzw. Genfusionen nachgewiesen werden konnten und Patienten ohne solche molekulargenetischen Veränderungen (Log Rank = 7,732, p = 0,005) (Abb. 3.2-61). Patienten mit good-risk Mutationen bzw. Genfusionen (n = 170) hatten ein medianes Rezidiv-freies Überleben von 43 Monaten verglichen mit 12 Monaten bei den Patienten, bei denen keine good-risk Mutationen bzw. Genfusionen bestanden (n = 137).



**Abb. 3.2-61: Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit vorliegender good-risk Mutationen und Genfusionen** (n = 307, Log Rank = 7,732, p = 0,005)

Patienten, bei denen good-risk Mutationen bzw. Genfusionen nachgewiesen werden konnten, hatten ein signifikant besseres Überleben nach Rezidiv I im Vergleich zu den Patienten, bei denen solche molekulargenetischen Veränderungen nicht nachgewiesen wurden (Log Rank = 10,059,  $p = 0,002$ ) (Abb. 3.2-62). Patienten mit good-risk Mutationen bzw. Genfusionen ( $n = 81$ ) haben das mediane Überleben nach Rezidiv I nicht erreicht. Patienten ohne good-risk Mutationen bzw. Genfusionen hatten eine mediane Überlebenszeit nach Rezidiv I von 18 Monaten ( $n = 81$ ).



**Abb. 3.2-62: Überleben nach Rezidiv I in Abhängigkeit vorliegender good-risk Mutationen und Genfusionen ( $n = 162$ , Log Rank = 10,059,  $p = 0,002$ )**

Patienten mit einer good-risk Mutation oder Genfusion, bei denen diese Veränderung isoliert vorlag ( $n = 120$ ), unterschieden sich hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens nicht von den Patienten mit einer good-risk Mutation bzw. Genfusion, bei denen diese Veränderung in Kombination mit anderen Mutationen bzw. Genfusionen auftrat ( $n = 88$ ) (Log Rank = 0,077,  $p = 0,781$ ). Beide Patientengruppen haben das mediane Überleben nicht erreicht.

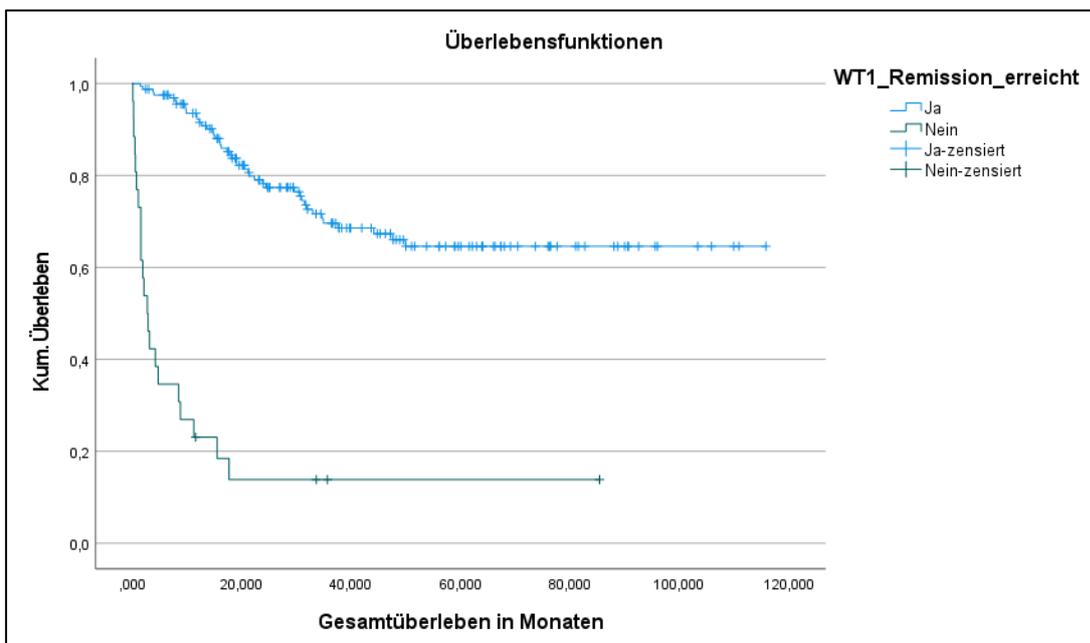
Im Folgenden werden die Patienten mit einer good-risk Mutation bzw. Genfusion genauer betrachtet, bei denen diese Veränderung nicht isoliert, sondern in Kombination mit anderen Mutationen bzw. Genfusionen auftrat. Patienten, bei denen neben good-risk auch adverse-risk Mutationen bzw. Genfusionen vorlagen ( $n = 11$ ), hatten kein signifikant kürzeres Überleben im Vergleich zu den Patienten, bei denen die good-risk Mutationen bzw. Genfusionen nicht in Kombination mit adverse-risk Veränderungen, sondern mit anderen somatischen Mutationen auftraten ( $n = 77$ ) (Log Rank = 0,392,  $p = 0,531$ ). Beide Patientengruppen haben das mediane Überleben nicht erreicht.

### 3.2.8.11 Überleben in Abhängigkeit der WT1-Expression

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, bei denen zum Erstdiagnosezeitpunkt eine WT1-Überexpression vorlag (n = 261) und Patienten ohne WT1-Überexpression bei AML-Erstdiagnose (n = 43) (Log Rank = 1,896, p = 0,169). Patienten mit einer WT1-Überexpression hatten eine mediane Überlebenszeit von 66 Monaten. Bei den Patienten, bei denen keine WT1-Überexpression nachgewiesen werden konnte, lag das mediane Überleben bei 37 Monaten.

Auch hinsichtlich des Rezidiv-freien Überlebens bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer WT1-Expression bei Erstdiagnose (n = 184) und Patienten ohne WT1-Überexpression zum Erstdiagnosezeitpunkt (n = 24) (Log Rank = 0,302, p = 0,583). Das mediane Rezidiv-freie Überleben lag bei den Patienten, bei denen eine WT1-Überexpression nachgewiesen werden konnte, bei 21 Monaten. Die Patienten ohne WT1-Überexpression hatten eine mediane Rezidiv-freie Überlebenszeit von 36 Monaten. Bei der Betrachtung des Überlebens nach Rezidiv I zeigte sich zwischen den Patienten mit und ohne WT1-Überexpression bei AML-Erstdiagnose ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 0,010, p = 0,922). Patienten mit WT1-Überexpression (n = 106) hatten nach Rezidiv I ein medianes Überleben von 29 Monaten verglichen mit 52 Monaten medianer Überlebenszeit nach Rezidiv I bei den Patienten, bei denen keine WT1-Überexpression nachgewiesen werden konnte (n = 11).

Patienten mit einer WT1-Überexpression, die im Verlauf eine molekulare Remission erreichten, überlebten signifikant länger im Vergleich zu den Patienten mit einer WT1-Überexpression, die im Verlauf keine molekulare Remission erreicht haben (Log Rank = 100,423, p = < 0,001) (Abb. 3.2-63).



**Abb. 3.2-63: Überleben bei WT1-Überexpression in Abhängigkeit vom Erreichen einer molekularen Remission (n = 187, Log Rank = 100,423, p = < 0,001)**

Patienten mit einer WT1-Überexpression, bei denen im Verlauf eine molekulare Remission nachgewiesen werden konnte (n = 161), haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten mit einer WT1-Überexpression, die im Verlauf keine molekulare Remission erreicht haben (n = 26), zeigten eine mediane Überlebenszeit von 3 Monaten.

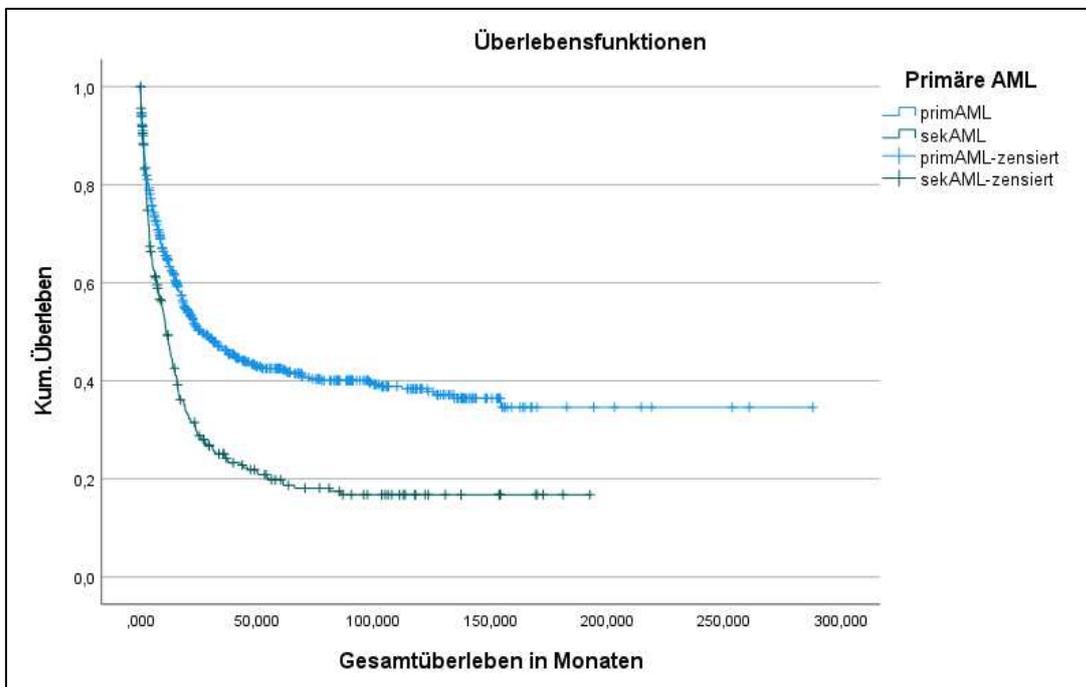
Im Folgenden werden Patienten mit einer WT1-Überexpression betrachtet, die im Verlauf eine molekulare WT1-Remission erreicht haben. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, bei denen es im weiteren Verlauf zu einem WT1-Rezidiv gekommen ist, und den Patienten, die im Verlauf kein WT1-Rezidiv erlitten haben (Log Rank = 1,499, p = 0,221). Patienten, bei denen es im Verlauf zu einem WT1-Rezidiv gekommen ist (n = 44), hatten eine mediane Überlebenszeit von 32 Monaten verglichen mit 73 Monaten bei Patienten ohne WT1-Rezidiv im Verlauf (n = 33).

Im Folgenden werden nur die Patienten betrachtet, bei denen es im Verlauf zu einem WT1-Rezidiv gekommen ist. Die Patienten, die neben dem molekularen WT1-Rezidiv gleichzeitig ein hämatologisches Rezidiv erlitten haben (n = 17), zeigten hinsichtlich des Überlebens nach Rezidiv I keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, bei denen neben dem WT1-Rezidiv kein hämatologisches Rezidiv bestand (n = 27) (Log Rank = 0,196, p = 0,658). Patienten mit WT1-Rezidiv und gleichzeitig bestehendem hämatologischem Rezidiv hatten eine mediane Überlebenszeit nach Rezidiv I von 16 Monaten verglichen mit 14 Monaten medianem Überleben bei den Patienten, bei denen neben dem WT1-Rezidiv kein hämatologisches Rezidiv vorlag.

Patienten, bei denen es im Gesamtverlauf mehr als einmal zu einem WT1-Rezidiv gekommen ist (n = 10), hatten kein signifikant schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die im Gesamtverlauf lediglich ein WT1-Rezidiv erlitten haben (Log Rank = 1,198, p = 0,276). Patienten mit mehr als einem WT1-Rezidiv hatten eine mediane Überlebenszeit von 48 Monaten verglichen mit 30 Monaten bei den Patienten, bei denen es im Verlauf nur zu einem WT1-Rezidiv gekommen ist.

### 3.2.9 Überleben in Abhängigkeit einer primären / sekundären AML

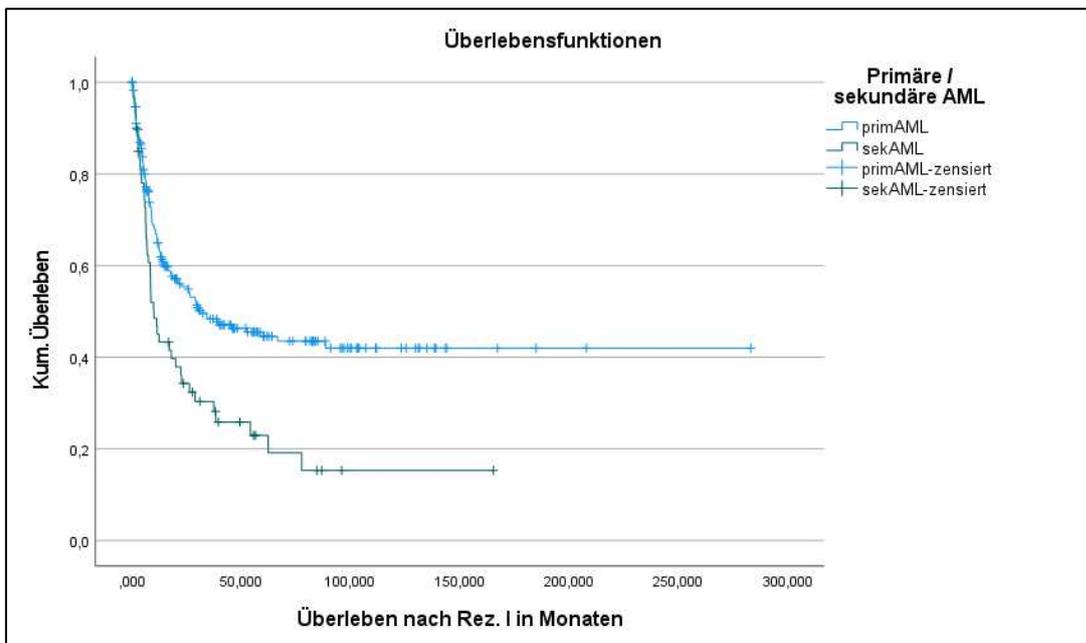
Patienten mit einer primären AML zeigten eine signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit einer sekundären AML (Log Rank = 43,516,  $p < 0,001$ ) (Abb. 3.2-64). Patienten mit einer primären AML ( $n = 703$ ) hatten eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten. Im Vergleich dazu lag das mediane Überleben von Patienten mit einer sekundären AML ( $n = 296$ ) bei 11 Monaten.



**Abb. 3.2-64: Überleben in Abhängigkeit des Vorliegens einer primären oder sekundären AML** ( $n = 999$ , Log Rank = 43,516,  $p < 0,001$ )

Wurde das Rezidiv-freie Überleben bei Patienten mit einer primären und einer sekundären AML betrachtet, zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Log Rank = 2,370,  $p = 0,124$ ). Patienten mit einer primären AML ( $n = 418$ ) hatten eine mediane Rezidiv-freie Überlebenszeit von 29 Monaten verglichen mit 19 Monaten bei den Patienten, bei denen eine sekundäre AML vorlag ( $n = 108$ ).

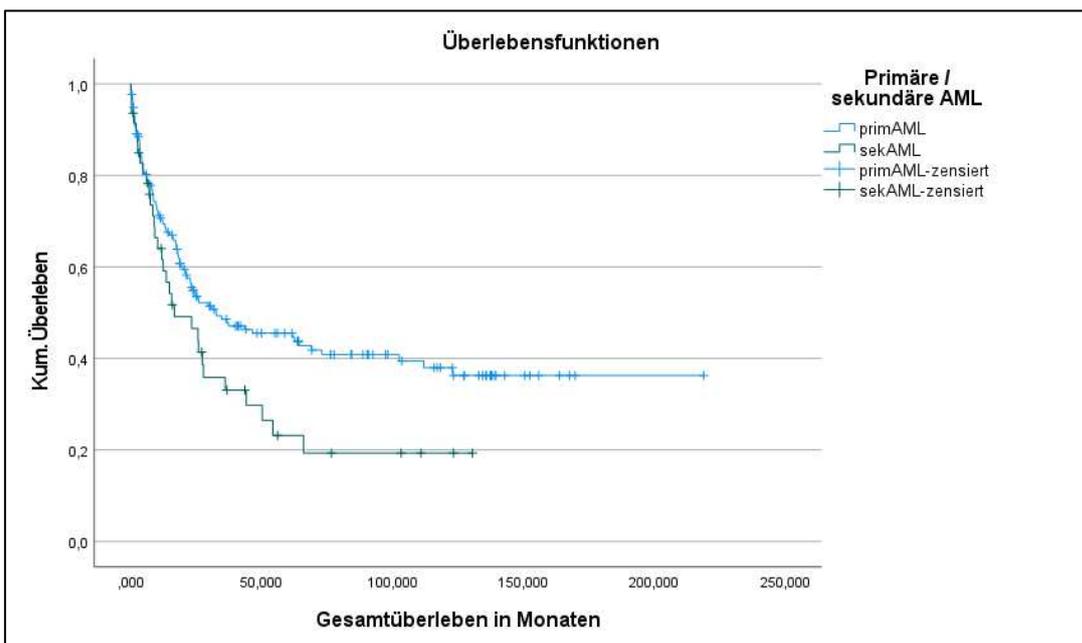
Hinsichtlich des Überlebens nach Rezidiv I bestand hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer primären und einer sekundären AML (Log Rank = 11,520,  $p < 0,001$ ) (Abb. 3.2-65). Bei Patienten mit einer primären AML ( $n = 228$ ) lag das mediane Überleben nach Rezidiv I bei 31 Monaten. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit einer sekundären AML ( $n = 60$ ) eine mediane Überlebenszeit nach Rezidiv I von 10 Monaten.



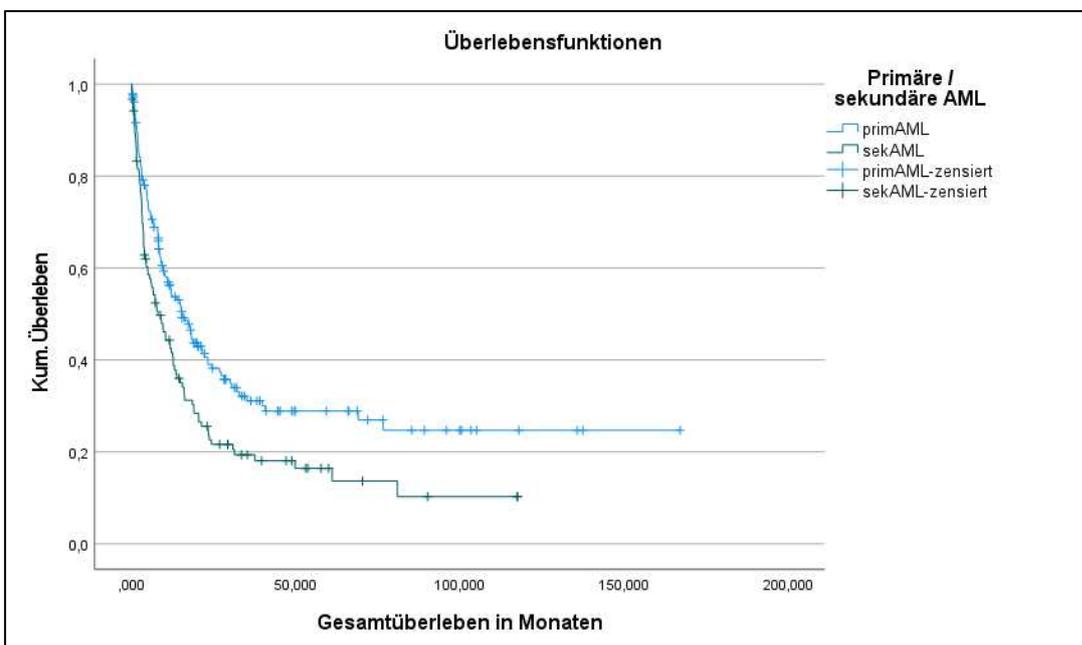
**Abb. 3.2-65: Überleben nach Rezidiv I in Abhängigkeit des Vorliegens einer primären oder sekundären AML** (n = 288, Log Rank = 11,520, p = < 0,001)

Im Folgenden werden die Überlebenszeiten von Patienten mit einer primären und einer sekundären AML in den verschiedenen ELN-Risikogruppen betrachtet. Patienten mit einer primären und einer sekundären AML, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden, unterschieden sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten nicht signifikant voneinander (Log Rank = 3,517, p = 0,061). Während Patienten mit einer primären AML in der ELN-Risikogruppe „günstig“ (n = 168) das mediane Überleben nicht erreicht haben, hatten Patienten mit einer sekundären AML in dieser ELN-Gruppe (n = 12) eine mediane Überlebenszeit von 28 Monaten. Patienten mit einer primären und einer sekundären AML, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden, unterschieden sich hingegen signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 4,224, p = 0,040) (Abb. 3.2-66). Patienten mit einer primären AML in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ (n = 175) hatten mit einer medianen Überlebenszeit von 33 Monaten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einer sekundären AML innerhalb dieser ELN-Gruppe (n = 47), deren mediane Überlebenszeit bei 17 Monaten lag. Auch in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ bestand hinsichtlich der Überlebenszeiten ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer primären und einer sekundären AML (Log Rank = 9,445, p = 0,002) (Abb. 3.2-67). Patienten mit einer primären AML, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden (n = 182), hatten eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten verglichen mit 8 Monaten bei den Patienten mit einer sekundären AML in dieser ELN-Gruppe (n = 121). In der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens zwischen Patienten mit einer primären AML und Patienten mit einer sekundären AML (Log Rank = 0,515, p = 0,473). Patienten mit einer primären AML, die in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ eingeteilt wurden (n = 178), hatten eine mediane Überlebens-

zeit von 7 Monaten verglichen mit 11 Monaten bei den Patienten mit einer sekundären AML in dieser ELN-Gruppe (n = 116).



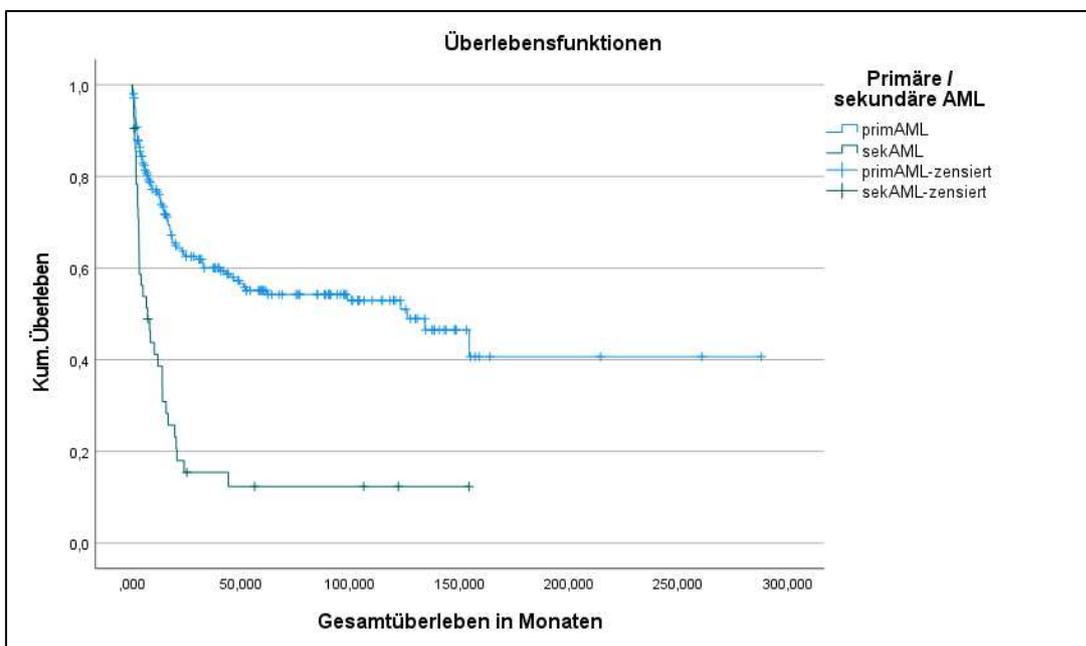
**Abb. 3.2-66: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ in Abhängigkeit des Vorliegens einer primären oder sekundären AML (n = 222, Log Rank = 4,224, p = 0,040)**



**Abb. 3.2-67: Überleben von Patienten in der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ in Abhängigkeit des Vorliegens einer primären oder sekundären AML (n = 303, Log Rank = 9,445, p = 0,002)**

Im Folgenden werden die Überlebenszeiten von Patienten mit einer primären und einer sekundären AML in Abhängigkeit von den verschiedenen Therapieintensitäten betrachtet. Patienten mit einer primären und Patienten mit einer sekundären AML, die im Gesamtverlauf eine Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben, unterschieden sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeit nicht signifikant voneinander (Log Rank = 2,965, p = 0,085).

Patienten mit einer primären AML (n = 274), die im Gesamtverlauf maximal mit einer Stammzelltransplantation behandelt wurden, haben das mediane Überleben nicht erreicht. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit einer sekundären AML und einer Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität (n = 94) im Gesamtverlauf eine mediane Überlebenszeit von 81 Monaten. Patienten mit einer primären und einer sekundären AML, die im Gesamtverlauf maximal eine Induktions- und Konsolidierungstherapie erhalten haben, unterschieden sich signifikant bezüglich ihrer Überlebenszeiten (Log Rank = 39,211, p = < 0,001) (Abb. 3.2-68). Patienten mit einer primären AML und maximaler Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf (n = 208), hatten eine mediane Überlebenszeit von 126 Monaten verglichen mit 7 Monaten bei Patienten mit einer sekundären AML (n = 42) und maximaler Behandlung mittels „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf.

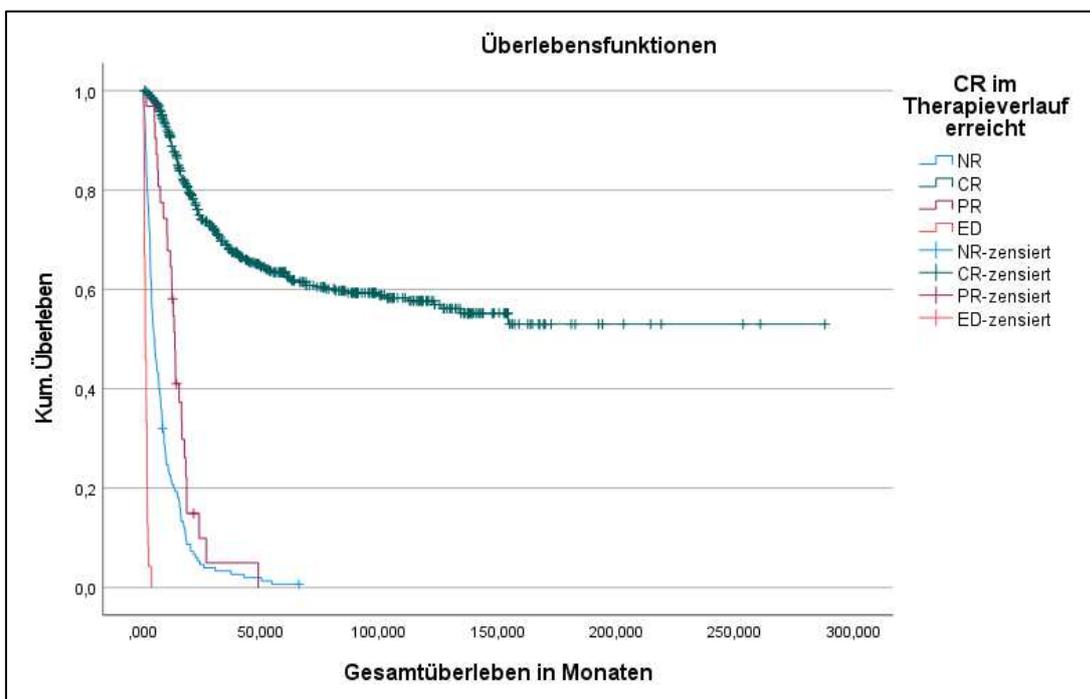


**Abb. 3.2-68: Überleben von Patienten mit maximaler Therapieintensität „Induktion und Konsolidierung“ im Gesamtverlauf in Abhängigkeit des Vorliegens einer primären oder sekundären AML (n = 250, Log Rank = 39,211, p = < 0,001)**

Patienten mit einer primären und Patienten mit einer sekundären AML, die im Gesamtverlauf maximal mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden, zeigten hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied (Log Rank = 1,036, p = 0,309). Patienten mit einer primären AML und maximaler Therapieintensität „HMA“ im Gesamtverlauf (n = 106) hatten eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten verglichen mit 9 Monaten bei Patienten mit einer sekundären AML und maximaler Behandlung mit HMA im Gesamtverlauf (n = 97).

### 3.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom erreichten Remissionsstatus

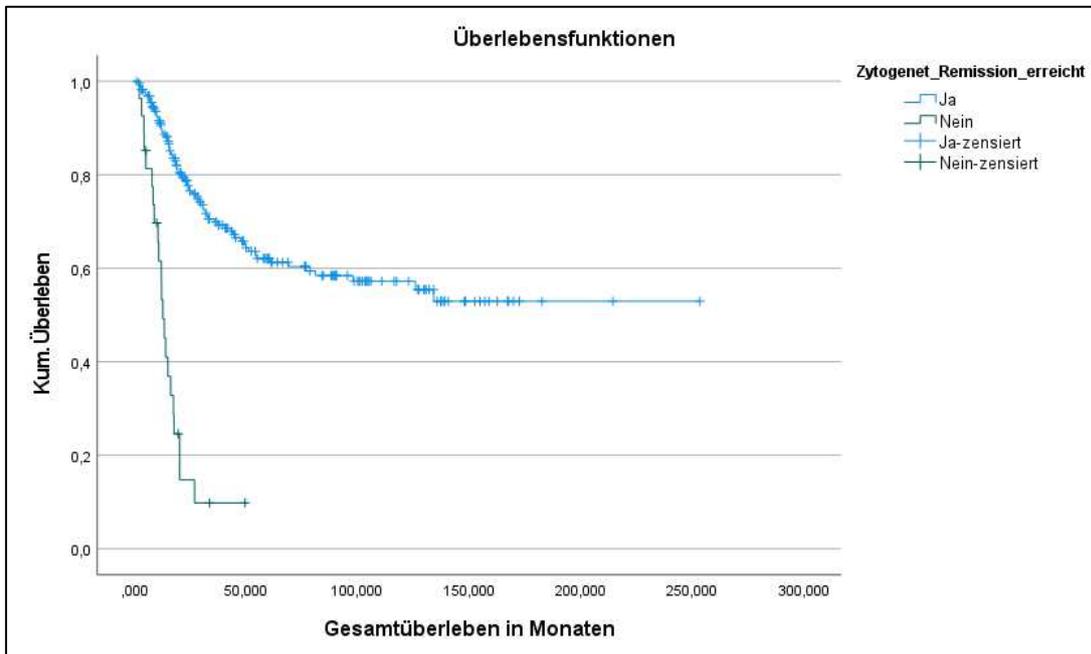
In der folgenden Abbildung wird das Überleben in Abhängigkeit von dem erreichten hämatologischen Remissionsstatus dargestellt. Es bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom erreichten Remissionsstatus (Abb. 3.2-69). Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben (n = 541), erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten, die maximal eine partielle Remission erreicht haben (n = 32), zeigten ein medianes Überleben von 14 Monaten. Kam es nicht zu einem Therapieansprechen (NR) (n = 153), lag die mediane Überlebenszeit bei 5 Monaten. Patienten, bei denen es zu einem Early Death (n = 24) kam, hatten ein medianes Überleben von einem Monat. In dieser Darstellung wurden alle Therapieintensitäten berücksichtigt. Wurden die Patienten, die maximal Best supportive care erhalten haben, in den Berechnungen nicht berücksichtigt, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens in Abhängigkeit von dem erreichten Remissionsstatus (n = 723, Log Rank = 1100,502, p = < 0,001).



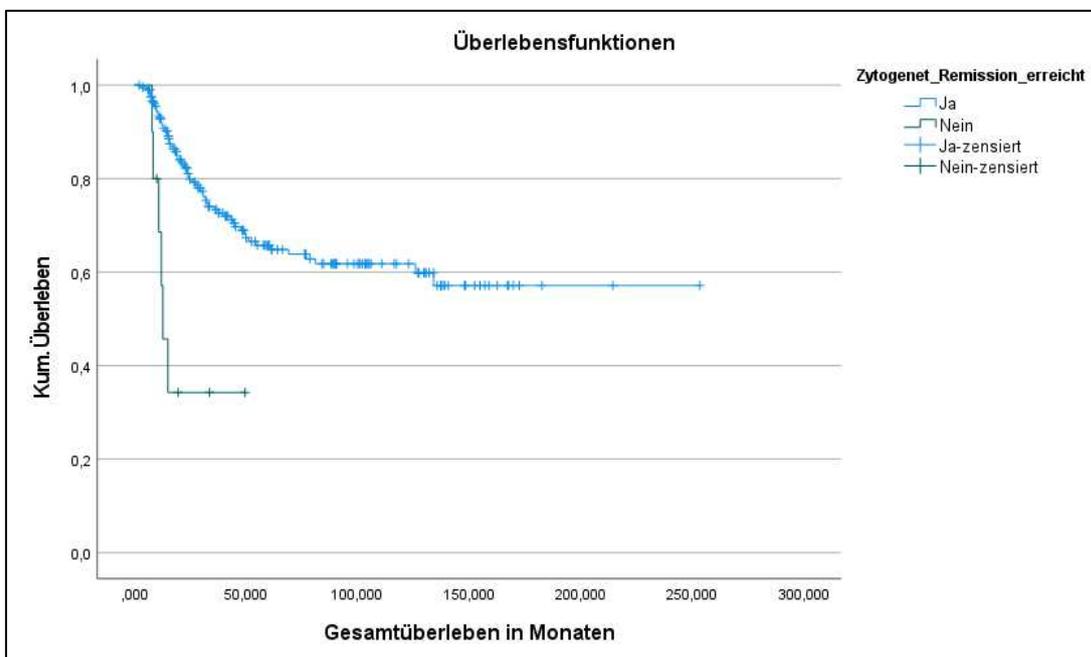
**Abb. 3.2-69: Überleben in Abhängigkeit von dem erreichten hämatologischen Remissionsstatus unter Berücksichtigung aller Therapieintensitäten (n = 750, Log Rank = 1058,548, p = < 0,001) (ED steht in dieser Abbildung für „Early Death“)**

Neben dem hämatologischen Remissionsstatus wurde bei Patienten mit einem aberranten Karyotyp bei Erstdiagnose auch der zytogenetische Remissionsstatus erfasst. In der folgenden Abbildung 3.2-70 sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von dem erreichten zytogenetischen Remissionsstatus dargestellt. Patienten, bei denen eine zytogenetische Remission festgestellt werden konnte (n = 224), haben das mediane Überleben nicht erreicht. Wurde keine zytogenetische Remission erreicht (n = 27), lag die mediane Überlebenszeit bei 13 Monaten. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeiten (p < 0,001). In dieser Berechnung wurden alle

Therapieintensitäten berücksichtigt. Auch ohne Berücksichtigung der Therapieintensität BSC zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten, die eine zytogenetische Remission erreicht haben und denen, die keine zytogenetische Remission erreicht haben ( $n = 250$ , Log Rank = 66,611,  $p = < 0,001$ ).



**Abb. 3.2-70: Überleben in Abhängigkeit von dem erreichten zytogenetischen Remissionsstatus unter Berücksichtigung aller Therapieintensitäten** ( $n = 251$ , Log Rank = 67,120,  $p = < 0,001$ )

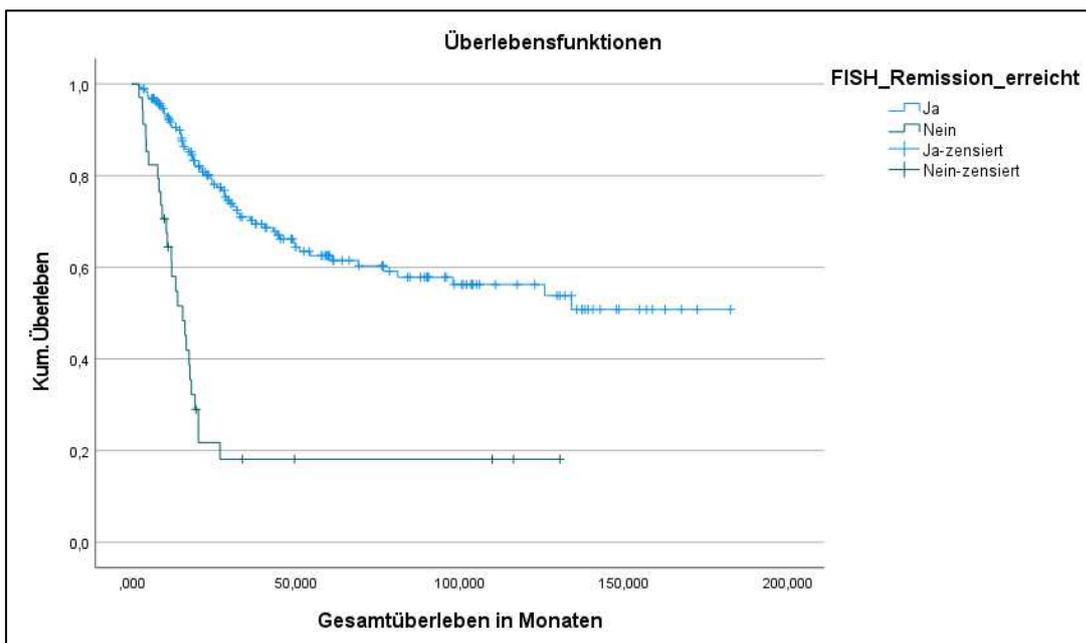


**Abb. 3.2-71: Überleben in Abhängigkeit von dem erreichten zytogenetischen Remissionsstatus unter Berücksichtigung aller Therapieintensitäten, aber nur Betrachtung der Patienten, die eine hämatologische CR erreicht haben** ( $n = 215$ , Log Rank = 13,959,  $p = < 0,001$ )

Wie in Abbildung 3.2-71 dargestellt, unterschieden sich auch die Patienten, die eine hämatologische CR erreicht haben, hinsichtlich ihrer Überlebenschancen in Abhängigkeit

vom zytogenetischen Remissionsstatus. Patienten mit hämatologischer CR und zytogenetischer Remission (n = 205) erreichten das mediane Überleben nicht. Patienten mit hämatologischer CR, die hingegen keine zytogenetische Remission erreicht haben (n = 10), hatten ein medianes Überleben von 13 Monaten (Log Rank = 13,959, p = < 0,001).

Patienten, bei denen in der FISH eine Remission festgestellt werden konnte (n = 189), haben das mediane Überleben nicht erreicht. Patienten, die in der FISH keine Remission erreicht haben (n = 34), hatten eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeit signifikant voneinander (p = < 0,001) (Abb. 3.2-72). In dieser Berechnung wurden alle Therapieintensitäten berücksichtigt. Auch ohne Berücksichtigung der Therapieintensität BSC zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Patienten, die eine Remission in der FISH erreicht haben und denen, die hier keine Remission erreicht haben (n = 222, Log Rank = 48,360, p = < 0,001). Wurden nur die Patienten in die Berechnungen eingeschlossen, die eine hämatologische CR erreicht haben, zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Patienten, die in der FISH eine Remission erreicht haben (n = 178) und den Patienten, bei denen in der FISH keine Remission festgestellt werden konnte (n = 13) (Log Rank = 3,136, p = 0,077).



**Abb. 3.2-72: Überleben in Abhängigkeit von dem erreichten Remissionsstatus in der FISH unter Berücksichtigung aller Therapieintensitäten (n = 223, Log Rank = 48,011, p = < 0,001)**

### 3.2.11 Rezidiv-freie Überlebenszeit

In der folgenden Abbildung 3.2-73 wird das Rezidiv-freie Überleben dargestellt. Die mediane Rezidiv-freie Überlebenszeit lag bei 26 Monaten ( $n = 526$ ).

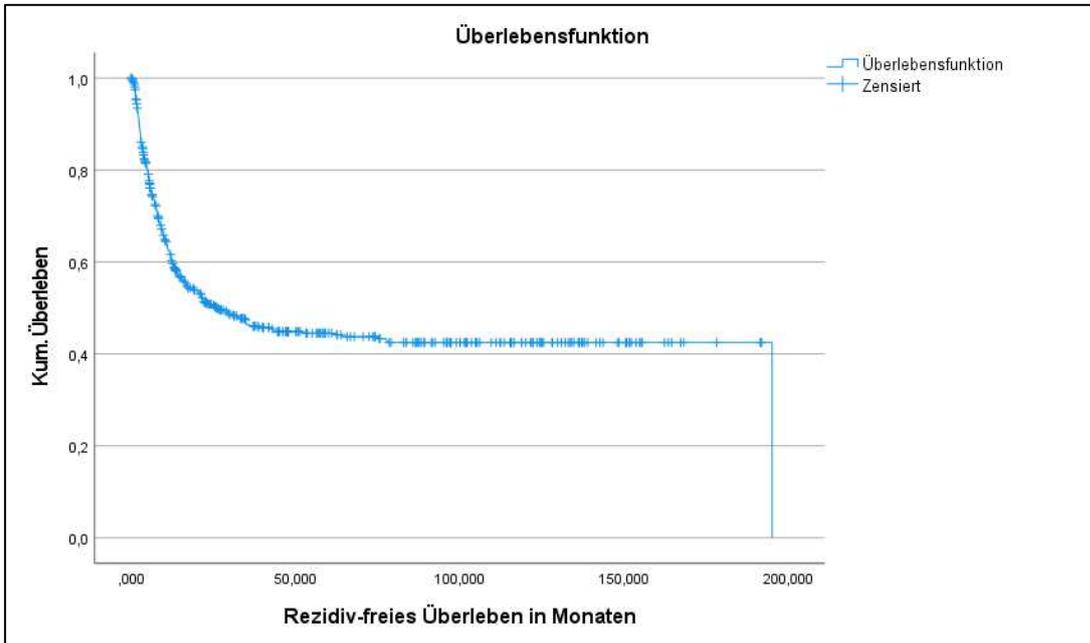


Abb. 3.2-73: Rezidiv-freie Überlebenszeit ( $n = 526$ )

### 3.2.12 Überleben in Abhängigkeit von eingetretenen Rezidiven

In der folgenden Abbildung wird die Überlebenszeit nach Rezidiv I dargestellt. Die Patienten, bei denen es im Krankheitsverlauf zu einem Rezidiv gekommen ist, zeigten nach Auftreten des ersten Rezidivs eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten ( $n = 289$ ).

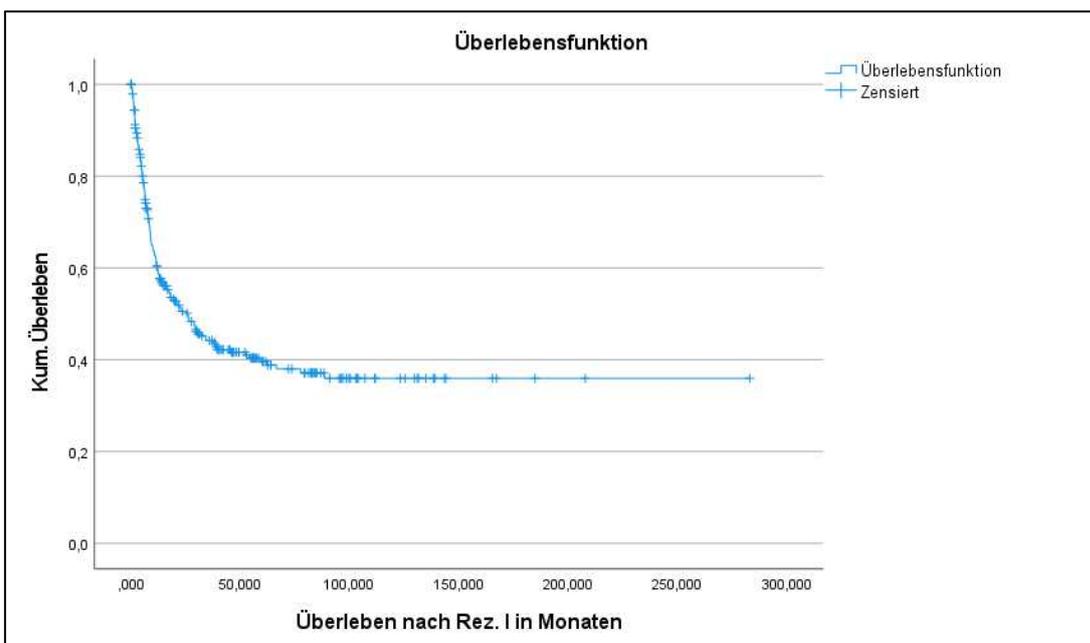
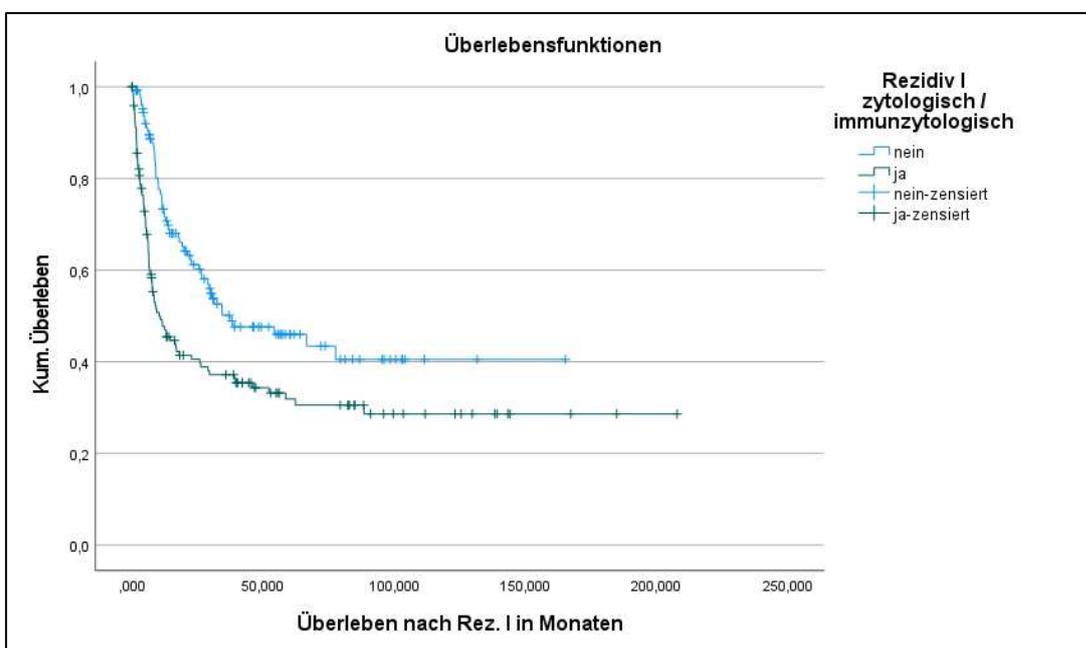


Abb. 3.2-74: Überlebenszeit nach Rezidiv I ( $n = 289$ )

### 3.2.12.1 Überleben nach Rezidiv I in Abhängigkeit der Rezidivebenen

Im Folgenden werden die Überlebenszeiten nach Eintritt des Rezidivs I in Abhängigkeit der Ebene dargestellt, auf der das Rezidiv vorlag (hämatologisch, molekulargenetisch, zytogenetisch, FISH, extramedullär).

Patienten, bei denen das Rezidiv I ein hämatologisches Rezidiv war, hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs im Vergleich zu Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf hämatologischer Ebenen vorlag (Log Rank = 12,868,  $p = < 0,001$ ) (Abb. 3.2-75). Patienten, bei denen das Rezidiv I auf hämatologischer Ebene eingetreten ist ( $n = 148$ ), hatten nach dem Rezidiv I eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten verglichen mit 37 Monaten medianem Überleben bei den Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf hämatologischer Ebene vorlag ( $n = 129$ ).



**Abb. 3.2-75: Überlebenszeit nach Rezidiv I in Abhängigkeit eines eingetretenen hämatologischen Rezidivs** ( $n = 277$ , Log Rank = 12,868,  $p = < 0,001$ )

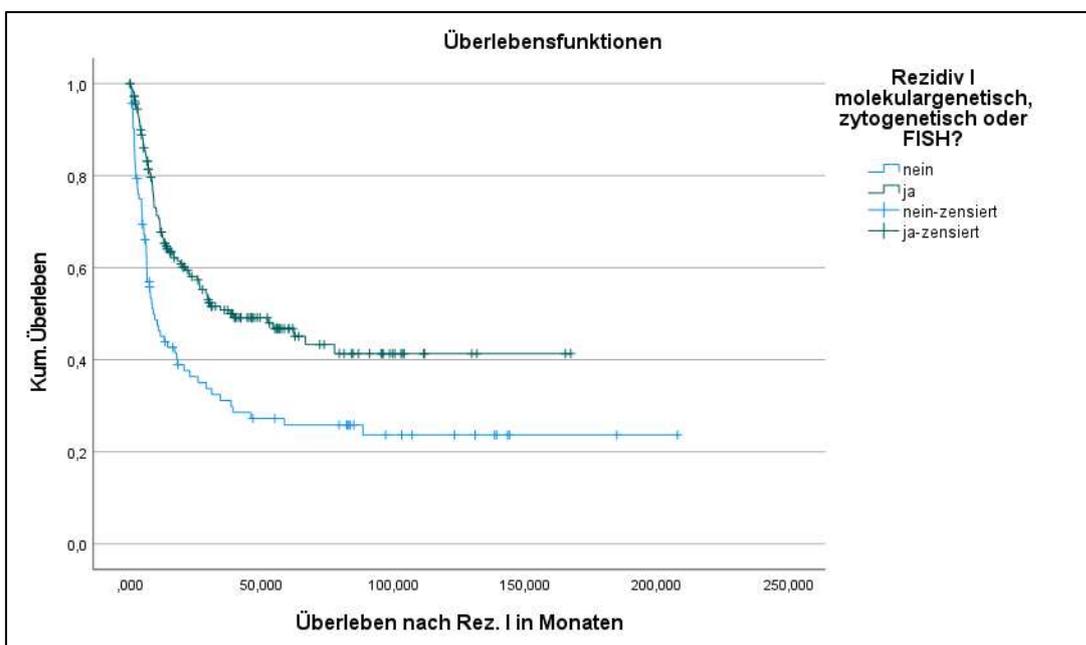
Patienten, bei denen das Rezidiv I auf molekulargenetischer Ebene vorlag, hatten im Vergleich zu Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf dieser Ebene aufgetreten ist, eine signifikant längere Überlebenszeit (Log Rank = 6,536,  $p = 0,011$ ). Patienten, bei denen das Rezidiv I auf molekulargenetischer Ebene eingetreten ist ( $n = 128$ ), hatten nach Eintritt des Rezidivs I eine mediane Überlebenszeit von 39 Monaten verglichen mit 18 Monaten medianem Überleben bei den Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf molekulargenetischer Ebene vorlag ( $n = 150$ ).

Patienten, bei denen das Rezidiv I auf zytogenetischer Ebene vorlag ( $n = 57$ , medianes Überleben nach Rezidiv I = 27 Monate) zeigten im Vergleich zu Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf zytogenetischer Ebene aufgetreten ist ( $n = 61$ , medianes Überleben nach Rezidiv I = 31 Monate), keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I (Log Rank = 0,169,  $p = 0,681$ ).

Patienten, bei denen das Rezidiv I in der FISH aufgetreten ist (n = 61, medianes Überleben nach Rezidiv I = 37 Monate) zeigten im Vergleich zu Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf dieser Ebene vorlag (n = 47, medianes Überleben nach Rezidiv I = 26 Monate) keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I (Log Rank = 0,328, p = 0,567).

Patienten, bei denen das Rezidiv I als extramedulläre Manifestation der AML aufgetreten ist (n = 15, medianes Überleben nach Rezidiv I = 18 Monate), zeigten hinsichtlich der Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf extramedullärer Ebene vorlag (n = 271, medianes Überleben nach Rezidiv I = 26 Monate) (Log Rank = 0,442, p = 0,506).

Patienten, bei denen das Rezidiv I auf mindestens einer der drei molekularen Ebenen Molekulargenetik, Zytogenetik und / oder FISH eingetreten ist, zeigten ein signifikant längeres Überleben nach Eintritt des Rezidivs I im Vergleich zu den Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf mindestens einer dieser drei molekularen Ebenen vorlag (Log Rank = 15,466, p = < 0,001) (Abb. 3.2-76). Patienten, bei denen das Rezidiv auf mindestens einer der drei genannten molekularen Ebenen eingetreten ist (n = 185), hatten eine mediane Überlebenszeit nach Rezidiv I von 39 Monaten verglichen mit 9 Monaten medianem Überleben nach Rezidiv I bei den Patienten, bei denen das Rezidiv I nicht auf einer der drei molekularen Ebenen vorlag (n = 93).

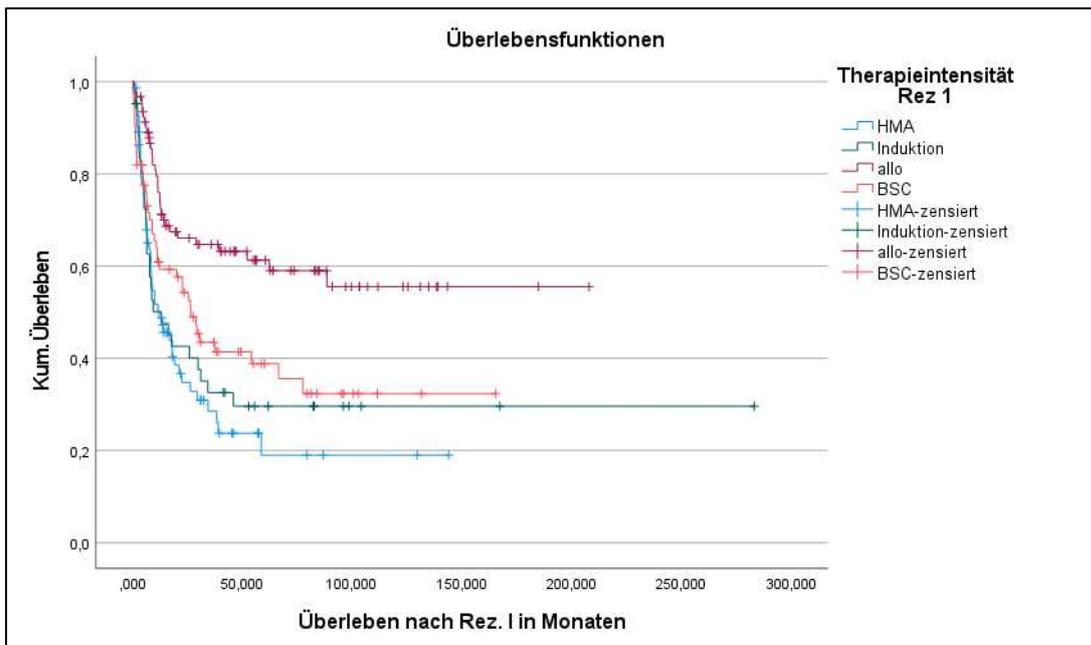


**Abb. 3.2-76: Überlebenszeit nach Rezidiv I in Abhängigkeit eines eingetretenen molekularen Rezidivs** (n = 278, Log Rank = 15,466, p = < 0,001)

### 3.2.12.2 Überleben nach Rezidiv I in Abhängigkeit der Therapieintensitäten bei der Rezidivbehandlung

Hinsichtlich der Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I bestand ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität im Rahmen der Rezidivbehandlung

(Log Rank = 23,425,  $p = < 0,001$ ) (Abb. 3.2-77). Patienten, die im Rahmen der Rezidivbehandlung maximal eine Stammzelltransplantation erhalten haben ( $n = 92$ ), haben das mediane Überleben nach Eintritt des Rezidivs I nicht erreicht. Patienten, die unter dem Rezidiv I maximal eine Induktionstherapie bekommen haben ( $n = 42$ ), zeigten eine mediane Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I von 13 Monaten verglichen mit 12 Monaten medianem Überleben nach Rezidiv I nach maximaler Behandlung mit HMA ( $n = 74$ ). Patienten, die im Rahmen des Rezidivs I maximal mittels Best supportive care behandelt wurden ( $n = 72$ ), hatten eine mediane Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I von 27 Monaten.



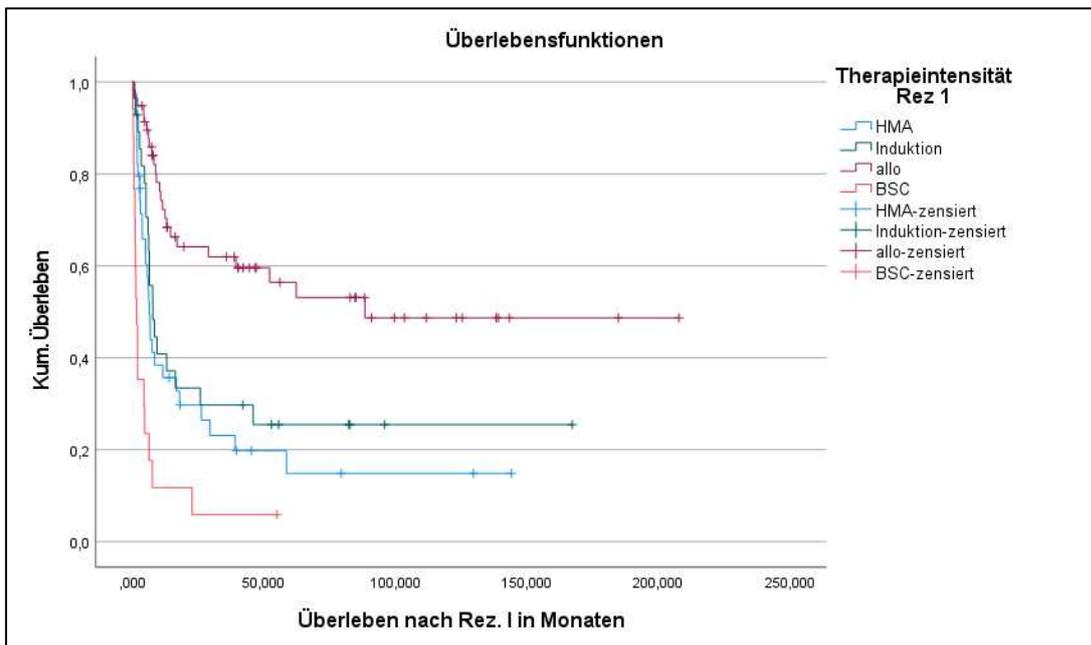
**Abb. 3.2-77: Überlebenszeit nach Rezidiv I in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität im Rahmen der Rezidivbehandlung ( $n = 280$ , Log Rank = 23,425,  $p = < 0,001$ )**

In der folgenden Tabelle 3.2-18 und den nachfolgenden Abbildungen werden für die hämatologische und die molekulargenetische Rezidivebene die Überlebenszeiten in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensitäten, die im Rahmen der Behandlung des Rezidivs I verabreicht wurden, dargestellt.

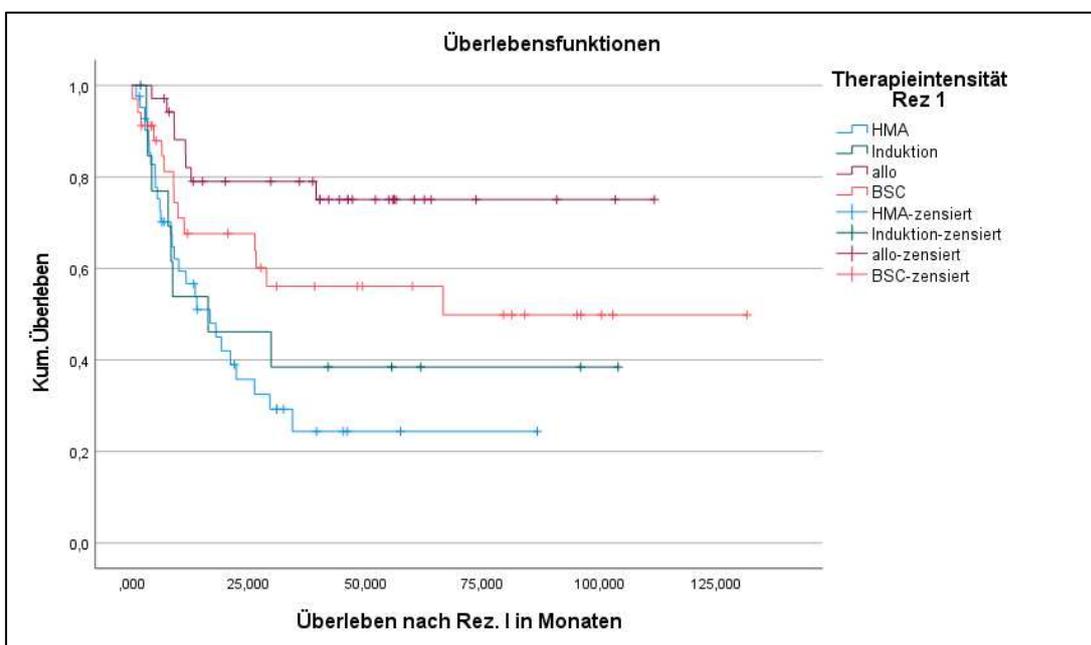
**Tabelle 3.2-18: Medianes Überleben nach Rezidiv I von Patienten auf den einzelnen Rezidivebenen bei Rezidiv I in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität, die unter dem Rezidiv verabreicht wurde**

Rezidivebene und Therapieintensitäten	Anzahl Patienten	medianes Überleben in Monaten nach Rez. I
hämatologisch ( $n = 142$ )		
- SCT	58	88
- Induktion	28	8
- HMA	39	6
- BSC	17	2
molekulargenetisch ( $n = 125$ )		
- SCT	35	nicht erreicht
- Induktion	14	16
- HMA	42	17
- BSC	34	67

Patienten, bei denen das Rezidiv I auf hämatologischer Ebene vorlag, zeigten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten nach Eintritt des Rezidivs in Abhängigkeit von der Therapieintensität, mit der das Rezidiv I behandelt wurde (Log Rank = 48,902,  $p = < 0,001$ ) (Abb. 3.2-78).



**Abb. 3.2-78: Überlebenszeit nach Rezidiv I bei Patienten mit Rezidiv I auf hämatologischer Ebene in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität im Rahmen der Rezidivbehandlung (n = 142, Log Rank = 48,902,  $p = < 0,001$ )**



**Abb. 3.2-79: Überlebenszeit nach Rezidiv I bei Patienten mit Rezidiv I auf molekulargenetischer Ebene in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität im Rahmen der Rezidivbehandlung (n = 125, Log Rank = 17,327,  $p = < 0,001$ )**

Patienten, bei denen das Rezidiv I auf molekulargenetischer Ebene vorlag, hatten einen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Überlebenszeiten nach Eintritt des Rezidivs in

Abhängigkeit von der Therapieintensität, mit der das Rezidiv I behandelt wurde (Log Rank = 17,327,  $p = < 0,001$ ) (Abb. 3.2-79).

Im Folgenden wird das Überleben von Patienten nach Eintritt des Rezidivs I betrachtet, die bereits vor dem Rezidiv I im Rahmen der initialen AML-Therapie eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben.

Patienten, die vor Eintritt des Rezidivs I bereits eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, zeigten hinsichtlich ihrer Überlebenszeit nach Rezidiv I keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, die vor dem Rezidiv I noch nicht mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurden (Log Rank = 3,406,  $p = 0,065$ ). Patienten, die vor dem Rezidiv I bereits eine allogene SCT erhalten hatten ( $n = 112$ ), zeigten eine mediane Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I von 20 Monaten verglichen mit 31 Monaten medianem Überleben nach Rezidiv I bei den Patienten, die im Vorfeld noch keine allogene SCT erhalten hatten ( $n = 175$ ).

Hinsichtlich der Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I zeigten die Patienten, die im Vorfeld bereits mit einer allogenen SCT behandelt wurden ( $n = 111$ ), in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität bei der Rezidivbehandlung keinen signifikanten Unterschied (Log Rank = 3,094,  $p = 0,377$ ). Patienten, die bei der Rezidivbehandlung eine erneute allogene SCT erhalten haben ( $n = 10$ ), zeigten eine mediane Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I von 22 Monaten verglichen mit 8 Monaten medianem Überleben nach Rezidiv I bei maximaler Rezidivtherapie mit einer Induktionstherapie ( $n = 4$ ), 14 Monaten medianer Überlebenszeit nach Rezidiv I bei maximaler Behandlung unter Rezidiv I mit hypomethylierenden Substanzen ( $n = 61$ ) und 30 Monaten medianem Überleben nach Rezidiv I bei den Patienten, die bei der Rezidivbehandlung maximal Best supportive care erhalten haben ( $n = 36$ ). Hinsichtlich der Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I zeigten die Patienten, die im Vorfeld bereits eine Stammzelltransplantation erhalten hatten und nach Eintritt des Rezidiv erneut transplantiert wurden ( $n = 10$ ), keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, die bereits im Vorfeld eine SCT erhalten haben und nach Eintritt des Rezidivs keine Stammzelltransplantation erhalten haben, sondern eine Induktionstherapie, HMA oder BSC erhalten haben ( $n = 101$ ) (Log Rank = 0,066,  $p = 0,797$ ).

Patienten, bei denen das Rezidiv I auf molekulargenetischer Ebene vorlag und die gleichzeitig ein Rezidiv auf hämatologischer Ebene hatten ( $n = 43$ , medianes Überleben nach Rezidiv I = 30 Monate) zeigten hinsichtlich ihrer Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I keinen signifikanten Unterschied gegenüber Patienten, bei denen das Rezidiv I auf molekulargenetischer Ebene vorlag und bei denen nicht gleichzeitig ein Rezidiv auf hämatologischer Ebene eingetreten ist ( $n = 83$ , medianes Überleben nach Rezidiv I = 67 Monate) (Log Rank = 0,996,  $p = 0,318$ ).

### 3.2.12.4 Überleben nach Rezidiv I bei molekularem Rezidiv I

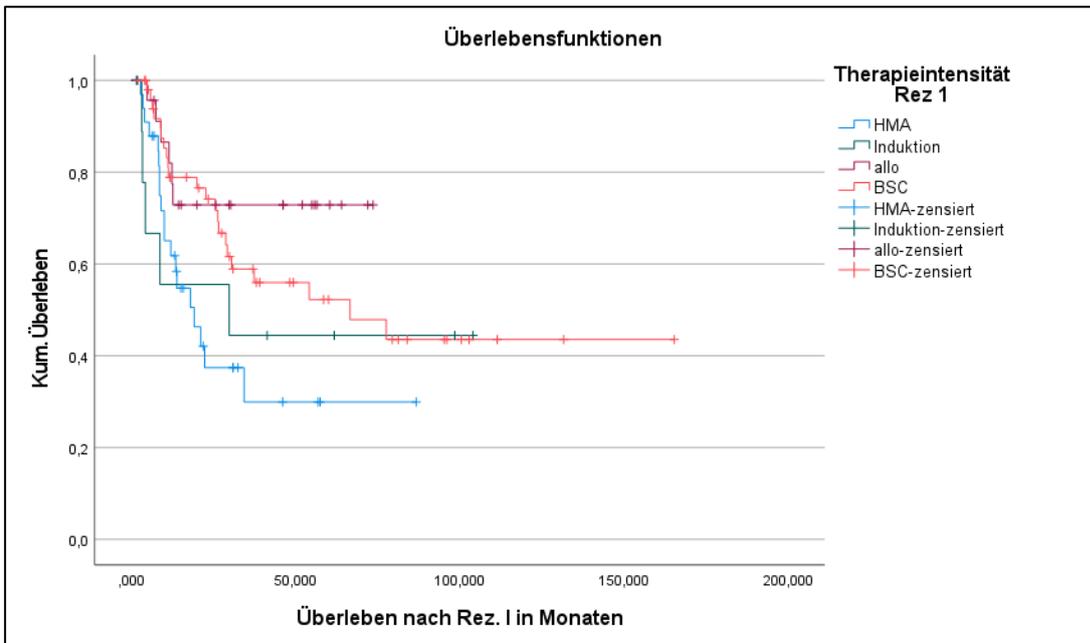
Hinsichtlich der Überlebenszeit nach Eintritt von Rezidiv I bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, bei denen das molekulare Rezidiv I ein isoliertes molekulares Rezidiv war (molekulargenetisch und / oder zytogenetisch und / oder FISH) und den Patienten, bei denen das molekulare Rezidiv I nicht als isoliertes molekulares Rezidiv aufgetreten ist (Log Rank = 2,908,  $p = 0,088$ ). Patienten mit einem isolierten molekularen Rezidiv ( $n = 121$ ) hatten eine mediane Überlebenszeit nach Rezidiv I von 54 Monaten verglichen mit 26 Monaten medianem Überleben nach Eintritt von Rezidiv I bei den Patienten, bei denen das molekulare Rezidiv nicht isoliert vorlag ( $n = 64$ ).

In der folgenden Tabelle 3.2-19 und den nachfolgenden Abbildungen werden die Überlebenszeiten von Patienten mit isoliert molekularem Rezidiv I und mit nicht isoliert molekularem Rezidiv I dargestellt.

**Tabelle 3.2-19: Medianes Überleben von Patienten mit isoliertem und nicht isoliertem Rezidiv I in Abhängigkeit der maximalen Therapieintensität, die unter dem Rezidiv verabreicht wurde**

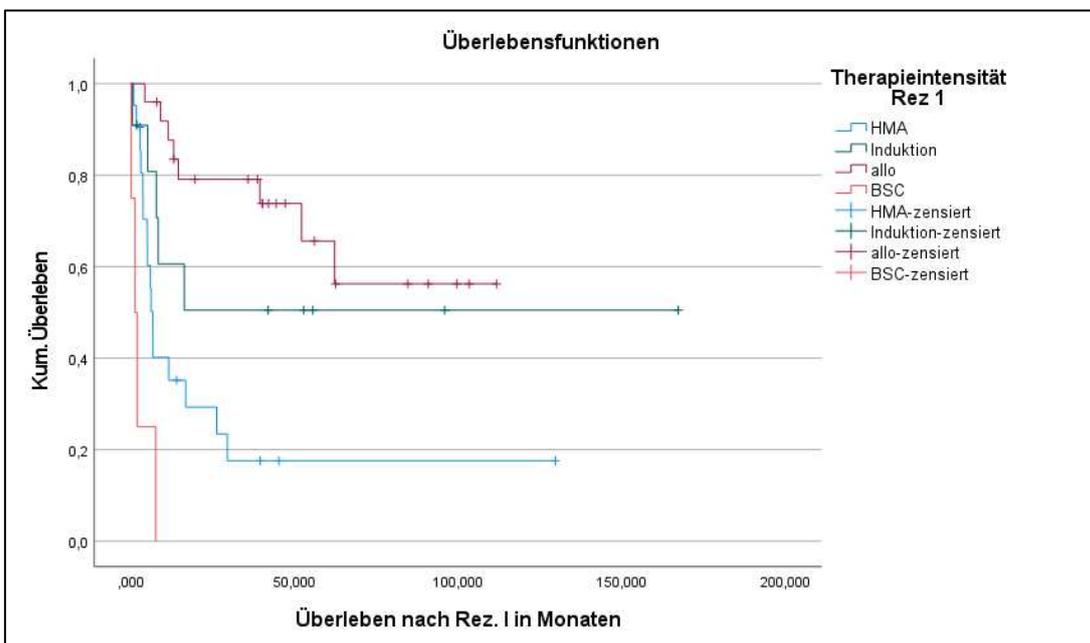
Rezidivebene und Therapieintensitäten	Anzahl Patienten	medianes Überleben in Monaten
isoliert molekulares Rezidiv I ( $n = 119$ )		
- SCT	23	nicht erreicht
- Induktion	10	30
- HMA	34	19
- BSC	52	67
nicht isoliert molekulares Rezidiv I ( $n = 61$ )		
- SCT	25	nicht erreicht
- Induktion	11	nicht erreicht
- HMA	21	7
- BSC	4	1

Bei den Patienten, bei denen das Rezidiv I ein isoliertes molekulares Rezidiv war, bestand hinsichtlich der Überlebenszeit nach Eintritt des Rezidivs I ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der Therapieintensität unter Rezidiv I (Log Rank = 8,119,  $p = 0,044$ ) (Abb. 3.2-81)



**Abb. 3.2-81: Überlebenszeit nach Rezidiv I bei Patienten mit einem isoliert molekularen Rezidiv I in Abhängigkeit der Therapieintensitäten unter Rezidiv I (n = 119, Log Rank = 8,119, p = 0,044)**

Patienten, bei denen das Rezidiv I ein nicht isoliertes molekulares Rezidiv war, bestand bezüglich des Überlebens nach Eintritt des Rezidivs I ebenfalls ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der Therapieintensitäten unter Rezidiv I (Log Rank = 35,742, p = < 0,001).



**Abb. 3.2-82: Überlebenszeit nach Rezidiv I bei Patienten mit einem nicht isoliert molekularen Rezidiv I in Abhängigkeit der Therapieintensitäten unter Rezidiv I (n = 61, Log Rank = 35,742, p = < 0,001)**

### 3.2.12.5 Überleben nach dem ersten hämatologischen Rezidiv

Patienten, die im Gesamtverlauf mindestens ein hämatologisches Rezidiv erlitten haben (n = 211), hatten nach dem ersten hämatologischen Rezidiv eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten (Abb. 3.2-83).

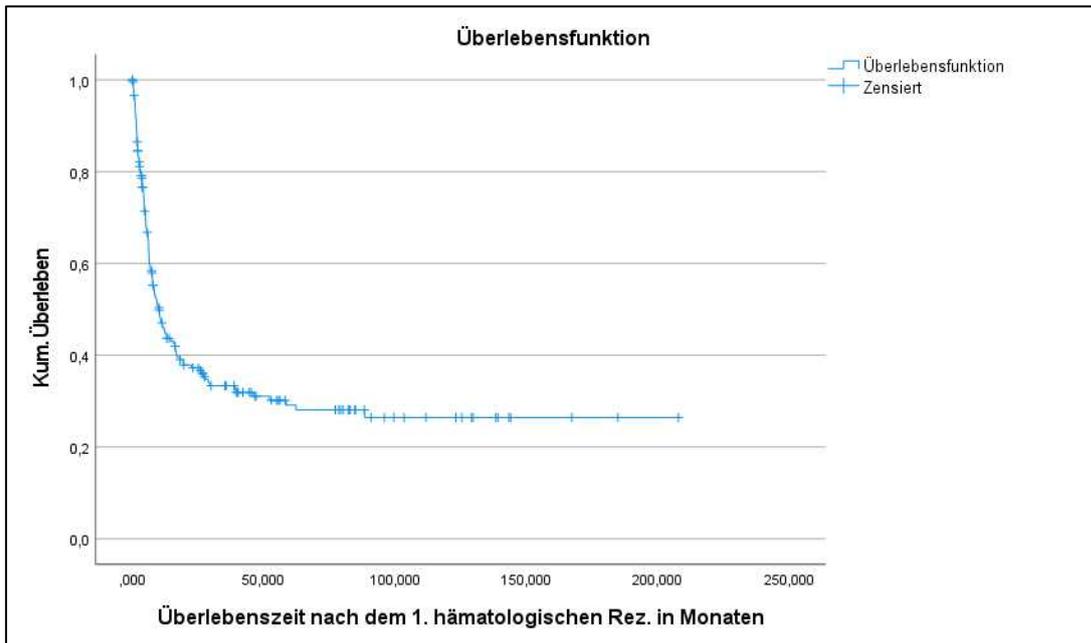


Abb. 3.2-83: Überlebenszeit nach dem ersten hämatologischen Rezidiv (n = 211)

### 3.2.12.6 Überleben nach dem ersten molekulargenetischen Rezidiv

Patienten, die im Gesamtverlauf mindestens ein molekulargenetisches Rezidiv erlitten haben (n = 157), hatten nach dem ersten molekulargenetischen Rezidiv eine mediane Überlebenszeit von 28 Monaten (Abb. 3.2-84).

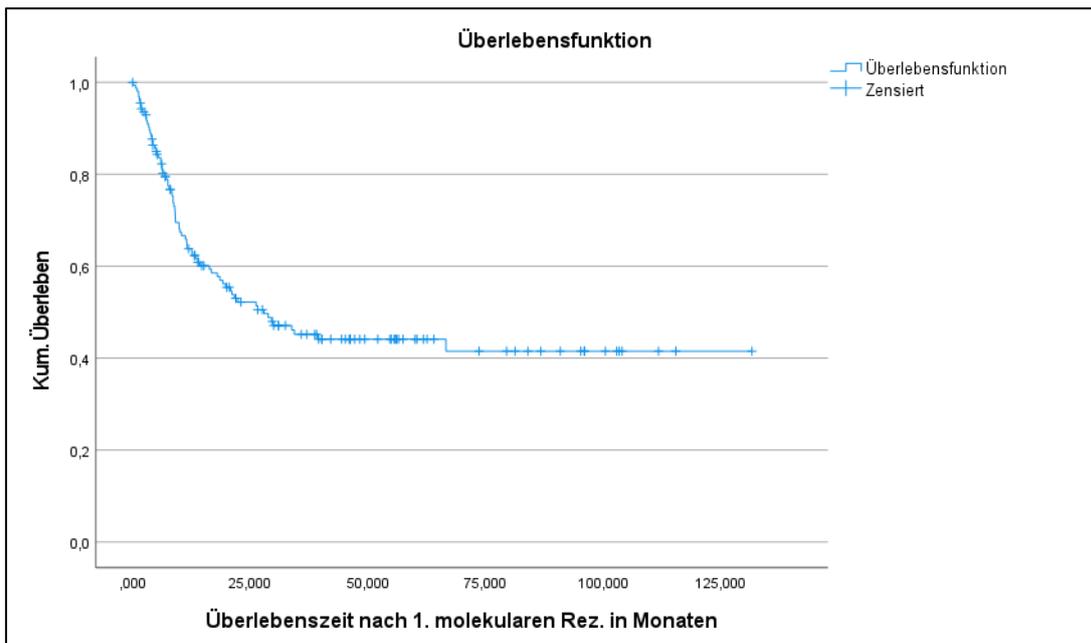
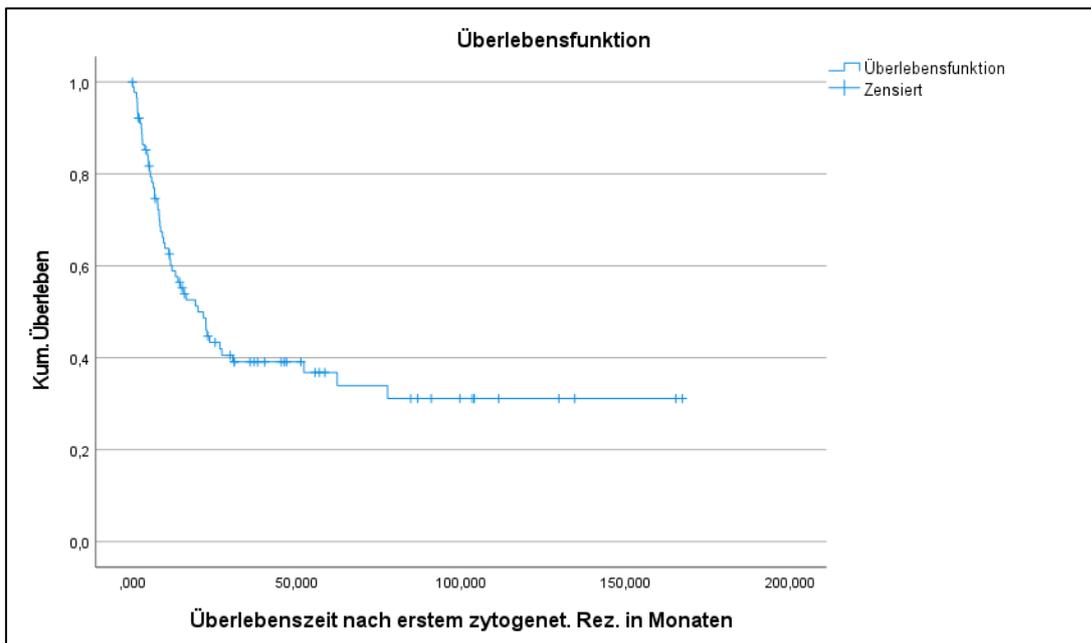


Abb. 3.2-84: Überlebenszeit nach dem ersten molekulargenetischen Rezidiv (n = 157)

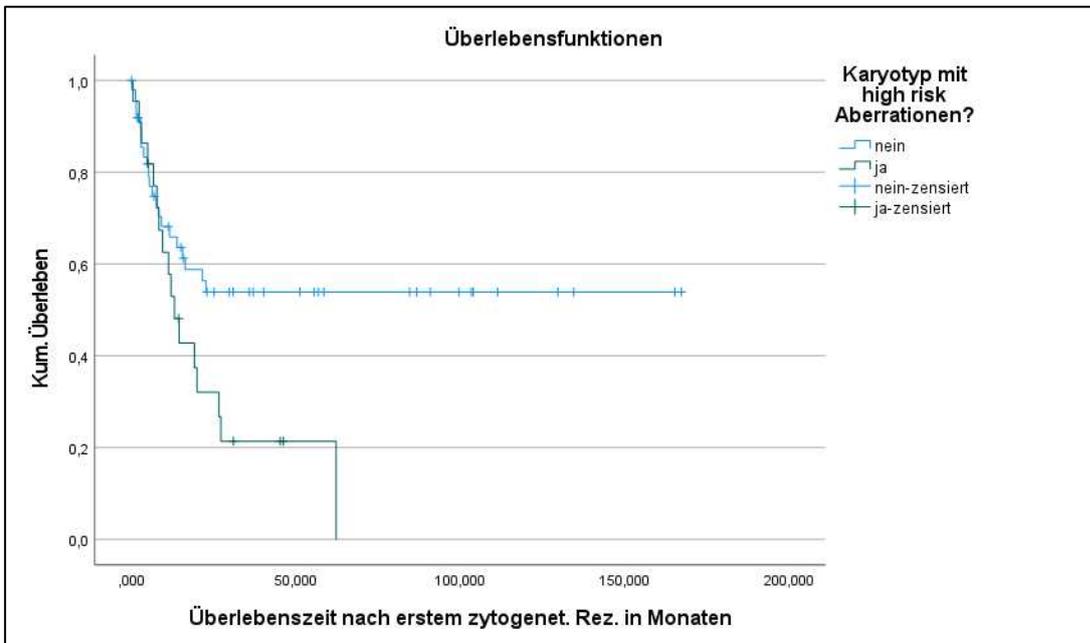
### 3.2.12.7 Überleben nach dem ersten zytogenetischen Rezidiv

Patienten, die im Gesamtverlauf mindestens ein zytogenetisches Rezidiv erlitten haben (n = 90), hatten nach dem ersten zytogenetischen Rezidiv eine mediane Überlebenszeit von 20 Monaten (Abb. 3.2-85).



**Abb. 3.2-85: Überlebenszeit nach dem ersten zytogenetischen Rezidiv (n = 90)**

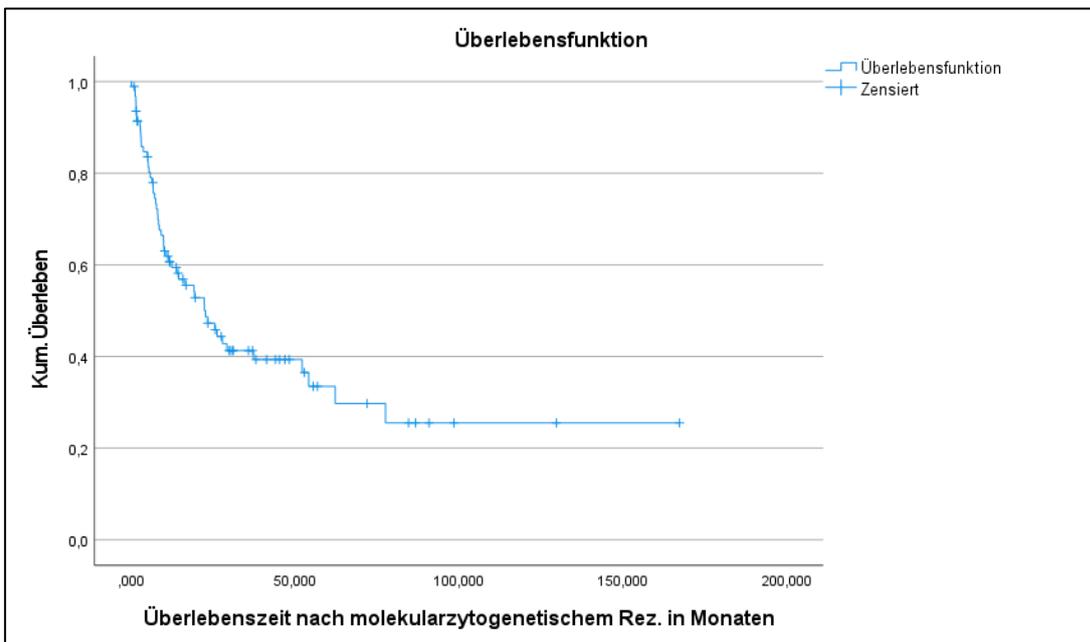
Patienten mit zytogenetischen high risk Aberrationen, bei denen im Gesamtverlauf mindestens ein zytogenetisches Rezidiv aufgetreten ist, hatten ein signifikant kürzeres Überleben nach dem ersten zytogenetischen Rezidiv im Vergleich zu Patienten mit mindestens einem zytogenetischen Rezidiv im Verlauf, bei denen keine zytogenetischen high risk Aberrationen vorlagen (Log Rank = 4,943,  $p = 0,026$ ) (Abb. 3.2-86). Patienten mit zytogenetischen high risk Aberrationen und mindestens einem zytogenetischen Rezidiv (n = 22) hatten nach dem ersten zytogenetischen Rezidiv eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten. Patienten ohne zytogenetische high risk Aberrationen (n = 50) haben hingegen die mediane Überlebenszeit nach dem ersten zytogenetischen Rezidiv nicht erreicht.



**Abb. 3.2-86: Überleben nach dem ersten zygotenetischen Rezidiv in Abhängigkeit von vorliegenden zygotenetischen high risk Aberrationen (n = 72, Log Rank = 4,943, p = 0,026)**

### 3.2.12.8 Überleben nach erstem Rezidiv in der FISH

Patienten, bei denen es im Gesamtverlauf mindestens zu einem Rezidiv in der FISH gekommen ist (n = 94), hatten nach dem ersten Rezidiv in der FISH eine mediane Überlebenszeit von 22 Monaten (Abb. 3.2-87).



**Abb. 3.2-87: Überlebenszeit nach dem ersten Rezidiv in der FISH (n = 94)**

### 3.2.12.9 Überleben nach Rezidiv II

Patienten, bei denen nach Rezidiv I ein weiteres Rezidiv aufgetreten ist, hatten nach dem Rezidiv II eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten (n = 132) (Abb. 3.2-88).

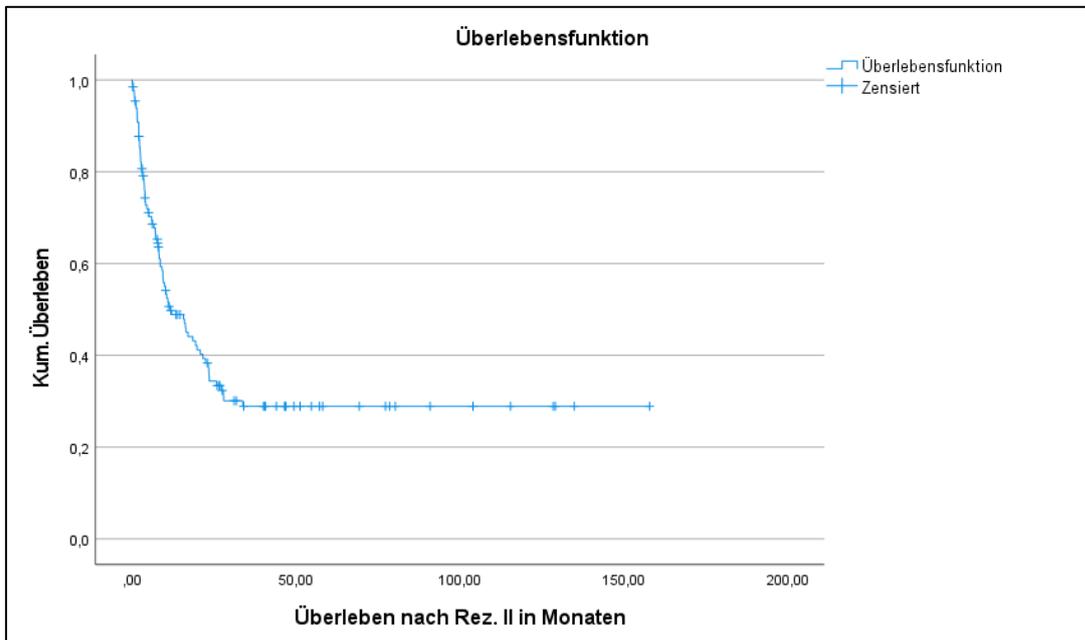


Abb. 3.2-88: Überlebenszeit nach Rezidiv II (n = 132)

Patienten, bei denen im Verlauf ein zweites Rezidiv aufgetreten ist, zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Überlebenszeiten nach Eintritt des zweiten Rezidivs in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität, die unter der Rezidivbehandlung verabreicht wurde (Log Rank = 6,238,  $p = 0,101$ ). Patienten, die unter Rezidiv II mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurden (n = 29), hatten nach Eintritt von Rezidiv II eine mediane Überlebenszeit von 23 Monaten verglichen mit 6 Monaten medianem Überleben nach Rezidiv II bei den Patienten, die maximal mittels Induktionschemotherapie behandelt wurden (n = 16), 10 Monaten medianer Überlebenszeit nach maximaler Behandlung mit HMA unter Rezidiv II (n = 51) und 9 Monaten medianem Überleben nach Eintritt von Rezidiv II bei den Patienten, die unter Rezidiv II maximal BSC erhalten haben (n = 35).

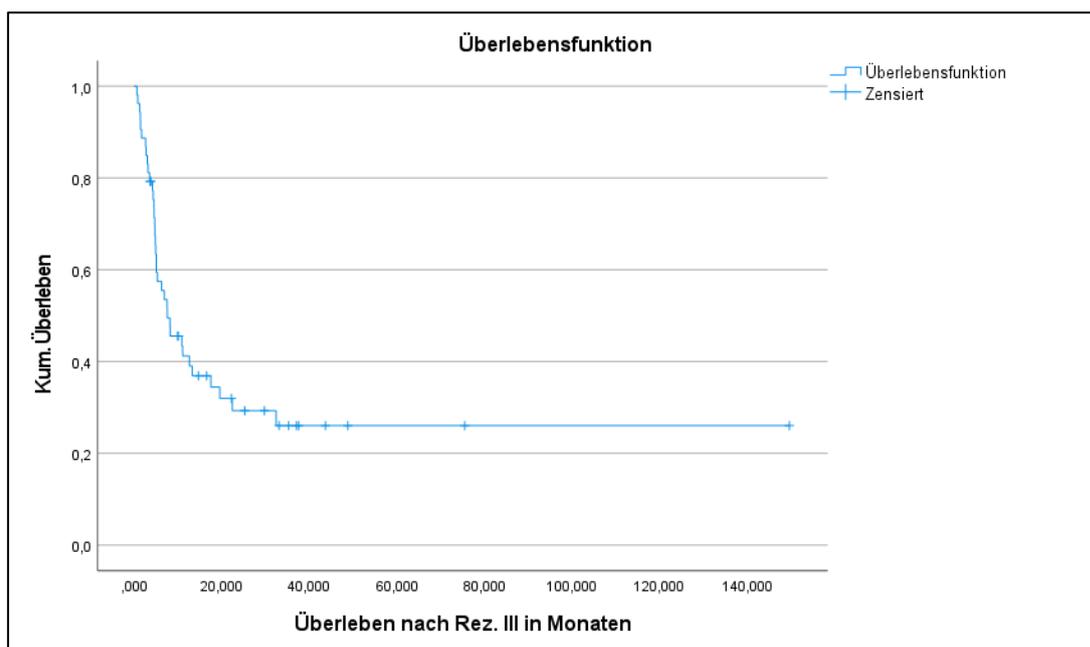
In der folgenden Tabelle 3.2-20 werden die Überlebenszeiten nach Eintritt von Rezidiv II in Abhängigkeit weiterer Parameter dargestellt.

**Tabelle 3.2-20: Medianes Überleben nach Eintritt von Rezidiv II in Abhängigkeit weiterer Parameter**

Parameter	Anzahl Pat. (%)	medianes Überleben nach Rezidiv II in Monaten	Log Rank	p-Wert
Allogene SCT bereits vor Rezidiv II erhalten (n = 132)				
- ja	91 (68,9)	11	0,456	0,499
- nein	41 (31,1)	16		
Rezidiv II auf hämatologischer Ebene (n = 130)				
- ja	68 (52,3)	8	9,310	0,002
- nein	62 (47,7)	23		
Rezidiv II auf molekulargenetischer Ebene (n = 129)				
- ja	60 (46,5)	20	1,830	0,176
- nein	69 (53,5)	10		
Rezidiv II auf zytogenetischer Ebene (n = 65)				
- ja	31 (47,7)	16	0,552	0,457
- nein	34 (52,3)	28		
Rezidiv II auf Ebene der FISH (n = 60)				
- ja	35 (58,3)	16	0,874	0,350
- nein	25 (41,7)	26		
Rezidiv II auf extramedullärer Ebene (n = 131)				
- ja	13 (9,9)	7	0,612	0,434
- nein	118 (90,1)	12		
Therapieintensitäten bei Behandlung des hämatologischen Rezidivs II bei Patienten, die im Vorfeld ein isoliert molekulares Rezidiv I hatten (n = 41)				
- BSC	5 (12,2)	10	7,853	0,049
- HMA	14 (34,1)	6		
- Induktion	7 (17,1)	6		
- SCT	15 (36,6)	27		

### 3.2.12.10 Überleben nach weiteren eingetretenen Rezidiven

Patienten, bei denen nach Rezidiv II ein weiteres Rezidiv aufgetreten ist, hatten nach dem Rezidiv III eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten (n = 53) (Abb. 3.2-89).



**Abb. 3.2-89: Überlebenszeit nach Rezidiv III (n = 53)**

Patienten, bei denen nach Rezidiv III ein weiteres Rezidiv aufgetreten ist, hatten nach dem Rezidiv IV eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten (n = 22) (Abb. 3.2-90).

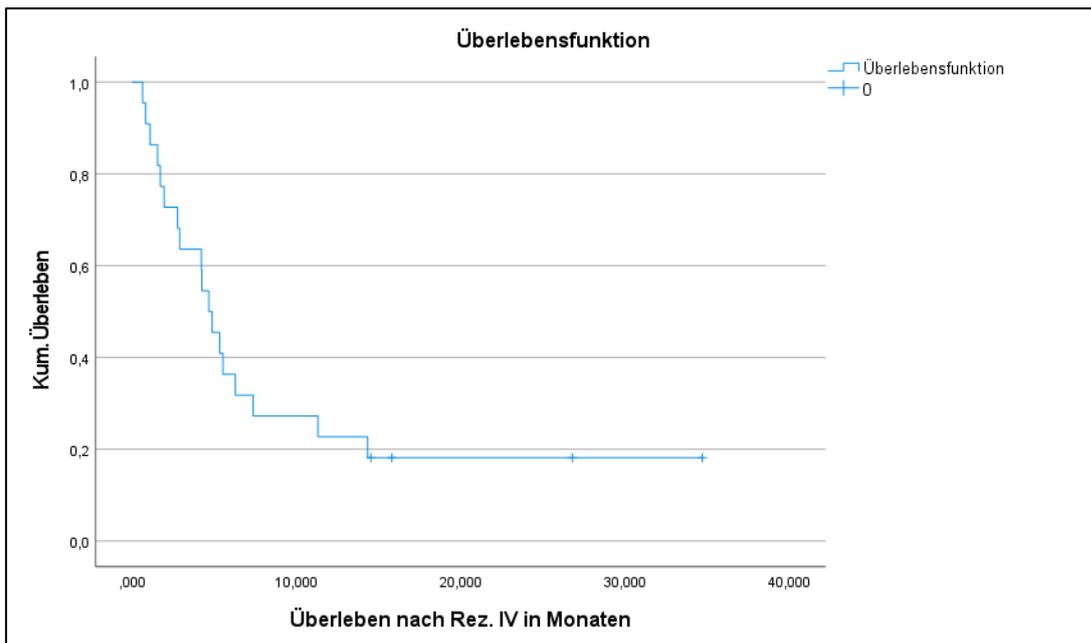


Abb. 3.2-90: Überlebenszeit nach Rezidiv IV (n = 22)

### 3.3 Multivariate Analyse

In der abschließenden multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss unabhängiger prognostisch relevanter Variablen auf die Überlebenszeit analysiert. Relevante Variablen, die hierbei berücksichtigt wurden, wurden in der univariaten Analyse in Kapitel 3.2 herausgestellt und zeigten in den Betrachtungen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Folgende biologische Parameter wurden in die multivariate Analyse einbezogen: ELN-Risikogruppen (ohne Berücksichtigung der ELN-Gruppe „unbekannt“), WHO-Klassifikation (Grobeinteilung), Hb bei Erstdiagnose ( $< / \geq 10$  g/dl), Leukozytenzahl bei Erstdiagnose ( $< / \geq 12 \times 1000 / \mu\text{l}$ ), Thrombozytenzahl ( $< / \geq 100 \times 1000 / \mu\text{l}$ ) sowie der LDH-Wert bei AML-Erstdiagnose ( $< / \geq 240$  U/l). Zusätzlich wurden in der Analyse folgende nicht-biologische Parameter berücksichtigt: Alter bei AML-Erstdiagnose ( $< / \geq 65$  Jahre) und Therapieintensität im Gesamtverlauf. Insgesamt wurden 567 Patienten in dem Modell berücksichtigt. Bei allen anderen Patienten des Gesamtkollektivs fehlten Daten zu mindestens einer der einbezogenen Variablen und / oder die Patienten wurden in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ eingeteilt und daher nicht berücksichtigt. Die allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet wurde in dem Modell am stärksten gewichtet und hat somit den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten (Tabelle 3.3-1). Das Alter bei Erstdiagnose, der Hb-Wert bei Erstdiagnose und die WHO-Klassifikation wurden hingegen nicht in das Modell aufgenommen.

**Tabelle 3.3-1: Multivariate Analyse unter Berücksichtigung prognostisch relevanter biologischer, Therapieintensität im Gesamtverlauf und Alter bei Erstdiagnose (< / ≥ 65 Jahre)**

Parameter	Wald $\chi^2$	p-Wert
Therapieintensität gesamt SCT	273,493	< 0,0005
Therapieintensität gesamt Ind. und Kons.	244,342	< 0,0005
Therapieintensität gesamt HMA	154,645	< 0,0005
Therapieintensität gesamt BSC	26,758	< 0,0005
ELN-Risikogruppen „günstig“	56,381	< 0,0005
ELN-Risikogruppen „intermediär“	56,285	< 0,0005
ELN-Risikogruppen „ungünstig“	7,443	0,006
LDH (< / ≥ 240 U/l)	9,686	0,002
Leukozyten (< / ≥ 12 x1000/ $\mu$ l)	6,890	0,009
Thrombozyten (< / ≥ 100 x 1000/ $\mu$ l)	5,375	0,020

In einer weiteren multivariaten Analyse wurde zusätzlich der Zeitpunkt der Erstdiagnose als Parameter einbezogen. Dabei wurde zwischen Patienten unterschieden, deren Erstdiagnose bis einschließlich 31.12.2014 gestellt wurde und Patienten, die ab dem 01.01.2015 ihre AML-Erstdiagnose erhalten haben mit der Fragestellung, ob Patienten, die ab dem 01.01.2015 erstdiagnostiziert wurden, ein besseres Gesamtüberleben hatten im Vergleich zu Patienten, deren Erstdiagnose bis zum 31.12.2014 gestellt wurde. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse entsprachen denen, die in Tabelle 3.3-1 dargestellt sind. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose als Parameter wurde nicht in das multivariate Modell aufgenommen und übt somit keinen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben aus. Die allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf hatte in beiden multivariaten Betrachtungen den stärksten Effekt auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie.

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Beantwortung der Fragestellung, in welchem Ausmaß zytogenetische und molekularzytogenetische Veränderungen bei einer AML die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag beeinflussen und welche prognostischen Konsequenzen sich daraus ergeben. Durch die Auswertung der Daten der 1.028 Patienten mit einer AML, die am UKD vom Jahr 2007 bis einschließlich 2021 diagnostiziert und / oder therapiert wurden, konnten folgende wesentliche Erkenntnisse gewonnen werden:

- Die ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“, in die die Patienten des betrachteten Kollektivs eingeteilt wurden und die auf zytogenetischen und molekulargenetischen Eigenschaften zum Zeitpunkt der Erstdiagnose basieren, unterschieden sich prognostisch signifikant voneinander. Zwischen den ELN-Risikogruppen bestand sowohl bezüglich der initialen Therapieintensitäten als auch hinsichtlich der Therapieintensitäten im gesamten Krankheitsverlauf betrachtet ein signifikanter Unterschied. Die Patienten in den einzelnen ELN-Risikogruppen wurden also unterschiedlich intensiv behandelt.
- Die allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität hatte von den in dieser Auswertung berücksichtigten Faktoren den stärksten günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten des Kollektivs. Über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet war die allogene Stammzelltransplantation die Therapieintensität, die die meisten Patienten erhalten haben (369 Patienten, 35,9%).
- Neben dem Erreichen einer hämatologischen Remission (CR) ist das Erreichen einer molekularen Remission im Sinne einer MRD-Negativität ein relevanter prognostischer Faktor, der jedoch erst im Therapie- und Krankheitsverlauf beurteilt werden kann. Für das Erreichen einer molekularen Remission konnte bei einigen molekularen Markern ein signifikanter prognostischer Vorteil gezeigt werden.

### 4.1 ELN-Risikogruppen und Therapieintensitäten

Anhand zytogenetischer und molekularzytogenetischer Merkmale wurden die Patienten des betrachteten Kollektivs in die verschiedenen ELN-Risikogruppen „günstig“ (17,7%), „intermediär“ (21,6%) und „ungünstig“ (30,0%) eingeteilt (Döhner et al., 2017). Von Herold et al. konnte eine ähnliche Verteilung der Patienten auf die verschiedenen ELN-Risikogruppen in der Validierung der ELN-Risikoklassifikation 2017 gezeigt werden (Herold et al., 2020). In der Validierung von Bataller et al., in der jedoch nur Patienten berücksichtigt wurden, die eine de-novo AML hatten und die sich für eine intensive Therapie eigneten, wurde ein deutlich höherer Anteil der Patienten in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt (Bataller et al., 2022). Auch in die Validierung von Harada et al. wurden nur Patienten mit einer de-novo AML eingeschlossen, sodass ebenfalls im Vergleich zu dem Patientenkollektiv des UKD deutlich mehr Patienten in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden, hingegen gab es weniger Patienten mit

einem ungünstigen genetischen Risikoprofil (Harada et al., 2018). Bei fast einem Drittel der hier betrachteten Patienten aus dem UKD (30,7%) fehlten zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose zytogenetische und / oder molekularzytogenetische Daten, um eine Einordnung nach ELN vornehmen zu können (ELN-Risikogruppe „unbekannt“). Nur 37% der Patienten, bei denen solche Daten fehlten, waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 65 Jahre. Mit zunehmendem Alter bei der AML-Erstdiagnose wurden Patienten häufiger in die ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ und seltener in die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ eingeteilt. Jüngere Patienten hatten somit tendenziell ein günstigeres zyto- und molekularzytogenetisches Risikoprofil im Vergleich zu älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre bei AML-Erstdiagnose). Dies konnte auch in den Patientenkollektiven anderer Validierungen der ELN-Risikogruppen gezeigt werden (Herold et al., 2020 und Bataller et al., 2022). In dem hier betrachteten Patientenkollektiv des UKD lag das mediane Alter bei AML-Erstdiagnose bei 64 Jahren. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur (Nagel et al., 2017). Bei jüngeren Patienten wurde außerdem tendenziell eine umfangreichere genetische Diagnostik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführt. Die Gene NPM1, FLT3 und CEBPA wurden bei der Erstdiagnose am häufigsten untersucht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ELN-Empfehlungen hinsichtlich des Umfangs eines molekulargenetischen Screenings zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose zwischen den Jahren 2010 und 2017 erweitert wurden (Döhner et al., 2010 und Döhner et al., 2017). Daher variiert der Umfang der genetischen Diagnostik bei Erstdiagnose auch in Abhängigkeit des Jahres, in dem die AML-Diagnose gestellt wurde. Für das Gesamtkollektiv des UKD konnte gezeigt werden, dass Patienten, die bis zum 31.12.2014 erstdiagnostiziert wurden, ein signifikant längeres Gesamtüberleben hatten im Vergleich zu den Patienten, die ihre AML-Erstdiagnose ab dem 01.01.2015 erhalten haben (Abb. 3.2-2). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die beiden Patientengruppen über unterschiedlich lange Zeiträume nachbeobachtet wurden.

Die ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“, in die die Patienten des betrachteten Kollektivs eingeteilt wurden, unterscheiden sich hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens signifikant voneinander. Dies konnte auch in anderen Patientenkollektiven gezeigt werden (Harada et al., 2018, Boddu et al., 2019, Herold et al., 2020 und Bataller et al., 2022). Außerdem bestand zwischen den ELN-Risikogruppen sowohl bezüglich der initialen Therapieintensitäten als auch hinsichtlich der Therapieintensitäten im Gesamtverlauf ein signifikanter Unterschied. Die Patienten aus den unterschiedlichen ELN-Risikogruppen wurden also unterschiedlich intensiv behandelt. Grundsätzlich rechtfertigen verschiedene genetische Risikokonstellationen unterschiedliche Behandlungsintensitäten (Döhner et al., 2022).

Im Folgenden sollen die einzelnen ELN-Risikogruppen betrachtet werden: Im Vergleich zu den ELN-Risikogruppen „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ hatten die Patienten, die aufgrund ihrer zyto- und molekularzytogenetischen Merkmale in die ELN-Gruppe „günstig“ eingeteilt wurden, ein signifikant längeres Gesamtüberleben. In der ELN-Risikogruppe „günstig“

wurden mehr als drei Viertel der Patienten initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie behandelt. Weniger als 10% dieser Patienten haben initial eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten. In den übrigen drei ELN-Risikogruppen ist der Anteil der Patienten, die initial mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden, hingegen wesentlich geringer und der Anteil der Patienten, die bereits initial mittels allogener SCT therapiert wurden, vergleichsweise deutlich höher. Ähnliche Zusammenhänge konnten auch in dem Patientenkollektiv von Herold et al. gezeigt werden (Herold et al., 2020). Während die ELN den Patienten mit einem günstigen genetischen Risikoprofil nicht grundsätzlich in erster kompletter Remission eine allogene SCT empfiehlt, gibt es hierfür für die Patienten der ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eine eindeutige Empfehlung. Für die ELN-Risikogruppe „intermediär“ muss die Indikation anhand des geschätzten Rezidivrisikos gestellt werden (Döhner et al., 2017). In den überarbeiteten Empfehlungen der ELN aus dem Jahr 2022 wird für die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eine klarere Empfehlung zur allogenen SCT in erster CR gestellt (Döhner et al., 2022).

Sowohl bezogen auf die initiale Therapieintensität als auch auf die Therapieintensität im Gesamtverlauf hatten die Patienten in der ELN-Risikogruppe „günstig“ nach maximaler Behandlung mit Induktion und Konsolidierung kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als die Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Dies konnte ebenfalls in dem Patientenkollektiv von Herold et al. gezeigt werden (Herold et al., 2020) und unterscheidet die ELN-Risikogruppe „günstig“ von den übrigen ELN-Gruppen. Insgesamt hatten die Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden, trotz einer tendenziell weniger intensiven Behandlung eine signifikant bessere Prognose im Vergleich zu den Patienten mit einem ungünstigeren genetischen Risikoprofil. Trotzdem stellt sich die Frage, warum einige Patienten in der ELN-Risikogruppe „günstig“ bereits initial mittels allogener SCT behandelt wurden, obwohl das genetische Risikoprofil laut der aktuellen Literatur diese Behandlung nicht erfordert (Döhner et al., 2022). Hierfür gibt es zwei mögliche Erklärungen: Zum einen könnte nach einer initialen Chemotherapie eine primär refraktäre AML vorgelegen haben. In diesem Fall stellt die allogene SCT die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung dar (Döhner et al., 2017). Zum anderen könnte zwar hämatologisch eine CR vorgelegen haben, jedoch ohne eine molekulare Remission im MRD-Monitoring. Damit bestünde ein erhöhtes hämatologisches Rezidivrisiko, was die Durchführung einer allogenen SCT rechtfertigt (Döhner et al., 2017 und Döhner et al., 2022).

Im Gegensatz zu den Patienten in der ELN-Risikogruppe „günstig“ hatten die Patienten, die in die ELN-Gruppe „intermediär“ eingeteilt wurden, sowohl initial als auch im Gesamtverlauf betrachtet nach maximaler Behandlung mittels Induktion und Konsolidierung eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit als die Patienten, die eine allogene SCT als maximale Therapieintensität erhalten haben. Gleiches gilt für die Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden. Dies konnte auch in dem Patientenkollektiv von Herold et al. gezeigt werden,

jedoch war der prognostisch günstige Effekt einer allogenen SCT gegenüber einer Chemotherapie in der ELN-Gruppe „intermediär“ hier nicht statistisch signifikant (Herold et al., 2020). Zwischen den Patienten, die in die ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ eingeteilt wurden, zeigte sich hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit kein signifikanter Unterschied. Es ist davon auszugehen, dass die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ bezüglich des genetischen Risikoprofils der Patienten eine heterogene Gruppe ist. Es konnte gezeigt werden, dass fast zwei Drittel der Patienten in dieser Gruppe bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren. Die Hälfte der Patienten, die in die Gruppe „unbekannt“ eingeteilt wurden, hatten eine sekundäre AML. Da außerdem gezeigt werden konnte, dass Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, im Vergleich zu jüngeren Patienten ein ungünstigeres genetisches Risikoprofil hatten, und auch eine sekundäre AML mit einem ungünstigeren genetischen Risikoprofil assoziiert ist als eine primäre AML, ist zu erwarten, dass innerhalb der ELN-Risikogruppe „unbekannt“ ein hoher Anteil der Patienten ein eher ungünstiges genetisches Risikoprofil hatte. Mit einem Anteil von 30% hat innerhalb der ELN-Gruppe „unbekannt“ ein hoher Anteil der Patienten lediglich BSC als maximale Therapieintensität erhalten, was mit einer deutlich limitierten Gesamtüberlebenszeit verbunden war.

Auch bei der Betrachtung des Progressions-freien Überlebens zeigte sich zwischen den ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“, „ungünstig“ und „unbekannt“ ein signifikanter Unterschied. Das längste Progressions-freie Überleben hatten die Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ eingeteilt wurden. Dies ist am ehesten bedingt durch fehlende Verlaufsdaten in dieser Patientengruppe. Beim Vergleich der drei ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich des Progressions-freien Überlebens. Die längste Progressions-freie Überlebenszeit hatten die Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden. Der Umfang der Nachbeobachtung war bei den Patienten in den ELN-Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ vergleichbar.

Wird das gesamte Patientenkollektiv betrachtet, wurde initial am häufigsten mittels Induktions- und Konsolidierungskemotherapie behandelt (354 Patienten, 34,4%). 100 Patienten, die initial maximal mit einer Induktions- und Konsolidierungskemotherapie oder mittels HMA behandelt wurden, haben nach Eintritt eines Rezidivs im weiteren Verlauf eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten. Über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet war die allogene Stammzelltransplantation die Therapieintensität, die die meisten Patienten dieses Kollektivs erhalten haben (369 Patienten, 35,9%). Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs konnte sowohl für die initialen Therapieintensitäten als auch für die Therapieintensitäten im Gesamtverlauf ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Die längste Gesamtüberlebenszeit hatten die Patienten, die initial und / oder im Gesamtverlauf betrachtet eine allogene SCT als maximale Therapieintensität erhalten haben. In beiden Betrachtungen hat diese Patientengruppe die mediane Überlebenszeit

nicht erreicht. In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass die allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität im Gesamtverlauf betrachtet den stärksten günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hatte. Auch zwischen den beiden intensivsten Therapieformen „Induktion und Konsolidierung“ und „Allogene SCT“ bestand sowohl initial als auch im Gesamtverlauf betrachtet ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Patienten, die maximal eine allogene SCT erhalten haben, zeigten in beiden Fällen eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu den Patienten, die maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden. Dieser Unterschied war bei Betrachtung der initialen Behandlung schwächer ausgeprägt als bei Betrachtung der Behandlung bezogen auf den Gesamtverlauf. Folgende Zusammenhänge begründen diesen Unterschied: In der Gruppe der Patienten, die initial mittels Induktions- und Konsolidierungschemotherapie behandelt wurden, sind auch die Patienten enthalten, bei denen im Verlauf ein Rezidiv aufgetreten ist, die dann eine allogene SCT erhalten haben und die somit bei Betrachtung des Gesamtverlaufs nicht mehr in der Gruppe „Induktion und Konsolidierung“, sondern in der Gruppe „Allogene SCT“ als maximale Therapieintensität enthalten sind. Patienten, die initial mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden, hatten nach Eintritt eines Rezidivs nur eine günstige Prognose, wenn das Rezidiv mit einer allogenen SCT behandelt wurde. Patienten, bei denen das eingetretene Rezidiv hingegen erneut maximal mittels Induktionschemotherapie behandelt wurde, sind in der Gruppe „Induktion und Konsolidierung“ als maximale Therapieintensität geblieben und zeigten eine ungünstigere Prognose. Patienten mit einer tendenziell ungünstigen Prognose sind bei Betrachtung des Gesamtverlaufs also in der Gruppe „Induktion und Konsolidierung“ geblieben, während Patienten mit einer günstigeren Prognose bei Betrachtung des Gesamtverlaufs zur Gruppe „Allogene SCT“ gehörten. Dadurch hat sich der Unterschied der medianen Überlebenszeit zwischen den Patientengruppen bei Betrachtung der Therapieintensität im Gesamtverlauf im Vergleich zur initialen Behandlung vergrößert. 90% der Patienten des betrachteten Kollektivs, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, haben im Gesamtverlauf eine Induktionschemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten, hingegen hat nur knapp ein Drittel der Patienten, die zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, im Gesamtverlauf eine Induktionschemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten. Ab einem Alter von mehr als 60 Jahren bei AML-Erstdiagnose sank der Anteil der intensiv behandelten Patienten (Induktion und allogene Stammzelltransplantation) deutlich und der Anteil der Patienten, die palliativ behandelt wurden, nahm zu (HMA und BSC). Nach maximaler Behandlung mit einer Induktions- und Konsolidierungschemotherapie hatten Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten des betrachteten Kollektivs, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren. Die vergleichsweise schlechte Prognose

von älteren AML-Patienten nach einer konventionellen Chemotherapie wird auch in der Literatur beschrieben (Appelbaum, 2021).

Hierbei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle: Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, hatten im Vergleich zu älteren Patienten signifikant häufiger prognostisch günstige Merkmale, wie z.B. eine primäre AML oder eine Einteilung in die ELN-Risikogruppe „günstig“ bedingt durch das Vorliegen prognostisch günstiger zytogenetischer und molekularzytogenetischer Merkmale. Hingegen hatten Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, im Vergleich zu jüngeren Patienten signifikant häufiger prognostisch ungünstige Merkmale und / oder Merkmale, die tendenziell mit einem schlechteren Ansprechen bzw. einer Resistenz gegenüber Chemotherapien oder mit einem hohen Rezidivrisiko assoziiert sind, wie z.B. Komorbiditäten, eine sekundäre AML, einen aberranten Karyotyp zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, zytogenetische high-risk Aberrationen und adverse-risk somatische Mutationen gemäß ELN. Diese Zusammenhänge werden auch in der Literatur beschrieben (Appelbaum et al., 2006, Pollyea et al., 2011, Döhner et al., 2017 und Bullinger et al., 2017) und konnten ebenfalls in anderen Patientenkollektiven gezeigt werden (Nagel et al., 2017 und Herold et al., 2020).

Im Gegensatz zur maximalen Behandlung mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie, hatten Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, nach maximaler Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation kein signifikant längeres Überleben als Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren. Die älteren Patienten des betrachteten Kollektivs, die sich nach bestimmten klinischen Kriterien für die Durchführung einer allogenen SCT qualifiziert haben, konnten damit die für sie günstigste Prognose erreichen. Der prognostische Vorteil einer allogenen Stammzelltransplantation gegenüber einer Chemotherapie für die älteren Patienten, die transplantiert werden konnten, wird auch in der aktuellen Literatur beschrieben (Appelbaum, 2021).

Aktuell gibt es für die klinische Praxis noch keine allgemeingültigen Kriterien, die Bedingungen festlegen, unter denen ältere Patienten für eine intensive Therapie geeignet sind (Döhner et al., 2022). Risiko-Scores, wie z.B. der HCT-CI, sind Instrumente, die für eine Entscheidungsfindung genutzt werden können (Sorró et al., 2005, Döhner et al., 2017). Einigkeit herrscht darüber, dass das Alter des Patienten nicht der einzige Faktor für eine Therapieentscheidung sein soll, sondern Patienten- und Krankheits-spezifische Faktoren Berücksichtigung finden müssen (Sorró et al., 2014, Döhner et al., 2017 und Perl, 2021). Es wird davon ausgegangen, dass, auch unter Berücksichtigung des genetischen Risikoprofils, gerade körperlich fitte ältere Patienten stärker von einer intensiven Therapie als von einer nicht-intensiven Therapie profitieren können (Döhner et al., 2017). Gerade vor dem Hintergrund, dass einerseits ein hoher Anteil der älteren Patienten zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose Komorbiditäten aufweist, die therapielimitierend sein können, und andererseits das genetische Risikoprofil bei der Erstdiagnose signifikant häufiger ungünstig ist im Vergleich zu jüngeren Patienten, ist die

Gewinnung weiterer Erkenntnisse hinsichtlich der Durchführbarkeit einer intensiven Behandlung, und speziell einer allogenen SCT, bei älteren Patienten erstrebenswert.

In den folgenden Ausführungen werden nur die Patienten betrachtet, die eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben. Zwischen den vier ELN-Risikogruppen konnte nach maximaler Behandlung mittels allogener SCT ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der medianen Gesamtüberlebenszeit gezeigt werden. Patienten aus der ELN-Risikogruppe „intermediär“, die eine allogene SCT als maximale Therapieintensität erhalten haben, hatten kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten aus der ELN-Risikogruppe „günstig“, die ebenfalls maximal mit einer allogenen Stammzelltransplantation therapiert wurden. Auch in dem Patientenkollektiv von Bataller et al. konnte dies gezeigt werden (Bataller et al., 2022). Werden hingegen die Patienten betrachtet, die maximal mittels Induktions- und Konsolidierungsschemotherapie behandelt wurden, zeigt sich ein anderes Bild: Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden, hatten nach maximaler Behandlung mittels Induktion und Konsolidierung ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten aus der ELN-Risikogruppe „intermediär“, die ebenfalls maximal mittels Induktion und Konsolidierung therapiert wurden. Somit kann Folgendes festgehalten werden: Patienten des Kollektivs, die in die ELN-Risikogruppe „intermediär“ eingeteilt wurden und die damit ein ungünstigeres genetisches Risikoprofil hatten als die Patienten der ELN-Risikogruppe „günstig“, konnten durch eine intensive Behandlung mittels allogener Stammzelltransplantation eine Prognose erreichen, die trotz des ungünstigeren genetischen Risikoprofils nicht signifikant schlechter war als die der Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden und die entweder mittels „Induktion und Konsolidierung“ oder mittels „Allogener SCT“ behandelt wurden.

Nach Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation lässt sich zwar häufig eine vorteilhaftere Prognose für den Patienten erreichen als nach einer Chemotherapie, jedoch kann eine allogene SCT den unvorteilhaften prognostischen Effekt eines ungünstigen genetischen Risikoprofils nicht ausgleichen (Döhner et al., 2017). Dieser Zusammenhang konnte auch im vorliegenden Patientenkollektiv des UKD gezeigt werden: Im Vergleich zu den übrigen ELN-Gruppen hatten Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden, nach maximaler Behandlung mittels allogener SCT ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben. Bataller et al. konnte dies ebenfalls in dem betrachteten Patientenkollektiv zeigen (Bataller et al., 2022). Trotzdem konnte mit der allogenen SCT als maximale Therapieintensität in dem hier betrachteten Patientenkollektiv im Vergleich zu den anderen Therapieintensitäten ein signifikant längeres Gesamtüberleben und somit die vorteilhafteste Prognose für die Patienten erreicht werden. In der Literatur wird vor allem für die Patienten mit einem ungünstigen genetischen Risikoprofil eine Behandlung mittels allogener Stammzelltransplantation empfohlen, sobald eine komplette Remission erreicht wird (Döhner et al., 2017 und Döhner et al., 2022).

Im vorliegenden Patientenkollektiv war eine maximale Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen unabhängig vom Alter der Patienten bei AML-Erstdiagnose und auch unabhängig vom genetischen Risikoprofil mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Die mediane Überlebenszeit der Patienten lag bei 8 Monaten. In der Literatur wird eine mediane Überlebenszeit von 7 bis 10 Monaten angegeben (Cashen et al., 2010, Kantarjian et al., 2012 und Döhner et al., 2017). Zu berücksichtigen ist zusätzlich, dass sich die Definitionen der ELN-Risikogruppen und auch der prognostische Stellenwert auf intensiv behandelte Patienten bezieht (Döhner et al., 2010). Nach maximaler Therapie mit BSC hatten Patienten des betrachteten Kollektivs, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu den Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren. Zu berücksichtigen ist, dass es in der Altersgruppe „≥ 65 Jahre“ einen „Ausreißer“ gibt. Bei diesem Patienten konnte nur histologisch eine AMML nachgewiesen werden, bei der im Verlauf eine spontane Remission eingetreten ist.

Es konnte herausgestellt werden, dass zwischen den Patienten der unterschiedlichen ELN-Risikogruppen hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens und bezüglich der Therapieintensitäten ein signifikanter Unterschied bestand. Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich die einzelnen ELN-Risikogruppen hinsichtlich weiterer Eigenschaften signifikant voneinander unterscheiden, durch die Therapieentscheidungen beeinflusst werden können und für die auch signifikante prognostische Unterschiede gezeigt werden konnten:

Ein wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose. Patienten, die zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, hatten eine signifikant längere mediane Gesamtüberlebenszeit als Patienten, die bei Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren (134 Monate vs. 7 Monate). In der Literatur wird das zunehmende Alter als unabhängiger Faktor beschrieben, der mit einer vergleichsweise schlechteren Prognose assoziiert ist (Sorró et al., 2014, Döhner et al., 2017). Die Unterschiede hinsichtlich der Einteilung in die ELN-Risikogruppen und bezüglich der Therapieintensitäten zwischen den beiden Altersgruppen (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) wurden bereits dargestellt. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass zwischen Patienten, die bei AML-Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt 65 Jahre und älter waren, ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorkommens von Komorbiditäten bestand. Patienten, die bei AML-Erstdiagnose 65 Jahre und älter waren, hatten im Vergleich zu den jüngeren Patienten signifikant häufiger Komorbiditäten. Patienten mit Komorbiditäten hatten eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit als Patienten, bei denen keine Komorbiditäten festgestellt werden konnten. Initial und im Gesamtverlauf betrachtet bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der maximalen Therapieintensität zwischen Patienten mit und ohne Komorbiditäten. Knapp 90% der Patienten ohne Komorbiditäten wurden im Gesamtverlauf betrachtet entweder mittels Induktion und Konsolidierung (27,1%) oder mittels allogener

Stammzelltransplantation (60,9%) behandelt. Bei Patienten mit Komorbiditäten lag der Anteil der intensiv behandelten Patienten hingegen bei weniger als 60% (Induktion und Konsolidierung 25,3%, allogene SCT 32,1%).

Bestimmte Komorbiditäten können therapie- und lebenszeitlimitierend sein und somit die Therapieentscheidungen und auch die individuelle Therapietoleranz beeinflussen (Döhner et al., 2017). Unter Berücksichtigung dieser Zusammenhänge und der beschriebenen Unterschiede in der Altersstruktur zwischen den einzelnen ELN-Risikogruppen kann Folgendes festgehalten werden: Die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ bestehen zu einem großen Anteil aus jüngeren Patienten (Alter < 65 Jahre bei AML-Erstdiagnose), die signifikant seltener mögliche therapielimitierende Komorbiditäten aufweisen und somit zu einem großen Anteil intensiv behandelt werden konnten. In den ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ war hingegen der Anteil älterer Patienten höher (Alter ≥ 65 Jahre bei AML-Erstdiagnose). Damit ist auch ein höherer Anteil von Patienten mit therapie- und lebenszeitlimitierenden Komorbiditäten zu erwarten, sodass ein geringerer Anteil der Patienten intensiv behandelt werden konnte. Neben dem genetischen Risikoprofil beeinflussen auch das Alter der Patienten und das Vorliegen von Komorbiditäten die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag und damit die Prognose. Komorbiditäten beeinflussen zusätzlich zum Alter die Toleranz eines Patienten gegenüber einer intensiven Therapie (Döhner et al., 2017). Von der allogenen Stammzelltransplantation als Therapieintensität, die den stärksten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat, können somit nicht alle Patienten profitieren. Im betrachteten Patientenkollektiv betraf dies Patienten in den ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“ zu einem höheren Anteil als Patienten in den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“. Laut aktueller Literatur ermöglichen vor allem verbesserte und hinsichtlich der Intensität angepasste vorbereitende Induktions- und Konditionierungsregime zunehmend erfolgreiche allogene Stammzelltransplantationen bei älteren Patienten (Döhner et al., 2022). Die ELN empfiehlt die Durchführung einer allogenen SCT bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, wenn ein intermediäres oder ungünstiges genetisches Risikoprofil vorliegt. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Transplantation sollen vor allem das Vorliegen von Komorbiditäten und Unterstützungsmöglichkeiten im häuslichen Umfeld berücksichtigt werden (Döhner et al., 2022).

## **4.2 Einzelne molekulargenetische Veränderungen**

### **4.2.1 NPM1-Mutation**

Knapp 30% der Patienten des betrachteten Kollektivs hatten eine NPM1-Mutation. Damit war die NPM1-Mutation die somatische Mutation, die in dem Patientenkollektiv des UKD am häufigsten nachgewiesen werden konnte. Auch in der Literatur wird die NPM1-Mutation als die genetische Veränderung beschrieben, die im Rahmen einer AML am häufigsten vorkommt. 30 bis 35% der erwachsenen Patienten mit einer AML haben eine NPM1-Mutation (Bullinger et al., 2016, Nagel et al., 2017, Forghieri et al., 2018, Ranieri et al., 2022). Diese Angabe passt

zu dem Wert, der für das hier betrachtete Patientenkollektiv ermittelt werden konnte. Das Vorliegen einer NPM1-Mutation zeigte sich als nahezu spezifisch für eine primäre AML, was auch in der Literatur beschrieben wird (Döhner et al., 2017 und Forghieri et al., 2018). Patienten mit einer NPM1-Mutation haben das mediane Überleben nicht erreicht und zeigten im Vergleich zu Patienten, die keine NPM1-Mutation hatten, ein signifikant besseres Gesamtüberleben. Der Großteil der Patienten mit einer NPM1-Mutation wurde in die ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ eingeteilt. Im Vergleich zu Patienten ohne NPM1-Mutation waren Patienten mit einer NPM1-Mutation bei AML-Erstdiagnose signifikant häufiger jünger als 65 Jahre und haben zu einem signifikant höheren Anteil eine intensive Behandlung erhalten (Induktion und Konsolidierung bzw. allogene SCT). Zwischen den Patienten mit einer NPM1-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden und denen, die in die ELN-Gruppe „intermediär“ eingeteilt wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit.

Unter Berücksichtigung aller Patienten mit einer NPM1-Mutation zeigte sich sowohl initial als auch im Gesamtverlauf hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden und den Patienten, die eine allogene SCT als maximale Therapieintensität erhalten haben. Gleiches gilt, wenn nur die Patienten mit einer NPM1-Mutation betrachtet werden, die in die ELN-Risikogruppe „günstig“ eingeteilt wurden. Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ hatten hingegen nach maximaler Behandlung mittels allogener SCT ein signifikant längeres Gesamtüberleben als nach maximaler Behandlung mittels Induktion und Konsolidierung. Grundsätzlich lässt sich bei Vorliegen einer NPM1-Mutation ein gutes Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie erwarten (Ranieri et al., 2022). Da die Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „intermediär“ signifikant häufiger maximal mittels allogener SCT therapiert wurden im Vergleich zu den Patienten mit einer NPM1-Mutation in der ELN-Risikogruppe „günstig“, unterscheiden sich die Patienten der beiden ELN-Risikogruppen in der Gesamtbetrachtung prognostisch nicht signifikant voneinander. Mit einer intensiveren Behandlung konnte ein ungünstigeres genetisches Risikoprofil „ausgeglichen“ werden.

Patienten mit einer NPM1-Mutation, die im Verlauf eine molekulare Remission erreicht haben, hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten mit einer NPM1-Mutation, die keine molekulare Remission erreicht haben oder bei denen der molekulare Remissionsstatus unbekannt war. Das ausgedehnte Plateau in der Kurve „unbekannt“ (Abb. 3.2-46) deutet darauf hin, dass diese Patienten zumindest teilweise zu der Gruppe „molekulare Remission erreicht“ (obere Kurve) gehören, dies im Verlauf aber nicht untersucht wurde. Das Erreichen einer molekularen Remission (MRD-Negativität) bezogen auf die NPM1-Mutation ist ein relevanter Prognoseparameter, der erst im Krankheits- und Therapieverlauf beurteilt werden kann. Das Monitoring eines MRD-Markers liefert im Verlauf prognostisch

relevante Informationen hinsichtlich Rezidivwahrscheinlichkeit und Gesamtüberleben (Döhner et al., 2022). Außerdem ist der MRD-Status in erster CR eine relevante Entscheidungsgrundlage für das weitere therapeutische Vorgehen (Ranieri et al., 2022). Die Durchführung eines MRD-Monitorings wird daher für Patienten mit einer NPM1-Mutation empfohlen (Bullinger et al., 2016 und Schuurhuis et al., 2018). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Vorliegen einer NPM1-Mutation bereits initial bei AML-Erstdiagnose als günstiger Prognoseparameter bewertet werden kann, im Therapie- und Krankheitsverlauf liefert der MRD-Status prognostisch relevante Informationen.

#### **4.2.2 FLT3-ITD**

Von der ELN wird die Untersuchung von FLT3 zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose aus zwei Gründen empfohlen: Einerseits hat der Nachweis einer FLT3-Mutation eine prognostische Relevanz, andererseits können Patienten mit einer FLT3-Mutation von einer Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren profitieren (Döhner et al., 2017).

Eine FLT3-ITD konnte bei knapp 23% der Patienten des betrachteten Kollektivs nachgewiesen werden und war damit nach der NPM1-Mutation die zweithäufigste molekulargenetische Veränderung. Ähnliche Werte zeigten sich auch in anderen Patientenkollektiven (Nagel et al., 2017, Herold et al., 2020, Bataller et al., 2021). Wie auch die NPM1-Mutation war die FLT3-ITD nahezu spezifisch für eine primäre AML. Die meisten Patienten mit einer FLT3-ITD wurden in die ELN-Risikogruppen „intermediär“ (39,5%) und „ungünstig“ (27,9%) eingeteilt. Im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD wurden die Patienten mit einer FLT3-ITD signifikant seltener in die ELN-Risikogruppe „günstig“ (7,8% vs. 35,8%) und signifikant häufiger in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ (24,8% vs. 4,1%) eingeteilt. Die vergleichsweise häufige Einteilung in die ELN-Risikogruppe „unbekannt“ liegt am ehesten begründet in fehlenden Angaben zur allelischen Ratio zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose. Das Vorliegen der allelischen Ratio ist ausschlaggebend für die Einteilung in die ELN-Risikogruppen (Döhner et al., 2017). Das Vorliegen einer AML mit FLT3-ITD ist insgesamt prognostisch ungünstig, vor allem bei Vorliegen einer hohen allelischen Ratio (Döhner et al., 2020).

Trotz des ungünstigeren genetischen Risikoprofils der Patienten mit einer FLT3-ITD im Vergleich zu den Patienten ohne FLT3-ITD zeigte sich hinsichtlich der medianen Gesamtüberlebenszeit im betrachteten Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer FLT3-ITD zu einem signifikant höheren Anteil sowohl initial als auch im Gesamtverlauf maximal mit einer allogenen SCT behandelt wurden im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD. Am intensivsten wurden die Patienten mit einer FLT3-ITD behandelt, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden. Diese Patienten wurden auch im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD, die ebenfalls in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden, signifikant häufiger mittels allogener SCT behandelt. Dass Patienten mit einer FLT3-ITD trotz eines ungünstigeren genetischen

Risikoprofils kein signifikant kürzeres Gesamtüberleben zeigten als Patienten ohne FLT3-ITD, kann im vorliegenden Kollektiv am ehesten mit der intensiven Behandlung begründet werden. Außerdem wird für den Tyrosinkinaseinhibitor Midostaurin, der für die (Erhaltungs-) Therapie einer AML mit FLT3-ITD empfohlen wird (Döhner et al., 2022), ein vorteilhafter prognostischer Effekt beschrieben, auch für die Patienten mit einer FLT3-ITD, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden (Döhner et al., 2020). In der Studie von Stone et al. konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Gabe von Midostaurin zur Standardchemotherapie bei einer AML mit FLT3-Mutation einen günstigen prognostischen Effekt hat (Stone et al., 2017). Im Gesamtverlauf betrachtet hatten die Patienten mit einer FLT3-ITD, die maximal mittels Induktion und Konsolidierung behandelt wurden, eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit im Vergleich zu den Patienten mit einer FLT3-ITD, die mit einer allogenen SCT therapiert wurden. Hinsichtlich der Altersstruktur zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose konnte zwischen Patienten mit und ohne FLT3-ITD kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Bei den Patienten mit nachgewiesener FLT3-ITD zeigte sich in Abhängigkeit der allelischen Ratio von FLT3-ITD kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebenszeit. Somit konnte für die allelische Ratio keine prognostische Relevanz gezeigt werden. Auch in den Patientenkollektiven von Harada et al. und Boddu et al. konnte für die allelische Ratio von FLT3-ITD keine prognostische Relevanz gezeigt werden (Harada et al., 2018 und Boddu et al., 2019). In der Studie von Stone et al. konnte der günstige prognostische Effekt einer Behandlung mit Midostaurin zusätzlich zur Standard-Chemotherapie unabhängig von der allelischen Ratio von FLT3-ITD angegeben werden (Stone et al., 2017).

Die ELN-Risikoklassifikation von Patienten mit einer FLT3-ITD ist neben der allelischen Ratio maßgeblich abhängig vom NPM1-Status (Döhner et al., 2017). Unter zusätzlicher Berücksichtigung des NPM1-Status basiert die ELN-Risikoklassifikation 2017 auf der Annahme, dass die allelische Ratio von FLT3-ITD prognostisch relevant ist (Döhner et al., 2017). In der angepassten ELN-Risikoklassifikation, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurde, wird die allelische Ratio von FLT3-ITD hingegen nicht mehr berücksichtigt. Außerdem ist der NPM1-Status bei einer AML mit FLT3-ITD für die Risikoklassifizierung nicht mehr ausschlaggebend. Patienten mit einer FLT3-ITD werden gemäß der ELN-Klassifikation 2022 in die Gruppe „intermediär“ eingeteilt, sofern keine zusätzlichen prognostisch ungünstigen genetischen Aberrationen vorliegen. Begründet wird diese Änderung u.a. mit dem Einfluss einer Midostaurin-basierten Therapie bei Vorliegen einer FLT3-ITD ohne NPM1-Mutation (zuvor ELN „intermediär“ oder „ungünstig“ (Döhner et al., 2017)) und mit dem zunehmendem Einfluss der MRD auf Therapieentscheidungen im klinischen Alltag (Döhner et al., 2022). Patienten mit einer FLT3-ITD, die im Verlauf eine molekulargenetische Remission erreicht haben, zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten mit einer FLT3-ITD, die keine molekulargenetische Remission erreicht haben oder bei denen der molekulargenetische Remissionsstatus unbekannt war. Das ausgedehnte Plateau in der Kurve „unbekannt“ (Abb. 3.2-51) deutet

darauf hin, dass diese Patienten teilweise zu der Gruppe „molekulare Remission erreicht“ (obere Kurve) gehören, dies im Verlauf aber nicht untersucht wurde. Das Erreichen einer molekularen Remission bezogen auf die FLT3-ITD ist ein relevanter Prognoseparameter, der jedoch erst im Krankheits- und Therapieverlauf beurteilt werden kann. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Patienten mit einer FLT3-ITD im Vergleich zu Patienten ohne FLT3-ITD zwar ein ungünstigeres genetisches Risikoprofil aufwiesen, aufgrund einer intensiveren Behandlung und / oder einer gezielten Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren aber insgesamt keine signifikant schlechtere Prognose hatten.

#### **4.2.3 TP53-Mutation**

Die Patienten im betrachteten Kollektiv, bei denen zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose eine TP53-Mutation nachgewiesen werden konnte, hatten im Vergleich zu den Patienten, die keine TP53-Mutation hatten, eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit. Klinisch präsentieren sich akute myeloische Leukämien, bei denen eine TP53-Mutation vorliegt, mit einer sehr schlechten Prognose (Döhner et al., 2022). Dies konnte auch von Herold et al., Bataller et al. und Grob et al. in den jeweiligen Patientenkollektiven gezeigt werden (Herold et al., 2020, Bataller et al., 2022 und Grob et al., 2022).

Patienten mit einer TP53-Mutation und komplex aberrantem Karyotyp wurden von Herold et al. als AML-Subgruppe mit einem besonders schlechten Outcome definiert (Herold et al., 2020). Auch in den Ausführungen von Bataller et al. wird dies betont. Patienten mit einer AML mit TP53-Mutation und / oder 17p Veränderungen, komplex aberrantem Karyotyp sowie mit einer inv(3) oder t(3;3) wurden von Bataller et al. zu einer AML-Untergruppe mit einem besonders ungünstigen Risikoprofil zusammengefasst. Im Vergleich zu den übrigen Patienten, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden, hatten diese Patienten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben (Bataller et al., 2022). Auch in dem Patientenkollektiv von Grob et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer TP53-Mutation ein kürzeres Gesamtüberleben hatten als Patienten ohne TP53-Mutation, die in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt wurden (Grob et al., 2022). Vor allem bei Vorliegen eines komplex aberranten Karyotypen, der häufig in Kombination mit einer TP53-Mutation auftritt, zeigen Patienten mit einer TP53-Mutation eine besonders schlechte Prognose (Grob et al., 2022 und Weinberg et al., 2022).

Zwischen einer mono- und einer biallelischen TP53-Mutation bestand im Patientenkollektiv des UKD kein prognostischer Unterschied. Auch Grob et al. und Weinberg et al. konnten diesbezüglich keinen prognostischen Unterschied zeigen (Grob et al., 2022 und Weinberg et al., 2022). In dem Patientenkollektiv von Shen et al. konnte hingegen ein signifikanter prognostischer Vorteil einer monoallelischen TP53-Mutation im Vergleich zu einer biallelischen TP53-Mutation gezeigt werden (Shen et al., 2023) Sowohl initial als auch im Gesamtverlauf betrachtet zeigte sich bei den Patienten des UKD mit einer TP53-Mutation ein signifikanter

Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der maximalen Therapieintensität. Das längste mediane Überleben hatten die Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben. Auch Weinberg et al. und Shen et al. konnten in ihren Patientenkollektiven zeigen, dass eine Behandlung mit einer allogenen SCT im Vergleich zu einer weniger intensiven Behandlung mit einem signifikant besseren Outcome verbunden war (Weinberg et al., 2022 und Shen et al., 2023). Auch nach einer Behandlung mit einer allogenen SCT ist für Patienten mit einer TP53-Mutation jedoch eine ungünstige Prognose zu erwarten (Döhner et al., 2017).

Aufgrund der kleinen Patientengruppe mit einer TP53-Mutation im Patientenkollektiv des UKD und häufig fehlender molekularer Verlaufsdaten konnten keine Analysen hinsichtlich einer molekularen Remission und einem möglicherweise damit verbundenen prognostischen Vorteil erfolgen. In dem Patientenkollektiv von Grob et al. konnte gezeigt werden, dass bezüglich der TP53-Mutation bei den meisten Patienten mit hämatologischer CR keine MRD-Negativität erreicht wurde, dies aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hatte (Grob et al., 2022).

#### **4.2.4 WT1-Expression**

In der Literatur ist der prognostische Stellenwert der WT1-Überexpression im peripheren Blut zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose unklar. Als Ansatz für die Gewinnung weiterer Erkenntnisse ist die Betrachtung einzelner AML-Subgruppen Gegenstand zahlreicher aktueller Untersuchungen (Lazzarotto und Candoni, 2022, Xu et al., 2023). Das Vorliegen einer WT1-Überexpression zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose war im betrachteten Patientenkollektiv des UKD nicht prognostisch relevant. Trotzdem ist die Erhebung dieses Parameters zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose sinnvoll, da eine vorliegende WT1-Überexpression im weiteren Therapie- und Krankheitsverlauf als MRD-Marker genutzt werden kann und sich dann als relevanter Prognoseparameter darstellt. Laut aktueller Literatur ist die Bestimmung der WT1-Expression im Verlauf mittlerweile ein akzeptierter MRD-Marker, obwohl die prognostische Relevanz zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose noch umstritten ist (Xu et al., 2023). In der aktuellen Literatur wird beschrieben, dass 70 bis 80 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose eine WT1-Überexpression aufweisen (Lazzarotto und Candoni, 2022, Xu et al., 2023). Im hier betrachteten Kollektiv konnte nur bei 51% der Patienten eine WT1-Überexpression bei AML-Erstdiagnose dokumentiert werden. Zu beachten ist, dass bei 40% der Patienten erst im Krankheitsverlauf, z.B. nach einer allogenen SCT, die WT1-Expression ermittelt wurde, aber Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fehlten. Patienten aus dem in dieser Arbeit betrachteten Kollektiv mit einer WT1-Überexpression zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose, die im Verlauf eine molekulare Remission bezogen auf WT1 erreicht haben, hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit einer WT1-Überexpression, die keine molekulare Remission erreicht haben. Somit ist das Erreichen einer molekularen Remission bezogen auf

WT1 bei Patienten mit einer WT1-Überexpression bei AML-Erstdiagnose ein relevanter Prognoseparameter, der aber erst im Therapie- und Krankheitsverlauf prognostisch aussagekräftig ist.

#### **4.2.5 CEBPA-Mutation**

Im Vergleich zur WHO-Klassifikation 2008 wurden in der Aktualisierung, die im Jahr 2016 veröffentlicht wurde, einige Änderungen unter anderem in der Kategorie „AML mit rekurrenten genetischen Anomalien“ vorgenommen (Arber et al., 2016). Die im Jahr 2008 neu eingeführte provisorische Entität „AML mit mutiertem CEBPA“ (Vardiman et al., 2009) wurde in der aktualisierten WHO-Klassifikation 2016 überarbeitet. Es konnte herausgefunden werden, dass die günstige Prognose, die mit einer AML mit mutiertem CEBPA verbunden ist, mit einer biallelischen, und nicht mit einer monoallelischen CEBPA-Mutation assoziiert ist. Die Definition der Krankheitsentität wurde daher so angepasst, dass das Vorliegen einer biallelischen CEBPA-Mutation erforderlich ist, damit eine Einteilung der AML in diese Kategorie erfolgen kann (Arber et al., 2016). Im betrachteten Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer biallelischen CEBPA-Mutation ein signifikant längeres Überleben hatten im Vergleich zu den Patienten mit einer monoallelischen CEBPA-Mutation. Dies bestätigt in einer kleinen Patientengruppe die Erkenntnisse, die der Aktualisierung der WHO-Klassifikation 2016 zugrunde lagen. Auch in der ELN-Risikoklassifikation 2017 wird nur eine biallelische CEBPA-Mutation als „günstig“ klassifiziert (Döhner et al., 2017).

In der aktualisierten ELN-Klassifikation, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurde, findet eine Einordnung in die ELN-Risikogruppe „günstig“ nur noch statt, wenn eine In-Frame-Mutation der Leucin-Zipper Region von CEBPA vorliegt. Ob eine mono- oder biallelische CEBPA-Mutation vorliegt, wird nicht mehr als prognostisch relevant eingeschätzt (Döhner et al., 2022). Auch in der aktualisierten WHO-Klassifikation, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurde, sowie in der ICC 2022 definiert die genannte In-Frame-Mutation von CEBPA eine eigene Krankheitsentität, wobei mono- und biallelische Mutationen eingeschlossen werden (Khoury et al., 2022 und Arber et al., 2022).

#### **4.3 WHO-Gruppen**

Etwas mehr als ein Viertel der Patienten des betrachteten Kollektivs wurden in die WHO-Gruppe „AML mit rekurrenten genetischen Anomalien“ eingeteilt. Diese WHO-Gruppe umfasst genetische Veränderungen, die von der ELN unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet werden (Döhner et al., 2017). In dem hier betrachteten Kollektiv hatten weniger als 5% der Patienten, die in diese WHO-Gruppe eingeteilt wurden, genetische Veränderungen, die von der ELN als prognostisch ungünstig eingestuft werden (inv(3), t(6;9) und RUNX1-Mutation ohne gleichzeitiges Vorliegen einer good-risk Veränderung), sodass der Großteil dieser Patienten entweder der ELN-Risikogruppe „günstig“ oder „intermediär“ zugeteilt wurde. In der

Datenauswertung konnte gezeigt werden, dass Patienten, die in die WHO-Hauptgruppe „AML mit rekurrenten genetischen Anomalien“ eingeteilt wurden, eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit hatten im Vergleich zu Patienten, die in die WHO-Hauptgruppen „MDS-verwandte Veränderungen“, „t-AML“ und „NOS“ eingeteilt wurden. Die drei zuletzt Genannten zeigten hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeiten keinen signifikanten Unterschied.

Fast 98% der Patienten, die in die WHO-Hauptgruppe „MDS-verwandte Veränderungen“ eingeteilt wurden, hatten entweder eine AML nach MDS (61,4%) oder MDS-verwandte zytogenetische Veränderungen (36,2%). Die zytogenetischen Veränderungen, die von der WHO als MDS-verwandt definiert werden (Arber et al., 2016), werden teilweise in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt (u.a. del(5q), Monosomie 7 oder komplex aberranter Karyotyp mit drei oder mehr zytogenetischen Veränderungen). Die MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen, die nicht als „ungünstig“ klassifiziert werden, fallen in die ELN-Risikogruppe „intermediär“. Keine der aufgeführten MDS-verwandten zytogenetischen Veränderungen lässt sich in die ELN-Risikogruppe „günstig“ einteilen (Döhner et al., 2017). Patienten mit einer AML nach MDS, die einen Teil der WHO-Gruppe „MDS-verwandte Veränderungen“ ausmachen und die Patienten, die in die WHO-Hauptgruppe „t-AML“ eingeteilt wurden, haben eine sekundäre AML. Für Patienten mit einer sekundären AML konnte im vorliegenden Patientenkollektiv u.a. Folgendes gezeigt werden: Im Vergleich zu Patienten mit einer primären AML hatten Patienten mit einer sekundären AML eine signifikant kürzere Gesamtüberlebenszeit, signifikant häufiger ein Alter von 65 Jahren und älter bei AML-Erstdiagnose sowie signifikant häufiger Komorbiditäten. Patienten mit einer sekundären AML hatten ein ungünstigeres genetisches Risikoprofil im Vergleich zu Patienten mit einer primären AML und wurden gleichzeitig tendenziell weniger intensiv behandelt. Die vergleichsweise ungünstige Prognose einer sekundären AML, u.a. bedingt durch prognostisch ungünstige genetische Veränderungen, ein höheres Alter der betroffenen Patienten sowie Resistenz gegenüber Chemotherapien, wird auch in der Literatur beschrieben (Döhner et al., 2017, Goel et al., 2021, Döhner et al., 2022). In der aktualisierten ELN-Klassifikation, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurde, werden somatische Mutationen, die typischerweise mit einer AML assoziiert sind, die sekundär aus einer hämatologischen Erkrankung entstanden ist, in die ELN-Risikogruppe „ungünstig“ eingeteilt (Döhner et al., 2022).

Mit diesen Ausführungen kann der prognostische Unterschied zwischen den WHO-Hauptgruppen „AML mit rekurrenten genetischen Anomalien“, „MDS-verwandte Veränderungen“ und „t-AML“ erklärt werden. Eine genauere Betrachtung der WHO-Hauptgruppe „NOS“ war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Mit der WHO-Klassifikation 2022 und der International Consensus Classification 2022 wurden im Jahr 2022 zwei neue konkurrierende Klassifikationen myeloischer Neoplasien veröffentlicht, die die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 überarbeitet haben. Beide Klassifikationen definieren AML-Krankheitsentitäten vor allem auf der Grundlage vorliegender zytogenetischer und molekularzytogenetischer Veränderungen (Khoury et al., 2022 und Arber et al., 2022).

#### 4.4 Remissionsstatus

Patienten des hier betrachteten Kollektivs, die im Therapie- bzw. Krankheitsverlauf eine hämatologische CR erreicht haben, hatten ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die keine CR erreicht haben (PR, NR, Early Death). Das Erreichen einer CR ist ein starker Prognoseparameter (Log Rank = 1100,502), der jedoch noch nicht bei AML-Erstdiagnose, sondern erst im Verlauf beurteilt werden kann. Patienten, die initial eine allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität erhalten haben, haben signifikant häufiger eine CR erreicht (97% CR) im Vergleich zu Patienten, die initial weniger intensiv mittels Induktions- und Konsolidierungstherapie behandelt wurden (81% CR). Die CR-Rate nach einer Induktions- und Konsolidierungstherapie ist nur eingeschränkt mit Werten aus der Literatur vergleichbar, da nicht differenziert wurde, nach wie vielen Chemotherapiezyklen die CR nachgewiesen werden konnte und welche Substanzen konkret verabreicht wurden. Von den Patienten, die initial maximal mit HMA therapiert wurden, haben 15% eine CR erreicht. Ähnliche CR-Raten unter HMA-Therapie beschreiben Kantarjian et al. für ihr betrachtetes Patientenkollektiv (Kantarjian et al., 2012). Cashen et al. konnten für ihr Patientenkollektiv nach HMA-Therapie eine etwas höhere CR-Rate von 24% zeigen (Cashen et al., 2010).

Sowohl bei der Betrachtung der drei initialen Therapieintensitäten „Allogene SCT“, „Induktion und Konsolidierung“ und „HMA“ als auch bei der alleinigen Betrachtung der beiden intensivsten Therapien „Allogene SCT“ und „Induktion und Konsolidierung“ konnte gezeigt werden, dass ab einem Alter von mehr als 60 Jahren zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose der Anteil der Patienten deutlich sinkt, die eine CR erreicht hat. Dies kann am ehesten mit dem signifikant häufigeren Vorkommen von prognostisch ungünstigen zyto- und / oder molekularzytogenetischen Veränderungen und dem signifikant häufigeren Vorliegen einer sekundären AML in dieser Patientengruppe begründet werden. Beide Merkmale können mit einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert sein. Auch zwischen den vier ELN-Gruppen konnte hinsichtlich des hämatologischen Therapieansprechens ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Patienten in den ELN-Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ erreichten signifikant häufiger eine CR als die Patienten in den ELN-Risikogruppen „ungünstig“ und „unbekannt“. Dies konnte auch in anderen Patientenkollektiven gezeigt werden (Harada et al., 2018, Herold et al., 2020 und Bataller et al., 2022).

Patienten, die hämatologisch eine CR, aber keine zytogenetische Remission erreicht haben, hatten eine signifikant kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten, die eine hämatologische CR und auch eine zytogenetische Remission erreicht haben. Somit ist neben der Beurteilung des hämatologischen Remissionsstatus auch die Betrachtung des zytogenetischen Remissionsstatus bei allen Patienten prognostisch relevant, die zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose einen aberranten Karyotyp hatten. Auch losgelöst von dem hämatologischen Remissionsstatus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem aberranten Karyotyp bei AML-

Erstdiagnose, die im Verlauf eine zytogenetische Remission erreicht haben, eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit hatten im Vergleich zu Patienten mit einem aberranten Karyotyp, bei denen im Verlauf keine zytogenetische Remission nachgewiesen werden konnte. Diese prognostische Bedeutung einer zytogenetischen Remission konnte auch von Balleisen et al. gezeigt werden (Balleisen et al., 2009). Aufgrund fehlender Verlaufsdaten oder sehr kleiner Patientengruppen konnten hinsichtlich des molekularzytogenetischen Remissionsstatus nicht für alle betrachteten Marker Auswertungen erfolgen. Für die NPM1-Mutation, die FLT3-ITD und die WT1-Expression konnten Analysen durchgeführt werden, die in den entsprechenden Kapiteln dargestellt wurden. Für alle drei Marker konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer molekularen Remission (MRD-Negativität) bezogen auf den jeweiligen Marker ein relevanter prognostischer Faktor ist, der erst im Therapie- und Krankheitsverlauf beurteilt werden kann. Thol et al. konnten in ihrem Patientenkollektiv zeigen, dass eine MRD-Positivität ein unabhängiger prognostischer Marker für das Eintreten eines Rezidivs und für das Gesamtüberleben der Patienten ist (Thol et al., 2018).

#### **4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Mit dem hier betrachteten Patientenkollektiv des UKD konnte der hohe prognostische Stellenwert der ELN-Risikoklassifikation 2017 validiert werden. Von der ELN gibt es für die Risikogruppen unterschiedliche Therapieempfehlungen. Im Patientenkollektiv des UKD konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich der Therapieintensitäten signifikante Unterschiede zwischen den ELN-Risikogruppen bestehen. Patienten mit unterschiedlichen genetischen Risikoprofilen wurden im klinischen Alltag somit unterschiedlich intensiv behandelt. Basierend auf den Erkenntnissen, die aus der Datenauswertung der 1.028 Patienten des UKD gewonnen werden konnten, kann Folgendes festgehalten werden:

Für die Einschätzung der Prognose und die Steuerung der Therapie im klinischen Alltag können zwei verschiedene Prognoseparameter-Kategorien verwendet werden: Zum einen gibt es Prognoseparameter, die bereits zum Zeitpunkt der AML-Erstdiagnose verfügbar sind. Hierzu gehören vor allem die zytogenetischen und molekularzytogenetischen Eigenschaften bei Erstdiagnose, die die Basis für die Einteilung in die ELN-Risikoklassifikation darstellen. Zusätzlich sind patientenbezogene Faktoren, wie das Alter des Patienten und vorliegende Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, einerseits Prognoseparameter und andererseits Faktoren, die neben der ELN-Risikogruppe die Therapieentscheidung im klinischen Alltag beeinflussen. Zum anderen gibt es Prognoseparameter, die noch nicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sondern erst im Therapie- und Krankheitsverlauf beurteilbar sind. Hierzu gehören das hämatologische Therapieansprechen und der Remissionsstatus auf molekulargenetischer Ebene (zytogenetisch und molekularzytogenetisch). Diese Faktoren haben einen hohen prognostischen Stellenwert und sind eine wichtige Grundlage für die Entscheidung hinsichtlich des weiteren risikoadaptierten therapeutischen Vorgehens. Der günstige prognostische Effekt durch

Erreichen einer MRD-Negativität konnte in dem hier betrachteten Patientenkollektiv für die Marker NPM1, FLT3-ITD, WT1 und aberrante Karyotypen gezeigt werden. Das weitere therapeutische Vorgehen wird aber auch im Therapie- und Krankheitsverlauf durch die patientenbezogenen Prognoseparameter beeinflusst, die bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegen.

Die allogene Stammzelltransplantation als maximale Therapieintensität konnte in der multivariaten Analyse als der Faktor identifiziert werden, der den stärksten günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hatte. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass der unvorteilhafte prognostische Effekt eines ungünstigen genetischen Risikoprofils durch die allogene SCT als maximale Therapieintensität nicht ausgeglichen werden konnte. Aufgrund bestehender therapie- und lebenszeitlimitierender Komorbiditäten ist zu erwarten, dass nicht alle Patienten von der allogene SCT als prognostisch günstigste Therapieintensität profitieren konnten und sich auch dadurch prognostische Unterschiede zwischen den ELN-Risikogruppen begründen lassen. Neben dem genetischen Risikoprofil beeinflussen auch das Alter der Patienten und das Vorliegen von Komorbiditäten die Therapieentscheidungen im klinischen Alltag und damit die Prognose.

Die Definition der ELN-Risikogruppen bezieht sich auf intensiv behandelte Patienten (Döhner et al., 2010). Die Detektion weiterer prognostisch relevanter Marker und auch die Entwicklung neuer Therapieansätze können die Prognose bestimmter AML-Subgruppen verändern und auch in Zukunft Anpassungen der ELN-Risikogruppen erforderlich machen. Im hier betrachteten Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass der MRD-Status zwar ein wichtiger Prognoseparameter ist, jedoch nur bei wenigen Markers bislang konsequent genutzt wurde. Gerade aufgrund der prognostischen Bedeutung bietet eine konsequentere und breitere Etablierung im klinischen Alltag die Chance einer risikoadaptierten Therapiesteuerung, mit der die Prognose der Patienten optimiert werden kann. Eine Chance zur Verbesserung der Prognose älterer AML-Patienten mit häufig ungünstigem genetischen Risikoprofil bietet die Etablierung von klinischen Kriterien, die die Entscheidung für oder gegen eine intensive Behandlung unterstützen können.

## 5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Appelbaum, F. R.** (2021): Effectiveness of allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. In: *Best Practice & Research Clinical Haematology* (34), 101320.
- Appelbaum, F.R., Gundacker, H., Head, D.R., Slovak, M.L., Willman, C.L., Godwin, J.E., Anderson, J.E., Petersdorf, S.H.** (2006): Age and acute myeloid leukemia. In: *Blood* (107), S. 3481–3485.
- Arber, D. A.** (2018): Acute Myeloid Leukemia. In: E. D. Hsi (Hg.): *Hematopathology. A Volume in the Series: Foundations in Diagnostik Pathology* (Series Editor: Goldblum, J.R.). 3. Edition. Philadelphia: Elsevier, S. 429–466.
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserijan, 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. In: *Blood* (127), S. 2391–2405.
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserijan, R.P., Borowitz, M.J., Calvo, K.R., Kvasnicka, H-M., Wang, S.A., Bagg, A., Barbui, T., Branford, S., et al.** (2022): International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical and genomic data. In: *Blood* (140), S. 1200–1228.
- Avellino, R., Delwel, R.** (2017): Transcription factors in hematopoiesis and hematologic disease - Expression and regulation of C/EBP $\alpha$  in normal myelopoiesis and in malignant transformation. In: *Blood* (129), S. 2083–2091.
- Balleisen, S., Kündgen, A., Hildebrandt, B., Haas, R., Germing, U.**: Prognostic relevance of achieving cytogenetic remission in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome following induction chemotherapy. In: *Leukemia Research* 2009 (33), S. 1189–1193.
- Bataller, A., Garrido, A., Guijarro, F., Onate, G., Diaz-Beyá, M., Arnan, M., Tormo, M., Vives, S., Paz Queipo de Llano, M., Coll, R., et al.** (2022): European LeukemiaNet 2017 risk stratification for acute myeloid leukemia: validation in a risk-adapted protocol. In: *Blood Advances* (6), S. 1193–1206.
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R., Sultan, C.** (1976): Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. In: *British Journal of Haematology* (33), S. 451–458.
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A., Gralnick, H.R., Sultan, C.** (1985): Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. In: *Annals of Internal Medicine* (103), S. 460–462.
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick, H.R., Sultan, C.** (1991): Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). In: *British Journal of Haematology* (78), S. 325–329.
- Boddu, P.C., Kadia, T.M., Garcia-Manero, G., Cortes, J., Alfayez, M., Borthakur, G., Konopleva, M., Jabbour, E.J., Daver, N.G., DiNardo, C.D., et al.** (2019): Validation of the 2017 European LeukemiaNet classification for acute myeloid leukemia with NPM1 and FLT3-internal tandem duplication genotypes. In: *Cancer* (125), S. 1091–1100.

- Brunning**, R.D., Matutes, E., Harris, N.L., Flandrin, G., Vardiman, J., Bennett, J., Head, D. (2001): Acute myeloid leukemia. In: Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W. (Hg.): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, S. 75–105.
- Bullinger**, L., Döhner, K., Döhner, H. (2017): Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. In: *Journal of Clinical Oncology* (35), S. 934–946.
- Cashen**, A.F., Schiller, G.J., O'Donnell, M.R., DiPersio, J.F. (2010): Multicenter, Phase II Study of Decitabine for the First-Line Treatment of Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. In: *Journal of Clinical Oncology* (28), S. 556–561.
- Döhner**, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Larson, R.A., et al. (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. In: *Blood* (129), S. 424–447.
- Döhner**, H., Estey, E.H., Amadori, S., Appelbaum, F.R., Büchner, T., Burnett, A.K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R.A. (2010): Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. In: *Blood* (115), S. 453–474.
- Döhner**, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., Craddock, C., DiNardo, C.D., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Godley, L.A., Hasserjian, R.P. (2022): Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. In: *Blood* (140), S. 1345–1377.
- Döhner**, K., Thiede, C., Jahn, N., Panina, E., Gambietz, A., Larson, R.A., Prior, T.W., Marcucci, G., Jones, D., Krauter, J. (2020): Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. In: *Blood* (135), S. 371–380.
- Emadi**, A., Baer, M.R. (2013): Acute myeloid leukemia in adults. In: Greer, J.P., Arber, D.A., Glader, B., List, A.F., Means Jr. R.T., Paraskevas, F., Rodgers, G.M. (Hg.): *Wintrobe's Clinical Hematology*, Chapter 75. Thirteenth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, S. 1577–1615.
- Forghieri**, F., Comoli, P., Marasca, R., Potenza, L., Luppi, M. (2018): Minimal/Measurable Residual Disease Monitoring in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Clinical Viewpoint and Perspectives. In: *International Journal of Molecular Sciences* (19), S. 3492.
- Fricke**, A., Nachtkamp, K., Döhner, K., Hildebrandt, B., Betz, B., Rudelius, M., Seidl, M., Zahner, C., Kobbe, G., Kündgen, A., Jäger, P., Bärnmann, B.-N., Germing, U. (2022): P532: Acute myeloid leukemia (AML): Unicentric report on 1029 patients diagnosed in tertiary referral center. In: *HemaSphere* (6(S3)), S. 431-432.
- Goel**, H., Rahul, E., Gupta, I., Chopra, A., Ranjan, A., Gupta, A.K., Meena, J.P., Viswanathan, G.K., Bakhshi, S., Misra, A., et al. (2021): Molecular and genomic landscapes in secondary & therapy related acute myeloid leukemia. In: *American Journal of Blood Research* (11), S. 472–497.
- Grob**, T., Al Hinai, A.S.A., Sanders, M.A., Kavelaars, F.G., Rijken, M., Gradowska, P.L., Biermond, B.J., Breems, D.A., Maertens, J., van Marwijk Kooy, M., et al. (2022): Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. In: *Blood* (139), S. 2347–2354.

- Harada**, Y., Nagata, Y., Kihara, R., Ishikawa, Y., Asou, N., Ohtake, S., Miyawaki, S., Sakura, T., Ozawa, Y., Usui, N., et al. (2018): Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. In: *Leukemia Research* (66), S. 20–27.
- Herold**, T., Rothenberg-Thurley, M., Grunwald, V.V., Janke, H., Goerlich, D., Sauerland, M.C., Konstandin, N.P., Dufour, A., Schneider, S., Neusser, M., et al. (2020): Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. In: *Leukemia* (34), S. 3161–3172.
- Heuser**, M., Freemann, S.D., Ossenkoppele, G.J., Buccisano, F., Hourigan, C.S., Ngai, L.L., Tettero, J.M., Bachas, C., Baer, C., Béné, M-C., et al. (2021): 2021 Update von MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. In: *Blood* (138), S. 2753–2767.
- Jaiswal**, S., Ebert, B.L. (2019): Clonal hematopoiesis in human aging and disease. In: *Science* (366 (6465)), p. eaan4673
- Juliusson**, G., Antunovic, P., Derolf, Å., Lehmann, S., Mollgård, L., Stockelberg, D., Tidefelt, U., Wahlin, A., Hoglund, M. (2009): Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. In: *Blood* (113), S. 4179–4187.
- Juliusson**, G., Lehmann, S., Lazarevic, V. (2021): Epidemiology and Etiology of AML. In: Röllig, C., Ossenkoppele, G. J. (Hg.): *Acute Myeloid Leukemia*. Cham: Springer (Hematologic Malignancies), S. 1–22.
- Kantarjian**, H., Kadia, T., DiNardo, C., Daver, N., Borthakur, G., Jabbour, E., Garcia-Manero, G., Konopleva, M., Ravandi, F. (2021): Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. In: *Blood Cancer Journal* (11), Article number 41.
- Kantarjian**, H.M., Thomas, X.G., Dmoszynska, A., Wierzbowska, A., Mazur, G., Mayer, J., Gau, J., Chou, W., Buckstein, R., Cermak, J., et al. (2012): Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. In: *Journal of Clinical Oncology* (30), S. 2670–2677.
- Khoury**, J.D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J.F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J.K.C., et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid und Histiocytic / Dendritic Neoplasms. In: *Leukemia* (36), S. 1703–1719.
- Kim-Wanner**, S.-Z., Kraywinkel, K. (2022): Faktenblatt: Epidemiologie der akuten Leukämien in Deutschland 2016 bis 2018. In: *Die Onkologie* (Band 28), S. 459–462.
- Kraywinkel**, K., Spix, C. (2017): Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. In: *Der Onkologe* (Band 23), S. 499–503.
- Lazzarotto**, D., Candoni, A. (2022): The Role of Wilms' Tumor Gene (WT1) Expression as a Marker of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. In: *Journal of Clinical Medicine* (11), S. 3306.
- Li**, S., Mason, C.E., Melnick, A. (2016): Genetic and epigenetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. In: *Current Opinion in Genetics & Development* (36), S. 100–106.
- Metzeler**, K. (2016): Clinical manifestations and diagnosis. In: W. Hiddemann (Hg.): *Handbook of Acute Leukemia*. Basel: Springer International Publishing AG, S. 15–23.

- Mirza**, K. M. (2020): Hematopoiesis. In: Koehane, E.M., Otto, C.N., Walenga, J.M. (Hg.): Rodak's Hematology. Clinical Principles and Applications. Sixth Edition. St. Louis (Missouri): Elsevier, S. 43–61.
- Nagel**, G., Weber, D., Fromm, E., Erhardt, S., Lübbert, M., Fiedler, W., Kindler, T., Krauter, J., Brossart, P., Kündgen, A., et al. (2017): Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). In: *Annals of Hematology* (96), S. 1993–2003.
- Noerenberg**, D., Damm, F., Bullinger, L. (2021): Genomic Landscape and Clonal Evolution of AML. In: Röllig, C., Ossenkoppele, G. J. (Hg.): Acute Myeloid Leukemia. Cham: Springer (Hematologic Malignancies), S. 103–118.
- O'Donnell**, M.R., Abboud, C.N., Altman, J., Appelbaum, F.R., Arber, D.A., Attar, E., Borate, U., Coutre, S.E., Damon, L.E., Goorha, S., et al. (2012): Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (10), S. 984–1021.
- Omman**, R.A., Kini, A.R. (2020): Acute Leukemias. In: Koehane, E.M., Otto, C.N., Walenga, J.M. (Hg.): Rodak's Hematology. Clinical Principles and Applications. Sixth Edition. St. Louis (Missouri): Elsevier, S. 540–554.
- Papaemmanuil**, E., Gerstung, M., Bullinger, L., Gaidzik, V.I., Paschka, P., Roberts, N.D., Potter, N.E., Heuser, M., Thol, F., Bolli, N., et al. (2016): Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. In: *The New England Journal of Medicine* (374), S. 2209–2221.
- Perl**, A. E. (2021): Treatment Updates in Acute Myeloid Leukemia. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (19), S. 652–654.
- Pollyea**, D.A., Bixby, D., Perl, A., Raj Bhatt, V., Altman, J.K., Appelbaum, F.R., de Lima, M., Fathi, A.T., Foran, J.M., Gojo, I. et al. (2021): Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. Featured Updates to the NCCN Guidelines. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (19), S. 16–27.
- Pollyea**, D.A., Kohrt, H.E., Medeiros, B.C. (2011): Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. In: *British Journal of Haematology* (152), S. 524–542.
- Ranieri**, R., Pianigiani, G., Sciabolacci, S., Perriello, V.M., Marra, A., Cardinali, V., Pierangelini, S., Milano, F., Gionfriddo, I., Brunetti, L., et al. (2022): Current status and future perspectives in targeted therapy of NPM1-mutated AML. In: *Leukemia* (36), S. 2351–2367.
- Sanz**, M.A., Fenaux, P., Tallman, M.S., Estey, E.H., Löwenberg, B., Naoe, T., Lengfelder, E., Döhner, H., Burnett, A.K., Chen, S-J., et al. (2019): Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. In: *Blood* (133), S. 1630–1643.
- Schuurhuis**, G.J., Heuser, M., Freeman, S., Béné, M-C., Buccisano, F., Cloos, J., Grimwade, D., Haferlach, T., Hills, R.K., Hourigan, C.S., et al. (2018): Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. In: *Blood* (131), S. 1275–1291.
- Shallis**, R.M., Wang, R., Davidoff, A., Xiaomei, M., Zeidan, A.M. (2019): Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. In: *Blood Reviews* (36), S. 70–87.

- Shen, K., Hu, D., Zhang, Z., Guo, Y., Zhang, F., Chen, S. (2023):** Molecular characterization and prognosis of mutant TP53 acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with excess blasts. In: *International Journal of Laboratory Hematology* (45), S. 344–352.
- Sorrer, 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. In: *Blood* (106), S. 2912–2919.
- Sorrer, 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., et al. (2014):** Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: *Journal of Clinical Oncology* (32), S. 3249–3256.
- Stone, R.M., Mandrekar, S.J., Sanford, B.L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C.D., Thiede, C., Prior, T.W., Döhner, K., Marcucci, G. (2017):** Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. In: *The New England Journal of Medicine* (377), S. 454–464.
- Strom, S. P. (2016):** Current practices and guidelines for clinical next-generation sequencing oncology testing. In: *Cancer Biology & Medicine* (13), S. 3–11.
- Thol, F., Gabdoulline, R., Liebich, A., Klement, P., Schiller, J., Kandziora, C., Hambach, L., Stadler, M., Koenecke, C., Flintrop, M., et al. (2018):** Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. In: *Blood* (132), S. 1703–1713.
- Valent, P., Kern, W., Hoermann, G., Milosevic Feenstra, J.D., Sotlar, K., Pfeilstöcker, M., Germing, U., Sperr, W.R., Reiter, A., Wolf, D., et al. (2019):** Clonal Hematopoiesis with Oncogenic Potential (CHOP): Separation from CHIP and Roads to AML. In: *International Journal of Molecular Sciences* (20): 789.
- Vardiman, J.W., Harris, N.L., Brunning, R.D. (2002):** The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. In: *Blood* (100), S. 2992-2302.
- Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A., Bloomfield, C.D. (2009):** The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. In: *Blood* (114), S. 937–951.
- Wakita, S., Sakaguchi, M., Oh, I., Kako, S., Toya, T., Najima, Y., Doki, N., Kanada, J., Kuroda, J., Mori, S., et al. (2022):** Prognostic impact of CEBPA bZIP domain mutation in acute myeloid leukemia. In: *Blood* (6), S. 238–247.
- Weinberg, O., Siddon, A., Madanat, Y.F., Gagan, J., Arber, D.A., Dal Cin, P., Narayanan, D., Ouseph, M.M., Kurzer, J.H., Hasserjian, R.P. (2022):** TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. In: *Blood Advances* (6), S. 2847–2853.
- Wierzbowska, A., Czemerska, M. (2021):** Clinical Manifestation and Diagnostic Workup. In: Röllig, C., Ossenkoppele, G. J. (Hg.): *Acute Myeloid Leukemia*. Cham: Springer (Hematologic Malignancies), S. 119–126.
- Xu, N., Chen, W-M., Li, L-D., Long, L-Y., Wang, X., Jiang, Q., Jiang, H., Huang, X-J., Qin, Y-Z. (2023):** High WT1 expression predicted induction chemotherapy failure in acute myeloid leukemia patients with non-favorable cytogenetic risk. In: *Clinical and Experimental Medicine* (23), S. 2629–2638.

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Germing herzlich für die großartige Betreuung, die wertschätzende Zusammenarbeit und viele motivierende Worte danken!

Mein Dank gilt auch meinem Verlobten Hendrik für die liebevolle Unterstützung, auf die ich mich jederzeit verlassen konnte. Danke, dass du jeden Weg mit mir gemeinsam gehst!

Auch meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle herzlich danken! Ohne euch würde ich heute nicht an der Stelle stehen, an der ich mich befinde. Meinen lieben Geschwistern Steffen, Lukas, Marten und Maïke danke ich für viele unterhaltsame Momente, die für einen gelungenen Ausgleich gesorgt haben.

Außerdem möchte ich dem Team des MDS-Sekretariats danken. In vielen gemeinsamen Stunden hatten wir eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und haben uns stets gegenseitig unterstützt. Ihr habt mit dafür gesorgt, dass die Arbeit Spaß gemacht hat!