

Aus der III. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bestimmung prädiktiver Faktoren für Mortalität und Morbidität bei an der  
Universitätsmedizin Mainz behandelten AML- Patienten

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Charlotte Nicolina Zepp  
aus Mainz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann  
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Thomas Kindler  
2. Gutachter: Dr. med. Daniel Sasca

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

*Für meinen Vater*

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IV</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURDISKUSSION.....</b>	<b>3</b>
2.1. DEFINITION AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE .....	3
2.2. EPIDEMIOLOGIE .....	3
2.3. ÄTIOLOGIE .....	4
2.4. PATHOGENESE .....	5
2.5. KLINISCHE PRÄSENTATION.....	8
2.6. DIAGNOSTIK UND KLASSIFIKATION.....	9
2.7. PROGNOSTISCHE MARKER.....	13
2.7.1. PATIENTENABHÄNGIGE PROGNOSEFAKTOREN .....	13
2.7.2. PATIENTENUNABHÄNGIGE PROGNOSEFAKTOREN .....	15
2.8. THERAPIE.....	21
2.8.1. INDUKTIONSTHERAPIE.....	21
2.8.2. KONSOLIDIERUNGSTHERAPIE .....	21
2.8.3. REINDUKTIONS- UND SALVAGETHERAPIE .....	23
2.8.4. PALLIATIVTHERAPIE.....	24
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>26</b>
3.1. STUDIENDESIGN.....	26
3.2. EINSCHLUSSKRITERIEN WAREN .....	26
3.3. AUSSCHLUSSKRITERIEN WAREN .....	26
3.4. DATENERHEBUNG.....	26
3.4.1. ERHOBENE PARAMETER.....	28
3.4.2. VARIABLEN ZUM KRANKHEITSVERLAUF.....	32
3.5. STATISTISCHE METHODEN .....	32
<b>4 ERGEBNISSE.....</b>	<b>34</b>
4.1. BESCHREIBUNG DER STUDIENPOPULATION.....	34
4.1.1. GESAMTKOLLEKTIV.....	34
4.1.2. GESAMTKOLLEKTIV SEIT 2006 .....	41
4.2. ÜBERLEBENSKURVEN .....	45
4.2.1. OVERALL SURVIVAL UNSERER STUDIE (2010-2014) IN ABHÄNGIGKEIT VON UNTERSCHIEDLICHEN VARIABLEN .....	45
4.2.2. REZIDIV-FREIES ÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON UNTERSCHIEDLICHEN VARIABLEN .....	57
4.2.3. OVERALL SURVIVAL DES GEPOOLTEN PATIENTENKOLLEKTIV (2006- 2014) IN ABHÄNGIGKEIT VON UNTERSCHIEDLICHEN VARIABLEN .....	60
4.3. MULTIVARIATE ANALYSE.....	65
4.3.1. FRÜHMORTALITÄT 30 TAGE.....	65
4.3.2. FRÜHMORTALITÄT 90 TAGE.....	71
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>77</b>

5.1. PATIENTENKOLLEKTIV .....	77
5.2. PROGNOSTISCHE PARAMETER.....	77
5.3. PROGNOSTISCHE FAKTOREN DIE AUF EIN REZIDIV HINWEISEN .....	84
5.4. 30 TAGE FRÜHMORTALITÄT .....	85
5.5. 90 TAGE FRÜHMORTALITÄT .....	88
5.6. ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION .....	90
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>93</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>VI</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>XII</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>XIII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
APL	Akute promyelozytäre Leukämie (FAB M3)
BMI	Body-Mass-Index
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	Komplette Remission
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
ET	Essentielle Thrombozythämie
FAB	French-American-British-Association (Klassifikationssystem der AML)
HAM	Hochdosis Cytarabin und Mitoxantrone
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation- Comorbidity Index
ICE	Chemotherapie aus Idarubicin, Cytarabin und Etoposid
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
OMF	Osteomyelofibrose
OS	Overall survival
RFS	Rezidivfreies Überleben
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hämatopoetische Differenzierung in Abhängigkeit von Transkriptionsfaktoren (20).....	6
Abbildung 2: two-hit- Modell (21).....	7
Abbildung 3: Verteilung Alter (<60 Jahre, ≥60 Jahre).....	34
Abbildung 5: Verteilung nach ECOG-Status.....	37
Abbildung 6: Therapieziel (palliativ, kurativ).....	39
Abbildung 7: Verteilung nach Geschlecht.....	42
Abbildung 9: Verteilung nach der ELN-Risikostratifizierung.....	43
Abbildung 10: Verteilung nach dem ECOG-Status.....	44
Abbildung 11: Overall Survival des Studienkollektivs von 2010 bis 2014.....	45
Abbildung 12: Overall Survival der palliativ behandelten Patienten.....	46
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter.....	47
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: ELN Risikostratifizierung.....	48
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: AML Ursache.....	49
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: FLT3-ITD Ratio.....	50
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Leukozytenzahl bei Erstdiagnose.....	52
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: ECOG Status.....	53
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: prozentualer Anteil leukämischer Blasten bei Erstdiagnose.....	54
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: refraktäre AML.....	55
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Rezidiv.....	56
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven zum rezidivfreien Überleben, Parameter:Alter.....	58
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven zum rezidivfreien Überleben, Parameter:Leukozytenzahl bei Erstdiagnose.....	59
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter:Alter.....	60
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter: AML Ursache.....	61
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter: ECOG.....	62
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter: Leukozytenzahl bei ED.....	63
Abbildung 28: ROC-Kurve der multivariaten Analyse zur 30-Tage Mortalität.....	70
Abbildung 29: ROC-Kurve der multivariaten Analyse zur 90-Tage Mortalität.....	75

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FAB- Klassifikation einer AML.....	11
Tabelle 2: WHO classification of acute myeloid leukemia (36) .....	12
Tabelle 3: ELN Risikostratifizierung von 2010 (29) .....	16
Tabelle 4: Risikofaktoren bei AML (34) .....	20
Tabelle 5: 5-JÜR in Abhängigkeit von Zytogenetik und Behandlungsart (AML-96-Studie der DSLI, Dresden; Stand 07/05)(35).....	23
Tabelle 6: ECOG Status.....	28
Tabelle 7: HCT-CI Score modifiziert nach (74) .....	29
Tabelle 8: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: AML Ursache.....	66
Tabelle 9: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: Leukozytenzahl bei ED .....	66
Tabelle 10: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: Molekulardiagnostik .....	67
Tabelle 11: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: Infektion bei ED .....	67
Tabelle 12: Vierfeldertafel der multivariaten Analyse zur 30-Tage Mortalität .....	68
Tabelle 13: Multivariate Analyse zur 30-Tage Mortalität .....	69
Tabelle 14: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: Alter .....	71
Tabelle 15: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: ECOG.....	71
Tabelle 16: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: Leukozytenzahl bei ED.....	72
Tabelle 17: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: proz. Ant. v. Blasten bei ED .....	72
Tabelle 18: Vierfeldertafel der multivariaten Analyse zur 90-Tage Mortalität .....	73
Tabelle 19: Multivariate Analyse zur 90-Tage Mortalität .....	74



## **1 Einleitung**

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine maligne Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle. Durch einen Differenzierungsstop bei gleichzeitig gesteigerter Proliferationskapazität kommt es zu einer Vermehrung unreifer Zellen der myeloischen Reihe. Die unreifen Zellen werden als Blasten bezeichnet und können im Knochenmark, Blut und Organen akkumulieren. Infolge der Verdrängung der normalen Hämatopoese entwickeln die Patienten sekundär eine Neutropenie, Thrombopenie und Anämie. Klinisch manifestieren sich diese Blutbildveränderungen durch Blässe, Müdigkeit, erhöhte Infektanfälligkeit und eine gesteigerte Blutungsneigung (1).

Die AML ist mit einer Inzidenz von 3 bis 4/ 100.000 Personen die am häufigsten vorkommende akute Leukämie des Erwachsenen (2). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 67 Jahren und ist somit vorwiegend eine Erkrankung der älteren Erwachsenen (1). Die Therapieentscheidung, insbesondere bei älteren Patienten, stellt eine der herausforderndsten Aufgaben dar, da Nutzen, aber auch Risiko der zu Verfügung stehenden Therapien schwierig vorhersagbar sind. Ab einem Alter von 60 Jahren steigt das Risiko der therapieassoziierten Toxizität und die Perspektive für das Gesamtüberleben verkürzt sich im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (3). Über viele Jahrzehnte war lediglich das chronologische Alter eines Patienten bei Diagnosestellung maßgebend für die Entscheidung für oder gegen ein aggressiveres Therapieschema. Jedoch existieren neben dem chronologischen Alter bei Diagnosestellung weitere Parameter, die Einfluss auf das Therapieansprechen und die Therapietoleranz haben.

Mit dem Ziel für jeden Patienten idealerweise eine auf seine persönliche Situation adaptierte individuelle Therapieentscheidung zu entwickeln, ist es notwendig die unterschiedlichen prognostischen Faktoren einzubeziehen, um prospektiv den Therapieerfolg und das spätere individuelle Outcome zu verbessern.

## **Zielsetzung**

In der vorliegenden Arbeit sollen prädiktive Faktoren für Mortalität und Morbidität bei Patienten mit AML, die in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von 2010 bis 2014 behandelt wurden, untersucht werden. Die Fragestellung wurde auf Grundlage der klinischen Beobachtung entwickelt, dass

AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie als geeignet beurteilt werden, häufig im Therapieverlauf unvorhersehbar an der Erkrankung beziehungsweise an Komplikationen der Therapie versterben.

Für die Bewertung prädiktiver prognostischer Faktoren wurden patienten- und erkrankungsspezifische Merkmale von AML-Patienten, die in dem Zeitraum Januar 2010 bis September 2014 durch die III. Medizinische Klinik behandelt wurden, erhoben. Hierzu wurden Patientenakten, zentral gespeicherte SAP-Daten und Daten aus verschiedenen Studienregistern ausgewertet. Um die Patientenzahl und dadurch die statistische Aussagekraft zu erhöhen, sollen in einer zweiten Auswertung die Daten dieser Studie (2010-2014) mit einer früheren Studie (Promotionsarbeit von Sarah Merkel, 2006-2009) gepoolt werden.

Einleitend soll eine Übersicht des behandelten Patientenkollektivs einschließlich patienten- und krankheitsspezifischer Parameter erarbeitet werden.

Die Zielsetzung dieser Promotionsschrift ist es, prädiktive prognostische Parameter für das Gesamtüberleben sowie die Frühmortalität nach 30 und nach 90 Tagen hinsichtlich Ihrer Aussagekraft für Patienten mit AML zu prüfen. Darüber hinaus soll durch multivariate Analysen und umfassende statistische Auswertung ein für die Universitätsmedizin Mainz spezifischer Risikoscore entwickelt werden, mit Hilfe dessen möglichst objektiv die optimale Therapie für das individuelle Outcome der Patienten identifiziert werden kann.

Abschließend sollen die ausgewerteten Daten der internen Ergebnisse der Universitätsmedizin Mainz mit publizierten Daten anderer Institutionen/Studiengruppen verglichen werden.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1. Definition akute myeloische Leukämie**

Die akute myeloische Leukämie ist eine maligne Erkrankung der hämatopoetischen Vorläufer- oder Stammzelle, bei der es durch einen Differenzierungsstop bei gleichzeitig gesteigerter Proliferationskapazität zu einer Vermehrung unreifer Zellen der myeloischen Reihe kommt. Die unreifen Zellen werden als Blasten bezeichnet. Die Blasten akkumulieren im Knochenmark, Blut und Organen und führen zu einer Verdrängung der physiologischen Blutbildung, was konsekutiv die Entwicklung einer Neutropenie, Thrombopenie und Anämie zu Folge hat. Klinische Symptome dieser Veränderungen der Hämatopoese sind Blässe, Müdigkeit, erhöhte Infektanfälligkeit und eine gesteigerte Blutungsneigung (1, 2).

### **2.2. Epidemiologie**

Vergleicht man die akute Leukämie mit allen anderen malignen Erkrankungen, gehört sie mit weniger als drei Prozent zu einer eher selten diagnostizierten Erkrankung (4). Als Subgruppe aller Leukämieunterformen macht die AML aber im Erwachsenenalter etwa 75-80% und im Kindesalter 15-20% der akuten Leukämien aus (5). In der US-amerikanischen Bevölkerung lag die Inzidenz bei unter 65-Jährigen nur bei 1,8/100.000 Personen, bei über 65-Jährigen allerdings schon bei 17,9/100.000 Personen. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 67 Jahren. Dementsprechend ist die AML primär eine Erkrankung des älteren Erwachsenen. In Zukunft wird auf Grund der zunehmend alternden Bevölkerung ein Anstieg der Inzidenz erwartet (1). Die Erkrankungshäufigkeit liegt in Europa im Durchschnitt bei 3,62/100.000 pro Jahr (6).

In Amerika, Australien und Westeuropa wird die höchste Inzidenz der AML beobachtet (4). Weiterhin variiert das Auftreten einer AML je nach Geschlecht und Ethnizität. In den Vereinigten Staaten waren Männer häufiger betroffen als Frauen. Bei Männern lag die Inzidenz bei 4,6/100.000, bei Frauen jedoch nur bei 3,0/100.000. Im Jahre 2013 wurden in der US-amerikanischen Bevölkerung 14.590 Neuerkrankungen und 10.370 Todesfälle gemeldet. (7).

Eine retrospektive Studie aus dem Vereinigten Königreich, die von 2001 bis 2006 11.303 an AML erkrankte Patienten einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass die

Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 15% liegt, welche allerdings abhängig vom Alter stark variiert. Bei den 15 bis 24-Jährigen liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 53%, wohingegen bei 70 bis 79-Jährigen diese Rate nur noch 3% beträgt (8).

### **2.3. Ätiologie**

Es gibt eine Vielzahl an Risikofaktoren, die zu einer malignen Transformation der hämatologischen Vorläuferzelle führen können. Dazu zählen unter anderem die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Chemotherapeutika oder Chemikalien wie Benzol.

Ionisierende Strahlung kann zu Doppelstrangbrüchen in der DNA führen. Dies kann Mutationen, Deletionen und Translokationen zur Folge haben. Es gibt einen direkten proportionalen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Strahlenexposition und der Inzidenz einer AML (9). Menschen mit langjähriger beruflicher Exposition, z.B. bei Arbeitern in der Atomindustrie oder bei Radiologen, die vor 1950 einer hohen Strahlendosis ausgesetzt waren und Atombomben-Überlebende tragen ein höheres Risiko an einer AML zu erkranken als Menschen, die keine derartige Exposition hatten (10, 11). Nach den Atombombenabwürfen in Japan im Jahr 1945 erreichte die Erkrankungsrate ihren höchsten Wert fünf bis sieben Jahre nach der Strahlenexposition (1).

Ein weiterer Risikofaktor und gleichzeitig der einzige nachgewiesene Lebensstil-Risikofaktor für die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer AML, stellt die Exposition gegenüber Benzol dar. Hiervon sind am häufigsten langjährige Raucher betroffen. Auch hier ist das Risiko an einer AML zu erkranken dosisabhängig und kann sich bei Rauchern im Vergleich zur nicht rauchenden Bevölkerung verdoppeln (12, 13).

10-15% der AML-Erkrankten entwickeln eine therapieinduzierte AML (t-AML). Diese Patienten erhielten aufgrund einer früheren Erkrankung in der Vergangenheit schon einmal eine Chemotherapie. Häufig handelt es sich hierbei um Patienten nach Hodgkin-Lymphomen, Mamma-Karzinomen, akuter lymphatischer Leukämie oder mit Keimbahntumoren (14). Die t-AML wird, abhängig von der vorausgegangen zytotoxischen Chemotherapie, in zwei Gruppen unterteilt: Zum einen sind Patienten

betroffen die mit Alkylantien oder Topoisomerase-II-Inhibitoren behandelt wurden. Mit einer Latenzzeit von fünf bis zehn Jahren induzieren Alkylantien häufig Deletionen im Chromosom 5 und/oder Chromosom 7. Topoisomerasehemmer können schon innerhalb etwa zwei Jahren balancierte Translokationen am Genlokus 11q23, oder auch Translokationen wie t(15;17) und t(8;21), (10, 15) auslösen.

Darüber hinaus kann sich eine sekundäre AML (s-AML) direkt aus einer vorangehenden Knochenmarkserkrankung entwickeln. Hierzu zählen Erkrankungen wie das myelodysplastische Syndrom (MDS), die aplastische Anämie, die Osteomyelofibrose (OMF), die chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML), die essenzielle Thrombozythämie (ET) oder die Polycythämia vera (PV). Die s-AML entwickelt sich mit 60-70% am häufigsten aus einem MDS (16).

Neben den erworbenen Erkrankungen gibt es eine Reihe von genetischen determinierten Erkrankung und angeborenen Syndromen, die für die Entwicklung einer AML prädisponieren. Hierzu zählen unter anderem das Down-, das Klinefelter- und das Bloom-Syndrom sowie die Fanconi-Anämie und die Neurofibromatose. Diese Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Chromosomenbrüchigkeit und/oder gestörten DNA-Reparatur-Mechanismen einher. Das Risiko für eine maligne Erkrankung ist bei Kindern mit Down-Syndrom gegenüber der Normalbevölkerung um das 14- bis 20-fache erhöht (4, 17-20). 52% der Menschen mit Fanconi-Anämie entwickeln bis zu ihrem 40. Lebensjahr eine AML oder ein MDS (21).

#### **2.4. Pathogenese**

Die physiologische Hämatopoese ist ein komplexer dynamischer Prozess, der durch eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren reguliert wird. Mutationen, die diese regulierenden Bereiche betreffen, können die Entwicklung einer AML auslösen (22).

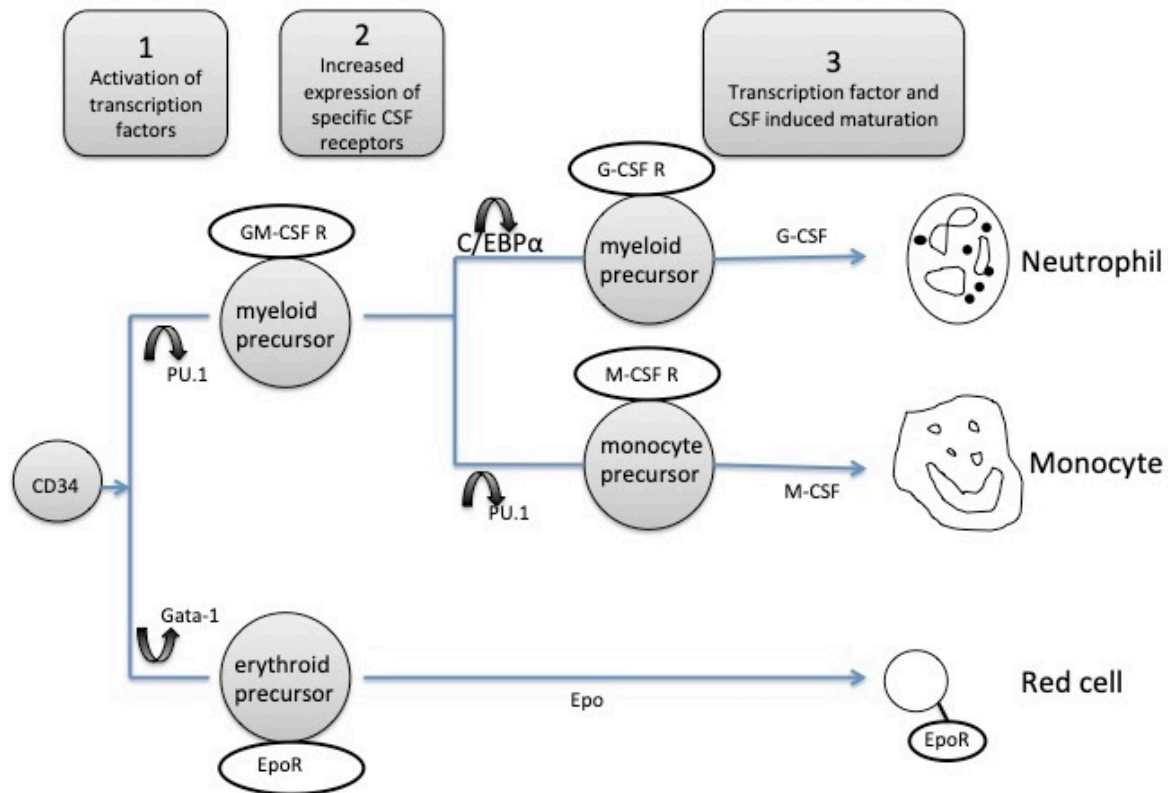


Abbildung 1: Hämatopoetische Differenzierung in Abhängigkeit von Transkriptionsfaktoren, modifiziert nach (20)

Bei der Pathogenese der AML geht man beispielhaft von einem two-hit-Modell aus. Es wird angenommen, dass mindestens zwei Mutationen erforderlich sind, um eine klonale Expansion der hämatopoetischen Stammzelle oder Vorläuferzelle auszulösen. Die Klasse-I-Mutationen können zu einer gesteigerten Proliferation und einem Überlebensvorteil der betroffenen Zelle führen, haben aber keinerlei Einfluss auf die Differenzierung dieser Zellen. Diese Mutationen betreffen Transkriptionsfaktoren und Tyrosinkinase. Beispiele für diese Gruppe sind Mutationen in den Genen *FLT3*, *RUNX1* und *c-KIT*. Experimente im Mausmodell haben gezeigt, dass die alleinige Anwesenheit der *FLT3*-Mutation zwar zu einer Proliferationssteigerung führt, ohne allerdings eine Leukämie zu verursachen. Hierfür ist eine zusätzliche Klasse-II-Mutation Voraussetzung, die für einen Differenzierungsstopp der hämatopoetischen Vorläuferzelle verantwortlich ist. Zu dieser Gruppe gehören z.B. die Mutationen im *CEBPA* und *MLL*-Gen sowie chromosomale Veränderungen wie *t(8;21)* und *inv(16) (10, 19, 23)*. Eine AML entsteht in der Regel also nicht aus einer einzigen Mutation, sondern aus dem Zusammenspiel mehrerer Mutationen an unterschiedlichen Funktionsorten.

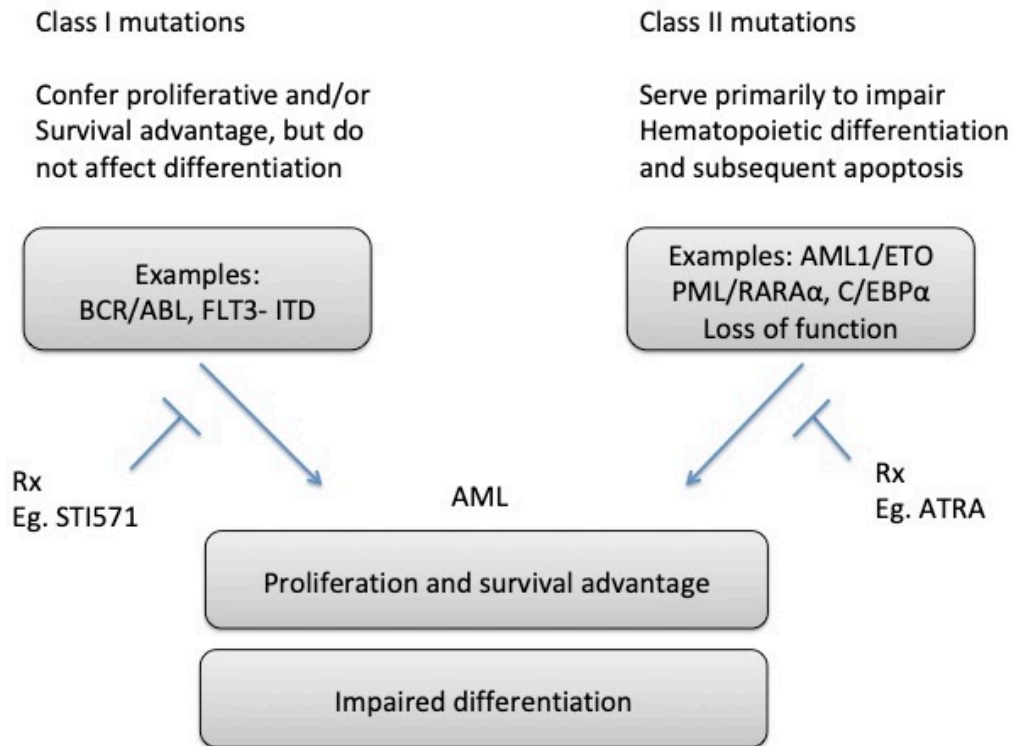


Abbildung 2: two-hit-Modell, modifiziert nach (21)

Bisher wurde zudem angenommen, dass die Leukämie ausschließlich aus einer hämatopoetischen Stammzelle entstehen kann. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass nicht bei jedem Patienten alle Zellreihen (lymphoid, myelomonozytisch, erythroid und megakaryozytisch) von einer leukämischen Mutation betroffen sein müssen, sondern auch Vorläuferzellen zu einer Leukämie führen können. MLL-Fusionsproteine können beispielsweise sowohl aus einer hämatopoetischen Stammzelle als auch aus einer Granulozyten-Vorläuferzelle, eine so genannte Progenitorzelle, eine AML induzieren.

Immunphänotypisch lässt sich in der Regel kein Unterschied zwischen einer initial aus einer Stammzelle oder aber aus einer Vorläuferzelle entstandenen Leukämie erkennen.

Allerdings weisen tierexperimentelle Untersuchungen im Mausmodell darauf hin, dass mutierte Stammzellen häufiger zu einer AML führen als veränderte Progenitorzellen. Außerdem zeigte sich, dass Leukämiezellen, welche aus einer Stammzelle entstanden sind, resistenter gegenüber den Zytostatika Cytarabin und Doxorubicin sind und dementsprechend ein schlechteres Therapieansprechen aufweisen. Die Ursprungszelle, aus der eine Leukämie entstehen kann, hat offensichtlich Einfluss auf die Prognose des Patienten. Nach gegenwärtigem

Erkenntnisstand hat eine aus einer Stammzelle entstehende AML eine schlechtere Prognose als eine aus einer Progenitorzelle entstehende Leukämie. Daraus folgt, dass sich in immunphänotypisch ähnlichen Risikogruppen Unterschiede hinsichtlich ihres Therapieansprechens und Outcomes ergeben können. Nicht jedes Onkoprotein ist in der Lage in Progenitorzellen eine AML zu induzieren. So kann BCR-ABL, nur eine AML hervorrufen, wenn es in einer Stammzelle exprimiert wird. Andere Onkogene, wie MLL-AF9 und MOZ-TIF2, können hingegen sowohl in der Stammzelle als auch in Progenitorzellen eine AML induzieren (24).

## **2.5. Klinische Präsentation**

Die klinischen Symptome der durch eine AML ausgelösten Knochenmarksinsuffizienz sind häufig unspezifisch und variieren je nach Alter und Leukämieklasse bei meist kurzer Anamnesedauer. Zu den unspezifischen Symptomen gehören: körperliche Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Knochenschmerzen und unklares Fieber. Bei vielen Patienten handelt es sich bei Diagnosestellung um einen Zufallsbefund, da die Symptomkonstellation häufig zunächst als Virusinfekt interpretiert wird. Andererseits kann es bei der Manifestation der AML auch zu lebensbedrohlichen Situationen kommen, in denen Patienten eine septisch verlaufende Infektion und/oder eine Leukostasesymptomatik entwickeln.

Durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer normozytären Anämie, die sich klinisch mit Blässe, Müdigkeit und Belastungsdyspnoe manifestiert. In manchen Fällen führt die Anämie zu einer hämodynamischen Instabilität, welche klinisch mit Schwindel und Synkopen einhergeht.

Infolge der zunehmenden Granulozytopenie besteht für die Patienten zudem ein erhöhtes Risiko für Infektionen, insbesondere bakterieller Genese, die sich in unterschiedlichen Schweregraden bis hin zu einer Sepsis manifestieren können (5, 19, 25-27).

Eine gleichzeitig auftretende Thrombozytopenie kann zu mukokutanen Blutungen wie Zahnfleischbluten, Petechien, Epistaxis und Hämatomen führen. Bei der akuten Promyelozytenleukämie (FAB M3) kann zudem infolge einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) eine lebensbedrohliche Blutung entstehen (26).



Neben den intramedullären Komplikationen, kann es auch zu einer leukämischen Infiltration von extramedullären Geweben kommen. In 30% der Fälle entwickelt sich bei einer AML neben der Knochenmarksinfiltration zusätzlich eine generalisierte Lymphadenopathie (26).

Das Auftreten einer Hepatosplenomegalie wird bei Kindern mit AML häufiger als bei Erwachsenen beobachtet. Über alle Altersgruppe tritt sie bei etwa einem Drittel aller Patienten auf (19, 25).

Seltener kann es auch zu einer Beteiligung der Meningen (Meningeosis leucaemica) und des ZNS kommen. Charakteristische Symptome hierfür sind Kopfschmerzen, Erbrechen, Nervenlähmungen und rezidivierende Krampfanfälle.

Darüber hinaus entwickeln 2,5-9,1% der Patienten leukämische Infiltrationen der Haut oder solide Tumore, bestehend aus blastären Zellen, welche als Chlorome bezeichnet werden (27).

Eine weitere extramedulläre Manifestation der AML stellt die Gingivahyperplasie dar. Sie ist häufig mit der Klasse FAB M4 und M5 vergesellschaftet.

Bei der Leukostase, die bei einer Leukozytenzahl im peripheren Blut von über 100.000/ $\mu$ l auftreten kann, handelt es sich um einen onkologischen Notfall. Die im Blut zirkulierenden Blasten sind größer und weniger verformbar als normale Leukozyten. Dadurch steigt die Blutviskosität und es kann zum Verschluss des kapillaren Strombettes kommen. Die daraus resultierende Gewebehypoxie führt zu Fehlfunktionen der respiratorischen Organe und des zentralen Nervensystems sowie der Nierenfunktion bis hin zum Multiorganversagen (28, 29).

## **2.6. Diagnostik und Klassifikation**

Besteht bei einem Patienten der Verdacht an einer AML erkrankt zu sein, wird initial peripheres Blut gewonnen und das Differenzialblutbild untersucht. Bei einem myeloischen Blastenanteil von über 20 Prozent, gilt die Diagnose einer AML als gesichert (30-32). Einzige Ausnahme stellt eine AML mit den chromosomalen Veränderungen t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16) dar, in diesen Fällen ist der zytogenetische Befund unabhängig von der Blastenanzahl ausreichend, um die Diagnose einer akuten Leukämie zu sichern (31).

Messparameter des peripheren Blutbildes können bei Diagnosestellung stark variieren. Die meisten Patienten präsentieren sich mit Anämie, Thrombozytopenie und zirkulierende Myeloblasten (95% der Fälle).

Häufig fällt im Differentialblutbild ein Hiatus leucaemicus auf, welcher durch das Vorhandensein von unreifen und reifen Zellstufen sowie das gleichzeitige Fehlen von Zwischenstufen der Zelldifferenzierung charakterisiert ist. (26)

Zusätzlich können eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) und/oder Harnsäure als Ausdruck eines gesteigerten Zellumsatz oder aufgrund von Tumormasse und Tumorlyse auftreten. (5)

Zur Diagnosesicherung wird zusätzlich eine Knochenmarksaspiration sowie bei Punctio sicca oder technischen Problemen eine Knochenmarksstanze durchgeführt (33). Hier gilt die Diagnose AML ebenfalls als gesichert, wenn über 20 Prozent Blasten im Punktat nachgewiesen werden.

In der anschließenden Diagnostik werden die leukämischen Blasten mittels spezifischer Techniken hinsichtlich ihrer Morphologie, Zytochemie, Zytogenetik, Molekulargenetik sowie ihres Immunphänotyps untersucht und klassifiziert.

Die Zytomorphologie wird charakteristischerweise anhand eines panoptisch gefärbten Ausstrichpräparats bestimmt. Zusätzlich wird die Zytochemie mittels Myeloperoxidase- und Esterase-Färbung untersucht, um die Zelllinienzugehörigkeit zu bestimmen (32).

Die Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie (FACS) gehört ebenfalls zu den diagnostischen Standardverfahren und ermöglicht die Analyse leukämietypischer Antigene auf der Zelloberfläche. Neben dem Differenzierungsstatus der leukämischen Zellen wird auch die Größe und Granulierung der untersuchten Zelle in der FACS-Analyse ausgewertet (32, 34, 35). Ebenfalls kann mit Hilfe der FACS-Analyse eine akute myeloische von einer akuten lymphatischen Leukämie und die minimaldifferenzierte AML gegenüber einer akuten Leukämie mit unklarer Linienzugehörigkeit unterschieden werden (20, 36).

Die Zytogenetik dient zum einen der Karyotypisierung durch Bänderungsanalysen der Chromosomen und zum anderen dem Nachweis von gesuchten Chromosomenabschnitten mittels FISH-Technologie (32). Die Analyse erfolgt typischerweise an 20-25 vitalen Zellen, welche sich in der Metaphase befinden (37).

Die Molekulargenetik stellt eine sehr sensitive Untersuchungsmethode dar und erfolgt mittels PCR-basierenden Verfahren und/oder DNA-Sequenzierungstechniken (32). Diese Methoden erlauben eine zuverlässigere prognostische Einteilung, insbesondere dann, wenn die zytogenetischen Befunde nicht eindeutig sind, zum anderen auch die Identifikation von therapielevanten Veränderungen (z.B. FLT3-Mutationen mit Indikation zur FLT3-Inhibitor-Therapie). Die Molekulardiagnostik wird auch zur Verlaufskontrolle (MRD-Diagnostik) verwendet (36).

Die Klassifikation der individuellen AML ist wesentlich für die Therapieentscheidung und Prognose eines Patienten (35). Man unterscheidet grundsätzlich zwei Klassifikationen: die FAB-Klassifikation, welche 1976 eingeführt wurde (French-American-British-association) und die WHO-Klassifikation (World Health Organization), die seit 2001 zur Verfügung steht. In der FAB-Klassifikation wird die AML anhand morphologischer und zytochemischer Merkmale in elf verschiedene Subtypen von M0 bis M7 eingeteilt.

Tabelle 1: FAB- Klassifikation einer AML

<b>FAB- Subtyp</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>M0</b>	AML mit minimaler myeloischer Differenzierung
<b>M1</b>	Akute Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung
<b>M2</b>	Akute Myeloblastenleukämie mit Ausreifung
<b>M3</b>	Akute Promyelozytenleukämie
<b>M3v</b>	Mikrogranuläre Form der Promyelozytenleukämie
<b>M4</b>	Akute myelomonozytäre Leukämie
<b>M4eo</b>	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie
<b>M5a</b>	Akute Monozyten Leukämie, unreife Form
<b>M5b</b>	Akute Monozyten Leukämie, reife Form
<b>M6</b>	Akute Erythroleukämie
<b>M7</b>	Akute Megakaryoblastenleukämie

Die WHO-Klassifikation sieht hingegen vier Subgruppen vor, die insgesamt 18 Subklassen der AML umfassen. Hier erfolgt die Einteilung basierend auf zytologischen, molekulargenetischen und immunologischen Merkmalen.

Außerdem wurde in der Klassifikation der WHO der Blastenanteil, der ein MDS von einer AML differenziert, von 30 auf 20% gesenkt (33).

Tabelle 2: WHO Klassifikation der AML (36)

<p><b>Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities</b></p> <p>AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1</p> <p>AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11</p> <p>APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA</p> <p>AML with t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL</p> <p>AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214</p> <p>AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1</p> <p>AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1</p> <p>AML with mutated NPM1</p> <p>AML with mutated CEBPA</p>
<p><b>Acute myeloid leukemia with myelodysplasie-related changes</b></p>
<p><b>Therapy related myeloid neoplasms</b></p>
<p><b>Acute myeloid leukemia, not otherwise specified</b></p> <p>AML with minimal differentiation</p> <p>AML without maturation</p> <p>Acute myelomonocytic leukemia</p> <p>Acute monoblastic/monocytic leukemia</p> <p>Acute erythroid leukemia</p> <p>Acute megakaryoblastic leukemia</p> <p>Acute basophilic leukemia</p> <p>Acute panmyelosis with myelofibrosis</p>
<p><b>Myeloid sarcoma</b></p>
<p><b>Myeloid proliferations related to Down syndrome</b></p> <p>Transient abnormal myelopoiesis</p> <p>Myeloid leukemia associated with Down syndrome</p>
<p><b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b></p>
<p><b>Acute leukemia of ambiguous lineage</b></p>

## 2.7. Prognostische Marker

### 2.7.1. Patientenabhängige Prognosefaktoren

#### 2.7.1.1 Alter und Geschlecht

Die Prognose eines AML-Patienten hängt u.a. vom Alter des Patienten bei Erkrankungsbeginn ab und verschlechtert sich mit zunehmendem Manifestationsalter (32).

75 % der Patienten, die bei Manifestation der AML jünger als 60 Jahre sind, sprechen auf die Induktionstherapie an, während über 60-Jährige Patienten lediglich eine Therapie-Ansprechrage von 45- 55% zeigen. Auch im Hinblick auf das Langzeitüberleben bestehen große Unterschiede. Patienten unter 60 Jahre haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45- 55%, demgegenüber im älteren Patientenkollektiv (>60 Jahre) nach 5 Jahren nur noch 10% leben.

Dies ist einerseits dadurch bedingt, dass sich Patienten in einem höheren Lebensalter aufgrund von häufig gleichzeitig bestehenden Komorbiditäten und einer insgesamt ungünstigeren körperlichen Verfassung weniger für eine intensive Hochdosis-Chemotherapie in Frage kommen. Zum anderen finden sich mit zunehmenden Alter vermehrt prognoseverschlechternde krankheitsspezifische Faktoren, wie komplexe zytogenetische Aberrationen, die Expression von multidrug resistance protein (MDR-1) und sekundäre AML, die ein vermindertes Ansprechen auf die Induktionstherapie und eine höhere Rezidiv-Wahrscheinlichkeit begünstigen (38-40).

Diese Beobachtungen werden durch eine retrospektive Studie mit 968 Patienten von Appelbaum et al. (2006) unterstützt. Die Studie ergab, dass 17% der Patienten unter 56 Jahren in der Zytogenetik der Risikoklasse „favorable“ zugeordnet wurden, während dies nur bei 4% der über 75-Jährigen möglich war. Im Gegensatz dazu wurde mehr als die Hälfte (51%) der über 75-Jährigen der zytogenetischen Risikoklasse „adverse“ zugeordnet (<56 Jahre 35%) (41).

Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass das weibliche Geschlecht einen prognostischen Vorteil habe (38). In einer umfangreichen Studie in Schweden mit 9.729 AML-Patienten wurde bei Männern innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung eine um 5% höhere Mortalität als bei Frauen festgestellt (40).

### 2.7.1.2 ECOG

Der ECOG-Status dient der Fremdeinschätzung des physischen Zustandes und der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens onkologischer Patienten. Er wird bei der klinischen Erstuntersuchung ermittelt und korreliert signifikant mit dem Risiko für ein therapieassoziiertes Versterben (10, 41). Appelbaum et al (2006) wiesen in der vorangehend zitierten retrospektiven Studie mit 968 AML-Patienten eine Assoziation des ECOGs mit der Frühmortalität nach. Der ECOG-Status zeigte insbesondere bei älteren Patienten ab 56 Jahren eine starke Assoziation mit der Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn zu versterben. Daraus folgend ergab sich, dass bei einem ECOG von 3 die Wahrscheinlichkeit früh zu versterben bei <56-Jährigen Patienten bei 0%, demgegenüber bei >75-Jährigen Patienten bei 82% lag (41).

### 2.7.1.3 AML-Ursache

Eine akute myeloische Leukämie kann „de novo“, „therapieassoziiert“ oder sekundär nach einem vorangegangenen MDS entstehen. Die letzteren zwei AML-Formen sind im Vergleich zu einer „de novo Leukämie“ mit einer schlechten Prognose assoziiert.

In der Regel weisen therapieassoziierte und sekundäre akute myeloische Leukämien eine höhere Resistenz gegenüber der Standardtherapie auf, woraus eine reduzierte Gesamt- und rezidivfreie Überlebenszeit resultiert. In einer großangelegten Studie in Schweden von Derolf et al. zeigte sich, dass die Mortalität bei Patienten mit einer sekundären AML (resultierend aus einem MDS) um 51% höher ist, als bei Patienten mit einer de novo AML (10, 38, 40).

Darüber hinaus weisen sekundäre AML häufiger einen komplex aberranten Karyotyp auf (42). Bei 24-40% der Patienten liegt eine sekundäre AML vor (43).

### 2.7.1.4 Parameter der Krankheitsausbreitung

Die Leukozytenzahl und der prozentuale Anteil leukämischer Blasten im peripheren Blut haben ebenfalls Einfluss auf die Prognose. Patienten, die bei Diagnosestellung eine Leukozytose (>100.000/ $\mu$ l) aufweisen, zeigten ein schlechteres Therapieansprechen auf die Induktionstherapie und hatten ein höheres Rezidivrisiko (38).

Ein hoher prozentualer Anteil leukämischer Blasten bei Diagnosestellung geht mit einer höheren Frühmortalitätsrate und größerem Risiko einer therapierefraktären AML einher (20). Es wird vermutet, dass die Anzahl leukämischer Blasten mit der Krankheitsaktivität korreliert, und dass dementsprechend bei Patienten mit einem hohen prozentualen Anteil leukämischer Blasten bei Diagnosestellung eine aggressivere Erkrankungsform vorliegt (44).

Insbesondere die *FLT3*-ITD Mutation ist mit hohen Leukozytenwerten und mit einem höheren prozentualen Anteil an leukämischen Blasten assoziiert. Dies könnte ebenfalls ein Risikofaktor für die schlechtere Prognose darstellen (28, 45).

#### 2.7.1.5 HCT- CI Score

Eine prognostische Voraussage kann ebenfalls anhand der Höhe des HCT-CI Scores (Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index) abgeleitet werden. In einer Studie von Giles et al. (2007) wurde die Bedeutung des HCT-CI Scores für die Frühmortalität und das Gesamtüberleben bei 177 über-60-jährigen Patienten, die eine Induktionstherapie erhielten, untersucht. 22% der Patienten hatte einen HCT-CI Score von 0, 30% einen von 1-2 und 48% einen Wert  $\geq 3$ . Die Frühmortalitätsrate lag entsprechend des HCT-CI Scores 0, 1-2 und  $\geq 3$  bei 3%, 11% und 29% und die mediane Überlebenszeit bei 45, 31 und 19 Wochen (46). In 25 von 33 Studien konnte die Validität des HCT-CI Scores als ein unabhängiger Prädiktor für die Therapieergebnisse bewiesen werden. Darüber hinaus wird bei einer erfolgreichen allogenen Stammzelltransplantation von einem stärkeren Schweregrad der Graft-versus-Host-Disease bei höherem HCT-CI Score ausgegangen (47).

### **2.7.2. Patientenunabhängige Prognosefaktoren**

#### 2.7.2.1 Zytogenetik und Molekulargenetik

Neben den Patienten-assoziierten Prognosefaktoren stellen die Ergebnisse der Zytogenetik und Molekulardiagnostik die wichtigsten Prognosefaktoren dar (32). Mit Hilfe der Zytogenetik sind Vorhersagen zum Gesamtüberleben, Therapieansprechen und der Rezidivwahrscheinlichkeit möglich (38). Etwa 55% aller AML-Patienten weisen zytogenetische Aberrationen auf und 80-85% der Patienten mit einem normalen Karyotyp tragen molekulargenetische Mutationen. Es wurden vier

Risikogruppen nach der ELN-Klassifikation von 2010, die zytogenetische und molekulargenetische Merkmale zusammenfasst, unterschieden: „favorable“, „intermediate I“, „intermediate II“ und „adverse“ (10, 48).

Tabelle 3: ELN Risikostratifizierung von 2010 (29)

<b>Genetische Risikogruppe</b>	
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3- ITD (normal karyotype) Biallelic mutated CEBPA (normal karyotype)
<b>Intermediate I</b>	Mutated NPM1 and FLT3- ITD (normal karyotype) Wild- Type NPM1 and FLT3- ITD (normal karyotype) Wild- Type NPM1 without FLT3- ITD (normal karyotype)
<b>Intermediate II</b>	t(9;11)(p22;q23); MLLT3- MLL cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
<b>Adverse</b>	t(6;9)(p23;q34.1); DEK- NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearranged inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); RPN1- EVI-1 -5 or del(5q); -7; abn(17p) complex karyotype

In der aktuelleren ELN Risikostratifizierung von 2017 wurde die Gruppe „intermediate I und II“ zu einer Risikogruppe „intermediate“ zusammengefasst und durch neue Erkenntnisse erweitert.

Tabelle 4: ELN Risikostratifizierung von 2017(49)

<b>Genetische Risikogruppe</b>	
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT-ITD low allelic ratio (<0,5) Biallelic mutated CEBPA



<b>Intermediate</b>	<p>Mutated NPM1 and FLT3-ITD high allelic ratio (&gt;0,5)</p> <p>Wild-Type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD low allelic ratio (&lt;0,5) (without adverse-risk genetic lesions)</p> <p>t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</p> <p>Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse</p>
<b>Adverse</b>	<p>t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</p> <p>t(v;11q23.3); KMT2A rearranged</p> <p>t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</p> <p>inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2);</p> <p>GATA2, MECOM(EVI1)</p> <p>-5 or del(5q); -7; 17/abnl(17p)</p> <p>complex karyotype, monosomal karyotype</p> <p>Wild-type NPM1 and FLT3-ITD high allelic ratio (&gt;0,5)</p> <p>Mutated RUNX1</p> <p>Mutated ASXL1</p> <p>Mutated TP53</p>

#### Zytogenetik:

55% der erwachsenen AML-Patienten weisen eine zytogenetische Aberration auf, wovon insgesamt 16% der AML-Patienten der Risikogruppe „favorable“ zugeordnet werden, welche mit einer guten Prognose assoziiert ist. 80% dieser Patienten sprechen auf die Induktionstherapie an und haben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 60-70% (31, 38, 43). Patienten der Risikogruppe „adverse“ haben hingegen lediglich eine Therapieansprechrates von 60% und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur 15%, da 80% dieser Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre ein Rezidiv erleiden (38). Der Risikogruppe „adverse“ werden etwa 25% der neudiagnostizierten AML-Patienten zugeordnet (43).

Etwa weitere 20% der Patienten weisen zytogenetische Aberrationen auf, die weder der Risikogruppe „favorable“ noch der Risikogruppe „adverse“ zugeordnet werden können (43).

#### *t(15;17)*

Eine Sonderstellung nimmt die akute Promyelozytenleukämie (FAB M3) ein. Diese ist durch eine t(15;17) Translokation charakterisiert und wird in 5-10% der akuten myeloischen Leukämien nachgewiesen. Die Translokation führt zur Bildung des

PML-RAR $\alpha$ -Fusionsproteins, das für eine gestörte Differenzierung von Promyelozyten verantwortlich ist (50).

#### Molekulardiagnostik:

Zu den wichtigsten und häufigsten molekularen Veränderungen bei einer AML gehören die *FLT3*-ITD- und die *NPM1* Mutation, die im Folgenden beschrieben werden.

#### *FLT3- ITD*

35% aller AML- Patienten tragen eine Mutation im *FLT3*-Gen auf Chromosom 13q12. Die Mutation stellt unter den akuten myeloischen Leukämien eine der häufigsten genetischen Veränderung dar.

Das *FLT3*-Gen gehört der Rezeptortyrosinkinase der Klasse III an und wird hauptsächlich in hämatopoetischen Progenitorzellen exprimiert.

Die Mutation im *FLT3*-Gen führt zu einer konstitutiven Aktivierung des Tyrosinkinase-Rezeptors und nachfolgend zu einer ungehinderten überschießenden Zellproliferation (45, 51).

Es werden zwei Klassen der *FLT3*-Mutationen unterschieden: internal-tandem duplications (ITDs) und tyrosine-kinase-domain (TKD) Punktmutationen (1).

*FLT3*-ITD Mutationen gehen mit hohen initialen Leukozytenzahlen und hohen prozentualen Anteilen peripherer leukämischer Blasten einher. Bei 65- 70% der *FLT3*-ITD positiven AML-Patienten werden keine zytogenetischen Aberrationen nachgewiesen (45).

Der Nachweis einer *FLT3*-ITD Mutation geht mit einer schlechteren kompletten Remissionsrate, einem höheren Risiko für ein Rezidiv und somit auch einem schlechteren Gesamtüberleben einher.

Der Bedeutung der Höhe der *FLT3*-ITD-Ratio (mutant/wildtype) auf die Prognose ist umstritten. Zwei Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine hohe *FLT3*-ITD-Ratio (mutant/wildtype) mit einem höheren Frührezidivrisiko und einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ist (52, 53). Andere Studien konnten hingegen keine derartige Assoziation bestätigen (45).

#### *NPM1*

Die *NPM1* Mutation tritt bei etwa einem Drittel aller AML-Patienten und bei 60% der AML-Patienten mit einem normalen Karyotyp auf und gehört somit ebenfalls zu den

häufigsten diagnostizierten Mutationen (10, 54, 55).

Nucleophosmin (NPM) ist ein Transportprotein, das sich hauptsächlich im Zellkern einer Zelle, aber auch in einem geringeren Maß im Zytoplasma, befindet. Es verhindert die Proteinaggregationen innerhalb des Zellkerns und ermöglicht den Transport von prae-ribosomalen Partikeln durch die Zellkernmembran. Eine Mutation im Nucleophosmin-Gen führt zu einer Verlagerung des Proteins vom Zellkern ins Zytoplasma.

Darüber ist das Nucleophosmin-Protein an der Regulation des ARF-p54-Tumor-Suppressor Signalwegs beteiligt. Durch die Mutation kommt es zu einer Kombination aus Funktionsverlust und -gewinn in unterschiedlichen zellulären Prozessen, die zur Leukämogenese führen (10, 54, 55).

Eine *NPM1*-Mutation hat einen prognoseverbessernden Einfluss. Dies zeigt sich in besseren Ansprechraten auf die Induktionstherapie und durch längeres rezidivfreies-, ereignisfreies- und Gesamtüberleben (10, 45, 54-56).

Falini et al. wiesen in einer nach Alter und Zytogenetik adjustierten multivariaten Analyse einen Zusammenhang zwischen *NPM1*- und *FLT3*-Mutationen nach. In dieser Studie zeigte sich, dass die *FLT3*-ITD Mutation doppelt so häufig bei Patienten mit einer *NPM1*-Mutation auftrat, als bei Patienten ohne *NPM1*-Mutation (55). Dies führt zu der Annahme, dass es eine mechanistische Verknüpfung zwischen den beiden Mutationen gibt.

Bei Vorliegen beider Mutationen dominiert der prognoseverschlechternde Effekt der *FLT3*-Mutation. Die Prognoseverbesserung durch die *NPM1*-Mutation wird nur wirksam bei gleichzeitigem Fehlen einer *FLT3*-ITD Mutation (10, 45, 54, 55).

#### 2.7.2.2 Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung ermöglicht eine präzisere Diagnostik und Klassifikation der AML. Die prognostische Relevanz von Antigenen in akuten myeloischen Leukämien wird in Studien kontrovers diskutiert.

Für das Antigen CD7 auf T-Zellen und CD56, das auf natürlichen Killer-Zellen und zytotoxischen T-Zellen exprimiert wird, konnte in einigen Studien ein prognoseverschlechternder Zusammenhang festgestellt werden. Die Expression von CD7 in akuten myeloischen Leukämien wies in einer Studie von Venditti et al., 1998, eine geringere komplette Remissionsrate auf.

Der Nachweis von CD56 ging in verschiedenen Studien mit kürzerer Remissions-, Ereignisfreie- und Überlebenszeit einher. Vor allem bei Patienten mit primär prognoseverbessernden Translokationen wie t(8;21) und t(15;17) fiel der negative Einfluss auf die Remissions- und Überlebenszeit, bei gleichzeitiger Expression von CD56, auf. Andere Studien konnten hingegen keinen negativen Einfluss für CD7 oder CD56 nachweisen (57-61).

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung bekannter Risikofaktoren auf Therapieansprechen und Gesamtüberleben.

Tabelle 4: Risikofaktoren bei AML (34)

	<b>Günstig</b>	<b>Ungünstig</b>
<b>Alter</b>	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
<b>Krankheitsstatus</b>	De novo	Sekundär
<b>Zytogenetik</b>	t(8;21), inv(16), t(15;17)	-5/del(5q), -7, inv(3q), t(3;3), t(v;11) außer t(9;11), abnl(17p); komplexe Karyotypen mit ≥ 3 Aberrationen [Döhner et al. 2010]
<b>Ansprechen auf erste Induktionstherapie</b>	< 10% Blasten im Knochenmark am Tag 15	≥ 10% Blasten im Knochenmark an Tag 15 [Kern et al. 2003]
<b>Molekularbiologie</b>	<i>NPM1</i> -Mutation oder <i>CEBPA</i> -Mutation jeweils ohne <i>FLT3</i> -Mutation [Schlenk et al. 2008]	<i>FLT3</i> -Mutation [Thiede et al. 2002], <i>MDR1</i> -Expression [Schaich et al. 2005]
<b>HCTCI Score</b>	< 3 [Giles et al. 2007]	≥ 3 [Giles et al. 2007]
<b>ECOG</b>	< 3 [Appelbaum et al 2006]	≥ 3 [Appelbaum et al 2006]
<b>Leukozytenzahl</b>		Leukozytose (>100.000/μl)

## **2.8. Therapie**

### **2.8.1. Induktionstherapie**

Die Therapie der AML besteht in der Regel aus zwei Phasen: der Induktions- und der Konsolidierungstherapie. Die Induktionstherapie wird mit dem Ziel einer kompletten Remission in ein bis zwei Behandlungszyklen durchgeführt. Eine komplette Remission ist definiert als das zytomorphologische Vorhandensein von weniger als 5% Blasten im Knochenmark bei  $>1,000/\mu\text{l}$  neutrophilen Granulozyten und  $>100,000/\mu\text{L}$  Thrombozyten im peripheren Blut (1, 49). Das aktuelle Standardtherapieregime (7+3) besteht aus der dreitägigen Gabe eines Antrazyklins (Daunorubicin  $60\text{mg}/\text{m}^2$  oder Idarubicin  $12\text{mg}/\text{m}^2$ ) und der siebentägigen Gabe von Cytarabin (Ara- C  $100\text{-}200\text{mg}/\text{m}^2$ ) (49, 62). Diese Kombination führt bei 60-80% der jüngeren Patienten  $<60$  Jahren und bei 40-60% der  $>60$ -Jährigen zu einer kompletten Remission (49).

Cytarabin ist ein Antimetabolit und wirkt in der S-Phase des Zellzyklus als ein Pyrimidinanalogon. Durch Hemmung der DNA-Polymerase und DNA-Kettenverlängerung löst es eine Apoptose aus.

Die Wirkweise von Anthrazykline beruht auf der Störung der DNA-Synthese. Durch Interkalation, Hemmung der Topoisomerase II und durch die Bildung von Radikalen werden DNA-Strangbrüche verursacht (62, 63).

Bei der akuten Promyelozytenleukämie (FAB M3) erfolgt die Standardtherapie mit All-trans-Retinolsäure (ATRA  $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ ) und Arsentrioxid (ATO). ATRA ist ein aktiver endogener Metabolit von Vitamin A und führt zur Differenzierung der Promyelozyten. Die Wirkung von Arsentrioxid beruht auf dem Abbau des RARa-PML-Fusionsproteins. Darüber hinaus nimmt ATO Einfluss auf die Apoptose der Tumorzellen. Durch dieses Therapieregime kann bei 80-90% der Patienten ein Langzeitüberleben erreicht werden (50, 62-64).

### **2.8.2. Konsolidierungstherapie**

Nach Erreichen einer kompletten Remission durch die Induktionstherapie schließt sich die Konsolidierungstherapie an. Dadurch soll ein Rezidiv verhindert, die komplette Remission (CR) erhalten und die Überlebenszeit der Patienten verlängert werden.

Es stehen unterschiedliche Therapieansätze für die Postremissionstherapie zur Verfügung. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der konventionellen Konsolidierungstherapie, der autologen und der allogenen Stammzelltransplantation. Welche Therapie für einen Patienten am besten geeignet ist richtet sich nach dem individuellen Rezidivrisiko und nach der therapieassoziierten Toxizität (49, 62, 65).

Die konventionelle Konsolidierungstherapie besteht aus einer hochdosierten Cytarabin Gabe ( $3\text{g}/\text{m}^2$  alle 12 Stunden über 3 Tage in 2-4 Zyklen) und eignet sich vor allem für Patienten mit einer AML der ELN-Risikogruppe „favorable“ (10).

Da die intensivierete Cytarabin-Therapie mit einem erhöhten Toxizitäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht, wurde in mehreren Studien die Effektivität der Standard Cytarabin Dosis mit der Gabe geringerer Cytarabin Dosen bei einer „favorable risk“ AML verglichen. Es zeigte sich kein Überlebensvorteil für Patienten, die eine Dosis in Höhe von  $3\text{g}/\text{m}^2$  erhielten im Vergleich zu den Patienten, die eine Dosis von  $1-1,5\text{g}/\text{m}^2$  erhielten (49, 66). Die Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit liegt bei etwa 30-40% (67).

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nach intensiver Chemotherapie. Diese ist vor allem für Patienten vorgesehen, die nicht in der körperlichen Verfassung für eine allogene Stammzelltransplantation sind (siehe unten) oder bei denen kein geeigneter Spender gefunden werden konnte. Für diese Therapie konnte in Studien im Vergleich zur Hochdosis-Cytarabintherapie ähnlich gute Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (49, 62, 68, 69).

Eine allogene Stammzelltransplantation wird bei Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil durchgeführt, um das Rezidivrisiko zu verringern (1, 49, 70). Ziel dieser Therapie ist es, das hämatopoetische System des Patienten durch die Stammzellen des allogenen gesunden Spenders zu ersetzen und damit ein tumorfreies hämatopoetisches Knochenmark zu übertragen (67).

Um dies zu erreichen ist zunächst die Konditionierung des Patienten erforderlich. Diese kann abhängig von biologischem Alter und Allgemeinzustand des Patienten myeloablativ oder auch nicht-myeloablativ sein. Die myeloablative Konditionierung erfolgt durch intensive Chemotherapie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung des Knochenmarks. Die nicht-myeloablative Konditionierung verzichtet auf die Ganzkörperbestrahlung und verringert dadurch die therapieassoziierte Mortalität der

Konditionierung, wodurch diese Therapie insbesondere für ältere Patienten besser geeignet ist, gleichzeitig allerdings aber auch ein höheres Risiko für die Abstoßung des Transplantats besteht (10, 67). Anschließend wird die allogene Stammzelltransplantation durchgeführt (49). Um einen passenden, im Idealfall HLA-identischen, Spender zu finden, wird frühzeitig in der Verwandtschaft des Patienten und in nationalen sowie internationalen Knochenmarkspender-Datenbanken gesucht. Die Übertragung der Stammzellen des allogenen Spenders kann zu einer Graft-versus-Host-Disease führen. Diese Reaktion ist in geringem Maße, aufgrund des Graft-versus-leukemia-Effekts, der zur Zerstörung leukämischer Zellen führt, erwünscht, kann aber bei schwerwiegendem Verlauf zum Tod führen (19, 67).

Die allogene Stammzelltransplantation hat durch die knochenmarkablative Chemotherapie und dem Graft-versus-leukemia-Effekt das höchste antileukämische Potential von allen Postremissionstherapien, gleichzeitig aber auch die höchste therapieassoziierte Morbidität und Mortalität. Aufgrund dessen wird diese Therapie grundsätzlich bei Patienten empfohlen, die ohne allogene Stammzelltransplantation ein Rezidivrisiko von >35% hätten (19, 36, 49, 68).

Tabelle 5: 5-JÜR in Abhängigkeit von Zytogenetik und Behandlungsart (AML-96-Studie der DSLI, Dresden; Stand 07/05)(35)

<b>Postremissionstherapie (&lt;60 Jahre)</b>	<b>Zytogenetik Günstig</b>	<b>Zytogenetik Intermediär</b>	<b>Zytogenetik Ungünstig</b>
<b>Allogene SZT</b>	-	63%	44%
<b>Autologe SZT</b>	-	57%	45%
<b>Chemotherapie</b>	91%	58%	40%

### **2.8.3. Reinduktions- und Salvagetherapie**

Die Reinduktionstherapie ist für Patienten, die nach zwei Zyklen Induktionstherapie keine komplette Remission erreichen konnten (primär refraktär), vorgesehen.

Eine Salvagetherapie („Rettungs-Therapie“) erhalten Patienten, die nach initialer Remission ein Rezidiv der AML erleiden.

Es gibt verschiedene Therapiemöglichkeiten, die abhängig von dem individuellen Risikoprofil und der körperlichen Verfassung des Patienten, durchgeführt werden. Darüber hinaus stellen die Dauer der rezidivfreien Zeit, das Alter des Patienten und

die Zytogenetik der AML prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf die Salvagetherapie dar (71, 72).

Sowohl für die refraktäre als auch für die rezidivierende AML ist die allogene Stammzelltransplantation die Therapieoption mit der größten Heilungswahrscheinlichkeit.

Die Kombination von mittel- bis hochdosiertem Cytarabin und Mitoxantron (HAM-Schema) stellt eine häufig angewendete Reinduktionstherapie dar (73). Dieses Therapie-Schema kann durch die Gabe des Immuntoxins Gemtuzumab-Ozogamicin (GO-HAM) erweitert werden (72, 74).

Nach der Reinduktionstherapie hängt die weitere Behandlung vom Remissionsstatus des Patienten ab. Sofern der Patient eine komplette Remission erreichen konnte, erfolgt eine Konditionierung und anschließend die allogene Stammzelltransplantation.

Sollte der Patient auch nach der Reinduktionstherapie noch therapierefraktär oder ein Rezidiv entwickeln, wird zusätzlich zur Konditionierung eine Therapie nach dem FLAMSA-Schema, bestehend aus Fludarabine, hochdosiertem Cytarabin und Amsacrine, durchgeführt (74). Mit diesem Therapiekonzept und der anschließenden allogenen Stammzelltransplantation können Remissionsraten von 70-90% erreicht werden (49).

Ein Rezidiv nach vorangegangener allogener Stammzelltransplantation hat eine ungünstigere Prognose. In einer Studie von Breems et al. (71) aus dem Jahr 2005 konnten 49% der Patienten ohne vorangegangener allogener Stammzelltransplantation eine zweite komplette Remission erreichen, hingegen nur 33% der Patienten nach vorausgegangener allogener Stammzelltransplantation.

#### **2.8.4. Palliativtherapie**

Patienten, die keine kurative Therapie wünschen oder sich aufgrund bestimmter Risikofaktoren nicht für eine kurative Therapie eignen, können eine palliative Therapie erhalten.

Es gibt verschiedene Therapiemöglichkeiten, die alle dem Ziel einer Lebensverlängerung mit Symptomkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität dienen (5, 67).



Die Durchführung einer Infektionsprophylaxe sowie die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten gehören zu den supportiven Therapie-Maßnahmen. Darüber hinaus werden verschiedene Zytostatika wie Hydroxyurea, niedrig dosiertes Ara-C, 5-Azaticitidin und Decitabin für die zytoreduktive Therapie eingesetzt (5, 75).

Mit niedrig dosiertem Cytarabin konnte ein Ein-Jahres-Überleben von 25% bei Patienten mit fehlender Hochrisiko-Zytogenetik erreicht werden. 5-Azaticitidin kann bei Patienten mit 20-30% Blasten im Knochenmark eingesetzt werden und führt zu vergleichbar guten Ergebnissen wie eine intensive Chemotherapie. Bei einem Blastenanteil von über 30% eignet sich Decitabin, das ähnlich gute Ergebnisse wie die Behandlung mit niedrig dosiertem Cytarabin erzielt (65).

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1. Studiendesign**

In der hier vorliegenden Studie wurden die Daten von 183 Patienten, die im Zeitraum von 2010 bis 2014 mit der Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz therapiert wurden, erfasst und ausgewertet.

Die Patienten wurden entweder vom Hausarzt, einem niedergelassenen Hämatologen oder externen Kliniken in die Ambulanz der Hämatologischen Klinik (III. Medizinische Klinik) überwiesen oder stellten sich in der Notaufnahme der Universitätsmedizin Mainz vor.

Bei 163 Patienten liegen Daten vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Ende des Beobachtungszeitraums dieser Studie (01.09.2014) oder aber dem Eintritt des Todes vor.

### **3.2. Einschlusskriterien waren**

- Gesicherte Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie
- Erstdiagnose im Zeitraum von Januar 2010 bis September 2014
- Behandlung der akuten myeloischen Leukämie in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz

### **3.3. Ausschlusskriterien waren**

- Diagnosestellung ohne folgende therapeutischen Maßnahme an der Universitätsmedizin Mainz
- Patient entschied sich für eine palliative Therapie
- Alle Patienten, welche eine akute myeloische Leukämie mit der FAB-Klassifikation M3 haben

### **3.4. Datenerhebung**

Zur Datenerhebung wurden zunächst Patientenakten und Dokumente aus verschiedenen Studienregistern gesichtet. Auf diese Weise konnten leukämiespezifische Information wie die Molekulardiagnostik und die Zytogenetik, sowie patientenspezifische Daten wie der HCT-CI Score und der ECOG erfasst werden.

Als weitere Informationsquelle dienten die zentral gespeicherte SAP-Daten der Universitätsmedizin Mainz. Auf Basis der Arztbriefe und Ambulanzberichte aus der Poliklinik war es möglich weitere Informationen wie die FAB Klassifikation, die ELN Risikostratifizierung von 2010 und auch die WHO Klassifikationen einzusehen und den Therapie- sowie den Krankheitsverlauf zu verfolgen. Zudem war es mit Hilfe der zentral gespeicherten SAP-Daten auch möglich, die Laborparameter der Patienten bei Erstaufnahme zu ermitteln.

Darüber hinaus wurde bei Patienten, die sich während dem Beobachtungszeitraum für eine Weiterbehandlung in einer heimatnahen Klinik oder für den Abbruch der kurativen Therapie und die Fortführung einer palliativen Therapie außerhalb der Universitätsmedizin entschieden, telefonischer Kontakt mit weiterbehandelnden Fachärzten und Hausärzten aufgenommen. Auf diesem Weg konnte der aktuelle Gesundheitszustand, der letzte Patientenkontakt und das weitere Therapievorgehen erfragt werden.

In einem weiteren Ansatz wurden zusätzlich zu den Patienten-Daten von 2010 bis 2014 ein zusätzlicher Datensatz aus einer früheren Doktorarbeit von Sarah Merkel zum Thema „Diagnostik und Therapie von AML-Patienten an der Universitätsmedizin Mainz“ hinzugezogen und ausgewertet. Dieser Datensatz umfasste 174 Patienten, die im Zeitraum von 2006-2009 mit einer AML diagnostiziert und an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz therapiert wurden. Für die Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten, die eine AML der Klasse FAB M3 hatten und Patienten, die sich primär für eine palliative Therapie entschieden hatten. Insgesamt umfasste die Studie bestehend aus zwei Datensätzen 324 Patienten (2006-2014). Die Parameter, die im Datensatz (2006-2009) dokumentiert wurden, sind nachfolgend mit einem Sternchen markiert.

### 3.4.1. Erhobene Parameter

#### 3.4.1.1 Patientenassoziierte Daten

- Geburtsdatum\*
- Alter\*

Das Alter wurde als Differenz aus Geburtsdatum und Erstdiagnosedatum berechnet. Für die Auswertung wurden die Patienten in zwei Altersklassen kategorisiert mit einem Grenzwert von 60 Jahren.

- Geschlecht\*
- Sterbedatum\*
- BMI

Der Body- Mass- Index errechnet sich aus dem Gewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern.

- ECOG- Performance Status\*

Der ECOG Performance Status wird während der körperlichen Untersuchung bei der Erstvorstellung bestimmt. Er beschreibt den physischen Zustand des Patienten und objektiviert körperliche Einschränkungen im alltäglichen Leben.

Tabelle 6: ECOG Status

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

- HCT- CI Index

Der Hematopoietic Cell Transplantation- specific Comorbidity Index ist ein

Risikoscore, welcher 17 verschiedene Kategorien für organische Dysfunktionen beinhaltet und diese unterschiedlich gewichtet.

Tabelle 7: HCT-CI Score modifiziert nach (76)

<b>Comorbidities</b>	<b>Definitions</b>	<b>HCT-CI Weighted Scores</b>
<b>Arrhythmia</b>	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, and ventricular arrhythmias	1
<b>Cardiac</b>	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or ejection fraction $\leq 50\%$	1
<b>Inflammatory bowel disease</b>	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
<b>Diabetes</b>	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic, but not diet alone	1
<b>Cerebrovascular disease</b>	Transient ischemic attack or cerebro-vascular accident	1
<b>Psychiatric disturbance</b>	Depression/anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
<b>Hepatic, mild</b>	Chronic hepatitis, bilirubin $> \text{ULN}$ to $1.5 \times \text{ULN}$ , or AST/ALT $> \text{ULN}$ to $2.5 \times \text{ULN}$	1
<b>Obesity</b>	Patient with a BMI of $>35$ for adults or with BMI-for-age $\geq 95$ th percentile for children	1
<b>Infection</b>	Documented infection or fever of unknown etiology requiring anti-microbial treatment before, during and after the start of conditioning regimen	1
<b>Rheumatologic</b>	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, polymyalgia rheumatica	2
<b>Peptic ulcer</b>	Requiring treatment	2
<b>Moderate/severe renal</b>	Serum creatinine $> 2\text{mg/dl}$ , on dialysis, or prior renal transplantation	2
<b>Moderate pulmonary</b>	DLco and/or FEV $> 65\%$ - $80\%$ or Dyspnea on slight activity	2
<b>Prior solid tumor</b>	Treated at any time in the patient's past history,	3

	excluding nonmelanoma skin cancer	
<b>Heart valve disease</b>	Except mitral valve prolapse	3
<b>Severe pulmonary</b>	DLco and/or FEV $\leq$ 65% or Dyspnea at rest or requiring oxygen	3
<b>Moderate/severe hepatic</b>	Liver cirrhosis, bilirubin $>$ 1.5 x ULN, or AST/ALT $>$ 2.5 x ULN	3

### 3.4.1.2 Krankheitsspezifische Daten

- Erstdiagnosedatum\*
- Primäre oder sekundäre oder therapieassoziierte AML\*
- Klassifikation\*

Die Patienten werden bei Diagnosestellung hinsichtlich morphologischer und zytochemischer Merkmale nach FAB klassifiziert und hinsichtlich zytologischer, molekulargenetischer und immunologischer Merkmale nach WHO klassifiziert. Die Patienten, welche eine AML der Klasse FAB M3 diagnostiziert bekamen, wurden aufgrund verschiedener Prognosekriterien und Therapieregime aus der Auswertung ausgeschlossen.

- ELN Risikostratifizierung von 2010\*

Die AML-Klassifikation des European LeukemiaNet dient der Unterteilung der AML hinsichtlich genetischer und zytogenetischer Charakteristika in vier Risikogruppen.

#### Favorable risk:

Beinhaltet alle Patienten mit einer t(8;21) Translokation; inv(16) sowie Patienten mit einem normalen Karyotyp und gleichzeitig mutiertem *NPM1* ohne *FLT3*-ITD Mutation oder Patienten mit einem normalen Karyotyp und mutiertem *CEBPA*.

#### Intermediate I:

Beinhaltet alle Patienten mit einem normalen Karyotyp und entweder einer *NPM1*- und *FLT3*-ITD Mutation oder einem Wildtyp *NPM1* und *FLT3*-ITD Mutation sowie auch einem Wildtyp *NPM1* ohne *FLT3*-ITD Mutation.

#### Intermediate II:

Beinhaltet alle Patienten die weder als günstig noch als ungünstig klassifizierte zytogenetische Anomalien haben und solche, die eine t(9;11) Translokation haben.

Adverse:

Beinhaltet alle Patienten mit zytogenetischen Merkmalen schlechtester Prognose wie eine inv(3), t(3;3), t(6;9), t(v;11), Deletion – 5 und -7, abnl(17p) sowie Patienten, die einen komplexer Karyotyp mit mehr als drei zytogenetischen Veränderungen haben.

- Zytogenetik\*

Die Zytogenetik wurde erfasst und anhand der ELN-Risikostratifizierung klassifiziert.

- Molekulardiagnostik\*

- *NPM1* Mutation\* (Ja/ Nein)
- *FLT3*- ITD Mutation\* (Ja/ Nein)
- *FLT3*- ITD Ratio (<0,5/ >0,5)

- Immunphänotypisierung mittels FACS

Es wurden für jeden Patienten alle Oberflächenmarker gesammelt. Für die Auswertung konzentrierten wir uns auf die zwei Oberflächenmarker sCD56 (ja/ nein) und sCD7 (ja/ nein), da diese erfahrungsgemäß mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind.

- Laborwerte im peripheren Blut bei Erstdiagnose:

- Leukozyten (<2.000/ 2.000-20.000/ 20.000-50.000/ >50.000/nl) bzw. (<20.000/ >20.000/nl)\*
- Leukämische Blasten\* (<30%/ 30- 49%/ 50- 80%/ >80%)
- LDH (<240/ 240- 500/ >500 U/l)
- Fibrinogen (<200/ 200- 400/ >400 mg/dl)

Für den deskriptiven Teil wurden die stetigen Werte verwendet. Für die weitere statistische Auswertung wurden die Laborwerte in Kategorien eingeteilt.

- Therapie\*

- Ziel (kurativ/ palliativ)
- Stammzelltransplantation (ja/ nein)

- Remissionsstatus\*

- CR
  - neutrophile Granulozyten  $>1.000/\mu\text{l}$  und Thrombozyten  $>100.000/\mu\text{l}$
  - keine leukämischen Blasten im peripheren Blut
  - $< 5\%$  Blasten im Knochenmark
  - keine extramedullären Manifestationen, keine Auerstäbchen
  - keine transfusionsbedürftige Anämie
- Refraktäre AML
  - $>5\%$  Blasten im Knochenmark
  - extramedulläre Manifestationen
- Rezidiv (ja/nein und Datum)
 

Ein Rezidiv ist definiert als das Wiederauftreten der AML nach Erreichen der ersten kompletten Remission (CR) nach der ersten oder zweiten Induktion. Das Wiederauftreten kann sich entweder im Knochenmark mit einem  $>5\%$ -igen leukämischen Blastenanteil und/oder mit einer extramedullären Manifestation präsentieren. Der zeitliche Abstand zwischen kompletter Remission und Rezidiv muss 6 Monate betragen. Ist der zeitliche Abstand kürzer als 6 Monate gehen wir im Rahmen dieser Arbeit von einer refraktären AML aus.
- Tod\* (ja/ nein und Datum)

### 3.4.2. Variablen zum Krankheitsverlauf

Die Überlebenszeit\* wurde aus dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis eingetretenen Tod beziehungsweise letztes Follow-up berechnet.

Das leukämiefreie Überleben wurde aus dem Zeitpunkt der ersten CR bis zum Zeitpunkt des Wiederauftretens der AML berechnet.

Die 30 Tage Frühmortalität wurde aus dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis 30 Tage nach Erstdiagnosedatum errechnet.

Die 90 Tage Frühmortalität\* wurde aus dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis 90 Tage nach Erstdiagnosedatum errechnet.

### 3.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.



Die ermittelten Daten wurden in Microsoft Excel 2011 dokumentiert und kodiert. Anschließend wurden die Daten in SPSS 17.0 übertragen und ausgewertet.

Das statistische Signifikanzniveau wurde initial auf  $p= 0,05$  festgelegt. Von einer Tendenz beziehungsweise Trend wird gesprochen, wenn der p-Wert außerhalb des Signifikanzniveaus liegt, sich jedoch dem Signifikanzniveau annähert ( $p<0,085$ ) und somit einen Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang aufzeigt.

Für den deskriptiven Teil der Promotionsschrift wurden Häufigkeitstabellen mit graphischen Balken- oder Kreisdiagrammen angefertigt. Zusätzlich wurden Mittelwerte, der Median, die Schiefe, das Minimum, das Maximum und die Standardabweichung für metrische Daten berechnet.

Die Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe von Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Diese Methode schätzt die Wahrscheinlichkeit des Nichteintretens eines Ereignisses innerhalb eines bestimmten Zeitraums ein. Die Überlebenszeit von Untergruppen wurde mittels des Log-Rank (Cox- Mantel)-Test verglichen. Anhand dieser Auswertung wurde ebenfalls das Signifikanzniveau bestimmt.

Anschließend wurden univariate Analysen mittels logistischer Regression durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Parameter auf dichotome Zielgrößen zu erfahren. Es wurde eine Variablenselektion vorgeschaltet, in der Variablen in die multivariate Analyse eingingen, die univariat einen p-Wert kleiner als 0,2 aufwiesen.

Die multivariate Analyse erfolgte ebenfalls mit Hilfe der logistischen Regression. Anhand des Odds Ratio (mit Konfidenzintervall) konnte die Einflussstärke einer Variable innerhalb der multivariaten Analyse bestimmt und mit anderen Variablen verglichen werden.

Um die Qualität der Trennschärfe der multivariaten Analyse zu beurteilen wurde der AUC-Wert (area under the curve) bestimmt und eine ROC-Kurve erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Studienpopulation

Im Zeitraum von 2010 bis 2014 wurde an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz bei 183 Patienten eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert.

#### 4.1.1. Gesamtkollektiv

##### 4.1.1.1 Alter und Geschlecht

Der jüngste Patient des untersuchten Kollektivs war 18 Jahre und der älteste 87 Jahre alt. Der Alters-Mittelwert beträgt 60,2 Jahre und der Median 62 Jahre. Dementsprechend besteht eine rechtsschiefe Altersverteilung. Zum Vergleich der Altersverteilung wurde das Alter in zwei Gruppen kategorisiert:  $\geq 60$  und  $< 60$  Jahre. 81 Patienten (44,3%) waren jünger als 60 Jahre und 102 Patienten (55,7%) lagen über 60 Jahren (Abb. 3).

Mit 94 männliche Patienten (51,4%) und 89 weibliche Patienten (48,6%), war die Geschlechterverteilung des Studienkollektivs nahezu ausgeglichen.

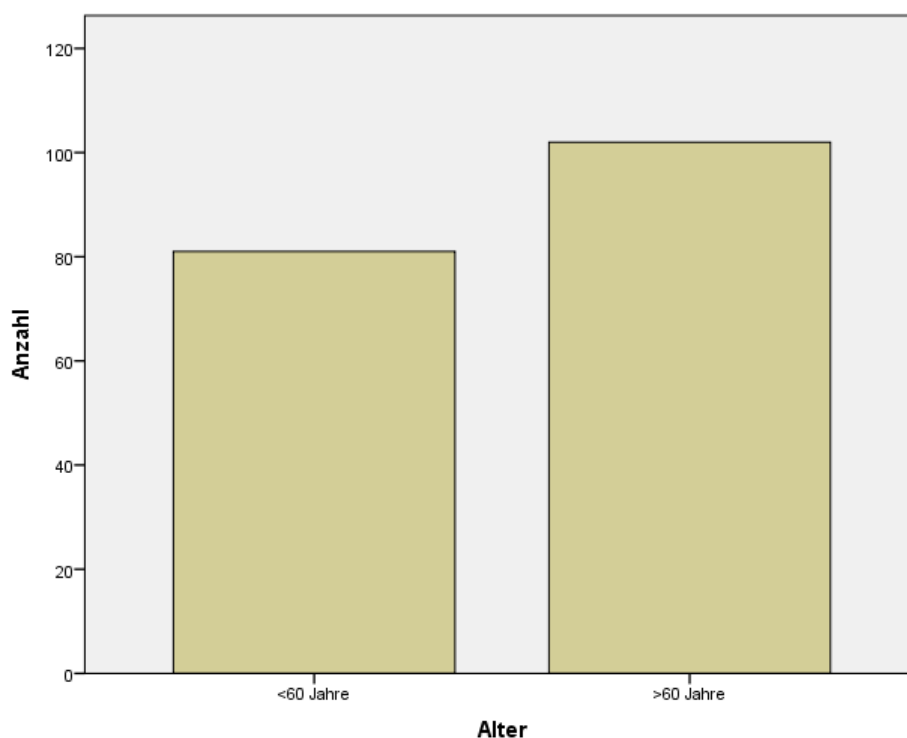


Abbildung 3: Verteilung Alter (<60 Jahre,  $\geq 60$  Jahre)

#### 4.1.1.2 Inzidenz

Der Beobachtungszeitraum der an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz diagnostizierten Patienten erstreckt sich von Januar 2010 bis August 2014.

Im Jahr 2010 wurde bei 35 Patienten (19,1%), im Jahr 2011 bei 47 Patienten (25,7%), im Jahr 2012 bei 35 Patienten (19,1%), im Jahr 2013 bei 43 Patienten (23,5%) und im Jahr 2014 bis August bei 23 Patienten (15%) eine akute myeloische Leukämie neudiagnostiziert. Im zeitlichen Verlauf ergibt sich damit weder eine Zunoch Abnahme der Inzidenz, sondern eine tendenziell gleichbleibende Inzidenz von Neuerkrankungen, die um einen Mittelwert von 42 Neudiagnosen jährlich schwankt.

#### 4.1.1.3 Klassifikation der Leukämiefälle

Von den 183 Patienten konnten 132 (72,1%) nach der FAB- Klassifikation eingeteilt werden. Für 51 Patienten (27,9%) lagen hierzu keine Daten vor (Abb. 4).

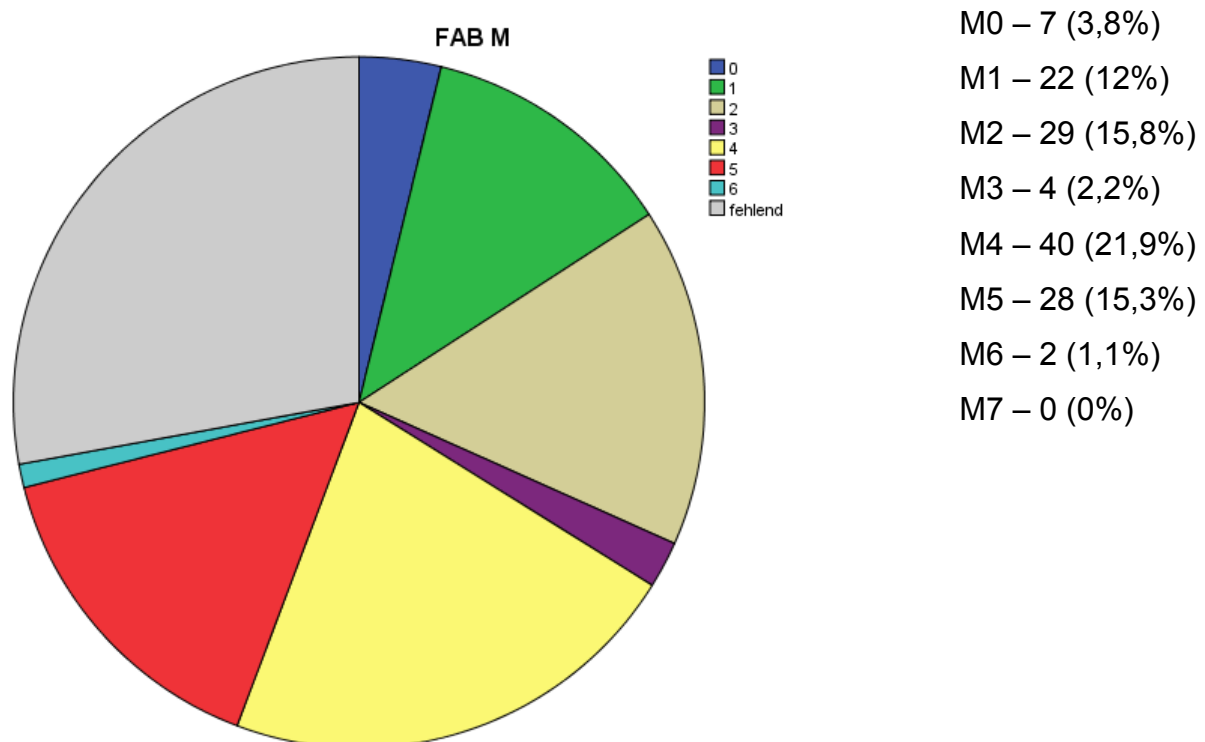


Abbildung 4: Verteilung nach der FAB-Klassifikation

#### 4.1.1.4 Klinischer Verlauf

Von den 183 Patienten der Studie sind im Verlauf des Beobachtungszeitraums 96 Patienten (52,5%) verstorben, 67 Patienten (36,6%) noch dokumentiert am Leben.

Bei 20 Patienten (10,9%) konnten auf Grund von Verlegungen keine aktuellen Daten am Ende der Beobachtungszeit ermittelt werden.

#### 4.1.1.5 ELN Klassifikation

Im Gesamtkollektiv wurden 43 Patienten (23,5%) in die günstigste Risikogruppe „favorable“ eingeteilt. Zur Risikogruppe „intermediate I“ gehörten 47 Patienten (25,7%) und zu „intermediate II“ 50 Patienten (27,3%). Der Risikogruppe mit der schlechtesten Prognose „adverse“ wurden 43 Patienten (23,5%) zugeordnet. Es zeigt sich somit eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Patienten in die unterschiedlichen Risikogruppen.

#### 4.1.1.6 AML Ursprung

Der größte Teil der akuten myeloischen Leukämien entsteht „de novo“, ohne erkennbare Ursache. Dies bestätigte sich auch in unserem Patientenkollektiv, es erkrankten 129 Patienten (70,5%) an einer „de novo AML“. 11 Patienten (6%) erkrankten an einer therapieassoziierten AML und 41 Patienten (22,4%) an einer „sekundären AML“. Bei 2 Patienten (1,1%) waren diesbezüglich keine Daten vorhanden.

#### 4.1.1.7 ECOG Performance Status

Der Performance Status beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Der ECOG Performance Status (Performance-Status der Eastern Cooperation Oncology Group, auch WHO- oder Zubrod- Index) wird bei der Erstuntersuchung bestimmt. Wie aus der Abbildung 5 ersichtlich, nimmt die Zahl der Patienten bei Zunahme des ECOGs, das heißt bei höherem Schweregrad der krankheitsbedingten körperlichen Einschränkung, ab. In der Gruppe 0, mit normaler uneingeschränkter Aktivität wie vor dem Auftreten der Erkrankung, befinden sich 89 von 183 Patienten (48,6%). In die Gruppe 1, welche durch leichte Einschränkung bei körperlicher Anstrengung charakterisiert ist, wurden 62 Patienten (33,9%) eingeteilt. Ab Gruppe 2, die nicht mehr arbeitsfähige Patienten beschreibt, nimmt die Zahl der zugeordneten Patienten deutlich ab. In diese Gruppe werden aus dem untersuchten Kollektiv 16 Patienten (8,7%) zugeordnet. In Gruppe 3, die Patienten betrifft, die nur noch begrenzt sich Selbst versorgen können, fallen 3

Patienten (1,6%) und in die Gruppe 4, welche völlige Pflegebedürftigkeit beschreibt, wurden 4 Patienten (2,2%) eingeteilt. Bei 9 Patienten (4,9%) wurde kein ECOG Performance Status erhoben.

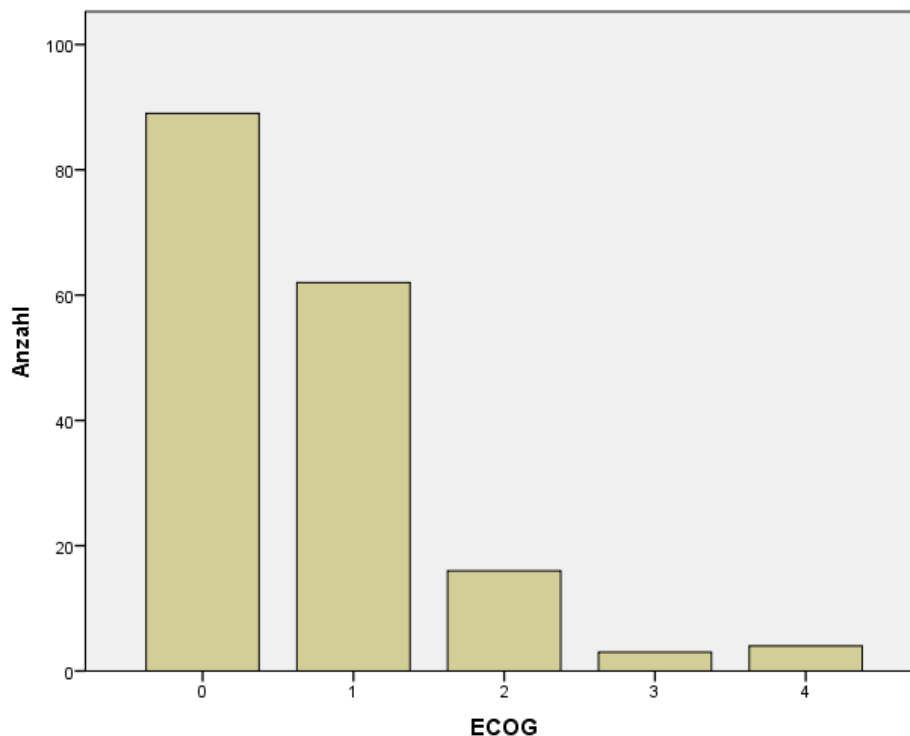


Abbildung 5: Verteilung nach ECOG-Status

#### 4.1.1.8 HCT-CI Score

Der HCT-CI Score (Hematopoietic Cell Transplantation- specific Comorbidity Index) wird ebenfalls zu Beginn der Therapie erhoben. Der Score wird zur Risikoabschätzung bei einer Stammzelltransplantation eingesetzt und reicht von 0 bis 29 Punkten. Der mediane HCT-CI Wert im untersuchten Studienkollektiv beträgt 1, das Minimum lag bei 0 und das Maximum bei 12 Punkten. In der vorliegenden Studie wurde der Score in 3 Kategorien unterteilt: Die erste Kategorie beinhaltet 66 Patienten (36%) mit 0 Punkten, welche dementsprechend an keinen Komorbiditäten litten. Die zweite Kategorie umfasst 61 Patienten (33,3%), die einen HCT-CI Score von 1 bis 2 Punkten haben und folglich an einer oder zwei Komorbiditäten leiden. Die dritte Kategorie beinhaltet 54 Patienten (29,5%) welche einen HCT-CI Score von 3 Punkten oder mehr haben. Diese haben entweder eine schwerwiegendere (z.B. schwere Dyspnoe oder laborchemisch nachweisbare Leberzirrhose) und damit im Score höher gewichtete Erkrankungen oder mehrere niedriger gewichtete

Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Adipositas). Bei 2 Patienten (1,1%) wurde der HCT-CI Score nicht erhoben.

#### 4.1.1.9 Zytogenetik und Immunphänotypisierung

Die Zytogenetik wird ebenfalls bei der Diagnosestellung bestimmt und mit Hilfe der ELN (European Leukemia Network) Risikostratifizierung klassifiziert.

Bei der Auswertung der Immunphänotypisierung konzentrierten wir uns in der vorliegenden Arbeit auf die Oberflächenmarker sCD56 und sCD7, da diese mit einem prognostisch schlechteren Outcome assoziiert zu sein scheinen.

38 der Studien-Patienten (20,8%) sind sCD56 positiv und 143 Patienten (78,1%) sind negativ. sCD7 positiv sind 89 Patienten (48,6%) und negativ 92 Patienten (50,3%). Fast die Hälfte der Patienten sind sCD7 positiv, aber nur ein Fünftel der Patienten sCD56 positiv. Bei 2 Patienten (1,1%) wurden keine Daten zur Immunphänotypisierung erfasst.

#### 4.1.1.10 Molekulardiagnostische Ergebnisse

Bei der Auswertung der Molekulardiagnostik haben wir uns auf die Mutationen im *FLT3*-ITD Gen und im *NPM1*-Gen konzentriert. *FLT3*-ITD positiv waren 43 Patienten (23,5%), wovon 28 Patienten (15,3%) eine *FLT3*-ITD (Mutant/Wildtyp-) Ratio von  $>0,5$  hatten und 14 Patienten (7,7%)  $<0,5$ . Die Ratio widerspiegelt die Anzahl der betroffenen Allele und eine Zahl  $>0,5$  führt zu einer schlechteren Prognose. Bei einem Patienten (0,5%) wurde keine Ratio bestimmt. 140 Patienten (76,5%) waren *FLT3*-ITD negativ.

Eine *NPM1*- Mutation wiesen 60 Patienten (32,8%) auf, 123 Patienten (67,2%) waren negativ.

26 Patienten (14,2%) waren sowohl für die *FLT3*-ITD als auch *NPM1* positiv und 106 Patienten (57,9%) waren trippel negativ.

#### 4.1.1.11 Leukozytenzahl und prozentualer leukämischer Blastenanteil bei Erstdiagnose

Bei allen 183 Patienten wurde bei der Erstuntersuchung ein Blutbild bestimmt. Der maximale Leukozytenwert betrug 419.000/ $\mu\text{l}$  und der minimale Wert 0/ $\mu\text{l}$ . Der Median betrug 15.000/ $\mu\text{l}$  und zeigt mit einer Schiefe von 3,07 eine linkssteile Verteilung.

Weiterhin wurde bei 150 der 183 Patienten der prozentuale Anteil leukämischer Blasten im peripheren Blut ermittelt und dokumentiert. Das Maximum betrug 98% und das Minimum 0%. Im Median hatten die Patienten 24% leukämische Blasten im peripheren Blut. Dies entspricht einer linksgipfligen Verteilung.

#### 4.1.1.12 Therapieziel

Von den 183 Patienten haben sich 27 Patienten für eine palliative Therapie entschieden (Abb. 6). 149 Patienten wurden mit einem kurativen Ansatz therapiert. Drei Patienten verstarben direkt nach Diagnosestellung ohne Therapie aufgrund einer Sepsis. Vier Patienten wurden als M3 klassifiziert und erhielten eine All-trans-Retinsäure (ATRA) Therapie.

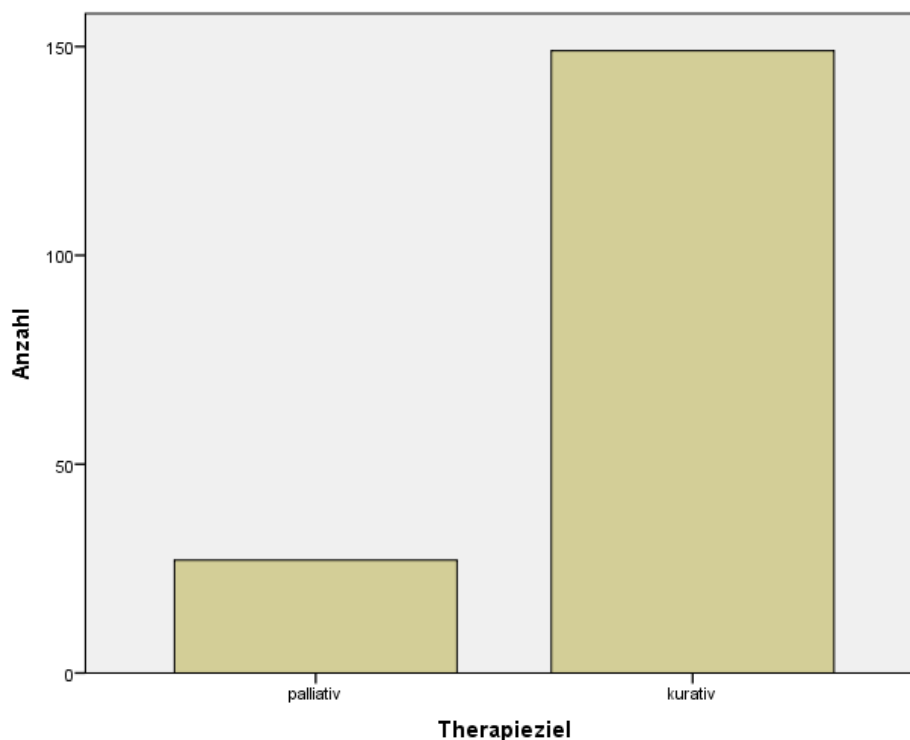


Abbildung 6: Therapieziel (palliativ, kurativ)

#### 4.1.1.13 refraktäre AML

Von den 149 Patienten, welche einen kurativen Therapieansatz erhielten, waren 44 Patienten (29,5%) initial therapierefraktär und erhielten eine Reinduktionstherapie. 9 Patienten (6%) erreichten nach der Reinduktionstherapie eine komplette Remission. 71 Patienten (47,7%) erreichten nach der zweiten Induktionstherapie eine komplette Remission. Vier Patienten (2,7%) befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in

der Induktionstherapie, sodass noch kein Remissionsstatus bekannt war. Bei 30 Patienten (20%) konnte nach der Induktionstherapie kein Remissionsstatus erhoben werden, da diese Patienten in heimatnahe Krankenhäuser verlegt wurden, die Therapie abbrachen oder an den Folgen der Erkrankung und Therapie verstarben.

#### 4.1.1.14 Rezidiv

Von den 71 Patienten, welche sich nach Induktion I und II in einer kompletten Remission befanden, trat bei 29 Patienten im Verlauf ein Rezidiv auf. 46 Patienten entwickelten bis zum Ende der Beobachtungszeit dieser Studie kein Rezidiv.

Von den 34 Patienten, die primär therapierefraktär waren, erreichten 12 Patienten nach der Stammzelltransplantation eine komplette Remission. Bei 8 dieser 12 Patienten wurde im Verlauf ein Rezidiv diagnostiziert, 4 der Stammzelltransplantierten Patienten blieben bis zum Ende der Beobachtungszeit rezidivfrei.

Weiterhin zeigte sich, dass bei Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation aufgrund einer initial refraktären AML erhielten, mit 66,7% (8 von 12) eine höhere Rezidiv-Wahrscheinlichkeit bestand als bei Patienten, die von Beginn an eine komplette Remission erreichten und anschließend transplantiert wurden 22,2% (6 von 27).



#### 4.1.2. Gesamtkollektiv seit 2006

In einer früheren Promotionsarbeit von Sarah Merkel wurden mit ähnlicher Fragestellung die Patientendaten im Zeitraum von 2006 bis 2010 analysiert. Die untersuchten Variablen dieser Studie überlappen sich weitgehend mit den Daten von 2010- 2014. Um die Patientenzahl der Studie zu erhöhen und eine höhere Aussagekraft zu erreichen haben wir uns daher entschlossen beide Datensätze zu fusionieren. Bei der Beschreibung des Gesamtkollektivs wurden palliative Patienten und die Patienten mit der Diagnose einer akuten Promyelozytenleukämie, aufgrund abweichender Prognose und Therapieregime, ausgeschlossen.

Insgesamt umfasst das Gesamtkollektiv somit 324 Patienten, wovon 150 Patienten (46,3%) aus dem ersten und 174 Patienten (53,7%) aus dem zweiten Datensatz stammen.

##### 4.1.2.1 Alter und Geschlecht des erweiterten Gesamtkollektivs

Die Altersspanne der Patienten umfasste den Bereich von 15 bis 84 Jahren. Der Alters-Mittelwert betrug 58,6 Jahre und der Median 61 Jahre. Entsprechend dieser Daten zeigt sich eine rechtsschiefe Verteilung.

173 Patienten (53,4%) waren männlichen und 148 Patienten (45,7%) weiblichen Geschlechts, was eine nahezu gleichmäßige Geschlechterverteilung belegt. Bei drei Patienten (0,9%) wurde in dem Studienkollektiv von 2006-2009 kein Geschlecht dokumentiert. (Abb. 7)

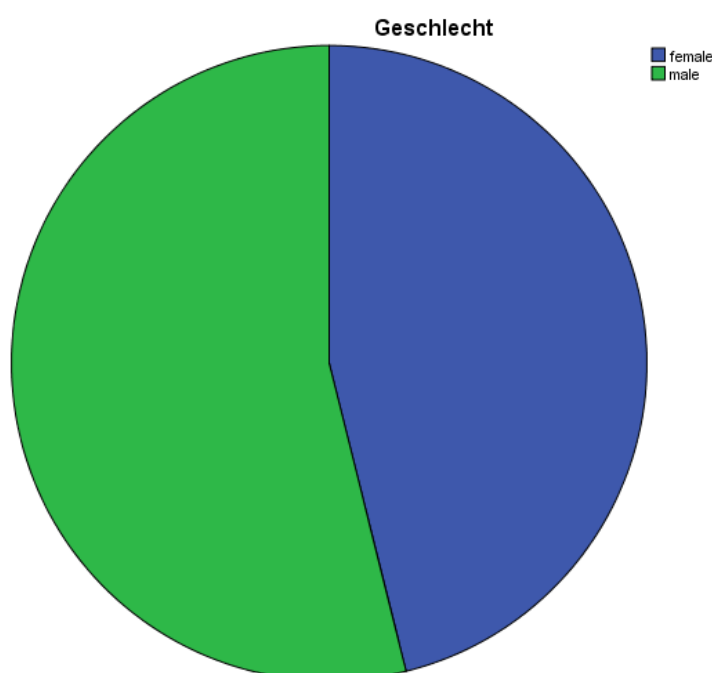


Abbildung 7: Verteilung nach Geschlecht

#### 4.1.2.2 FAB Klassifikation

Von den 343 Patienten konnten 254 (74,1%) nach der FAB- Klassifikation eingeteilt werden, wobei 89 Patienten (25,9%) aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt wurden (Abb. 8).

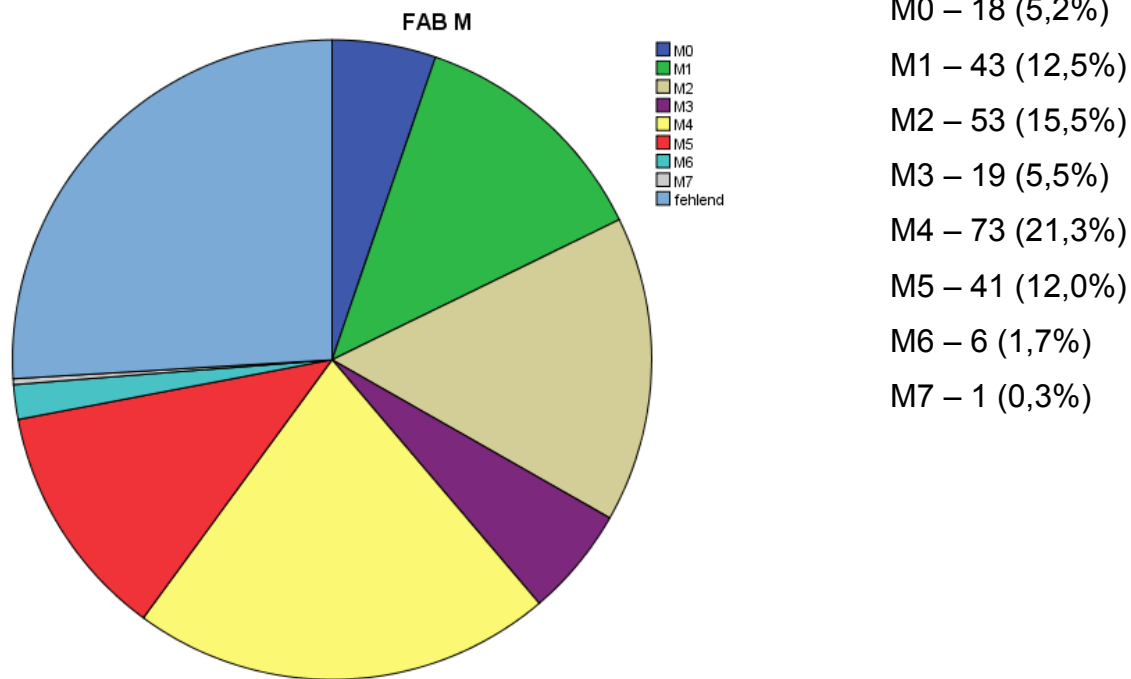


Abbildung 8: Verteilung nach der FAB-Klassifikation

#### 4.1.2.3 Mortalität

Von 324 Patienten der Gesamtgruppe sind im Verlauf des Beobachtungszeitraums 195 Patienten (60,2%) verstorben und 129 Patienten (39,8%) am Leben.

#### 4.1.2.4 Prozentualer Blastenanteil bei Diagnosestellung

Bei 249 der 324 Patienten wurde bei der Erstdiagnose der prozentuale Anteil leukämischer Blasten im peripheren Blut bestimmt. Das Maximum betrug 98% und das Minimum 0%. Im Median hatten die Patienten 25,5% leukämische Blasten im peripheren Blut.

#### 4.1.2.5 ELN Klassifikation

Im Gesamtkollektiv wurden 47 Patienten (14,5%) in die günstigste Risikogruppe „favorable“ eingeteilt. Die Risikogruppe intermediate I und intermediate II wurde aufgrund von fehlender Trennung im zweiten Datensatz (2006- 2009) fusioniert. Zu dieser Gruppe gehörten 168 Patienten (51,9%) (Abb.9). In der Risikogruppe mit der schlechtesten Prognose „adverse“ waren 84 Patienten (25,9%). Bei 25 Patienten (7,7%) wurde keine ELN- Klasse dokumentiert.

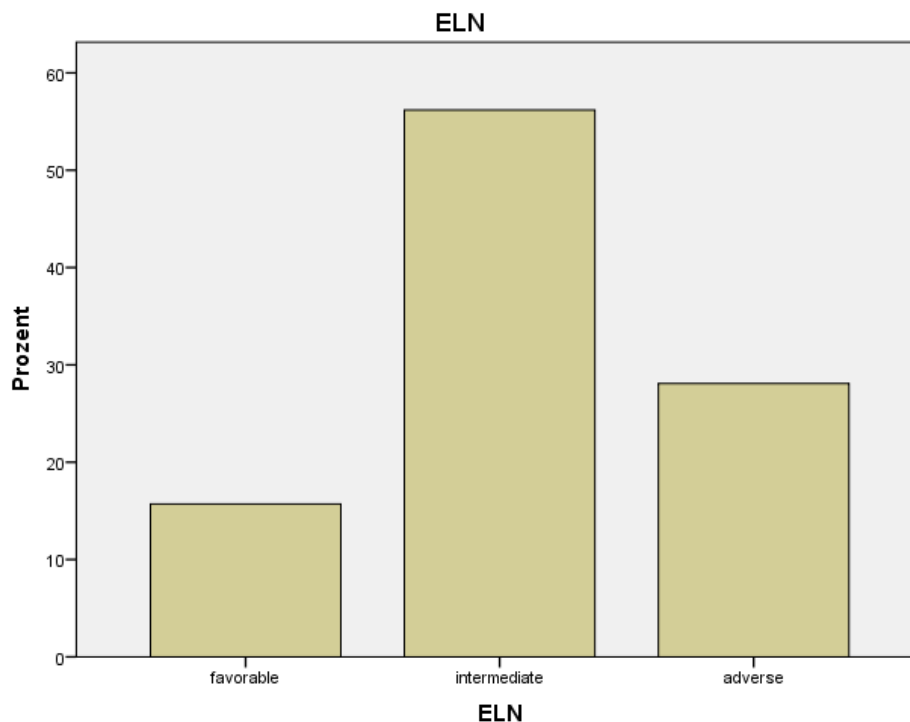


Abbildung 9: Verteilung nach der ELN-Risikostratifizierung

#### 4.1.2.6 Molekulardiagnostik

Bei der Molekulardiagnostik lag der Fokus auf Mutationen im *FLT3*-ITD Gen und im *NPM1*-Gen. *FLT3*-ITD positiv waren 60 Patienten (18,5%) und 194 Patienten (59,9%) *FLT3*-ITD negativ. Bei 70 Patienten (21,6%) wurde keine Molekulardiagnostik bezüglich der *FLT3*-ITD Mutation dokumentiert.

Die *NPM1*-Mutation wiesen 69 Patienten (21,3%) auf und 137 Patienten (42,3%) waren negativ. Bei 118 Patienten (36,4%) gab es keine Dokumente bezüglich der *NPM1*-Status.

#### 4.1.2.7 AML Ursache

Der Großteil der akuten myeloischen Leukämien entsteht „de novo“ ohne erkennbare Ursache. Dies bestätigte sich auch in unserem Patientenkollektiv, hier erkrankten 202 Patienten (62,3%) an einer „de novo AML“. 14 Patienten (4,3%) hatten eine „Therapie assoziierte AML“ und 107 Patienten (33%) eine „sekundäre AML“. Bei einem Patienten (0,3%) fehlten Daten zur AML-Ursache.

#### 4.1.2.8 ECOG Performance Status

Der ECOG Performance Status wird bei der Erstuntersuchung bestimmt. In der Gruppe 0, mit normaler uneingeschränkter Aktivität wie vor der Erkrankung, befinden sich 102 Patienten (31,5%) (Abb. 10). Der Gruppe 1, die durch eine leichte Einschränkung bei körperlicher Anstrengung charakterisiert ist, wurden 116 Patienten (35,8%) zugeordnet. Für die Gruppe 2, in welcher Patienten nicht mehr arbeitsfähig sind, ergibt sich eine deutliche Abnahme der Anzahl der Patienten auf. In dieser Gruppe befinden sich 27 Patienten (8,3%). In der Gruppe 3, in der Patienten nur noch zu begrenzter Selbstversorgung fähig sind, waren 2 Patienten (0,6%) und in der Gruppe 4, welche völlige Pflegebedürftigkeit beschreibt, wurden 3 Patienten (0,9%) zugeordnet. Bei 74 Patienten (22,8%) wurde nach Aktenlage kein ECOG Performance Status erhoben.

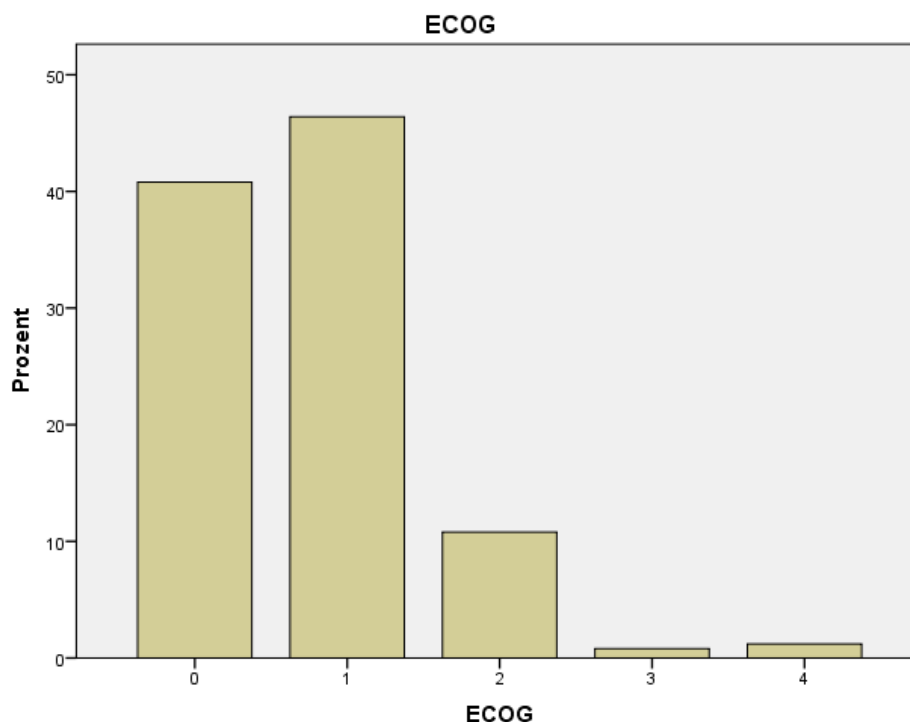


Abbildung 10: Verteilung nach dem ECOG-Status

## 4.2. Überlebenskurven

### 4.2.1. Overall Survival unserer Studie (2010-2014) in Abhängigkeit von unterschiedlichen Variablen

Um besser differenzieren zu können, ob Variablen einen prognoseverbessernden, -verschlechternden oder keinen Effekt bei kurativen Therapieansätzen haben, wurden neben 4 FAB M3 diagnostizierten Patienten in dieser Auswertung ebenfalls 27 Patienten, die initial eine palliative Therapie erhielten, ausgeschlossen.

Das mediane Gesamtüberleben der 152 Patienten betrug 565 Tage (95% CI 257-873). Nach 1 Jahr lebten noch 61% und nach 3 Jahren noch 40,1% des Gesamtkollektivs.

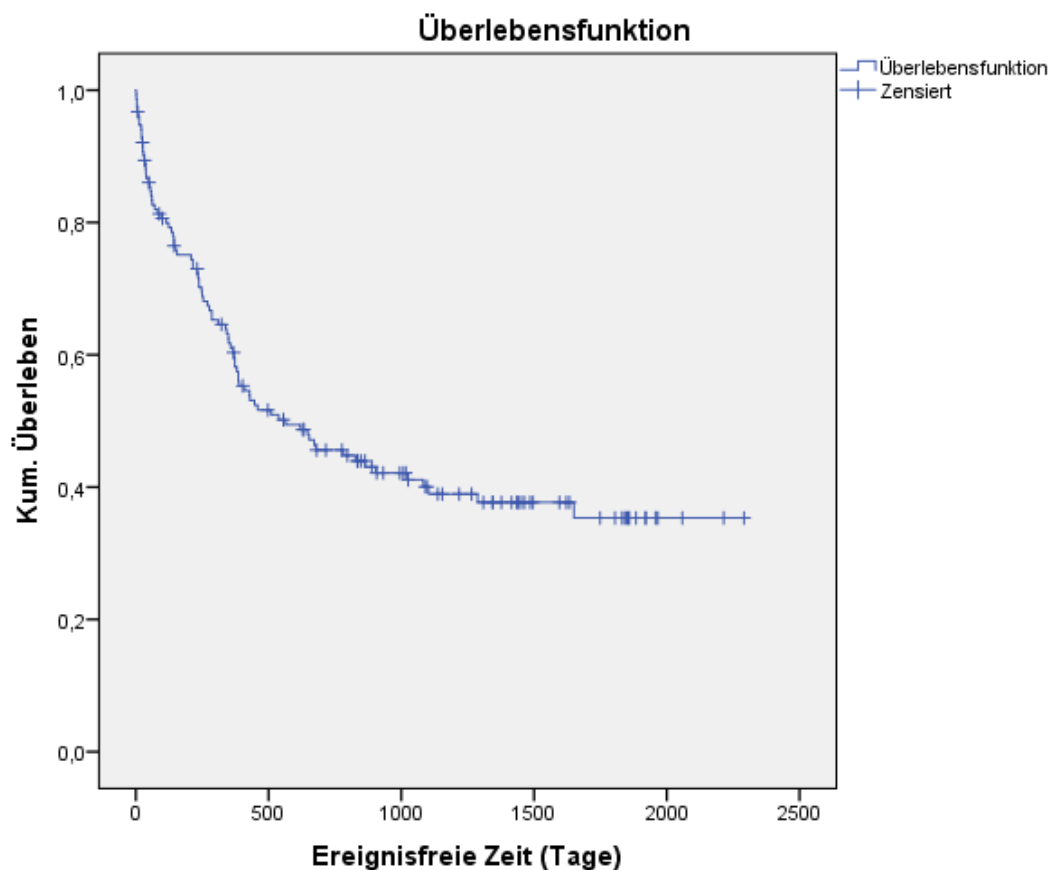


Abbildung 11: Overall Survival des Studienkollektivs von 2010 bis 2014

Das mediane Gesamtüberleben der 27 Patienten, die initial palliativ behandelt wurden, beträgt 167 Tage (95% CI 0- 438 Tage). Nach einem Jahr leben noch 38,8% und nach drei Jahren 0% der palliativ behandelten Patienten.

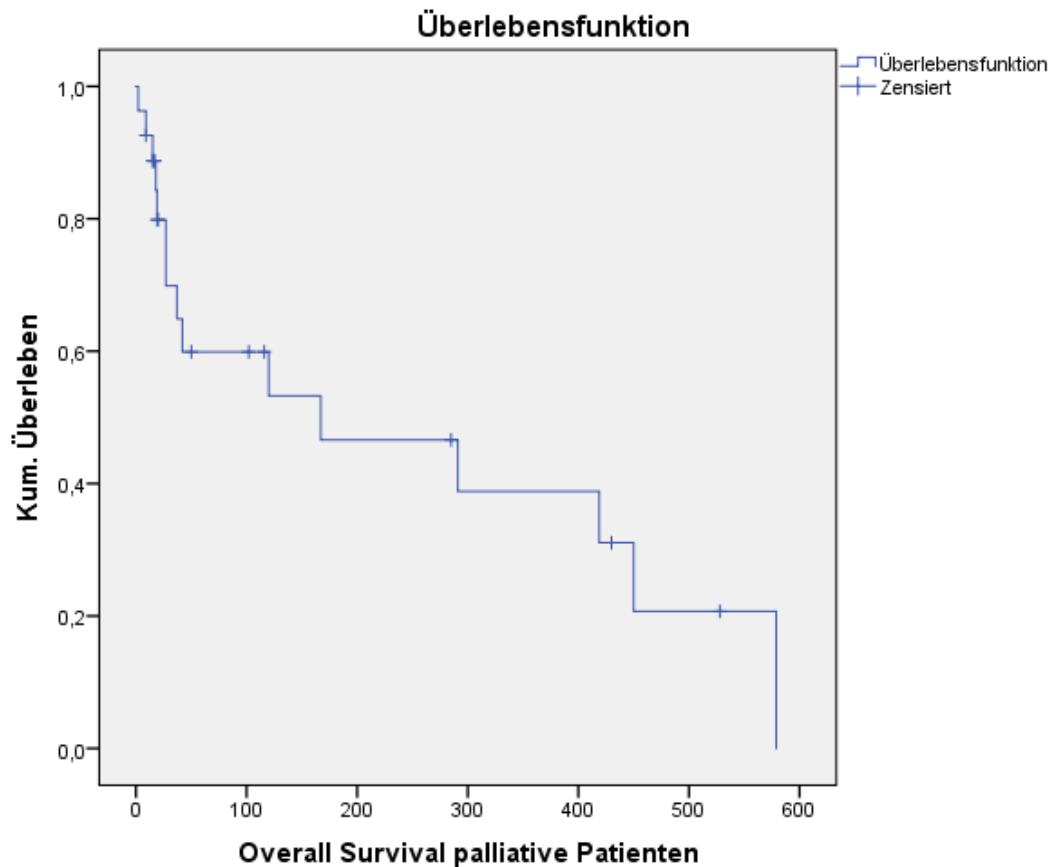


Abbildung 12: Overall Survival der palliativ behandelten Patienten

#### 4.2.1.1 Alter

Von den 152 Patienten waren 76 Patienten jünger als 60 Jahre und 76 Patienten älter als 60 Jahre.

Trotz insgesamt kleiner Fallzahl lässt sich anhand der Kaplan-Meier Kurven eine Tendenz ( $p= 0,057$ ) erkennen (Abb. 13). Die mediane Überlebenszeit beträgt bei <60-Jährigen Patienten 678 Tage (95% CI 0-1549). Bei dem  $\geq 60$ -Jährigen Patienten ergibt sich ein Median von 429 Tagen (95% CI 138-720). Nach einem Jahr lebten in dem jüngeren Patientenkollektiv noch 67,7% und im älteren Patientenkollektiv noch 54,2%. Die längere Lebenserwartung der jüngeren Studienpopulation konnte auch noch nach dem Untersuchungszeitraum von drei Jahren festgestellt werden. In der Gruppe der <60-Jährigen leben zu diesem Zeitpunkt noch 49,4%, in der Gruppe der >60-Jährigen hingegen nur noch 30,1%.

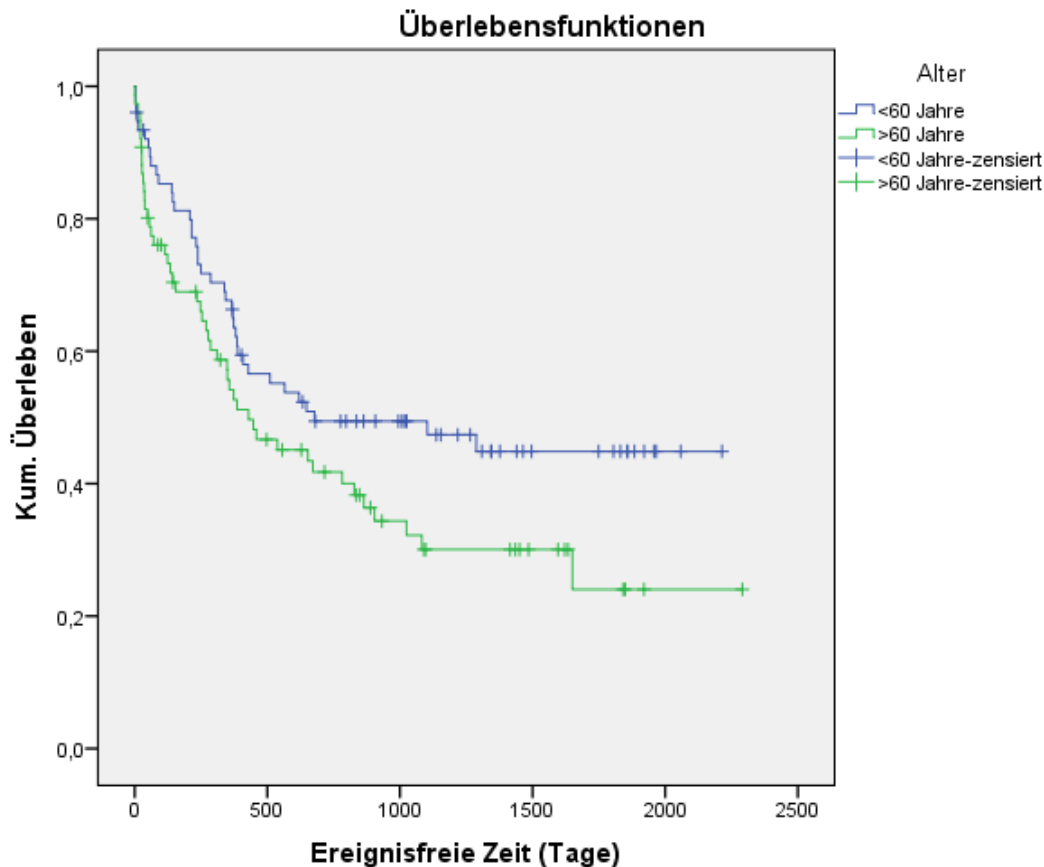


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Alter

#### 4.2.1.2 ELN

In der ELN Klassifikation werden die Patienten hinsichtlich genetischer und zytogenetischer Charakteristika in vier unterschiedliche Risikogruppen kategorisiert. In der Risikogruppe „favorable“ sind bis zum Ende der Beobachtungszeit weniger als die Hälfte der Patienten verstorben. Aufgrund dessen konnte für diese Patientengruppe kein Median ermittelt werden. Die Patienten, welche in die Risikogruppe „intermediate I“ eingeteilt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 620 Tagen (95% CI 163-1077) und die Patienten, die als „intermediate II“ eingestuft wurden, eine mediane Überlebenszeit von 409 Tagen (95% CI 291-599). Die Patienten, die in die ungünstigste Risikogruppe „adverse“ eingeteilt wurden, hatten eine mediane Überlebenszeit von 381 Tagen (95% CI 331-431). Nach einem Jahr lebten in der günstigsten Risikogruppe „favorable“ noch 82,5% der Patienten und nach 3 Jahren noch 61,9%. Die Risikogruppe „intermediate I“ und „intermediate II“ haben eine ähnliche Überlebensrate, nach einem Jahr lebten noch 50,8% in Gruppe I und 56,7% in Gruppe II und nach 3 Jahren noch 38,3% bzw. 36,7%. In der

ungünstigsten Risikogruppe „adverse“ lebten nach einem Jahr noch 57,1%, nach 3 Jahren nur noch 25,3%. Diese Werte sind mit einem p-Wert von 0,02 signifikant und beweisen einen Langzeitüberlebensvorteil für die Patienten der Gruppe „favorable“ und die schlechteste Langzeitprognose für das Patientenkollektiv der Gruppe „adverse“.

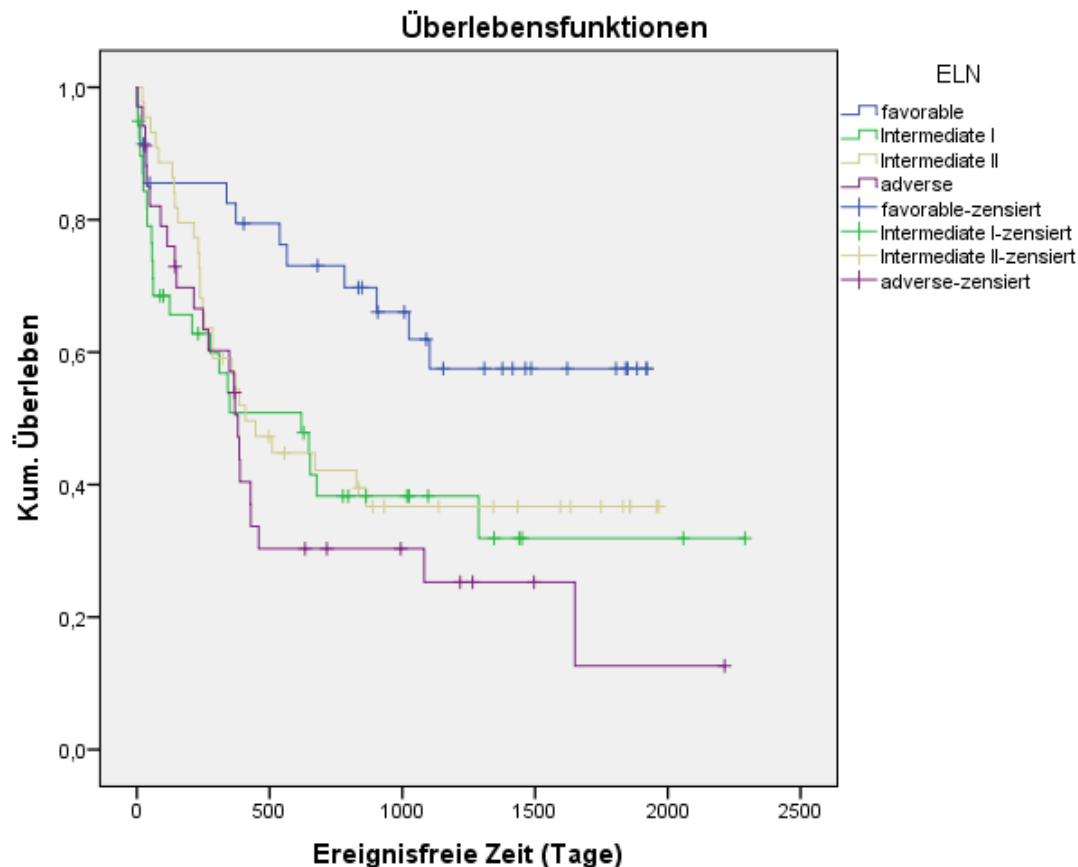


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: ELN Risikostratifizierung

#### 4.2.1.3 AML- Ursache

Bei der Primärdiagnose wird zwischen einer „de novo AML“, „sekundärer AML“ und einer „therapiebedingten AML“ unterschieden. Die Patienten, die mit einer „de novo AML“ diagnostiziert wurden, haben eine mediane Überlebenszeit von 827 Tagen (95% CI 386-1268) (Abb.15). Patienten mit sekundärer und therapieassoziiertes AML haben hingegen nur noch eine mediane Überlebenszeit von jeweils 286 Tagen (95% CI 0-891) und 215 Tagen (95% CI 0-750). Nach einem Jahr lebten im „de novo-AML“ Patientenkollektiv noch 69,3%. Bei sekundärer AML lebten nach einem Jahr noch 49% und bei den therapiebedingten noch 22,2%. Auch nach 3 Jahren zeigt sich



noch eine große Differenz. In der de novo AML-Gruppe leben zu dem Zeitpunkt noch 43,7%, in der sekundären noch 40,2% und in der therapieassoziierten nur noch 11,1%. Hier zeigt sich ebenfalls, dass die „de novo AML“ diagnostizierten Patienten die beste und die Patienten mit einer „therapiebedingten AML“ die schlechteste Prognose haben. Diese Ergebnisse sind mit einem p-Wert von 0,005 signifikant.

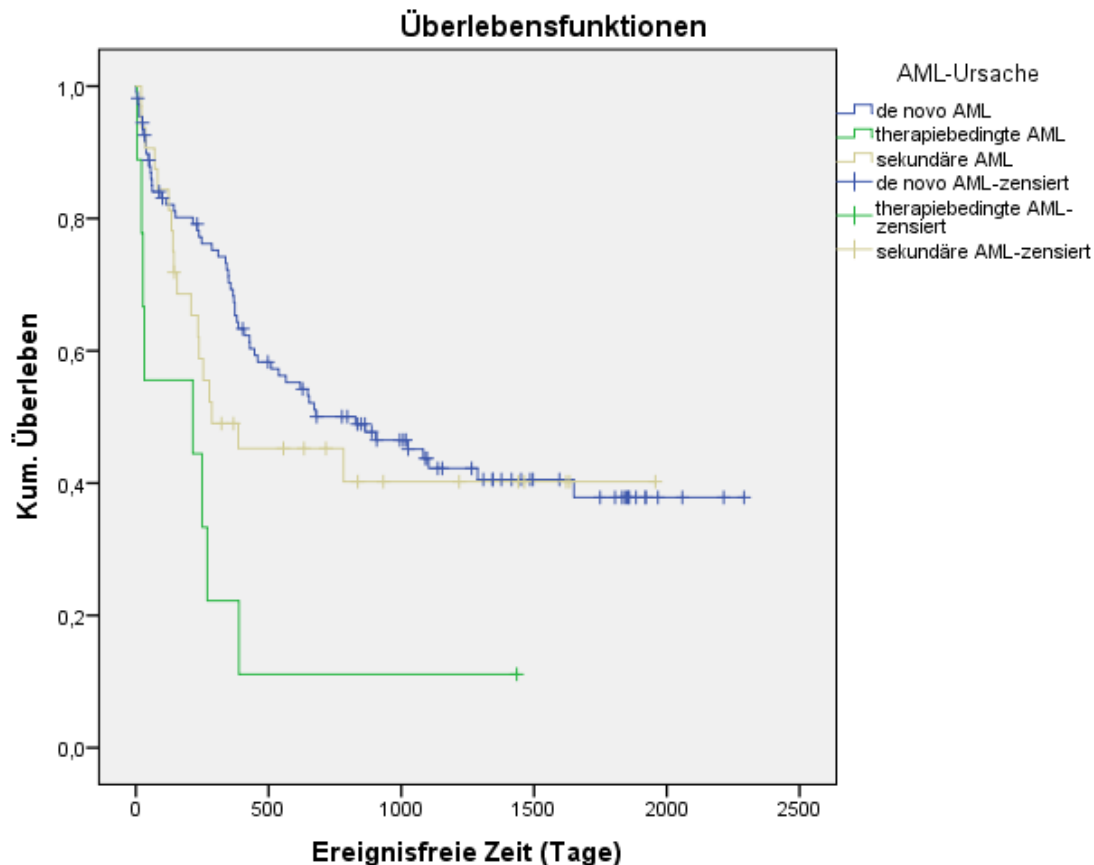


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: AML Ursache

#### 4.2.1.4 *FLT3*-ITD Ratio

Eine akute myeloische Leukämie mit einer molekulargenetisch nachgewiesenen *FLT3*-ITD Mutation hat einen prognostischen ungünstigeren Verlauf. Es wurde geprüft, ob die Höhe der *FLT3*-ITD Ratio (Mutation/Wildtyp) einen prognostischen Unterschied ausmacht. Hierfür wurde die *FLT3*-ITD Ratio in zwei Kategorien  $\geq 0,5$  und  $< 0,5$  eingeteilt. Da bis zum Ende der Beobachtungszeit weniger als die Hälfte der Patienten mit einer *FLT3*-ITD Ratio unter 0,5 verstorben ist, kann kein Median errechnet werden (Abb.16). Nach einem Jahr lebten in dieser Patientengruppe noch 88,9% der Patienten und nach drei Jahren noch 53,3%. Die Patienten mit einer

*FLT3*-ITD Ratio über 0,5 haben mit einem Median von 310 Tagen (95% CI 16-604) eine schlechtere Prognose. Nach einem Jahr lebten in dieser Patientengruppe noch 37,5% und nach drei Jahren noch 28,1% der Patienten. Der p-Wert 0,062 zeigt einen Trend, welcher mit einer gegebenenfalls größeren Fallzahl (in der vorliegenden Studie waren nur 34 Patienten *FLT3*-ITD positiv) zu einem signifikanten Ergebnis führen könnte. Somit könnte nicht grundsätzlich eine *FLT3*-ITD Mutation auf eine schlechtere Prognose hinweisen, sondern eher die Höhe der Ratio einer *FLT3*-ITD Mutation eine prognoseverändernde Bedeutung haben.

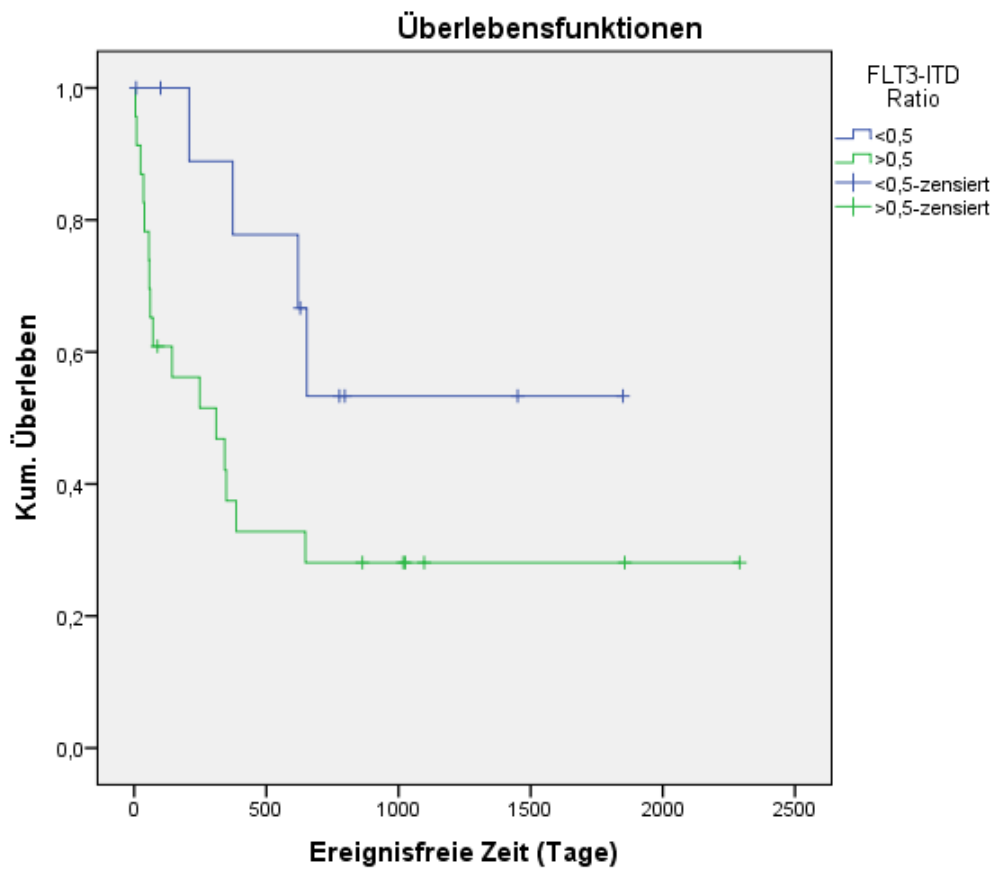


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: *FLT3*-ITD Ratio

#### 4.2.1.5 Leukozytenzahl bei Erstdiagnose

Die Auswertung ergibt, dass die Überlebenszeit bei Patienten mit einer initialen Leukozytenzahl von  $<2.000/\mu\text{l}$  am höchsten ist. Bis zum Ende der Beobachtungszeit sind in dieser Gruppe weniger als die Hälfte der Patienten verstorben (Abb. 17). Bei Leukozytenzahlen von  $2.000-20.000/\mu\text{l}$  hat die mediane Überlebenszeit mit 510 Tagen (95% CI 4-1016) schon um mehr als die Hälfte abgenommen. In der Kategorie  $20.000-50.000/\mu\text{l}$  und  $>50.000/\mu\text{l}$  beträgt die mediane Überlebenszeit nur noch 254 Tage (95% CI 0-526) bzw. 366 Tage (95% CI 168-564). Die Ergebnisse zeigen, dass die Höhe der initial ermittelten Leukozytenzahl negativ mit der Überlebenszeit korreliert, d.h. je höher die initiale Leukozytenzahl desto geringer die Überlebenszeit. Auch nach einem bzw. drei Jahren zeigt sich dieser Zusammenhang. In der Kategorie mit der geringsten Leukozytenzahl leben nach einem Jahr noch 77,9% und nach drei Jahren noch 58,1% der Patienten. In der Kategorie  $2.000-20.000/\mu\text{l}$  leben nach einem Jahr noch 64,6% und nach drei Jahren noch 44,4% der Patienten. Bei Werten von  $20.-50.000/\mu\text{l}$  und  $>50.000/\mu\text{l}$  sind nach einem Jahr nur noch 43,8% bzw. 53% der Patienten am Leben und nach drei Jahren nur noch 26,9% bzw. 24,6%. Daraus kann geschlossen werden, dass eine niedrige initiale Leukozytenzahl die beste kurz- und langfristige Prognose aufweist. Auffällig ist weiterhin, dass Patienten mit initialen Leukozytenzahlen von  $>50.000/\mu\text{l}$  kurzfristig eine bessere Lebenserwartung haben als die Patienten mit initialen Leukozytenwerten von  $20.000/\mu\text{l}$ . Im langfristigen Verlauf nähern sich beide Kurven an und zeigen keine relevante Überlebensdifferenz. Der Vergleich der Überlebenskurven ergab anhand des Log-Rank-Tests mit einem p-Wert von 0,006 einen hochsignifikanten Unterschied.

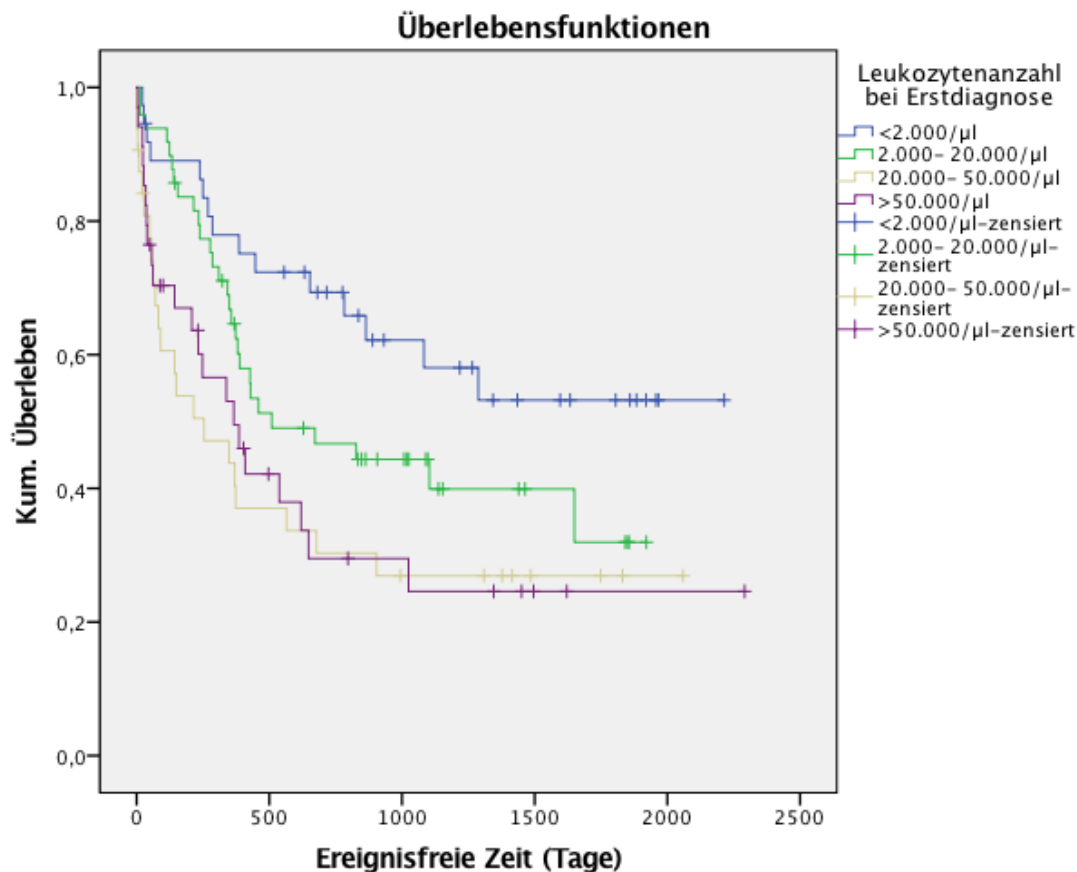


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Leukozytenzahl bei Erstdiagnose

#### 4.2.1.6 ECOG

Die mediane Überlebenszeit nimmt erwartungsgemäß mit Zunahme des ECOGs ab. Die Patienten mit einem ECOG von 0 haben eine mediane Überlebenszeit von 827 Tagen (95% CI 304-1350). Bei einem ECOG von 1 beträgt der Median der Überlebenszeit 538 Tage (95% CI 126-950). Ab einem ECOG-Wert von 2 nimmt die Lebenserwartung deutlich ab, hier beträgt sie im Median nur noch 238 Tage (95% CI 0-540). Dieser starke Abfall kann neben der schlechten körperlichen Verfassung auch dadurch mitbedingt sein, dass die Patienten mit einem höheren ECOG in der Regel schon älter sind und auch an Komorbiditäten leiden. Insgesamt ist die Fallzahl in der Kategorie ECOG  $\geq 2$  mit 11 Patienten deutlich kleiner als in den Kategorien 0 und 1 (84 und 50 Patienten). Nach einem Jahr leben in der Kategorie ECOG 0 noch 68,1% der Patienten und nach drei Jahren noch 45,6% (Abb. 18). In der Kategorie ECOG 1 leben nach einem Jahr noch 57,9% und nach drei Jahren noch 37,6% der Patienten. In der letzten Kategorie ab ECOG  $\geq 2$  leben nach einem Jahr noch 32,7% und nach drei Jahren nur noch 10,9% der Patienten. Diese Ergebnisse sind

signifikant ( $p= 0,011$ ) und bestätigen den prognostischen Einfluss des ECOG-Werts, der vor allem ab einem Wert von 2 zu einer kurzfristigen aber auch langfristigen Überlebenszeit führt.

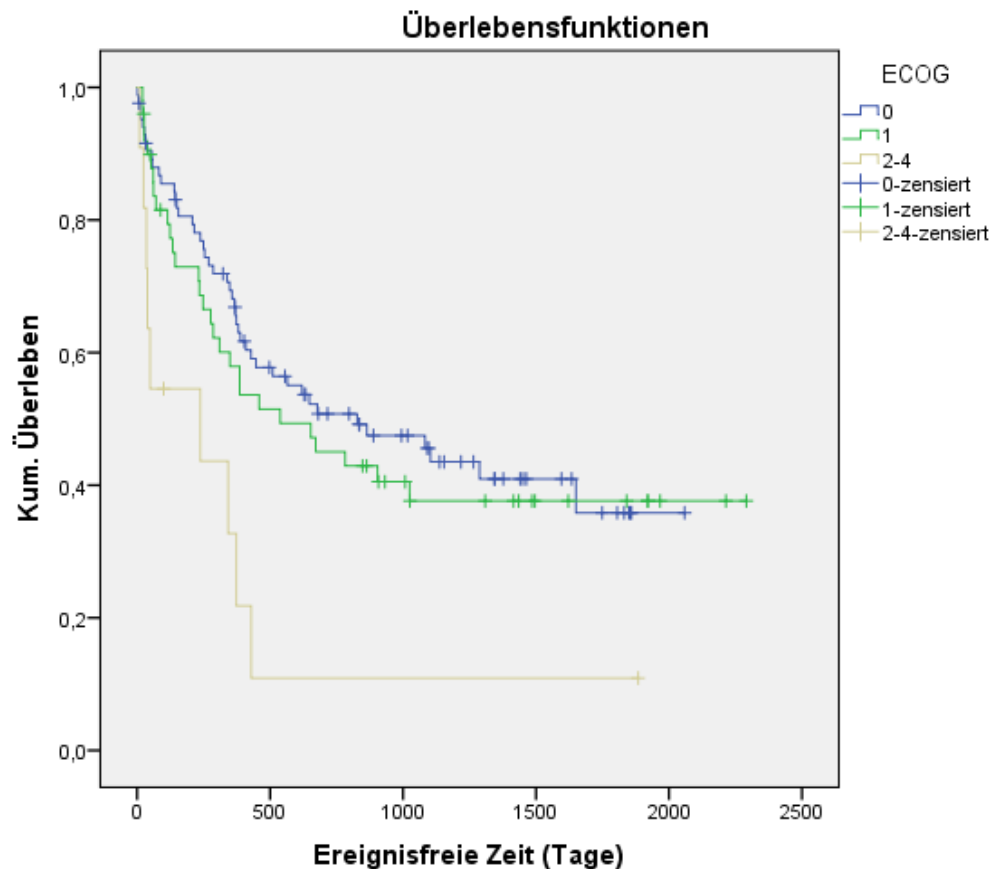


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: ECOG Status

#### 4.2.1.7 Prozentualer leukämischer Blastenanteil bei Erstdiagnose

Bei der Auswertung des prozentualen Anteils leukämischer Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose zeigte sich, dass die prospektive Lebenserwartung mit Zunahme des Blastenanteils abnimmt. Die mediane Überlebenszeit von 70 Patienten mit einem prozentualen Anteil an leukämischer Blasten von <30% beträgt 653 Tage (95% CI 231-1075) (Abb.19) und ist in der vorliegenden Auswertung die Längste. Bei einem Anteil von 30-49% leukämischer Blasten im peripheren Blut beträgt die mediane Überlebenszeit der in der Studie erfassten 13 Patienten 373 Tage. Im Bereich 50-79% (25 Patienten) ist die mediane Überlebenszeit mit 388 Tagen (95% CI 91-685) fast genauso hoch wie in der vorherigen Kategorie. Ab >80% Blasten (18

Patienten) nimmt die mediane Überlebenszeit deutlich ab. Hier beträgt sie nur noch 71 Tage (95% CI 32-110).

Nach einem Jahr leben in der Kategorie <30% noch 58,8% und nach drei Jahren noch 41,5% der Patienten. In der Kategorie 30-49% prozentualer Blastenanteil leben nach einem Jahr noch 59,3% und nach drei Jahren 49,5% der Patienten. In der Kategorie 50-79% leben nach einem Jahr sogar noch 66,9% der Patienten und somit mehr als in den Kategorien mit geringerem prozentualen Blastenanteil. Nach drei Jahren leben allerdings nur noch 35,1% der Patienten. Die Daten sprechen dafür, dass ein hoher Blastenanteil langfristig einen Überlebensnachteil hat. Ab einem Blastenanteil von >80% leben nach einem Jahr noch 41,7% und nach drei Jahren noch 14,9% der Patienten. In den ersten Wochen verlaufen die Kaplan-Meier-Kurven noch eng beieinander, in der weiteren Entwicklung ergibt sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten mit einem niedrigen Blastenprozentsatz und Patienten, die einen hohen Blastenanteil haben. Diese Ergebnisse sind mit Hilfe eines Log-Rank-Tests überprüft worden und waren mit einem p-Wert von 0,047 signifikant.

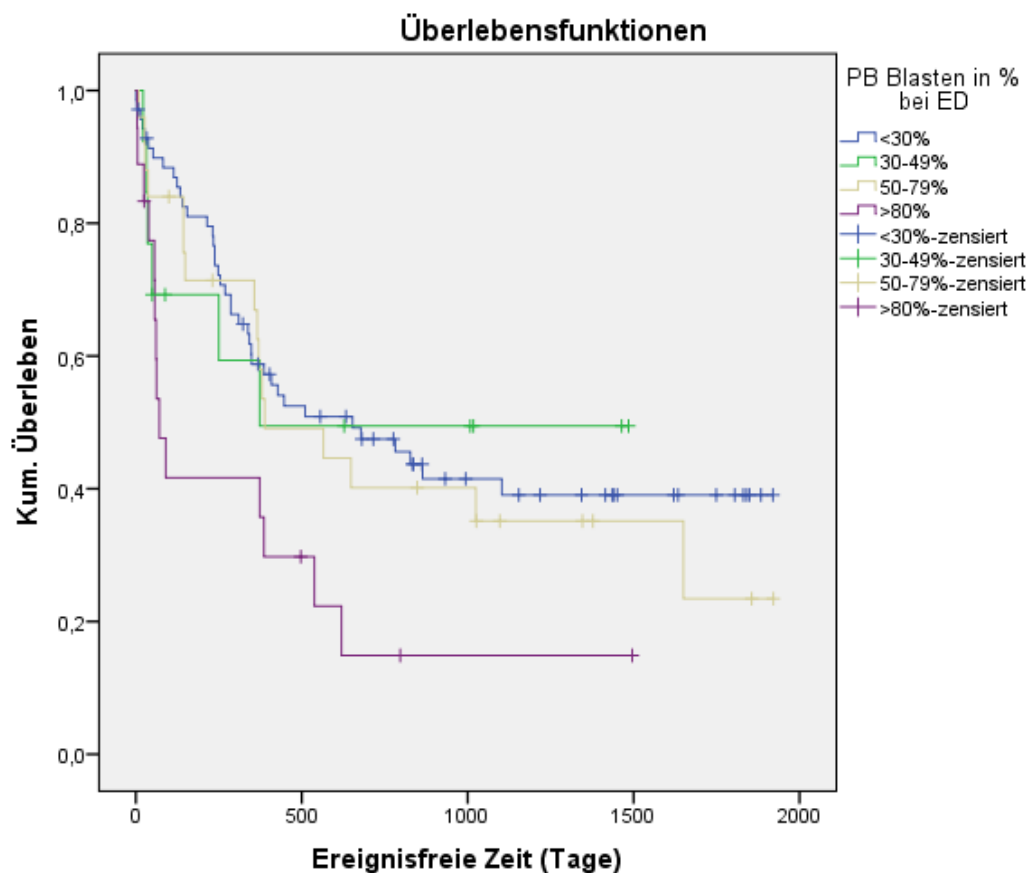


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: prozentualer Anteil leukämischer Blasten bei Erstdiagnose

#### 4.2.1.8 refraktäre AML

Einen großen Einfluss auf die Langzeitprognose und das Gesamtüberleben hat das Therapieansprechen nach maximal zwei Zyklen in der Induktionstherapie. Es ergab sich eine insgesamt längere Überlebenszeit für Patienten, die eine komplette Remission erreichten im Vergleich zu den Patienten die therapierefraktär blieben. Weniger als die Hälfte der Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichten, verstarben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Die mediane Überlebenszeit dieser betrug 269 Tage (95% CI 17-361) (Abb. 20). Nach einem Jahr lebten noch 81,3% der Patienten und nach drei Jahren noch 56,9%. Patienten mit partieller Remission beziehungsweise ausbleibendem Therapieansprechen zeigten hingegen ein kürzeres Überleben. Nach einem Jahr lebten noch 44,5% und nach drei Jahren nur noch 20,9% der Patienten. Die Überlebensdifferenz ist mit einem p-Wert  $<0,001$  im Log-Rank-Test hochsignifikant und beweist einen Langzeitüberlebensvorteil für die Patienten, die ein gutes Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigten.

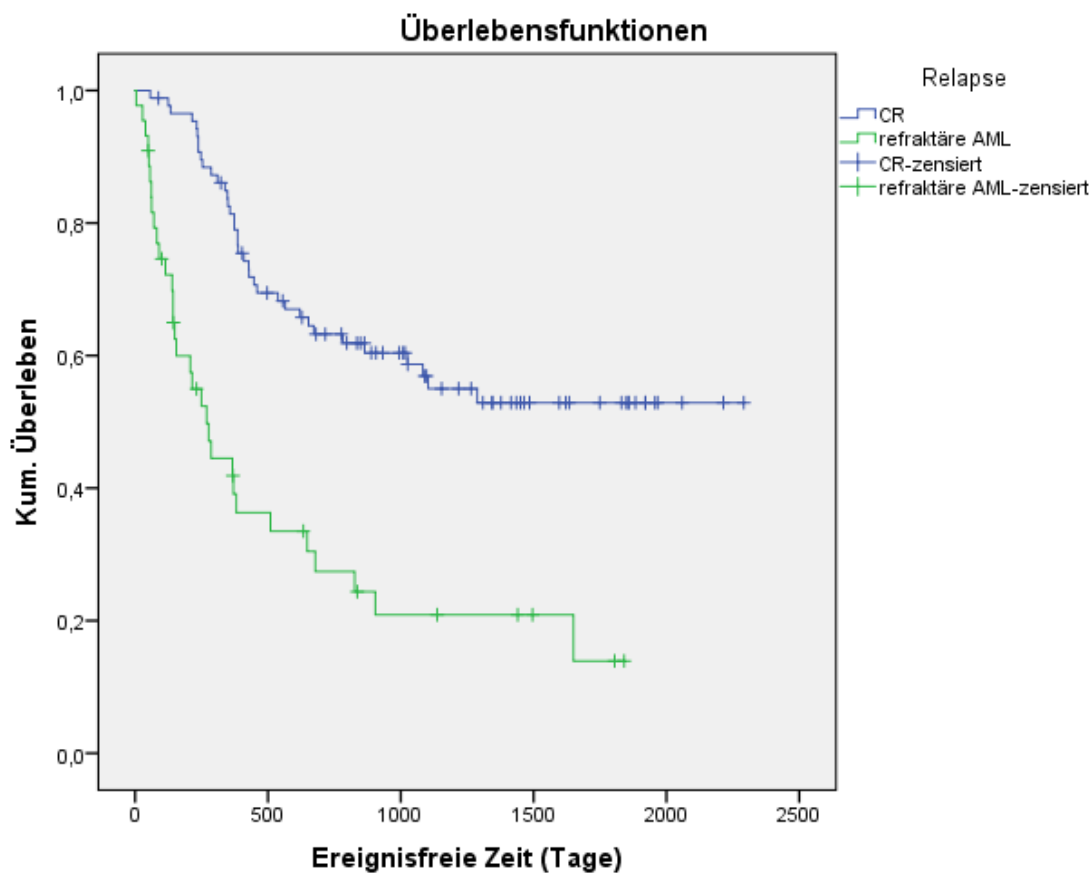


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: refraktäre AML

#### 4.2.1.9 Rezidiv

Das Auftreten eines Rezidivs stellt im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten einen prognostisch ungünstigen Parameter dar. Die Prognose der Patienten, die im Verlauf kein Rezidiv hatten, ist wie man anhand Abb. 21 sehen kann, deutlich besser. Weniger als die Hälfte dieser Patienten verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Die prognostische Bedeutung eines Rezidivs macht sich vor allen Dingen im längerfristigen Verlauf bemerkbar, da sich erst nach Auftreten des Rezidivs die Überlebenszeit verkürzt.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelten, beträgt 429 Tagen (95% CI 252-606). In dem Patientenkollektiv, bei dem kein Rezidiv auftrat, lebten nach einem Jahr noch 93,6% der Patienten und nach drei Jahren noch 82,2%. In dem Patientenkollektiv, die im Verlauf ein Rezidiv erlitten, lebten nach einem Jahr noch 73%, nach drei Jahren allerdings nur noch 18,5% der Patienten. Die Überlebensdifferenz ist mit einem p- Wert  $<0,001$  im Log-Rank-Test hochsignifikant und beweist einen Langzeitüberlebensvorteil für die Patienten, die rezidivfrei bleiben.

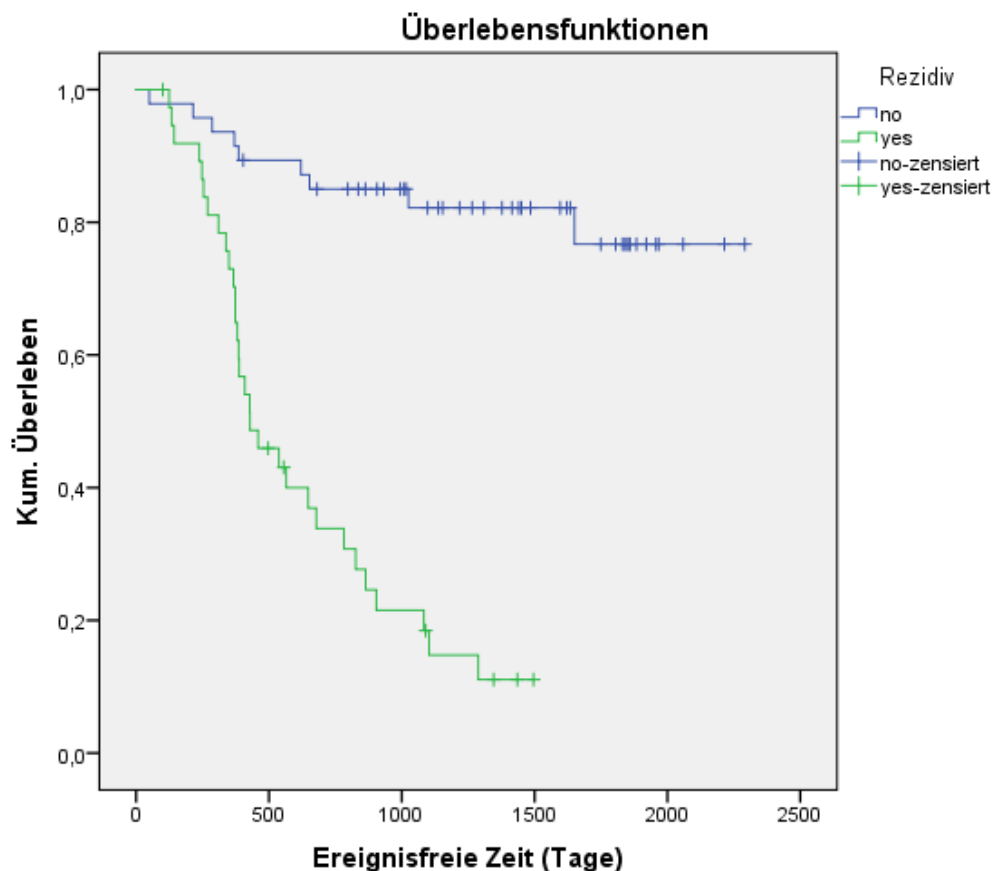


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven, Parameter: Rezidiv



#### 4.2.1.10 Nicht signifikante Ergebnisse

Als weitere Parameter wurden die Auswirkung auf das Überleben der Oberflächenmarker sCD56 und sCD7 sowie des Geschlechts, des HCT-CI-Scores und der Laborwerte LDH und Fibrinogen sowie die molekularagnostisch nachgewiesenen Mutationen *FLT3*-ITD und *NPM1* untersucht. Für diese Parameter ergaben sich jedoch weder statistisch signifikante Unterschiede noch konnte eine statistische Tendenz abgeleitet werden.

#### **4.2.2. Rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit von unterschiedlichen Variablen**

Für das Rezidiv-freie Überleben wurden nur die Patientendaten der 71 Patienten genutzt, die nach Induktion I und II eine vollständige Remission erreichten.

##### 4.2.2.1 Einflussgröße Alter

Von den 71 Patienten waren 35 Patienten jünger als 60 Jahre und 36 Patienten älter als 60 Jahre.

Bei weniger als der Hälfte der <60-Jährigen Patienten, trat bis zum Ende der Beobachtungszeit ein Rezidiv auf.

Die mediane rezidivfreie Zeit betrug im  $\geq 60$ -Jährigen Patientenkollektiv 426 Tage (95% CI 162-690). Nach einem Jahr waren im jüngeren Patientenkollektiv 77% und im älteren Patientenkollektiv noch 59,3% der Patienten rezidivfrei (Abb. 22). Nach 3 Jahren waren 69,9% der <60 Jährigen rezidivfrei. Bei 43,7% der  $\geq 60$ -Jährigen wurde auch nach 3 Jahren kein Rezidiv diagnostiziert.

Diese Ergebnisse sind mit einem p-Wert von 0,029 signifikant.

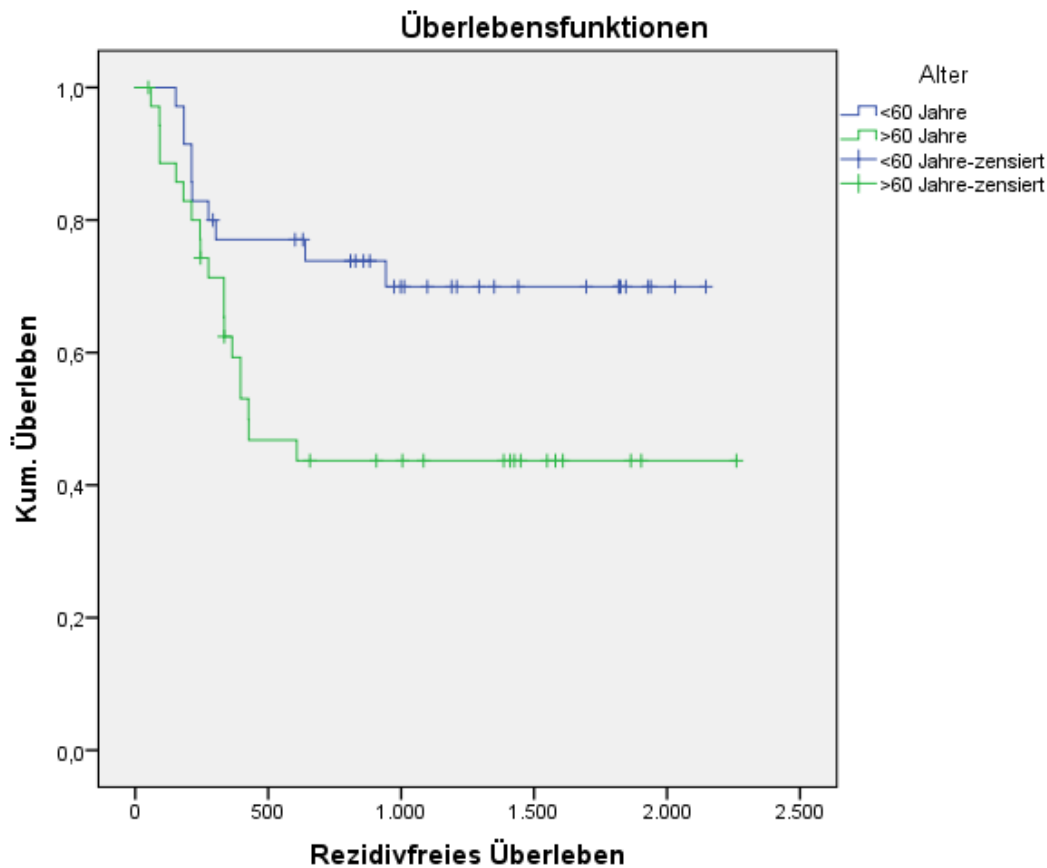


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven zum rezidivfreien Überleben, Parameter: Alter

#### 4.2.2.2 Leukozytenzahl

Die Auswertung der Daten zeigt, dass die rezidivfreie Zeit bei Patienten mit einer initialen Leukozytenzahl von  $<2.000/\mu\text{l}$  und  $20.000-50.000/\mu\text{l}$  am längsten ist, da bis zum Ende der Beobachtungszeit bei weniger als der Hälfte der Patienten ein Rezidiv eingetreten ist. Ein höheres Risiko für ein Rezidiv besteht in den Kategorien  $2.000-20.000/\mu\text{l}$  und  $>50.000/\mu\text{l}$ .

Nach einem Jahr waren in dem Patientenkollektiv mit einer Leukozytenzahl kleiner  $2.000/\mu\text{l}$  90,9% und nach 3 Jahren 71,5% rezidivfrei (Abb. 23). In der Kategorie  $2.000-20.000/\mu\text{l}$  waren nach einem Jahr noch 57,1% und nach 3 Jahren noch 41,7% rezidivfrei. In der Kategorie  $20.000-50.000/\mu\text{l}$  Leukozyten bei Erstdiagnose waren sowohl nach einem als auch nach drei Jahren noch 72,7% der Patienten rezidivfrei. In dem Patientenkollektiv mit Leukozytenzahlen von  $>50.000/\mu\text{l}$  waren nach einem und nach drei Jahren noch 45,7% der Patienten rezidivfrei.

Trotz der begrenzten Fallzahl unserer Studie, lässt sich anhand der Kaplan-Meier Kurven eine Tendenz ( $p= 0,055$ ) erkennen, die darauf hinweist, dass eine niedrige

Leukozytenzahl bei Diagnosestellung mit einer besseren Überlebensperspektive assoziiert ist.

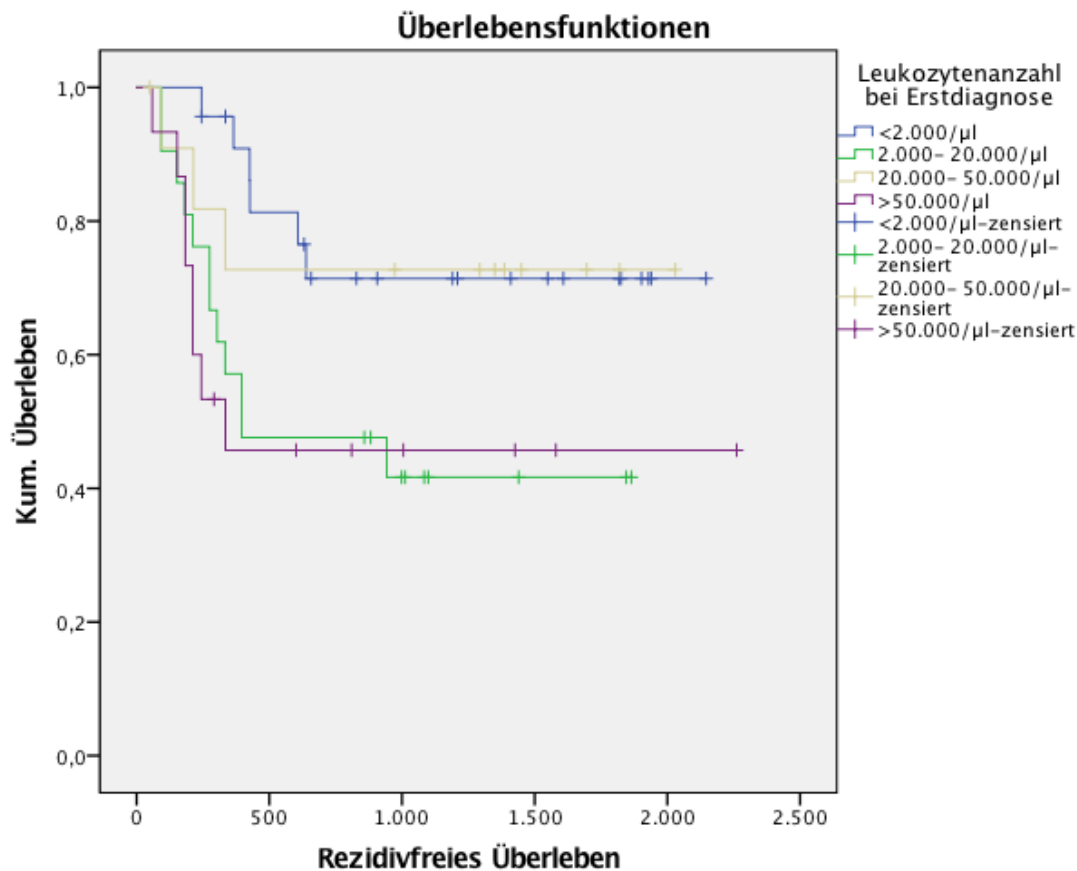


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurven zum rezidivfreien Überleben, Parameter: Leukozytenzahl bei Erstdiagnose

#### 4.2.2.3 Nicht signifikante Ergebnisse

Als weitere Parameter wurden die Auswirkung auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit der Oberflächenmarker sCD56 und sCD7 sowie des HCT-CI- Scores, des ECOGs, der ELN Risikostratifizierung, der AML Ursache und der leukämische Blastenanteil sowie die molekulardiagnostisch nachgewiesenen Mutationen *FLT3*-TD und *NPM1* untersucht. Für diese Parameter ergaben sich jedoch im ausgewerteten Patientenkollektiv weder statistisch signifikante Unterschiede noch konnte eine statistische Tendenz abgeleitet werden. Verantwortlich hierfür könnte allerdings auch die begrenzte Größe des für die Auswertung zur Verfügung stehenden Patientenkollektivs sein.

### 4.2.3. Overall Survival des gepoolten Patientenkollektiv (2006- 2014) in Abhängigkeit von unterschiedlichen Variablen

#### 4.2.3.1 Alter als Variable

Von den 324 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung insgesamt 155 Patienten jünger als 60 Jahre und 169 Patienten älter als 60 Jahre.

Die mediane Überlebenszeit beträgt bei dem <60-jährigen Patientenkollektiv 1083 Tage (95% CI 561-1605). Bei dem  $\geq 60$ -jährigen Patientenkollektiv zeigt sich der Median mit 354 Tage (95% CI 290-418) deutlich niedriger. Nach einem Jahr leben in dem bei Diagnosestellung jüngeren Patientenkollektiv noch 65,3% und im älteren Patientenkollektiv noch 47,5% (Abb.24). Die längere Lebenserwartung bestätigt sich auch noch nach drei Jahren. In der Gruppe der <60-jährigen leben zu diesem Zeitpunkt noch 49,2%, in der Gruppe der  $\geq 60$ -jährigen hingegen nur noch 19,7%. Diese Ergebnisse sind mit einem p-Wert  $<0,001$  hochsignifikant und beweisen einen Langzeitüberlebensvorteil der unter 60-jährigen.

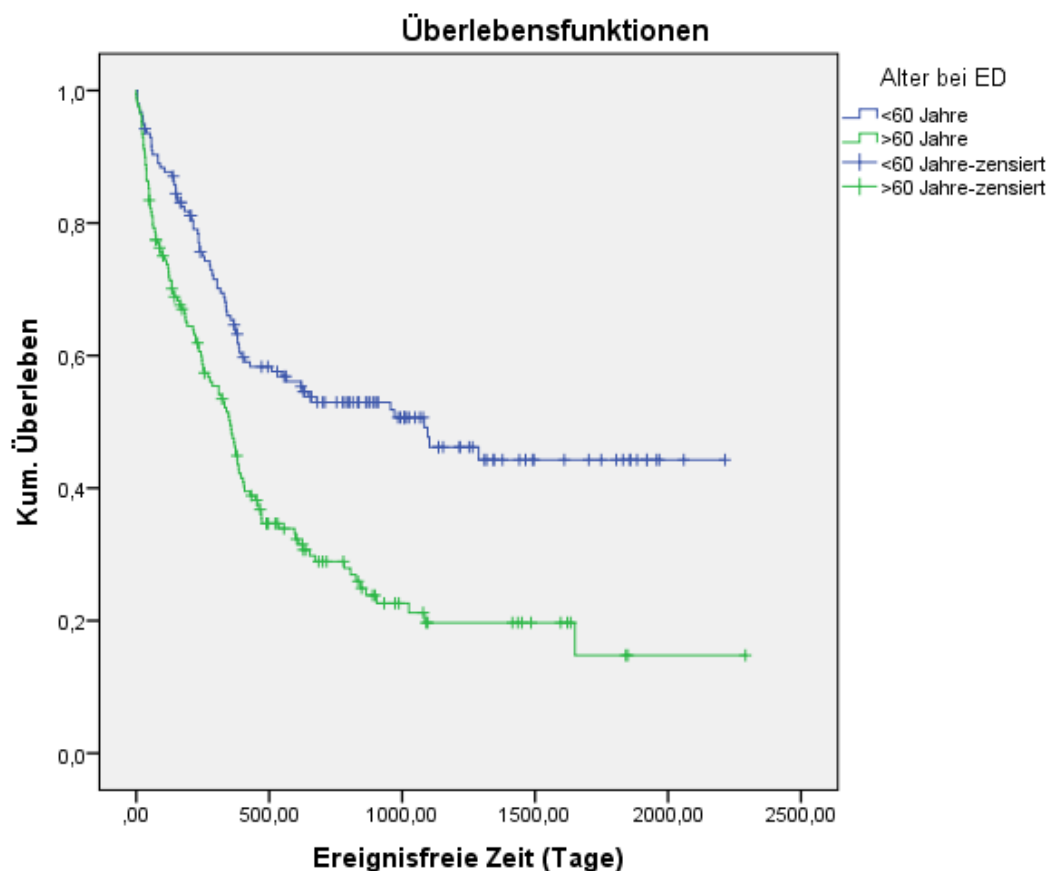


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter: Alter

#### 4.2.3.2 AML- Ursache

Bei der Primärdiagnose wird zwischen einer „de novo AML“, „sekundärer AML“ und einer „therapiebedingten AML“ unterschieden. Die Patienten, die mit einer „de novo AML“ diagnostiziert wurden haben eine mediane Überlebenszeit von 547 Tagen (95% CI 294-800). Die sekundäre und therapieassoziierte AML haben hingegen nur noch eine mediane Überlebenszeit von jeweils 334 Tagen (95% CI 258-410) und 250 Tagen (95% CI 0-547). Nach einem Jahr lebten im „de novo-AML“ Patientenkollektiv noch 60,9% (Abb. 25). Bei den sekundären AML lebten nach einem Jahr noch 47,9% und bei den therapiebedingten AML noch 47,1%. Auch nach 3 Jahren zeigt sich noch eine große Differenz. In der de novo AML-Gruppe leben zu dem Zeitpunkt noch 38,8%, in der sekundären noch 25,6% und in der therapieassoziierten Gruppe noch 31,4%. Zusammenfassend zeigt die Auswertung auf Grund mangelnder Signifikanz ( $p$ -Wert= 0,055) nur die Tendenz, dass „de novo AML“ diagnostizierte Patienten eine bessere und Patienten mit einer „therapiebedingten AML“ oder „sekundären AML“ eine schlechtere Prognose haben.

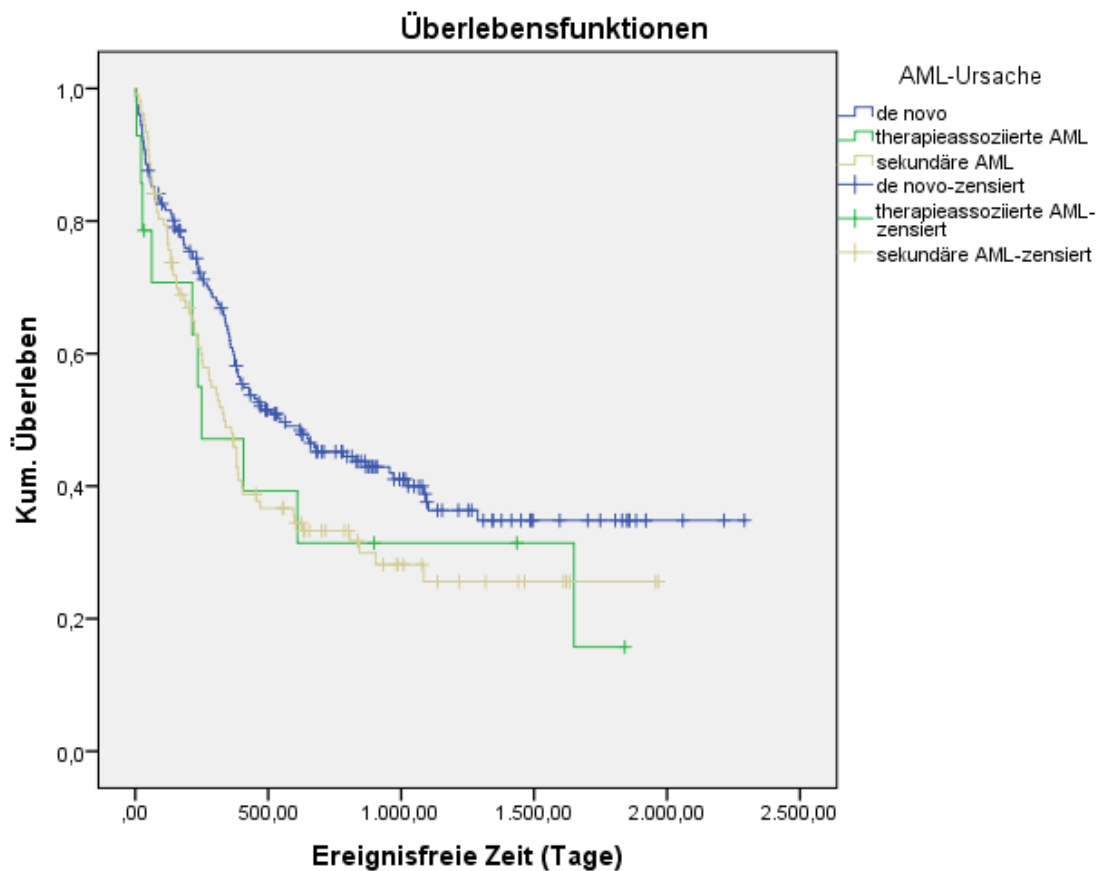


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter: AML Ursache

#### 4.2.3.3 ECOG

Die gepoolte Auswertung der beiden Erhebungen bestätigt eine negative Korrelation vom ECOG-Score und der Überlebenszeit. Die Patienten mit einem ECOG Wert von 0 haben eine mediane Überlebenszeit von 648 Tagen (95% CI 134-1162). Bei einem ECOG von 1 beträgt der Median 471 Tage (95% CI 239-703). Ab einem ECOG Wert von 2 beträgt der Median nur noch 322 Tage (95% CI 155-489). Dieser Abfall kann neben der schlechten körperlichen Verfassung auch dadurch verstärkt worden sein, dass Patienten mit einem höheren ECOG in der Regel ein höheres Alter und vermehrt Komorbiditäten aufweisen. Nach einem Jahr lebten in der Kategorie ECOG 0 noch 66% der Patienten und nach drei Jahren noch 44,2% (Abb. 26). In der Kategorie ECOG 1 lebten nach einem Jahr noch 59,1% und nach drei Jahren noch 35,8% der Patienten. In der letzten Kategorie ECOG  $\geq 2$  lebten nach einem Jahr noch 44,4% und nach drei Jahren noch 24,3% der Patienten. Während sich bei einem ECOG Wert von 0 oder 1 nur geringe Unterschiede der Überlebenszeit vor allem im ersten Jahr nach Diagnosestellung zeigen, ist ein deutlicher Unterschied ab einem ECOG Wert von 2 wahrnehmbar. Diese Ergebnisse sind signifikant ( $p=0,022$ ).

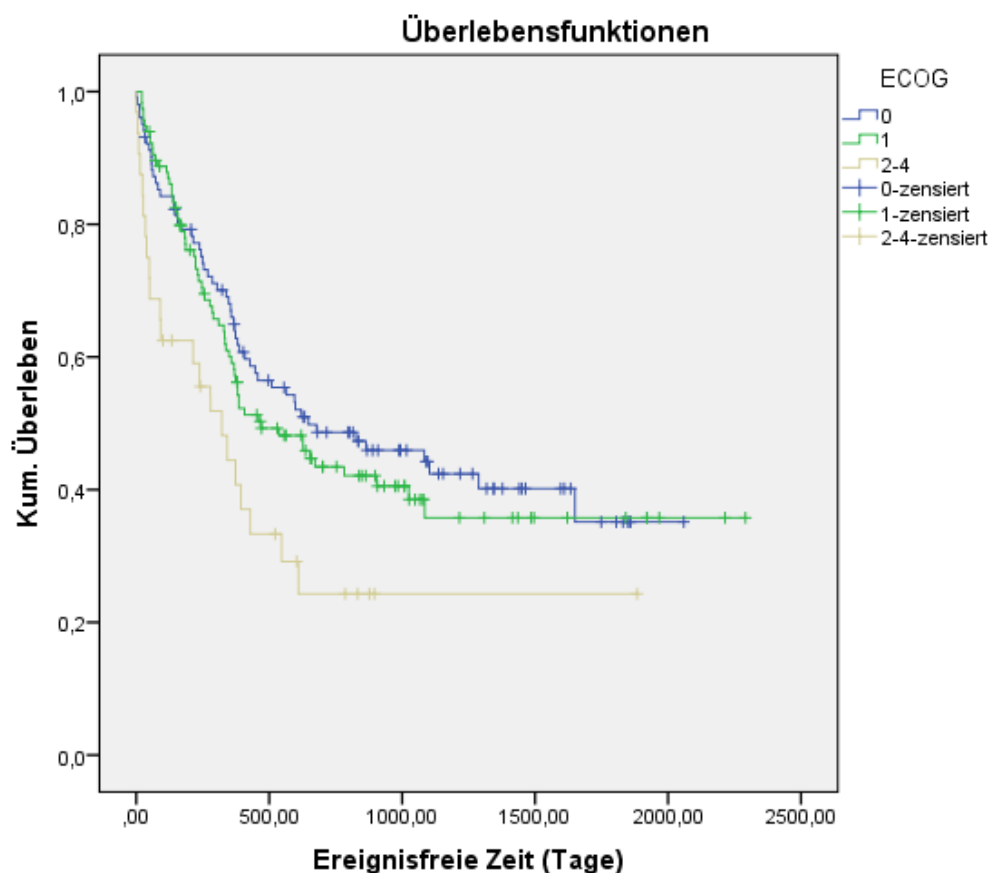


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter: ECOG

#### 4.2.3.4 Leukozytenzahl

Bei Patienten mit einer initialen Leukozytenzahl von unter 20.000/ $\mu\text{l}$  betrug die mediane Überlebenszeit 510 Tage. Nach einem Jahr lebten noch 60,6% und nach 3 Jahren noch 38,9% der Patienten. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit einem initialen Leukozytenwert von über 20.000/ $\mu\text{l}$  eine verkürzte mediane Überlebenszeit von 348 Tagen. Auch nach einem und drei Jahren zeigte sich hier mit 48,4% und 23,9% eine deutlich geringere Überlebensrate. Die Leukozytenzahl bei Diagnosestellung hat mit einem p-Wert von 0,006 einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

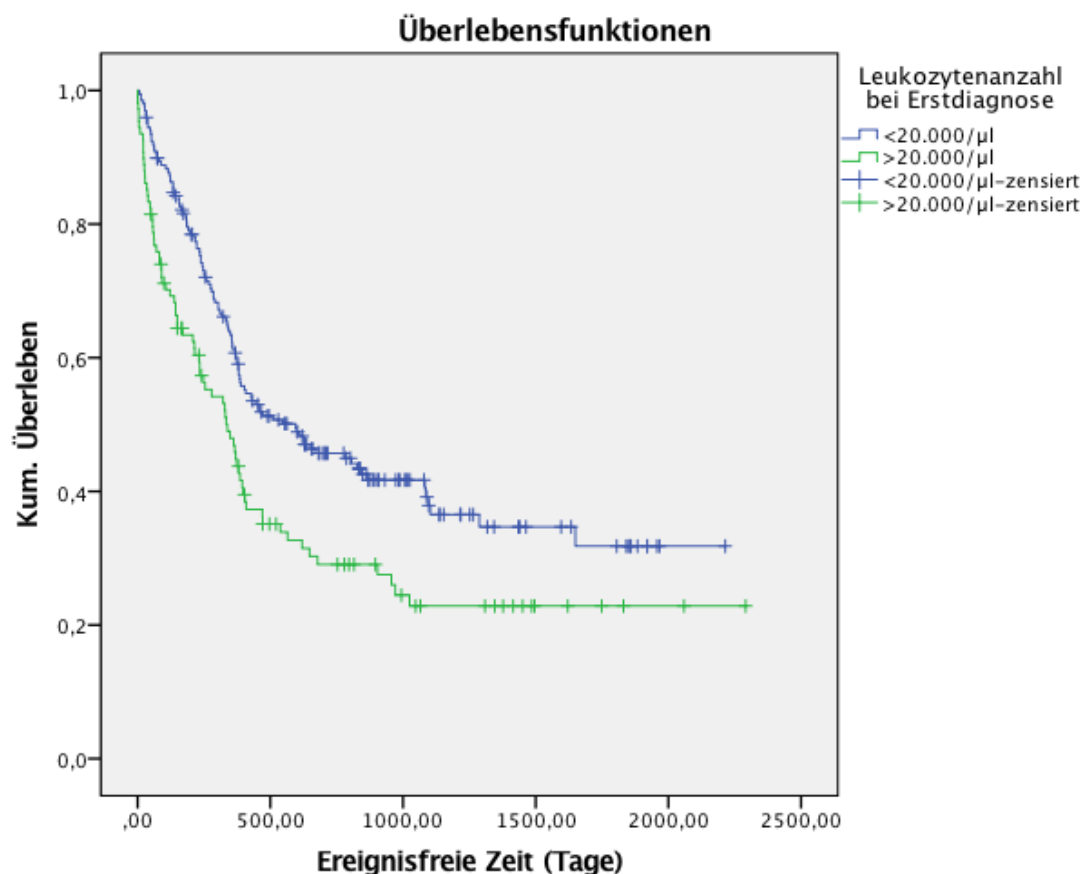


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven zum gepoolten Patientenkollektiv (2006-2014), Parameter: Leukozytenzahl bei ED

#### 4.2.3.4 Nicht signifikante Ergebnisse

Als weitere Parameter wurde die Auswirkung auf das Überleben der *FLT3*-ITD und *NPM1* Mutation, dem prozentualen Anteil leukämischer Blasten im peripheren Blut

und des Geschlechts untersucht. Für diese Parameter ergaben sich weder statistisch signifikante Ergebnisse, noch war eine statistische Tendenz erkennbar.



### **4.3. Multivariate Analyse**

Eine Zielsetzung dieser Promotionsarbeit war es, mittels univariater und multivariater Analysen einen Risikoscore zu entwickeln, der es erlaubt möglichst objektiv die Überlebenschancen nach intensiver Induktionstherapie und das bestmögliche Outcome für einen individuellen Patienten zu ermitteln. Aus der Auswertung wurden Patienten mit einer M3-AML und Patienten, die sich primär für eine palliative Therapie entschieden hatten, ausgeschlossen. Für die Auswertung wurden zwei zeitliche Begrenzungen festgelegt: 30 und 90 Tage.

In den ersten 30 Tagen nehmen vor allem die patientenspezifischen Faktoren und zusätzlich die krankheitsspezifischen Faktoren Einfluss auf die Frühmortalität. Für diese Fragestellung wurde untersucht, welche Variablen in den ersten 30 Tagen mit einer höheren Mortalität und dementsprechend einem schlechteren Outcome einhergehen.

Innerhalb der ersten 90 Tage haben die Patienten in der Regel ihre Induktionstherapie erhalten. Für diesen Zeitraum wurde untersucht, inwieweit neben den krankheitsspezifischen und den patientenspezifischen Risikofaktoren auch das Ansprechen auf und die Folgen der Chemotherapie einen Einfluss auf die Frühmortalität nehmen. Weiterhin wurde untersucht, welche Parameter zu einer erhöhten Mortalität führten.

Für die 30 Tage-Mortalität wurde der Datensatz von 2010 bis 2014 ausgewertet.

Für die 90 Tage-Mortalität wurde der historische Datensatz aus den Jahren 2006 bis 2010 zusätzlich miteinbezogen. Dieses Vorgehen war für die Auswertung zulässig, da die Analyse der beiden Studienpopulationen insgesamt eine gute Überlappung der erhobenen Daten ergeben haben.

#### **4.3.1. Frühmortalität 30 Tage**

##### 4.3.1.1 Univariate logistische Regression

In der univariaten Analyse zur 30 Tage Frühmortalität waren aufgrund der für die Studie zur Verfügung stehenden begrenzten Fallzahl die Effekte eines großen Teils der Variablen nicht signifikant.

## AML- Ursache 30-Tage Mortalität:

Tabelle 8: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: AML Ursache

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
Therapieassoziierte AML	6,173	0,797	0,022
Sekundäre AML	0,825	0,818	0,814

Die „de novo AML“ dient als Referenzkategorie für die zwei anderen Kategorien „therapieassoziierte und sekundäre AML“ (Tabelle 8). In der Tabelle zeigt sich, dass Patienten, die aufgrund einer vorherigen Chemotherapie und/oder Bestrahlung eine AML entwickelten, eine höhere Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio 6,173) haben, innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben. Mit einem p-Wert von 0,022 erweist sich dieser Wert als signifikant. Die Diagnose „sekundäre AML“ scheint im Gegensatz dazu mit einer Odds Ratio von 0,825 einen eher protektiven Einfluss auf die Frühmortalität zu haben. Allerdings ist dieser Effekt mit einem p-Wert von 0,814 nicht signifikant.

## Leukozyten 30-Tage Mortalität

Tabelle 9: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: Leukozytenzahl bei ED

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
Leukozyten $\geq 20.000/\mu\text{l}$	4,255	0,610	0,018

Die bei Diagnosestellung ermittelte Leukozytenzahl im peripheren Blut wurde in zwei Kategorien eingeteilt:  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  und  $< 20.000/\mu\text{l}$ . Die Leukozytenzahl  $< 20.000/\mu\text{l}$  dient in dieser univariaten Analyse als Referenzkategorie (Tabelle 9). Mit einer Odds-Ratio von 4,255 und einem p-Wert von 0,018 ergab sich hier ein signifikanter Einfluss auf die Prognose. Wie aus der Tabelle ersichtlich, erhöht ein Leukozytenwert von  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung zu versterben.

## Molekulardiagnostik 30-Tage Mortalität

Tabelle 10: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: Molekulardiagnostik

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
FLT3-ITD	0,833	0,917	0,842
FLT3-ITD + NPM1	0,145	1,123	0,085
Triple negativ	0,238	0,629	0,022

Die *NPM1* Mutation dient in dieser Auswertung als Referenzkategorie, da für sie einen prognoseverbessernden Effekt bekannt ist (Tabelle 10).

Das gleichzeitige Vorhandensein der *FLT3*-ITD und *NPM1*-Mutation senkt mit einer Odds Ratio von 0,145 die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben. Dieses Ergebnis lässt allerdings mit einem p-Wert von 0,085 nur eine Tendenz erkennen, welche sich in einer größeren Stichprobe gegebenenfalls bestätigt werden muss. Die *FLT3*-ITD Mutation hat alleine mit einer Odds Ratio von 0,833 nahe der 1 keinen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu versterben, das Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,842 jedoch auch nicht signifikant.

Die Kategorie „triple negative“ ist die einzige Kategorie, welche mit einem p-Wert von 0,022 eine Signifikanz aufweist. Sie hat mit einer Odds Ratio von 0,238 einen prognoseverbessernden Effekt.

## Infektion bei Erstdiagnose 30-Tage Mortalität

Tabelle 11: Univariate Analyse zur 30-Tage Mortalität, Parameter: Infektion bei ED

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
Infektion	3,187	0,615	0,029

Die Variable Infektion bei Erstdiagnose stellt einen Unterpunkt des HCT-CI Scores dar. Keine Infektion bei Erstdiagnose wird in dieser univariaten Analyse als Referenzkategorie genutzt. Die Auswertung zeigt, dass Patienten, die bei der Erstdiagnose eine Infektion hatten, mit einer Odds Ratio von 3,187 eine höhere Wahrscheinlichkeit haben innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben. Dieses Ergebnis ist mit einem p- Wert von 0,029 signifikant.

#### 4.2.2.3 Weitere statistische nicht signifikante Ergebnisse

In der univariaten Analyse zur 30 Tage Frühmortalität ergaben sich für einen Großteil der Variablen aufgrund der niedrigen zur Verfügung stehenden Fallzahl keine signifikanten Effekte. Geprüft wurden Alter, ECOG, HCT-CI-Score (Gesamtscore, Adipositas, Infektion, Diabetes mellitus), ELN-Klassifikation, Laborwerte (Leukozyten, Blastenanteil, LDH, Fibrinogen), Molekulardiagnostik (*FLT3*-ITD-Mutation, *NPM1*-Mutation, *FLT3*-ITD-Ratio), Immunphänotypisierung (sCD56, sCD7) und die AML-Ursache.

#### 4.3.1.2 Multivariate logistische Regression

Aufgrund der begrenzten Fallzahl (148 Patienten) wurde für die multivariate Analyse der 30 Tage Frühmortalität der p-Wert von 0,05 auf 0,2 erhöht. Weiterhin wurde eine Variablenselektion vorgenommen und die Variablen eingeschlossen, die in der univariaten Analyse mit einem p-Wert von 0,2 auffällig waren.

In die multivariate Auswertung wurden die Variablen „AML-Ursache“, „Alter“ und „*NPM1* Mutation“ untersucht. Die Variablen Infektion und Leukozyten konnten in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt werden, da sie auch nach Anhebung des p-Werts keinen Einfluss aufwiesen.

Unter Berücksichtigung dieser Variablen konnte der klinische Outcome von 7 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben richtig vorhergesagt werden. Weiterhin konnte für 108 Patienten die Prognose länger als 30 Tage zu leben richtig vorhergesagt werden. Für 6 Patienten ergab sich eine falsche Vorhersage länger als 30 Tage zu leben und 27 Patienten wurde die falsche Vorhersage kürzer als 30 Tage zu leben zugeordnet (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vierfeldertafel der multivariaten Analyse zur 30-Tage Mortalität

<b>Beobachtet</b>	<b>Vorhergesagt</b>	
	Bis 30 Tage	>30 Tage
Bis 30 Tage	7	6
>30 Tage	27	108

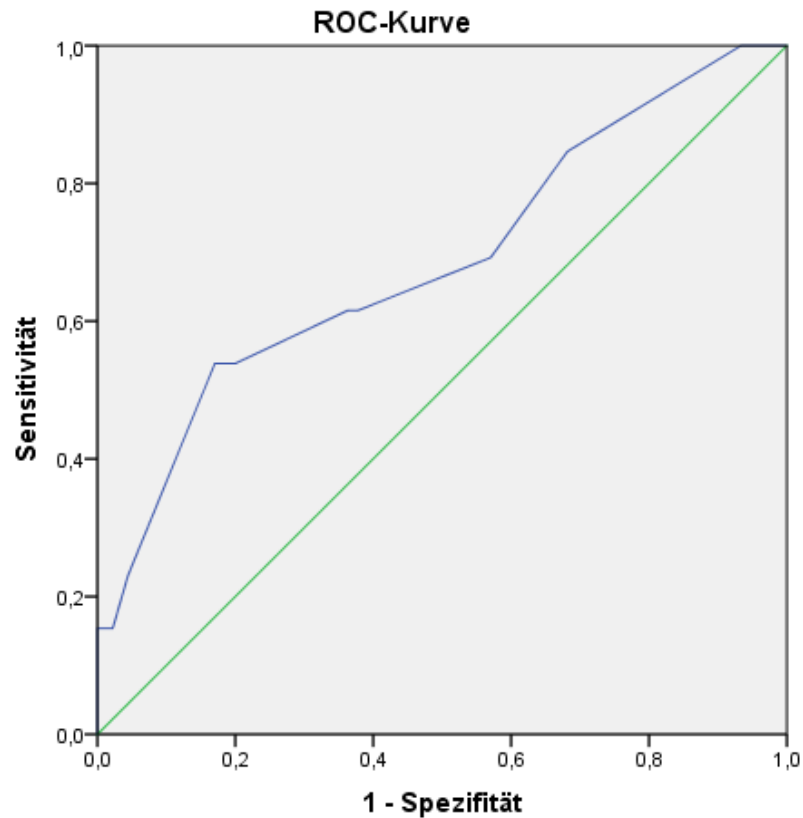
Der Trennwert lautet 0,100

Für die eingesetzten Variablen wurde eine Sensitivität von 53,8% und eine Spezifität von 80% errechnet.

Tabelle 13: Multivariate Analyse zur 30-Tage Mortalität

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%- Konfidenzintervall</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
<i>NPM1</i> Mutation no	0,379	0,108 – 1,326	0,640	0,129
Alter ≥ 60 Jahre	2,292	0,640 – 8,201	0,650	0,202
AML- Ursache therapiebedingt	7,569	1,388 – 41,267	0,865	0,019
AML- Ursache sekundär	0,901	0,169 - 4,812	0,855	0,903

Die vorangehend abgebildete Tabelle 13 zeigt die unterschiedlichen Variablen und ihren Einfluss auf die Vorhersage des klinischen Verlaufs innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung zu versterben. Den stärksten negativen Effekt hat die Variable „therapiebedingte AML“, welche mit einer Odds Ratio von 7,576 zu einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit des Versterbens führt. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,019 sehr auffällig. Im Gegensatz dazu zeigt die Variable „sekundäre AML“ mit einer Odds Ratio von 0,901 weder einen großen Einfluss auf die Vorhersage noch weist der p-Wert von 0,903 auf eine besondere Signifikanz hin. Das Alter  $\geq 60$  Jahre weist mit einer Odds Ratio von 2,294 auf ein höheres Sterberisiko innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung hin. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,202 auffällig. Keine *NPM1* Mutation weist mit einer Odds Ratio von 0,379 auf einen Überlebensvorteil hin. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,129 auffällig.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 28: ROC-Kurve der multivariaten Analyse zur 30-Tage Mortalität

In der Abbildung 28 entspricht die grüne diagonale Linie einer zufälligen Verteilung, hier sind die Trefferquote und Fehlerquote identisch. Die blaue Kurve entspricht den Ergebnissen der Auswertung und verläuft oberhalb der Diagonalen, was für eine gute Trennschärfe der multivariaten Analyse spricht.

Die AUC (area under the curve) dieser multivariaten Analyse für die 30 Tage Frühmortalität beträgt 0,686 (95% CI 0,517-0,854). Je mehr sich die AUC dem Wert 1 annähert, desto besser ist die Güte des Tests, das heißt desto besser ist die Vorhersagekraft. Dies belegt eine Trennschärfe für die angegebenen Variablen. Diese Ergebnisse sind mit einem p-Wert von 0,027 sehr auffällig.

## 4.3.2. Frühmortalität 90 Tage

### 4.3.2.1 Univariate logistische Regression

#### Alter 90- Tage Mortalität

Tabelle 14: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: Alter

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
Alter $\geq$ 60 Jahre	2,168	0,307	0,002

Das Alter wurde in zwei Kategorien eingeteilt: <60 Jahre und  $\geq$ 60 Jahre. Ein Alter von unter 60 Jahren dient in dieser univariaten Analyse als Referenzkategorie. In dieser Auswertung konnte ein hochsignifikanter Einfluss ( $p= 0,002$ ) ermittelt werden. Wie an der Odds Ratio von 2,168 aus der Tabelle 14 ersichtlich, steigt ab einem Alter von über 60 Jahren die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnosestellung zu versterben.

#### ECOG 90- Tage Mortalität

Tabelle 15: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: ECOG

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
ECOG 2-4	3,226	0,421	0,005

Der ECOG Performance- Status wurde in zwei Kategorien eingeteilt: ECOG 0-1 und ECOG 2-4. ECOG 0-1 dient in dieser univariaten Analyse als Referenzkategorie (Tabelle 15). Hier konnte ebenfalls ein hochsignifikanter Einfluss ( $p= 0,005$ ) ermittelt werden. Wie an der Odds Ratio 3,226 aus der Tabelle ersichtlich, erhöht ein ECOG  $\geq 2$  bei Erstdiagnose die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnosestellung zu versterben.

## Leukozytenzahl bei Erstdiagnose 90- Tage Mortalität

Tabelle 16: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: Leukozytenzahl bei ED

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
Leukozyten ≥ 20.000/μl	2,849	0,306	0,001

Die Leukozytenzahl im peripheren Blutbild wurde in zwei Kategorien eingeteilt: <20.000/μl und ≥20.000/μl. Der Leukozytenwert <20.000/μl dient in dieser univariaten Analyse als Referenzkategorie. Hier konnte ein hochsignifikanter Einfluss (p=0,001) ermittelt werden. Wie an der Odds Ratio 2,849 aus der Tabelle 16 ersichtlich, erhöht ein Leukozytenwert von ≥20.000/μl die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnosestellung zu versterben.

## Blasten bei Erstdiagnose 90- Tage Mortalität

Tabelle 17: Univariate Analyse zur 90-Tage Mortalität, Parameter: proz. Ant. v. Blasten bei ED

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
30- 80% Blasten	1,626	0,361	0,179
≥ 80 % Blasten	3,195	0,436	0,008

Der prozentuale Anteil leukämischer Blasten wurde in drei Kategorien unterteilt: <30%, 30-80% und ≥80%. Der prozentuale Anteil leukämischer Blasten von <30% dient in dieser univariaten Analyse als Referenzkategorie. Wie an der Odds Ratio 1,626 aus der Tabelle 17 ersichtlich, zeigt ein prozentualer Blastenanteil von 30-80% einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Versterbens innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnosestellung, allerdings ist dieses Ergebnis mit einem p-Wert von 0,179 nicht signifikant. Ein prozentualer Blastenanteil von ≥80% hat mit einer Odds Ratio von 3,195 einen stärkeren Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Versterbens innerhalb der ersten 90 Tage. Dieses Ergebnis ist darüber hinaus mit einem p-Wert von 0,008 hochsignifikant.

### 4.3.2.2 multivariate logistische Regression

Für die multivariate Analyse der 90- Tage Mortalität konnte aufgrund der guten



Datenüberlappung sowohl der Datensatz von 2006 bis 2010, als auch der aktuelle Datensatz von 2010 bis 2014 miteinbezogen werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde in der multivariaten Analyse der 90 Tage Frühmortalität der p-Wert von 0,05 auf 0,2 erhöht.

In die multivariate Auswertung wurden die Variablen „ELN“, „Alter“, „ECOG“ „prozentualer Anteil leukämischer Blasten bei Erstdiagnose“ und „Leukozytenzahl bei Erstdiagnose“ eingeschlossen.

Anhand dieser Variablen konnte der klinische Outcome von 23 Patienten innerhalb der ersten 90 Tage zu versterben richtig vorhergesagt werden. Für 130 Patienten konnte die Prognose länger als 90 Tage zu leben richtig vorhergesagt werden. Für 15 Patienten ergab sich eine falsche Vorhersage länger als 90 Tage zu leben und 29 Patienten wurde die falsche Vorhersage kürzer als 90 Tage zu leben zugeordnet (Tabelle 18).

Tabelle 18: Vierfeldertafel der multivariaten Analyse zur 90-Tage Mortalität

<b>Beobachtet</b>	<b>Vorhergesagt</b>	
	Bis 90 Tage	>90 Tage
Bis 90 Tage	23	15
>90 Tage	29	130

Der Trennwert lautet 0,240

Hieraus resultiert sich eine Sensitivität von 60,5% und eine Spezifität von 81,8%. Die Sensitivität dieser Analyse ist deutlich besser als die Sensitivität für die 30 Tage Mortalität.

Tabelle 19: Multivariate Analyse zur 90-Tage Mortalität

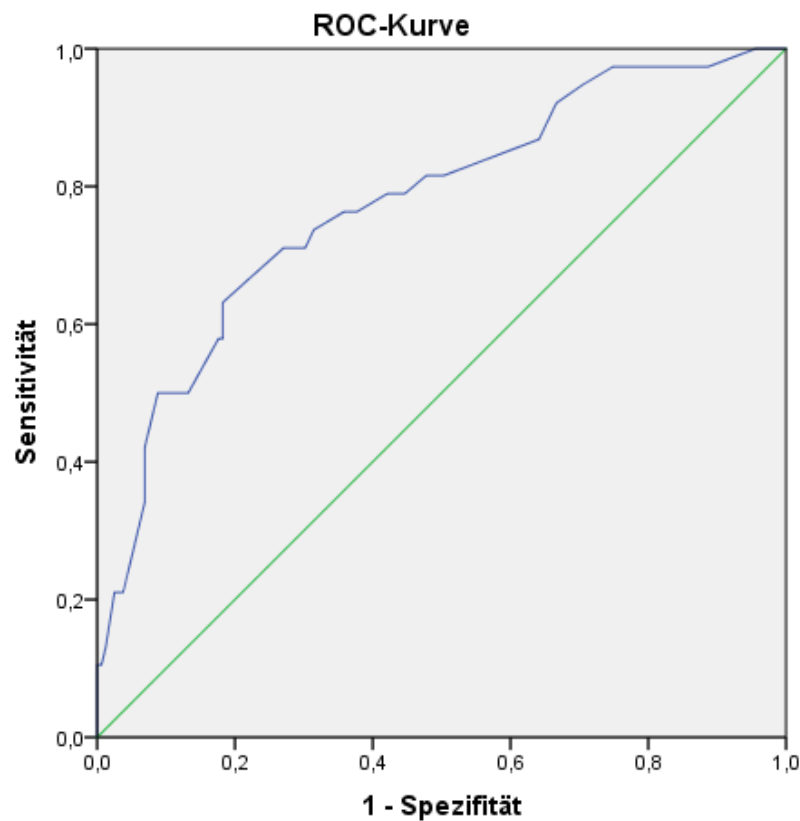
	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%- Konfidenzintervall</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert</b>
Leukozyten ≥ 20.000/μl	2,482	1,002 - 6,150	0,463	0,050
ECOG ≥ 2	2,042	0,670 - 6,229	0,569	0,209
Blastenanteil 30-80%	2,271	0,905 - 5,697	0,469	0,080
Blastenanteil ≥ 80%	4,898	1,414 - 16,966	0,634	0,012
ELN intermediate	1,054	0,337 - 3,297	0,582	0,928
ELN adverse	2,727	0,813 - 9,142	0,617	0,104
Alter ≥ 60 Jahre	3,700	1,578 - 8,676	0,435	0,003

Die oben abgebildeten Tabelle 19 zeigt die unterschiedlichen Variablen und deren Einfluss auf die Vorhersage innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnosestellung zu versterben. Alle sieben Variablen haben in dieser multivariaten Analyse einen prognoseverschlechternden Effekt. Den stärksten Effekt hat die Variable „Blastenanteil ≥80%“, die mit einer Odds Ratio von 4,898 zu einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit des Versterbens führt. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,012 hoch auffällig. Ebenso zeigt die Variable „Blastenanteil 30-80%“ mit einer Odds Ratio von 2,271 einen auffälligen (p= 0,080) Einfluss auf die Vorhersage des Krankheitsverlaufs. Das „Alter ≥60 Jahre“ führt ebenfalls mit einer Odds Ratio von 3,700 zu einem höheren Risiko innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnosestellung zu versterben. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,003 hochauffällig.

Die Variable „Leukozyten >20.000/μl“ hat mit einer Odds Ratio von 2,482 einen auffälligen (p= 0,050) prognoseverschlechternden Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu Versterben.

Einen weiteren deutlichen prognostischen Effekt zeigt die Variable „ELN adverse“, die mit einer Odds Ratio von 2,727 zu einer höheren Wahrscheinlichkeit des Versterbens innerhalb der ersten 90 Tage führt. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,104 auffällig. Im Gegensatz dazu zeigt die Variable „ELN intermediate“ mit einer Odds Ratio von 1,054 weder einen großen Einfluss auf die Vorhersage noch weist der p-Wert von 0,928 auf eine Auffälligkeit hin.

Ein ECOG-Wert ab 2 führt mit einer Odds Ratio von 2,042 zu einer höheren Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 90 Tage nach Diagnosestellung zu versterben. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,209 nur mäßig auffällig.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 29: ROC-Kurve der multivariaten Analyse zur 90-Tage Mortalität

In der Abbildung 29 entspricht die grüne diagonale Linie dem Zufall, hier sind die Trefferquote und Fehlerquote identisch. Die blaue Kurve entspricht den Ergebnissen der Auswertung und verläuft oberhalb der Diagonalen, was für eine gute Trennschärfe der multivariaten Analyse spricht. Die multivariate Analyse zur 90-Tage Mortalität zeigt einen größeren Abstand zur Diagonalen als die multivariate Analyse

zur 30-Tage Mortalität. Dementsprechend hat die Vorhersage der 90-Tage Mortalität eine höhere Güte als die der 30-Tage Mortalität.

Die AUC (area under the curve) der multivariaten Analyse für die 90-Tage Frühmortalität beträgt 0,774 (95% CI 0,688-0,860). Dies belegt eine gute Trennschärfe des Tests. Außerdem ist die Diskriminierungsfähigkeit für 90 Tage besser als bei 30 Tagen. Diese Ergebnisse sind mit einem p-Wert von  $<0,001$  sehr auffällig.

## **5 Diskussion**

Für die Beschreibung des Patientenkollektivs wurden alle Patienten aus den Zeiträumen 2006-2009 und 2010-2014 (auch palliativ behandelte und in Fab M3 kategorisierte AML- Patienten) eingeschlossen. Die prädiktive Bedeutung unterschiedlicher Parameter auf die Prognose der Patienten, wurde nur für die kurativ behandelten Patienten (ohne Fab M3) ausgewertet.

### **5.1. Patientenkollektiv**

Das mediane Erkrankungsalter lag in dieser Studie (2010- 2014) bei 62 Jahren und lag somit jünger als in vergleichbaren publizierten Studien (67 Jahre) zu der bearbeiteten Fragestellung (1). Der Anteil der über 60-Jährigen innerhalb der Studienpopulation war mit 55,7% größer als der Anteil der unter 60-Jährigen (44,3%). Unsere Studie zeigt entsprechend publizierter Daten (4) eine geringe Überzahl männlicher (51,4%) im Vergleich zu weiblichen AML- Patienten (48,6%)

### **5.2. Prognostische Parameter**

#### 5.2.1. ECOG

Der ECOG-Status wurde in der Erstuntersuchung bei 95,1% der Patienten der Studiengruppe (2010-2014) ermittelt. Die Fremdeinschätzung des physischen Zustandes onkologischer Patienten ist ein wichtiger Prognosefaktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben. Vergleichbare Studien wiesen auf eine Korrelation des ECOGs mit der Frühmortalität hin (41). Ein hoher ECOG-Status stellt einen der stärksten Prädiktoren für die therapieassoziierte Mortalität und die Gesamtüberlebenszeit dar (77). Auch unsere Studie bestätigte den erheblichen Einfluss des ECOGs auf die Überlebenszeit in unserem Studienkollektiv (2010-2014) wie auch in der gepoolten Auswertung (2006-2009 und 2010-2014). Insbesondere ab einem ECOG Wert von 2 ergab sich eine drastische Verkürzung der Überlebenszeit. In der Auswertung zur 30 Tage Frühmortalität konnte aufgrund des begrenzten Umfangs des Patientenkollektivs weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse ein Einfluss des ECOGs statistisch nachgewiesen werden. In dem zahlenmäßig größeren Patientenkollektiv, das für die Untersuchung der 90 Tage Frühmortalität zur Verfügung stand, konnte hingegen in der univariaten und in der multivariaten Analyse ein Einfluss des ECOG Status auf das Risiko, innerhalb 90

Tage nach Diagnosestellung zu versterben, festgestellt werden. Je höher der ECOG Wert und dementsprechend je schlechter die körperliche Verfassung eines Patienten war, desto höher war das Risiko für eine therapieassoziierte Mortalität. Die Initialeinschätzung der physischen Verfassung des Patienten ist ein wichtiger Anhaltspunkt bei der individuellen Entscheidung für oder gegen ein aggressives Therapiekonzept.

### 5.2.2. ELN

Die Einteilung nach der ELN Klassifikation wurde in unserem Studienkollektiv in 100% der Fälle durchgeführt. Für die untersuchte Studienpopulation ergab sich eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Patienten hinsichtlich der ELN-Risikostratifizierung: 23,5 % wurden als „favorable“, 25,7% als „intermediate I“, 27,3% als „intermediate II“ (zusammen 53%) und 23,5% als „adverse“ klassifiziert. In einer vergleichbaren umfangreichen Studien von Röllig et al. ergab sich ebenfalls eine relativ gleichmäßige Verteilung der Patienten: 27% favorable, 31% intermediate I, 19% intermediate II (zusammen 50%), 23% adverse (78).

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Überlebenszeit und ELN Risikoeinteilung unterstützten die auf Basis des Studienkollektivs 2010-2014 ermittelten Ergebnisse ebenfalls die Befunde von vergleichbaren publizierten Studien. Die Patienten, die der Risikogruppe „adverse“ zugeordnet wurden, hatten in unserer Studie eine signifikant niedrigere Überlebenszeit, als die Patienten der Risikogruppen favorable und intermediate. Darüber hinaus konnte für die ELN-Risikostratifizierung in der multivariaten Analyse ein Effekt auf die 90 Tage Mortalität ermittelt werden. Unsere aktuelle Auswertung bestätigt, dass die ELN-Klassifikation einer der bedeutendsten Faktoren für die prognostische Verlaufsbeurteilung darstellt und daher auch die daraus resultierende Therapieentscheidung beeinflusst.

### 5.2.3. Molekulardiagnostik

Bei 100% der 183 Patienten unserer Auswertung wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine molekulardiagnostische Analyse veranlasst. Insbesondere die prognostische Bedeutung von genetischen Markern wie die *FLT3*-ITD- und *NPM1*-Mutation erscheinen relevant für die individuelle Therapieentscheidung und die Therapieansprechrates.

In der vorliegenden Studie wiesen 23,5% der Patienten eine *FLT3*-ITD Mutation auf. Dieser Anteil liegt im Rahmen aktuell in der internationalen Literatur publizierter

Studien, in denen bei 20-25% aller Patienten eine *FLT3*-ITD Mutation nachgewiesen wurde (45). Das Vorliegen einer *FLT3*-ITD Mutation ist mit einer schlechteren kompletten Remissionsrate, einem höheren Risiko für ein Rezidiv und demzufolge auch einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert (45). Der prognoseverschlechternde Einfluss einer alleinigen *FLT3*-ITD Mutation, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Allerdings ergaben sich Hinweise dafür, dass die Höhe der *FLT3*-ITD-Ratio (mutant/wildtyp) einen Effekt auf das Gesamtüberleben hat. In unserer Studie wiesen 65,1% der *FLT3*-ITD positiven Patienten eine *FLT3*-ITD-Ratio von  $>0,5$  und 32,6% eine Ratio von  $<0,5$  auf. Bedingt durch die begrenzte Zahl der für diese Auswertung zur Verfügung stehenden 34 Patienten wurde für die Fragestellung letztlich kein signifikantes Ergebnis erreicht. Jedoch zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit einer niedrigen *FLT3*-ITD Ratio  $<0,5$  eine bessere Prognose und ein höheres Gesamtüberleben hatten. In einigen publizierten Studien war eine Korrelation von steigender *FLT3*-ITD-Ratio mit einem höheren Frührezidiv-Risiko und einem verkürzten Gesamtüberleben festgestellt worden (45, 79, 80).

Das Vorhandensein einer *NPM1*-Mutation wird in der Literatur mit besseren Ansprechraten auf die Induktionstherapie und einem längeren ereignisfreien- und Gesamtüberleben einher assoziiert (54, 79). Der prozentuale Anteil von Patienten mit einer *NPM1*-Mutation lag in unserer Studie mit 32,8% ebenfalls im Rahmen der publizierten Daten (54, 55).

Insgesamt wiesen 14,2% aller Patienten unserer Auswertung sowohl eine *FLT3*-ITD als auch eine *NPM1*-Mutation auf. Auch diese Werte lagen im Rahmen publizierter Datenerhebungen (55). 57,9% der in Mainz ausgewerteten Patienten waren triple negativ für *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD und *NPM1*.

Ein prognoseverbessernder Einfluss der *NPM1* Mutation konnte in dieser Studienpopulation nicht nachgewiesen werden. In vergleichbaren Studien wird berichtet, dass nur bei 3% aller Patienten mit *NPM1* Mutation gleichzeitig eine pathologische Zytogenetik entsprechend der Hochrisikogruppe nachgewiesen werden konnte (81). Diese Patienten fielen durch eine geringere komplette Remissionsrate und eine geringere 5-Jahres Überlebensrate auf. Die Befundkonstellation weist daraufhin, dass der negative prognostische Effekt eines Hochrisiko Karyotyps gegenüber dem prognoseverbessernden Effekt einer *NPM1*-Mutation überwiegt (81).

Ungeachtet dessen stellt die Molekulardiagnostik einen wichtigen prognostischen Parameter dar. In einer Studie von H. Becker et al. aus dem Jahr 2010 konnte insbesondere bei älteren Patienten ein prognoseverbessernder Effekt der *NPM1*-Mutation nachgewiesen werden (82). Die berichteten Patienten hatten eine längere rezidivfreie Überlebenszeit und ein längeres Gesamtüberleben, was vor allem ab einem Alter von 70 Jahren deutlich erkennbar war.

#### 5.2.4. Alter

Das Alter eines Patienten bei Diagnosestellung einer AML ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Mit zunehmendem Alter steigen sowohl das Risiko für ein Rezidiv als auch das Risiko des therapieassoziierten Versterbens (3).

Die in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenpopulation ergab sich eine relativ gleichmäßige Verteilung der Alterskohorten von über und unter 60 Lebensjahren (2010-2014: 76:76, 2006- 2014: 155:165). Die Auswertung der Bedeutung des Parameters Alter als Risikofaktor ergab signifikante Unterschiede für die Überlebenszeit in den beiden Altersgruppen. Für die Studienpopulation aus dem Zeitraum 2010-2014 ließ sich aufgrund der begrenzten Teilnehmerzahl bezüglich des Risikofaktors „Alter“ lediglich eine Tendenz ( $p= 0,057$ ) erkennen. Hier war die Überlebenszeit mit durchschnittlich 678 Tagen bei den <60-jährigen Patienten höher als bei den  $\geq 60$ -jährigen Patienten mit 429 Tagen. Die größere Studienpopulation aus dem Zeitraum 2006-2014 wies bezüglich der Überlebenszeit hingegen ein hochsignifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ) auf. In dieser Studiengruppe fiel die Überlebenszeit bei den <60-Jährigen mit 1083 Tage deutlich höher aus als bei den  $\geq 60$ -Jährigen mit 354 Tage.

Der Parameter Alter ging als ein relevanter Einflussfaktor sowohl in die univariaten wie auch in die folgende multivariate Analyse für die 30-Tage Frühmortalität und 90-Tage Mortalität ein. Somit bleibt das Alter auch unabhängig von anderen Variablen ein wichtiger prognostischer Einflussfaktor, stellt jedoch wie in den multivariaten Analysen zu erkennen nicht den einzigen relevanten Einflussfaktor dar.

#### 5.2.5. HCT-CI

Der HCT-CI Score (Hematopoietic Cell Transplantation- Specific Comorbidity Index) wurde bei 98,9% der Patienten zu Beginn der Therapie erhoben. In dem Patientenkollektiv aus dem Zeitraum 2010-2014 hatten 36% einen HCT-CI Score von



0, 33,3% einen Score von 1-2 und 29,5% einen Score von >2. Der prognostische Wert des HCT-CI Scores wird in publizierten Studien kontrovers diskutiert (44, 83, 84). In der vorliegenden Studie konnte weder in der Überlebensanalyse noch in den univariaten und multivariaten Analysen ein prognostischer Einfluss hinsichtlich Outcomes und Überlebenszeit festgestellt werden. Dieses Ergebnis kann einerseits durch die Begrenzung des Umfangs des untersuchten Patientenkollektivs bedingt sein oder aber auch dadurch, dass sich Patienten mit einem hohen HCT-CI Score teilweise schon früh nach Diagnosestellung für ein palliatives Therapieschema entschieden hatten. Grundsätzlich erscheint es sinnvoll, für eine objektivere Beurteilung des biologischen Alters, einen Score bei Erstdiagnosestellung in die individuelle Therapieentscheidung mit einzubeziehen, der diverse Komorbiditäten in einem übersichtlichen Zahlenwert zusammenfasst.

Sorrow et al. wiesen in einer Studie aus dem Jahr 2014 nach, dass Patienten, die älter als 60 Jahre waren und nicht unter Komorbiditäten litten, eine hochdosierte Konditionierung vor Transplantation gut tolerierten, während Patienten die jünger als 60 Jahre bzw. teilweise sogar nur 40 Jahre alt waren mit Komorbiditäten eine deutlich höhere Mortalität bei demselben Therapiekonzept aufwiesen (85).

Eine Schwierigkeit des HCT-CI Scores besteht in der bislang geringen Standardisierung. Dies hat zur Konsequenz, dass Ärzte in unterschiedlichen Institutionen Komorbiditäten teilweise verschieden einschätzen und somit eine subjektive Bewertung in den Score mit einfließt (47).

Darüber hinaus können Komorbiditäten, die nicht zur Standard-Erstdiagnostik bei einer AML-Diagnosestellung gehören, auf Grund von unzureichenden oder eingeschränkten somatischen Befunderhebungen übersehen werden. Gerade für ältere Patienten, die in der Regel häufiger von Komorbiditäten betroffen sind als Jüngere, könnte für die Initialdiagnostik ein standardisiertes Untersuchungsprogramm, das auch technische Untersuchung von Herz, Lunge und gastrointestinalen Trakt umfasst, etabliert werden, um möglichst vollständig alle Komorbiditäten zu berücksichtigen. Perspektivisch könnte mit einem solchen Score in Kombination mit dem ECOG Status ein besserer Einblick in physische Verfassung eines Patienten erreicht werden.

### 5.2.6. Immunphänotypisierung

Eine initiale Immunphänotypisierung wurde bei 98,9% der AML-Patienten durchgeführt. Für die Fragestellung dieser Studie wurde der prognostische Einfluss der beiden zellulären Oberflächenmarker CD7 und CD56 analysiert. In der Fachliteratur ist der prognostische Wert dieser zwei Oberflächenmarker umstritten. Venditti et al. wiesen bei CD7 positiven Patienten eine verminderte komplette Remissionsrate nach Induktionstherapie nach (86). Zu dem gleichen Ergebnis kamen Raspadori et al. für das Merkmal CD56 in einer Studie von 2002 (87). Eine weitere Studie von Cruse et al. aus dem Jahr 2005 (60) berichtete, dass 32,6% von 46 Patienten CD7 und 21,7% CD56 positiv waren. In der eigenen Studie wurde das Merkmal CD56 ebenfalls bei 20,8% der Patienten nachgewiesen. Die Anteil der CD7-positiven Patienten lag in dieser Studie mit 48,6% deutlich höher als in der Literatur berichtet. Dabei ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass die Fallzahl in der Studie von Cruse et al. niedriger als in unserer Studie lag (60). In unserem untersuchten Patientenkollektiv konnte für die Merkmale CD7 und CD56 keine Assoziation zu einer verkürzten Überlebenszeit aufgezeigt werden. Auch korrelierte das Vorhandensein der Oberflächenmerkmale CD7 oder CD56 nicht mit der 30 Tage oder 90 Tage Frühmortalität. Übereinstimmend mit den berichteten Daten in der Literatur konnten auch wir keine prognostische Bedeutung der beiden Zelloberflächenmerkmale CD7 und CD56 in unserem Patientenkollektiv identifizieren.

### 5.2.7. WBC/Blasten

Abdelhameed et al. haben in einer Studie aus dem Jahr 2008 eine positive Korrelation zwischen initial höheren Leukozytenzahlen im peripheren Blut und einer verkürzten Überlebenszeit nachgewiesen (88). In unserer Studie konnte für das Studienkollektiv aus dem Zeitraum 2010-2014 der prognoseverschlechternde Effekt hoher Leukozytenzahlen bei Diagnosestellung bestätigt werden. Patienten mit besonders niedriger initialer Leukozytenzahl (<2.000/ $\mu$ l) wiesen hingegen die beste Langzeitprognose (3- Jahresüberleben 58,1%) auf. Eine initiale Leukozytenzahl von 2.000- 20.000/ $\mu$ l war mit einer schlechteren Prognose als bei Patienten mit <2.000/ $\mu$ l peripheren Leukozyten assoziiert (3-Jahresüberleben 44,4%), allerdings war das Risiko dieser Gruppe zu versterben deutlich geringer als bei einer initialen Leukozytenzahl von über 20.000/ $\mu$ l. Zwischen den Werten 20.000/ $\mu$ l und 50.000/ $\mu$ l

und ab 50.000/ $\mu$ l konnten nur noch geringe, statistische nicht signifikante Unterschiede in der medianen Überlebenszeit und im Langzeit-Überleben in unserem Studienkollektiv identifiziert werden. Drei Jahre nach Diagnosestellung lebten in die beiden Gruppen mit >20.000/ $\mu$ l bzw. >50.000/ $\mu$ l nur noch etwa 25% der Patienten. In dem gepoolten Studienkollektiv (2006-2009 und 2010-2014) ergab sich in den Kaplan-Meier-Kurven ein signifikantes Ergebnis. Eine initiale Leukozytenzahl von über 20.000/ $\mu$ l zeigte mit einer medianen Überlebenszeit von 348 Tage eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten mit einer initialen Leukozytenzahl von unter 20.000/ $\mu$ l (mediane Überlebenszeit 510 Tage).

Für das in unserer Studie ausgewertete Patientenkollektiv aus dem Zeitraum 2010-2014 ergab sich, dass die prospektive Lebenserwartung eines Patienten signifikant mit Zunahme des prozentualen Anteils leukämischer Blasten bei Diagnosestellung abnahm. Die höchste mediane Überlebenszeit mit 653 Tagen wiesen Patienten mit einem prozentualen Blastenanteil von unter 30% auf, wohingegen die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem prozentualen Blastenanteil von mehr als 80% drastisch auf nur 71 Tage abnahm. Interessanterweise verlaufen im ersten Jahr nach Diagnosestellung die Überlebenskurven für unterschiedliche hohe initiale Blastenanteile mit Ausnahme der Patientengruppe über 80% Blastenanteil, weitgehend parallel. Bei einer Auswertung mit einem Cut-off von 3 Jahren nahm jedoch die Überlebenszeit proportional mit der Höhe des prozentualen Anteils von Blasten deutlich ab. Dieser Trend unterstreicht den langfristigen prognostischen Einfluss dieses Parameters. Die Ergebnisse der Auswertung waren signifikant und sprechen dafür, dass ein hoher initialer Blastenanteil grundsätzlich einen Überlebensnachteil darstellt. Auch in der multivariaten Analyse ließ sich ein nicht signifikanter, aber tendenzieller Einfluss auf die 90 Tage Mortalität, nicht jedoch auf die 30 Tage Frühmortalität erkennen.

In publizierten Studien konnte der prognostische Einfluss der Blastenkonzentration ebenfalls gezeigt werden. Pathogenetisch wird vermutet, dass der Anteil leukämischen Blasten die Krankheitsaktivität reflektiert, und dass dementsprechend Patienten mit einem hohen prozentualen Anteil leukämischer Blasten bei Diagnosestellung einen aggressiveren Krankheitsverlauf haben (20). Der Fokus der aktuellen Literatur liegt vermehrt auf der sogenannten „Blastenclearance“. Zur Ermittlung dieses Parameters wird bestimmt wie schnell nach Beginn der Induktionstherapie die Blastenkonzentration im peripheren Blut abnimmt. Daraus können Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit nach der Induktionstherapie und im

weiteren Therapie-Verlauf eine komplette Remission zu erreichen gezogen werden. Weiterhin sprechen die Daten dafür, dass sich das Gesamtüberleben verbessert je schneller der prozentuale Anteil an Blasten im peripheren Blut unter Therapie abnimmt (89). Die Blastenclearance im peripheren Blut stellt somit auch einen weiteren potentiell wichtigen Prognosefaktor für die Therapieentscheidung im Krankheitsverlauf dar.

### **5.3. Prognostische Faktoren die auf ein Rezidiv hinweisen**

Von den insgesamt 148 Patienten des Zeitraums 2010-2014 waren 44 Patienten (29,5%) initial therapierefraktär. Vier Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt noch in der Induktionstherapie, sodass keine Angaben zum Remissionsstatus verfügbar waren. Bei 30 Patienten (20%) lagen keine Angaben über den Remissionsstatus vor, da diese Patienten auf eigenen Wunsch in heimatnahe Krankenhäuser verlegt worden waren, respektive die Therapie abbrachen oder an den Folgen der Erkrankung und Therapie im Verlauf frühzeitig verstarben.

71 Patienten erreichten eine komplette Remission nach der Induktionstherapie. Auf Grundlage der Daten dieser Subpopulation wurden die prognostischen Faktoren, die das Risiko ein Rezidiv zu erleiden vorhersagen können, untersucht. Innerhalb dieses Kollektivs entwickelten 29 Patienten (41%) ein Rezidiv, während 42 Patienten (59%) bis zum Ende des Beobachtungszeitraums rezidivfrei blieben.

Als signifikante Einflussgröße für ein erhöhtes Rezidivrisiko konnte in unserer Studie erneut das Alter identifiziert werden. Ein höheres Alter bei Diagnosestellung korreliert mit einer höheren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit und gleichzeitig mit einem kürzeren rezidivfreien Intervall. Trotz der begrenzten Fallzahl unserer Studie, ließ sich anhand der Kaplan-Meier Kurven ein Trend ( $p= 0,055$ ) feststellen, der darauf hinweist, dass eine niedrige Leukozytenzahl im peripheren Blut bei Diagnosestellung mit einer besseren Überlebensperspektive und einem selteneren Auftreten eines Rezidivs assoziiert ist. Die Beobachtung weist darauf hin, dass der Parameter Leukozytenzahl bei Diagnosestellung auch für die Entwicklung eines Rezidivs einen prognostischen Einfluss haben kann.

In der eigenen Studie wurden weitere Faktoren untersucht (CD56, CD7, HCT-CI Score, ECOG, ELN, prozentualer leukämischer Blastenanteil, *FLT3*-ITD Mutation, *NPM1*-Mutation) für die jedoch keine signifikanten Assoziationen ermittelt werden

konnten. Einschränkend ist hier zu diskutieren, dass die für die Studie zur Verfügung stehende Patientenzahl möglicherweise nicht ausreichend groß war, um eine signifikante Trennschärfe zu erreichen.

In den letzten Jahren hat sich die Bestimmung der „Minimalen Residualen Resterkrankung“ (MRD), die in dieser Studie nicht bearbeitet wurde, da die Technik noch nicht bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Studie gesichert durchgeführt wurde, ebenfalls zur prognostischen Beurteilung des Rezidivrisikos etabliert. Dieser Parameter detektiert auf Basis hochsensibler Tests an Blut- und/oder Gewebeproben aus dem Knochenmark minimale Resterkrankung, die auch bei Patienten, die zunächst morphologisch in vollständiger Remission zu sein scheinen, im Verlauf zu einem Rezidiv führen können. Die Kenntnis derartiger prädiktiver Parameter kann die Therapieentscheidung und damit einhergehend auch das Gesamtüberleben des individuellen Patienten erheblich beeinflussen. Durch die moderne MRD-Bestimmung kann heute schon früh die Effektivität des gewählten Behandlungskonzeptes bewertet und wenn notwendig, durch zeitnahe Therapieanpassung das Risiko eines Rezidivs vermindert werden.

Zwischenzeitlich ist die frühzeitige MRD-Bestimmung im Verlauf der Behandlung ein essentielles Werkzeug und ein bedeutender unabhängiger prognostischer Faktor, insbesondere für ältere Patienten, zur Ermittlung der Rezidivwahrscheinlichkeit geworden (90-92).

#### **5.4. 30 Tage Frühmortalität**

In den ersten 30 Tagen nach Diagnosestellung sind vor allem die individuellen patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren für die Frühmortalität von Bedeutung. In der vorliegenden Auswertung wurde untersucht, welche Variablen in den ersten 30 Tagen mit einer höheren Mortalität und daraus resultierend einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 8,8% (13 Patienten) der 148 Patienten. Bei der Betrachtung dieser Subpopulation zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen frühem Versterben und der Ursache der AML (de novo, sekundär oder therapieassoziiert), dem Nachweis spezifischer molekulardiagnostischer Parametern (*FLT3*-ITD und *NPM1* Mutation), der initial ermittelten Leukozytenzahl (> und <20.000/ $\mu$ l) im Blutbild sowie einer manifesten Infektion bei Diagnosestellung (ein Unterpunkt des HCT-CI Scores). Eine therapieassoziierte AML, eine Infektion bei Diagnosestellung sowie

eine hohe initiale Leukozytenzahl steigerten die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen an der AML zu versterben. Einer der Hauptgründe für Frühmortalität bei akuten myeloischen Leukämien ist das Auftreten von Blutungen, häufig im Rahmen einer Infektion und Hyperleukozytose, was auch zu unseren Ergebnissen aus der univariaten Analyse passt (93).

Patienten mit AML, die keine charakteristische AML- Mutation aufweisen (Triple-negative Patienten) hatten in den ersten 30 Tagen nach Diagnosestellung einen prognostisch günstigeren Verlauf im Gegensatz zu Patienten mit einer nachgewiesenen *NPM1*-Mutation. Für eine *FLT3*-ITD Mutation in Kombination mit einer *NPM1*-Mutation ergab sich keine signifikante Assoziation. Tendenziell war erkennbar, dass das Vorhandensein beider Mutationen einen prognoseverbessernden Effekt ausüben könnte. Bei der Auswertung dieses Aspekts wurde allerdings nicht die *FLT3*-ITD-Ratio berücksichtigt. In der ELN-Risikostratifizierung wird mittlerweile eine *NPM1*-Mutation bei gleichzeitigem Vorhandensein einer *FLT3*-ITD-Mutation, sofern die *FLT3*-ITD Ratio (wildtyp/mutant) unter 0,5 ist, weiterhin der Kategorie „favorable“ zugeordnet. Sakaguchi et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2018 zeigen, dass Patienten mit einer *NPM1*-Mutation bei gleichzeitigem Vorhandensein einer *FLT3*-ITD-Mutation mit einer Ratio von  $<0,5$  kein günstigeres Outcome hatten (80). Die Autoren empfehlen die Zuordnung dieser Konstellation in die Risikogruppe „intermediate“ und stellten fest, dass sich bei Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation das Outcome für diese Patienten verbesserte.

In der multivariaten Analyse konnte kein prognostischer Einfluss für die Höhe der Leukozytenzahl und das Vorhandensein einer Infektion bei Diagnosestellung auf die Frühmortalität nachgewiesen werden. Bei diesem Ergebnis ist allerdings wie vorangehend diskutiert die begrenzte Fallzahl der für unsere Studie verfügbaren Patienten zu berücksichtigen. So erscheint es durchaus möglich, dass auf Grundlage eines größeren Patientenkollektivs in zukünftigen Untersuchungen auch in multivariaten Analysen ein prognostischer Einfluss erkennbar ist.

Unter Berücksichtigung der begrenzten Fallzahl der Studienpopulation wurde in der multivariaten Analyse der Signifikanzwert (p-Wert) von 0,05 auf 0,2 erhöht. Dadurch vermindert sich die Aussagekraft der statistischen Berechnung. In der Analyse wurden die Variablen Alter ( $\leq 60$  Jahre), AML Ursache (primär, sekundär, therapieassoziiert) sowie das Vorhandensein einer *NPM1*-Mutation eingeschlossen. Mit Kenntnis dieser Variablen konnte bei 77,7 % von 148 Patienten eine zuverlässige

Vorhersage bezüglich der 30 Tage Frühmortalität getroffen werden. Daraus folgt aber auch, dass anhand dieser Analyse 23,3% der Patienten in der Studiengruppe eine falsche Vorhersage bezüglich ihrer Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen zu versterben, bekommen hätten. Die AUC für diese multivariate Analyse beträgt 0,686. Je näher sich der AUC Wert der 1 nähert, desto besser ist die Vorhersagekraft der multivariaten Analyse. Die multivariate Analyse zeigte eine Spezifität von 80%, jedoch nur eine Sensitivität von 53,8%.

Interessanterweise ergab sich für das chronologische (< oder ≥60 Jahre) Alter in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf die 30 Tage Mortalität, jedoch zeigte sich in der multivariaten Analyse bei einem angepassten p-Wert von 0,2 ein prognostischer Zusammenhang mit der Frühmortalität.

Weitere patientenspezifische Parameter wie der ECOG-Wert und der HCT-CI Score zeigten entgegen der Erwartung keinen signifikanten Einfluss für die 30 Tage Frühmortalität. Wie schon vorangehend diskutiert, muss auch hier berücksichtigt werden, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt und auf Grund einer relativ kleinen Patientenkohorte die Schlussfolgerungen, die getroffen werden können, limitiert sind. Darüber hinaus hatten alle Patienten, die in diese Analyse mit einbezogen wurden, einen kurativen Behandlungsansatz, somit wurde aus klinischen Erwägungen bereits im Vorfeld selektiert, welcher Patient sich für eine Hochdosis Chemotherapie eignet und welcher nicht.

In anderen Studien, wie zum Beispiel der South West Oncology Group, wurde ein Zusammenhang zwischen der körperlichen Einschränkung, die sich in der Höhe des ECOG-Status widerspiegelt, mit der Frühmortalität gefunden. Die Autoren dieser Studie stellten fest, dass die 30 Tage Frühmortalitätsrate während der Induktionstherapie mit steigendem Alter und einem ECOG Status von 3 drastisch anstieg (94). In der Studie von Malkan et al. war der ECOG-Wert sogar der relevanteste unabhängige Prognosefaktor für die Frühmortalität (93). Die Studie zeigt zudem, dass die Leukozytenzahl bei Diagnosestellung mit dem ECOG-Wert assoziiert ist und einen indirekten Effekt auf die frühe Sterblichkeit der AML Patienten hatte. In weiteren Studien wurde der HCT-CI Score als signifikantester Parameter für die Vorhersage der Frühmortalität identifiziert (93). Sorror et al. wiesen in einer Studie nach, dass Patienten die älter als 60 Jahre waren und keine Komorbiditäten hatten die hochdosierte Konditionierung gut tolerierten, wohingegen Patienten die jünger als 60 Jahre, teilweise sogar nur 40 Jahre alt waren und an Komorbiditäten

litten, eine deutlich höhere Mortalität bei demselben Therapiekonzept aufwiesen (85). In unserer Studie konnten diese Zusammenhänge nicht festgestellt werden.

In einer weiteren Studie von Krug et al. (95) aus dem Jahr 2010 wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Laborwerten (Hämoglobin, Thrombozyten, Fibrinogen, Laktatdehydrogenase), der Körpertemperatur bei Diagnosestellung sowie der Risikoeinteilung von Zytogenetik und Molekulardiagnostik auf das Erreichen einer kompletten Remission und dem Risiko einer frühen Sterblichkeit nachgewiesen. Sogar ohne Kenntnis der Risikoeinteilung anhand von Zytogenetik und Molekulardiagnostik hatten die Laborparameter und die Körpertemperatur weiterhin einen signifikanten Einfluss. Diese Erkenntnis kann zu Therapiebeginn genutzt werden, da mit der Therapieeinleitung nicht auf die Ergebnisse der zytogenetischen und molekulargenetischen Diagnostik gewartet werden muss. In unserer Studie hatten 25% der Patienten, die der Risikogruppe „adverse“ angehörten eine 40%ige Wahrscheinlichkeit eine kompletten Remission zu erreichen (95).

### **5.5. 90 Tage Frühmortalität**

In den ersten 90 Tagen erhalten Patienten mit AML, die mit einem kurativen Therapiekonzept behandelt werden, in der Regel ihre Induktionstherapie. Bei älteren Patienten (>60 Lj.) kann die Standard-Hochdosis Chemotherapie zur verstärkten therapieassoziierten Toxizität führen und entfaltet daher auch einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. In diesem Kontext wurde untersucht in welchem Umfang neben den krankheits- und patientenspezifischen Risikofaktoren auch das Ansprechen auf und die Folgen der Chemotherapie für eine prädiktive Aussage auf die 90-Tage Frühmortalität geeignet sind. Für diese Untersuchung wurden die Datensätze von 2006-2009 mit dem Datensatz unserer Studie von 2010-2014 gepoolt, um durch eine größere Studienpopulation eine bessere statistische Aussage treffen zu können. Allerdings wurden in der Studienpopulation von 2006-2009 die Parameter noch nicht in dem Umfang wie in dem Datensatz von 2010-2014 erhoben, sodass der HCT-CI Score sowie die Immunphänotypisierung in dieser Auswertung nicht genutzt werden konnten.

Innerhalb der ersten 90 Tagen verstarben 38 (19,3%) der 197 Patienten aus dem Untersuchungszeitraum 2006-2014. In der univariaten logistischen Regression waren ein Alter >60 Jahre, ein ECOG Wert ab 2, eine initiale Leukozytenzahl von



>20.000/ $\mu$ l sowie ein initialer prozentualer Blastenanteil von >80% signifikant mit einer ungünstigen 90 Tage Frühmortalität assoziiert.

Auf Grund der geringen Fallzahl musste in der multivariaten Analyse der p-Wert von 0,05 auf 0,2 erhöht werden, um, neben den bereits beschriebenen Parametern, auch die ELN Risikoklassifikation als Variable in die multivariate Analyse mit einschließen zu können. Bei der ELN Risikoklassifikation hatte insbesondere die Risikokategorie „adverse“ einen prognoseverschlechternden Effekt.

Mit der multivariaten Analyse war bei 77,7% der Patienten eine zutreffende Vorhersage bezüglich der Sterblichkeit innerhalb der ersten 90 Tage möglich. Bei 22,3% der Patienten ergab die Analyse eine falsche prädiktive Einschätzung. Diese Patienten hätten auf Grundlage der Analyse gegebenenfalls eine zu aggressive, wenn sie innerhalb der 90 Tage verstorben wären, oder eine nicht kurative Therapie erhalten, obwohl sie hätten länger leben können. Die AUC betrug 0,774, was zumindest für eine bessere Diskriminierungsfähigkeit dieser Variablen spricht als bei der Frühmortalität von 30 Tage.

Auf Grund der begrenzten Fallzahl konnten insgesamt nur wenige der in dieser Studie untersuchten Parameter aussagekräftig in die multivariate Analyse eingeschlossen werden. Letztlich konnte mangels ausreichend signifikanter Resultate, das übergeordnete Ziel einen Risikoscore für die AML zu etablieren, bisher nicht erreicht werden. Allerdings gelang es für einzelne Parameter Trendbeschreibungen zu erstellen, die für die zukünftige Auswertung in größeren Studienpopulationen und die Etablierung eines Risiko-Scores durchaus hilfreiche Anhalte geben können.

In vergleichbaren Studien, zum Beispiel von Kantarjian et al. wurde berichtet, dass ein Alter von über 80 Jahren, eine pathologische Zytogenetik, ein ECOG Status >1 und ein Kreatinin-Wert von über 1.3mg/dl einen erheblichen Effekt auf die 8-Wochen Mortalität bei Patienten über 70 Jahren hatten (96). Rollig et al. berichten ebenfalls, dass Alter, Karyotyp, *NPM1*-Mutation, Leukozytenzahl, der LDH-Wert und die Expression von CD4 Risikofaktoren für das Gesamtüberleben darstellen (3). Die zitierten Studien illustrieren, dass die prognostischen Einflussfaktoren für AML-Patienten zahlreich und heterogen sind. Die grundsätzliche Einschätzung aus internationalen Studien wird auch durch unsere Ergebnisse bestätigt. Darüber hinaus wurden weitere Parameter untersucht, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung allerdings noch nicht aussagekräftig dokumentiert waren. Eine Studie von Klepin et. al zeigte, dass die körperliche und kognitive Verfassung einen

signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Unter Einbezug der bekannten physiologischen und tumorspezifischen Risikofaktoren konnte hier sogar das Gesamtüberleben auf Grund der verbesserten Einschätzung verlängert werden (94). Somit stellt die kognitive Verfassung eines Patienten auch einen relevanten Einflussgröße dar und könnte zusätzlich die Entscheidungsmöglichkeit verbessern (97).

## **5.6. Zusammenfassende Diskussion**

Zusammenfassend konnte unsere Studie zeigen, dass die Ursache der AML (therapieassoziiert), die Leukozytenzahl ( $>20.000/\mu\text{l}$ ), die Molekulardiagnostik (triple negativ) und das Vorliegen einer Infektion bei Diagnosestellung in der univariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit der 30-Tage Frühmortalität aufweisen. In der multivariaten Analyse zur 30-Tage Frühmortalität ergab sich für die Molekulardiagnostik (*NPM1*), das Alter ( $>60$  Jahre) sowie die therapiebedingte AML bei einem angepassten p-Wert von 0,2 eine tendenzielle Assoziation.

Hinsichtlich der 90-Tage Frühmortalität ergaben sich in der univariaten Analyse signifikante Ergebnisse für das Alter ( $>60$  Jahre), den ECOG-Status ( $>2$ ), der Leukozytenzahl ( $>20.000/\mu\text{l}$ ) sowie dem initialen prozentualen Blastenanteil ( $>80\%$ ). In die multivariate Analyse zur 90-Tage Frühmortalität konnten bei einem angepassten Signifikanzniveau von 0,2 ( $p=0,2$ ) die initiale Leukozytenzahl, der initiale prozentuale Anteil an Blasten, die ELN Risikostratifizierung, der ECOG-Status sowie das Alter eingeschlossen werden.

Darüber hinaus zeigte die Auswertung, dass die Ergebnisse der Molekulardiagnostik (insbesondere die *FLT3*-ITD Ratio), das Alter ( $>60$  Jahre), die ELN-Risikostratifizierung, die Ursache der AML, die Leukozytenzahl bei Diagnosestellung, der initiale prozentuale Blastenanteil sowie der ECOG Status einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Die Oberflächenmarker sCD56 und sCD7, das Geschlecht, der HCT-CI Score sowie die Laborwerte LDH und Fibrinogen zeigten hingegen in unserer Studie keinen signifikanten prädiktiven Effekt auf das Gesamtüberleben.

Vergleichbare publizierte Untersuchungen wiesen im Unterschied zu unseren Ergebnissen einen prognostischen Einfluss von LDH, Hämoglobin, Fibrinogen und Kreatinin in ihrem Patientenkollektiv nach (95, 98). Die Ursachen für die unterschiedliche Bewertung dieser potentiellen Risiko-Parameter kann zum einen

durch die limitierte Größe der Studienpopulation zum andern auch durch individuelle Eigenschaften der Studienteilnehmer (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten etc.) bedingt sein.

In der Studie von Liu et al. aus dem Jahr 2020 konnte bei einem größeren Studienkollektiv ein Risikoscore für ältere Patienten (ab 60 Jahre) zur Frühmortalität (2 Monate nach Therapiebeginn) entwickelt werden (77). Die Autoren konnten die Patienten anhand der Parameter, Alter über 80 Jahre, Myokardinfarkt, ECOG-Status  $\geq 2$ , komplexer Karyotyp, Blasten  $>70\%$ , Leukozytenzahl  $>100.000/\mu\text{l}$  und eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $<45$  in drei Risikogruppen (low, intermediate, high risk) einteilen. Jeder für einen Patienten zutreffende Parameter wurde als ein Punkt gewertet und die Summe wurde als low-risk (0-1 Punkte), intermediate-risk (2-3 Punkte) und high-risk (4-5 Punkte) zugeordnet. Patienten, die der Gruppe high-risk angehörten zeigten in der Kaplan-Meier Kurve ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Risikogruppen intermediate und low-risk (77). Neuere Untersuchungskonzepte wie der Mini-Mental-Status-Test oder geriatrische Assessments können zusätzlich Hinweise auf die kognitive Funktion eines Patienten geben. Nach Einleitung der Induktionstherapie gibt die heute verfügbare MRD-Bestimmung weiteren Aufschluss über das Therapieansprechen und der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit. Ein weiterer, bisher noch wenig untersuchter Parameter ist die Polypharmazie, die in der Regel mit steigendem Alter bei Patienten beobachtet wird. Patienten, die bei Diagnosestellung schon mehr als 4 Medikamente einnehmen, zeigten in der Studie von Dhakal et al. aus dem Jahre 2020 ein kürzeres Gesamtüberleben als Patienten mit weniger als 5 Medikamenten. Dieser prognostische Effekt war für alle Altersgruppe nachweisbar und unerwarteter Weise sogar im jüngeren Patientenkollektiv ( $<60$  Jahre) höher als bei Patienten  $>60$  Jahren (99).

Darüber hinaus fokussieren sich neuere Studien mit älteren Patienten verstärkt auf geriatrischen Assessments. Diese umfassen neben der körperlichen Fitness und den Komorbiditäten, die Testung von kognitiver Funktionen und psychologischem Status, das Ausmaß der Polypharmazie und den Ernährungszustand des Patienten. Damit soll die Unterscheidung von körperlich fitten, eingeschränkten und fragilen Patienten verbessert werden. Nach Auffassung anderer Arbeitsgruppen kann dadurch sogar das chronologische Alter als Risikoparameter zunehmend an Bedeutung verlieren. Es wird postuliert, dass durch geriatrische Assessments die Toxizität der Chemotherapie sowie die Überlebenschancen besser vorhersagbar wird

(3). Neben der Verbesserung der Prognosevorhersage sollte ein weiteres Thema der zukünftigen Forschung sein, wie Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose weniger körperlich belastbar sind, mit physiotherapeutischen Übungen gefördert werden können, um ihre Therapietoleranz zu verbessern.

Die vorliegende Promotionsschrift illustriert deutlich wie hochkomplex die prognostische Einschätzung von Patienten mit Tumorerkrankungen und damit einhergehend auch die subsequenten Therapieentscheidungen sind. Gerade aufgrund des breiten Spektrums potentieller prognoserelevanter Parameter zeigt die Arbeit, dass eine möglichst hohe Fallzahl angestrebt werden muss, um signifikante Ergebnisse für die Entwicklung eines robusten Risiko-Scores zu erreichen. Derartige Auswertungen können wahrscheinlich nur durch multizentrische Studien z.B. über das Deutsche Krebsregister, möglich werden. Grundsätzlich liefert die in der vorliegenden Schrift dokumentierte Auswertung des Patientenkollektivs der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz aus den Zeiträumen 2006 bis 2014 Hinweise auf prognostisch relevante und interessante Risiko-Parameter, die in die Konzeption zukünftiger Studienvorhaben einfließen können. Unsere Untersuchungen unterstreichen, dass nicht alleine das chronologische Alter maßgebend für den Krankheitsverlauf ist, sondern das biologische Alter sowie krankheitsspezifische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Es ist notwendig zuverlässige Verfahren zu etablieren, um ältere, körperlich fitte Patienten von älteren, körperlich vulnerablen Patienten zu unterscheiden und darauf basierend für jeden Patienten individuell die beste, prognostisch erfolgreichste Therapie zu wählen.

## 6 Zusammenfassung

Die Therapieentscheidung bei älteren Patienten stellt unverändert eine herausfordernde Aufgabe dar. Ab einem Alter von 60 Jahren steigt das Risiko der therapieassoziierten Toxizität und die Perspektive für das Gesamtüberleben verkürzt sich. Neben dem chronologischen Alter bei Diagnosestellung existieren eine Reihe an weiteren Prognosefaktoren, wie die Tumorbiologie und die Physiologie des Patienten, die Einfluss auf das Therapieansprechen und die Therapietoleranz haben. Mit dem Ziel idealerweise für jeden Patienten eine auf seine persönliche Situation adaptierte individuelle Therapieentscheidung zu entwickeln, ist es notwendig die unterschiedlichen prognostischen Faktoren einzubeziehen, um den Therapieerfolg und das spätere Outcome zu verbessern. Über viele Jahrzehnte war bisher lediglich das chronologische Alter eines Patienten bei Diagnosestellung maßgebend für die Entscheidung für oder gegen eine intensiviert Chemotherapie beziehungsweise einer allogenen Stammzelltransplantation.

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, durch die differenzierte Beurteilung der prognostischen Bedeutung weiterer potentiell krankheitsrelevanter Parameter einen Risikoscore zu etablieren, der eine bessere Einschätzung des biologischen Alters eines Patienten erlaubt um jedem Patienten die Therapie mit dem individuell bestmöglichen Outcome zu gewährleisten.

Hierzu wurden klinische und laborgestützte Parameter von 183 Patienten, die im Zeitraum von 2010 bis 2014 an der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz mit einer AML diagnostiziert und behandelt wurden ausgewertet. 51,4% der Patienten waren männlich und 48,6% weiblich. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 62 Jahren. Am Ende der 4-jährigen Beobachtungszeit waren 52,5% der Patienten verstorben.

27 Patienten, die sich initial für eine palliative Therapie entschieden sowie vier Patienten mit der Zuordnung zur FAB- Klasse M3, wurden aufgrund abweichender Therapieregime und Prognose bei der Untersuchung ausgeschlossen.

Im Rahmen der initialen Diagnostik wurden neben Alter auch Geschlecht, ECOG Status, Zytogenetik, Molekulardiagnostik, Immunphänotyp (sCD7, sCD56) HCT-CI Score und Laborparameter (Leukozyten, Blasten, LDH, Fibrinogen) bestimmt. Durch die in der Promotionsschrift dokumentierten Untersuchungen, sollte die prognostische Wertigkeit einzelner Parameter im Studienkollektiv retrospektiv überprüft und idealerweise zur Etablierung eines strukturierten Risiko-Scores eingesetzt werden.

In der Studie erwiesen sich einige Parameter als relevante Einflussgrößen für das Gesamtüberleben der Patienten. Die folgenden Parameter wirkten sich signifikant prognostisch ungünstig auf das Gesamtüberleben aus: die Höhe des Alters bei Diagnosestellung (>60 Jahre), die Ursache der AML (de novo, sekundär, therapieassoziiert), die *FLT3*-ITD Ratio (>0,5), die Leukozytenzahl bei Erstdiagnose (>20.000/ $\mu$ l), der ECOG-Status (>2) und der prozentuale Blastenanteil (>80%). Ebenso konnte übereinstimmend mit der Klassifikation der WHO nach zytogenetischer und molekularer Einteilung des Kollektivs in vier Risikogruppen ein Überlebensvorteil für Patienten der Risikogruppe „favorable“ und „intermediat I und II“ gegenüber der Risikogruppe „adverse“ belegt werden.

Für ein im Verlauf der Erkrankung auftretendes Rezidiv oder das nicht Ansprechen auf die Induktionstherapie (refraktäre AML) ergab sich hingegen eine negative Korrelation zur Gesamtüberlebensprognose. Ein signifikanter prognostischer Faktor für das Auftreten eines Rezidivs war ebenfalls das Alter. Eine hohe Leukozytenzahl wies eine tendenzielle Assoziation mit dem vermehrten Auftreten eines Rezidivs auf ( $p=0,055$ ).

In dieser Arbeit konnte mittels univariaten sowie multivariaten Analysen nachgewiesen werden, dass neben den ohnehin bekannten Risikofaktoren auch weitere patienten- und krankheitsspezifische Parameter erheblichen Einfluss auf die Frühmortalität haben. In der multivariaten Analyse zur 30-Tage Frühmortalität erhöhte das Vorliegen einer *NPM1*-Mutation, ein Alter von über 60 Jahren sowie eine therapiebedingte AML die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben. Die Rate der in den ersten 30 Tagen aufgetretenen Todesfälle, betrug im untersuchten Patientenkollektiv 8,8%. In der multivariaten Analyse zur 90 Tage Frühmortalität zeigten sich eine Leukozytenzahl von >20.000/ $\mu$ l, ein ECOG-Status >2, ein Blastenanteil von >30%, die ELN Risikostratifizierung (intermediate, adverse) sowie ein Alter von >60 Jahren mit prognostisch negativem Einfluss auf das Versterben innerhalb der ersten 90 Tage. Der Anteil der in den ersten 90 Tagen nach Diagnosestellung aufgetretenen Todesfälle, betrug im Mainzer Untersuchungskollektiv 19,3%. Auf Grund der beschränkten zur Auswertung zur Verfügung stehenden Fallzahl aus dem Zeitraum 2010 bis 2014 war es letztendlich nicht möglich in der multivariaten Analyse signifikante Ergebnisse zu erzielen, die die Etablierung eines validen Risikoscore erlaubt hätten.

Es konnten weder für die Frühmortalität noch für das Gesamtüberleben einen signifikanten prognostischen Einfluss des HCT-CI Scores, der Laborparameter

Fibrinogen und LDH, des Geschlechts und der Oberflächenmarker sCD56 und sCD7 ermittelt werden. Zwar ergab sich auch in unserer Analyse das Alter der Patienten als ein weiterhin unabhängiger Prognosefaktor. Jedoch zeigte sich auch, dass neben dem chronologischen Alter viele weitere patienten- und krankheitsspezifische Parameter gibt, die einen erheblichen Einfluss auf die Frühmortalität, das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben entfalten können.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse unserer Studie, anhand der an der Universitätsklinik Mainz behandelten Patienten, mit Erkenntnissen national und international publizierter Studien überein. Aufgrund der Größe des für die Auswertung verfügbaren Patientenkollektivs ließen sich zum Teil nur Trendbeschreibungen und Thesen aufstellen, die in dieser Studie nicht signifikant belegt werden konnten, wohl aber für die Konzeption zukünftiger, umfangreicherer gegebenenfalls auch multizentrischer Studien von Bedeutung sind.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes & cancer*. 2011;2(2):95-107.
2. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lubbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Annals of hematology*. 2017;96(12):1993-2003.
3. Klepin HD. Elderly acute myeloid leukemia: Assessing risk. *Current hematologic malignancy reports*. 2015;10(2):118-25.
4. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-107.
5. Possinger KuR, Anne Constanze (Hrsg.). *Facharzt Hämatologie Onkologie* 2. Aufl, Urban & Fischer: 2012.
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013*. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(1):11-30.
8. Shah A, Andersson TM, Racht B, Bjorkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *British journal of haematology*. 2013;162(4):509-16.
9. Ishimaru T, Otake M, Ischimaru M. Dose-response relationship of neutrons and gamma rays to leukemia incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki by type of leukemia, 1950--1971. *Radiation research*. 1979;77(2):377-94.
10. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368(9550):1894-907.
11. Yoshinaga S, Mabuchi K, Sigurdson AJ, Doody MM, Ron E. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology*. 2004;233(2):313-21.
12. Speer SA, Semenza JC, Kurosaki T, Anton-Culver H. Risk factors for acute myeloid leukemia and multiple myeloma: a combination of GIS and case-control studies. *Journal of environmental health*. 2002;64(7):9-16; quiz 35-6.
13. Irons RD, Gross SA, Le A, Wang XQ, Chen Y, Ryder J, et al. Integrating WHO 2001-2008 criteria for the diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS): a case-case analysis of benzene exposure. *Chemico-biological interactions*. 2010;184(1-2):30-8.
14. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52.
15. Seedhouse C, Russell N. Advances in the understanding of susceptibility to treatment-related acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2007;137(6):513-29.
16. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999;84(10):937-45.
17. Ravindranath Y. Down syndrome and leukemia: new insights into the epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Pediatric blood & cancer*. 2005;44(1):1-7.
18. Taub JW, Ravindranath Y. What's up with down syndrome and leukemia-A lot! *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(1):1-3.



19. Gardner HuG, Gerhard und Niemeyer, Charlotte und Ritter, Jörg (Hrsg.). Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer Medizin Verlag Heidelberg: 2006.
20. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012;120(16):3187-205.
21. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994;84(5):1650-5.
22. Tenen DG, Hromas R, Licht JD, Zhang DE. Transcription factors, normal myeloid development, and leukemia. *Blood*. 1997;90(2):489-519.
23. Gilliland DG. Hematologic malignancies. *Current opinion in hematology*. 2001;8(4):189-91.
24. Krivtsov AV, Figueroa ME, Sinha AU, Stubbs MC, Feng Z, Valk PJ, et al. Cell of origin determines clinically relevant subtypes of MLL-rearranged AML. *Leukemia*. 2013;27(4):852-60.
25. Muntau AC. Intensivkurs Pädiatrie 6. Auflage 2011, Elsevier GmbH München.
26. al. GHe. *Innere Medizin* 2012. 86-92 p.
27. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-93.
28. De Santis GC, Benicio MT, Oliveira LC, Falcao RP, Rego EM. Genetic mutations in patients with acute myeloid leukemia and leukostasis. *Acta haematologica*. 2013;130(2):95-7.
29. Algharras AA, Mamourian A, Coyne T, Mohan S. Leukostasis in an Adult with AML Presenting as Multiple High Attenuation Brain Masses on CT. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(12):3020-2.
30. Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v158-61.
31. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
32. Karl-Anton Kreuzer JB. *Hämatologie und Onkologie*. Thieme. 2016:100-4, 264-74.
33. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4642-9.
34. Fritsch S, Metzeler K, Hiddemann W, Buske C. [Diagnostics and therapy of acute myeloid leukemia]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2006;131(43):2401-6.
35. Haferlach T, Bacher U, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach. *Annals of hematology*. 2007;86(5):311-27.
36. Possinger KuR, Anne Constanze (Hrsg.). *Facharztwissen Hämatologie Onkologie*. 3. Aufl, Urban & Fischer: 2015:348-64.
37. B. Pfeifer JP, C. Unger (Hrsg.). *Onkologie integrativ*. Elsevier. 2006:630-42.
38. Lowenberg B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2001;14(1):65-75.

39. Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, Goldstone AH, Milligan DW, Prentice AG, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *British journal of haematology*. 2009;145(5):598-605.
40. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Dickman PW, Bjorkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood*. 2009;113(16):3666-72.
41. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.
42. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98(5):1312-20.
43. Schiffer CA. Prognosis of acute myeloid leukemia: UpToDate; 2017 [updated 22.02.2017]. Available from: [https://http://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-acute-myeloid-leukemia?source=search\\_result&search=prognosis\\_aml&selectedTitle=1~150](https://http://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-acute-myeloid-leukemia?source=search_result&search=prognosis_aml&selectedTitle=1~150).
44. Harb AJ, Tan W, Wilding GE, Ford L, Sait SN, Block AW, et al. Treating octogenarian and nonagenarian acute myeloid leukemia patients--predictive prognostic models. *Cancer*. 2009;115(11):2472-81.
45. Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010;116(24):5089-102.
46. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2007;136(4):624-7.
47. Elsayy M, Sorrow ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(10):1283-300.
48. Bacher U, Haferlach T, Kern W, Haferlach C, Schnittger S. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007;92(6):744-52.
49. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
50. Perri M, Yap JL, Yu J, Cione E, Fletcher S, Kane MA. BCL-xL/MCL-1 inhibition and RARgamma antagonism work cooperatively in human HL60 leukemia cells. *Experimental cell research*. 2014;327(2):183-91.
51. Frohling S, Schlenk RF, Breitruck J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002;100(13):4372-80.
52. Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood*. 2005;106(10):3658-65.
53. Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schakel U, Platzbecker U, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326-35.

54. Heath EM, Chan SM, Minden MD, Murphy T, Shlush LI, Schimmer AD. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia*. 2017.
55. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *The New England journal of medicine*. 2005;352(3):254-66.
56. Rollig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstein H, Bornhauser M, et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood*. 2010;116(6):971-8.
57. Chen SW, Li CF, Chuang SS, Tzeng CC, Hsieh YC, Lee PS, et al. Aberrant co-expression of CD19 and CD56 as surrogate markers of acute myeloid leukemias with t(8;21) in Taiwan. *International journal of laboratory hematology*. 2008;30(2):133-8.
58. Alegretti AP, Bittar CM, Bittencourt R, Piccoli AK, Schneider L, Silla LM, et al. The expression of CD56 antigen is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33(3):202-6.
59. Dang H, Jiang A, Kamel-Reid S, Brandwein J, Chang H. Prognostic value of immunophenotyping and gene mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Human pathology*. 2013;44(1):55-61.
60. Cruse JM, Lewis RE, Pierce S, Lam J, Tadros Y. Aberrant expression of CD7, CD56, and CD79a antigens in acute myeloid leukemias. *Experimental and molecular pathology*. 2005;79(1):39-41.
61. Chang H, Yeung J, Brandwein J, Yi QL. CD7 expression predicts poor disease free survival and post-remission survival in patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype. *Leukemia research*. 2007;31(2):157-62.
62. D.L. Kasper ASF, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, J.Loscalzo, N. Suttorp, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dieter. *Harrisons, Innere Medizin: Thieme; 2015, 19. Auflage. 828- 37 p.*
63. Aktories F, Hofmann, Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Urban & Fischer; 2013, 11. Auflage.*
64. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(8):1474-81.
65. K. A. Kreuzer JB. *Hämatologie und Onkologie: Thieme; 2016.*
66. Appelbaum FR. Consolidation chemotherapy prior to hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. *Best practice & research Clinical haematology*. 2016;29(4):365-71.
67. Herold G. *Innere Medizin. Herold2017.*
68. Helbig G, Koclega A, Wozniczka K, Kopera M, Kyrzcz-Krzemien S. Long-Term Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Acute Myeloid Leukemia (AML)- Single Center Retrospective Analysis. *Pathology oncology research : POR*. 2017.
69. Simancikova I, Bojtarova E, Hrubisko M, Farkas F, Horvathova D, Sopko L, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - single center experience. *Neoplasma*. 2017.
70. Han LN, Zhou J, Schuringa JJ, Vellenga E. Treatment strategies in acute myeloid leukemia. *Chinese medical journal*. 2011;124(9):1409-21.
71. Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(9):1969-78.
72. Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004;89(8):998-1008.

73. Larson RA. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia <http://www.uptodate.com/2017> [updated 31.03.2017]. Available from: [https://http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?source=search\\_result&search=aml best supportive care&selectedTitle=10~150 - H3323682373](https://http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia?source=search_result&search=aml%20best%20supportive%20care&selectedTitle=10~150-H3323682373).
74. Kolb HJ, Simoes B, Schmid C. Stem cell transplants for patients with relapsed/refractory leukaemia. *Current opinion in hematology*. 2009;16(6):444-52.
75. Mamdani H, Santos CD, Konig H. Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Elderly Patients-A Therapeutic Dilemma. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(7):581-7.
76. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-9.
77. Liu CJ, Hong YC, Kuan AS, Yeh CM, Tsai CK, Liu YC, et al. The risk of early mortality in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Cancer medicine*. 2020;9(4):1572-80.
78. Rollig C, Bornhauser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(20):2758-65.
79. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2009:385-95.
80. Sakaguchi M, Yamaguchi H, Najima Y, Usuki K, Ueki T, Oh I, et al. Prognostic impact of low allelic ratio FLT3-ITD and NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. 2018;2(20):2744-54.
81. Angenendt L, Rollig C, Montesinos P, Martinez-Cuadron D, Barragan E, Garcia R, et al. Chromosomal Abnormalities and Prognosis in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Nine International Cohorts. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(29):2632-42.
82. Becker H, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrozek K, Margeson D, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(4):596-604.
83. Breccia M, Frustaci AM, Cannella L, Stefanizzi C, Latagliata R, Cartoni C, et al. Comorbidities and FLT3-ITD abnormalities as independent prognostic indicators of survival in elderly acute myeloid leukaemia patients. *Hematological oncology*. 2009;27(3):148-53.
84. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(12):1806-13.
85. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(29):3249-56.
86. Venditti A, Del Poeta G, Buccisano F, Tamburini A, Cox-Froncillo MC, Aronica G, et al. Prognostic relevance of the expression of Tdt and CD7 in 335 cases of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1998;12(7):1056-63.

87. Raspadori D, Damiani D, Michieli M, Stocchi R, Gentili S, Gozzetti A, et al. CD56 and PGP expression in acute myeloid leukemia: impact on clinical outcome. *Haematologica*. 2002;87(11):1135-40.
88. Abdelhameed A, Pond GR, Mitsakakis N, Brandwein J, Chun K, Gupta V, et al. Outcome of patients who develop acute leukemia or myelodysplasia as a second malignancy after solid tumors treated surgically or with strategies that include chemotherapy and/or radiation. *Cancer*. 2008;112(7):1513-21.
89. Holtzman NG, El Chaer F, Baer MR, Ali O, Patel A, Duong VH. Peripheral blood blast rate of clearance is an independent predictor of clinical response and outcomes in acute myeloid leukaemia. 2019.
90. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4123-31.
91. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, Gerbing RB, Raimondi SC, Hirsch BA, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood*. 2012;120(8):1581-8.
92. Klco JM, Miller CA, Griffith M, Petti A, Spencer DH, Ketkar-Kulkarni S, et al. Association Between Mutation Clearance After Induction Therapy and Outcomes in Acute Myeloid Leukemia. *Jama*. 2015;314(8):811-22.
93. Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, Haznedaroglu IC, Etgul S, Aslan T, et al. The factors affecting early death after the initial therapy of acute myeloid leukemia. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(12):22564-9.
94. Klepin HD. Geriatric perspective: how to assess fitness for chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2014;2014(1):8-13.
95. Krug U, Rollig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet*. 2010;376(9757):2000-8.
96. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(22):4422-9.
97. Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, Minden MD, Gupta V, O'Neill S, et al. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(4):883-8.
98. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090-8.
99. Dhakal P, Lyden E, Muir KE, Al-Kadhimi ZS, Koll T, Maness LJ, et al. Prevalence and effects of polypharmacy on overall survival in acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2020:1-7.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Kindler für die Überlassung des hochinteressanten Themas. Jederzeit gewährte er mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung. Sehr dankbar bin ich auch für seine immer freundliche, geduldige und zeitnahe Hilfe bei der Lösung jeglicher Probleme oder Fragestellungen. Darüber hinaus möchte ich mich vielmals beim Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz und für die ausführliche Beratung, die Lehre und die Unterstützung bei der praktischen Umsetzung meiner statistischen Auswertung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und hier insbesondere an meine Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen.

Auch bei meinen Freunden möchte ich mich für das Korrekturlesen und das offene Ohr herzlich bedanken. Ein weiterer besonderer Dank gilt meinem Partner, der mich mit seiner Ruhe und Geduld bestärkte und mich immer wieder motivierte.

# Lebenslauf