

**Diplomarbeit**

**Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie nach  
primär malignen Erkrankungen**

eingereicht von

**Mario Russold**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin LKH Graz**

**Klinische Abteilung für Hämatologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Albert Wölfler**

**Ass. Dr. med. univ. Armin Zebisch**

Graz, am 31.07.2014

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 31.07.2014

Mario Russold eh

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all jenen Personen bedanken, die mich sowohl bei der Erstellung dieser Diplomarbeit als auch während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Hauptbetreuer Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Albert Wölfler. Er hat sich in einem überdurchschnittlichen Ausmaß Zeit für meine Anliegen genommen und mich mit seinem Wissen und seiner weitreichenden Erfahrung bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt. In zahlreichen konstruktiven medizinischen und statistischen Dialogen konnte ich sehr viel lernen.

Auch bei meinem Zweitbetreuer Ass. Dr. med. univ. Armin Zebisch möchte ich mich herzlich bedanken.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Ass. Dr. med. univ. Matthias Unteregger. Von ihm stammt ein Teil der Daten, die für die Erstellung dieser Diplomarbeit erforderlich waren.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei meiner Mutter Sigrid Russold und ihrem Lebensgefährten Ernst Brunner, die mir mein Medizinstudium ermöglichten und mir in jeder Hinsicht zur Seite standen.

Bei meiner Lebensgefährtin Verena Smolniker möchte ich mich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung, weit über diese Arbeit hinaus, bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	vii
Tabellenverzeichnis .....	viii
Zusammenfassung .....	1
Abstract.....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 Akute myeloische Leukämie .....	5
1.1.1 Definition-Epidemiologie-Ätiologie .....	5
1.1.2 Pathogenese .....	6
1.1.3 Klinik .....	7
1.1.4 Klassifikation.....	7
1.1.5 Zytogenetik und Molekulargenetik .....	10
1.1.6 Diagnose-Therapie-Prognosefaktoren .....	11
1.2 Therapie-assoziierte myeloische Leukämien .....	14
1.2.1 AML nach PM mit ausschließlich chirurgischer Therapie.....	18
1.3 Ziel der Studie.....	19
2 Material und Methoden .....	20
2.1 Patienten-Selektion .....	20
2.2 Erhobene Daten.....	21
2.3 Statistische Auswertung.....	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Übersicht über das Patientenkollektiv .....	24
3.2 Deskriptiver Teil .....	25
3.2.1 Patientenalter .....	26
3.2.2 Zytogenetik.....	26
3.2.3 Befundparameter bei Diagnose der AML .....	27
3.2.4 Therapie und Rezidiv.....	27
3.3 Vergleich zwischen den Gruppen .....	29
3.3.1 Patientenalter bei AML-Diagnose .....	29
3.3.2 Befundparameter bei AML-Diagnose .....	30
3.3.3 Überlebensanalyse .....	32
3.4 Vergleich innerhalb der Gruppen (tAML vs. ntAML) .....	33

3.4.1	Zeitintervall zwischen Erstneoplasie und Auftreten einer AML.....	33
3.4.2	Zytogenetik und Rezidiv .....	34
3.5	Risikofaktoren für das Gesamtüberleben.....	35
3.5.1	Univariate Analyse .....	35
3.5.2	Multivariate Analyse .....	36
4	Diskussion .....	37
4.1	Patientenalter bei Diagnose der AML.....	37
4.2	Laborparameter .....	37
4.3	Überleben.....	38
4.4	Risikofaktoren mit Einfluss auf das Überleben .....	39
4.5	Subgruppenanalyse zwischen tAML und ntAML .....	40
4.5.1	Zeit zwischen primärem Malignom und Auftreten der AML .....	40
4.5.2	Zytogenetik.....	41
4.6	Konklusio.....	42
5	Literaturverzeichnis.....	43

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AMLCG	German AML Cooperative Group
APL	Akute Promyelozytenleukämie
ATRA	All-trans-Retinsäure
bzw.	beziehungsweise
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CBFB	core-binding-factor beta
CEPB $\alpha$	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
CI	Confidence-Interval
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	Complete Remission
del	Deletion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNMT3A	DNA-methyltransferase-3 alpha
ETO	ein Transkriptionsfaktor
EZH 2	Histone-lysine-N-methyltransferase 2
FAB	French-American-British
FLT 3	fms-related tyrosine kinase 3
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Human leukocyte antigene
openMEDOCS <sup>®</sup>	Medical Documentation and Communication System
HR	Hazard Ratio
HSZ	Hämatopoetische Stammzelle
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IDH 1/2	Isocitrat-Dehydrogenase 1/2
inv	Inversion
ITD	Interne Tandemduplikation
K.I.S.	Krankenhausinformationssystem
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MLL	mixed-linage-leukemia-gene

MPO	Myeloperoxidase
MYH 11	myosin heavy chain 11
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NPM 1	nucleophosmin 1
NSE	Nicht-spezifische Esterase
RAS	rat sarcoma, ein Protoonkogen
RUNX 1	RUNT-related-transcription factor
SD	Standard-Deviation
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation
tAML	therapie-assoziierte akute myeloische Leukämie
TET 2	tet methylcytosine dioxygenase 2
TKD	Transkriptionsdomäne
tMDS	therapie-assoziiertes myelodysplastisches Syndrom
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der normalen Blutbildung.....	4
Abbildung 2: Entscheidungsbaum zum Management einer tAML.....	17
Abbildung 3: Übersicht über den Patientenselektionsprozess.....	23
Abbildung 4: Häufigkeiten der primären Malignome in der sAML-Kohorte.....	25
Abbildung 5: Medianes Alter bei AML-Diagnose im Subgruppenvergleich.....	29
Abbildung 6: LDH-Werte bei AML-Diagnose im Subgruppenvergleich.....	30
Abbildung 7: Hämoglobinwerte bei AML-Diagnose im Subgruppenvergleich.....	31
Abbildung 8: Überleben der gesamten Kohorte.....	32
Abbildung 9: Überleben innerhalb der Subgruppen.....	33
Abbildung 10: Zeit zwischen primärem Malignom und Auftreten einer AML in Abhängigkeit der Therapie für das primäre Malignom.....	34

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Akute myeloische Leukämie, WHO-Klassifikation 2008.....	8
Tabelle 2: FAB-Klassifikation der AML .....	9
Tabelle 3: Risikoeinteilung der AML gemäß zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen.....	11
Tabelle 4: Chemotherapeutika-Klassen assoziiert mit tAML .....	15
Tabelle 5: Übersicht über das Patientenkollektiv .....	24
Tabelle 6: Überblick über das Erkrankungsalter bei AML getrennt nach Subgruppen .....	26
Tabelle 7: Risikoprofil der Zytogenetik innerhalb der Subgruppen.....	26
Tabelle 8: Mediane und Mittelwerte der Blutbefunde des Gesamtkollektiv sowie der Subgruppen.....	27
Tabelle 9: Therapie, allogene Stammzelltransplantation und Rezidiv innerhalb der Subgruppen.....	28
Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analyse (stetige Risikofaktoren) .....	35
Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten Analyse (nominelle Risikofaktoren).....	36
Tabelle 12: Unabhängige Risikofaktoren mit Einfluss auf das Überleben. ....	36

## Zusammenfassung

**Einleitung:** 10% bis 30% der Fälle mit akuter myeloischer Leukämie (AML) treten als späte Komplikation einer zytotoxischen Chemo- und / oder Radiotherapie für ein vorangegangenes Malignom auf. Diese Fälle werden unter dem Begriff „Therapie-assoziierte AML“ (tAML) zusammengefasst. Es sind allerdings auch Fälle von AML als Zweiterkrankung beschrieben, die nicht auf eine Chemo- und / oder Radiotherapie für ein primäres Malignom zurückzuführen sind. In diesen Fällen wurde für das Erstmalignom ausschließlich eine chirurgische Therapie durchgeführt (nicht Therapie-assoziierte AML; ntAML). Klinische Informationen zu dieser Form der AML sind kaum vorhanden.

**Ziele:** Ziel dieser Studie ist es, klinische Parameter von Patienten/innen mit AML nach primären Malignomen (tAML, ntAML) zu untersuchen und mit jenen von Patienten/innen zu vergleichen, die an einer primären AML (denovo-AML) erkrankt sind. Zudem sollen etwaige klinische Unterschiede zwischen tAML und ntAML identifiziert werden. Schließlich sollen in der analysierten Gesamtkohorte gemeinsame Risikofaktoren für das Überleben ermittelt werden.

**Material und Methoden:** 260 Patienten/innen der Abteilung für Hämatologie des LKH- Univ. Klinikum Graz mit der Diagnose einer AML wurden in diese retrospektive Studie eingeschlossen. Entsprechend den Kriterien wurden die Patienten der jeweiligen Gruppe (tAML, ntAML oder denovo-AML) zugeteilt und die klinischen Parameter dieser Subgruppen untersucht und verglichen.

**Ergebnisse:** Es zeigte sich ein signifikant höheres Alter bei Diagnose der AML in der ntAML-Subgruppe ( $p=0,0052$ ). Die AML nach primärem Malignom trat bei Chemotherapie für die Erstneoplasie signifikant früher auf als nach chirurgischer Therapie ( $p=0,043$ ). Signifikant erhöhte LDH-Werte ( $p=0,0029$ ) sowie verminderte Hämoglobinwerte ( $p=0,046$ ) bei AML-Diagnose zeigten sich im denovo-AML Kollektiv. Als unabhängige Einflussfaktoren auf das Überleben der gesamten Kohorte konnte die Leukozytenzahl, der Hämoglobinwert, das Alter sowie die Zytogenetik bei AML-Diagnose ermittelt werden ( $p<0,05$ ).

**Konklusio:** In dieser Studie zeigte sich ein erhöhtes Erkrankungsalter bei Patienten/innen mit ntAML verglichen mit tAML- und denovo-AML Patienten/innen. Zusätzlich fand sich

in dieser Gruppe auch ein längeres Intervall zwischen Primärmalignom und Auftreten der AML im Vergleich zur tAML-Gruppe. Bezüglich Überleben konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Subgruppen identifiziert werden. Die in dieser Arbeit ermittelten Risikofaktoren für das Gesamtüberleben decken sich mit publizierten Studien anderer Autoren/innen.

## Abstract

**Introduction:** 10% to 30% of all AML cases occur as late complication after cytotoxic chemo- and/or radiotherapy for a previous malignancy. These cases are designated as "therapy-related acute myeloid leukemia" (tAML). However, there are also cases of AML described as a second disease that are not caused by cytotoxic therapy. In these cases only surgical treatment was performed for the primary malignancy. Clinical informations about this type of AML are scarce.

**Aims:** The aim of this study is therefore to determine clinical parameters of patients with AML after primary malignancies (tAML, ntAML) and compare them with patients who are diagnosed with denovo-AML. In addition, common risk factors for overall survival were elucidated.

**Material and Methods:** 260 patients from the Division of Hematology at the LKH-Univ. Klinikum Graz were included in this retrospective study. Subsequently, patients were assigned to the respective subgroup and clinical parameters were analyzed.

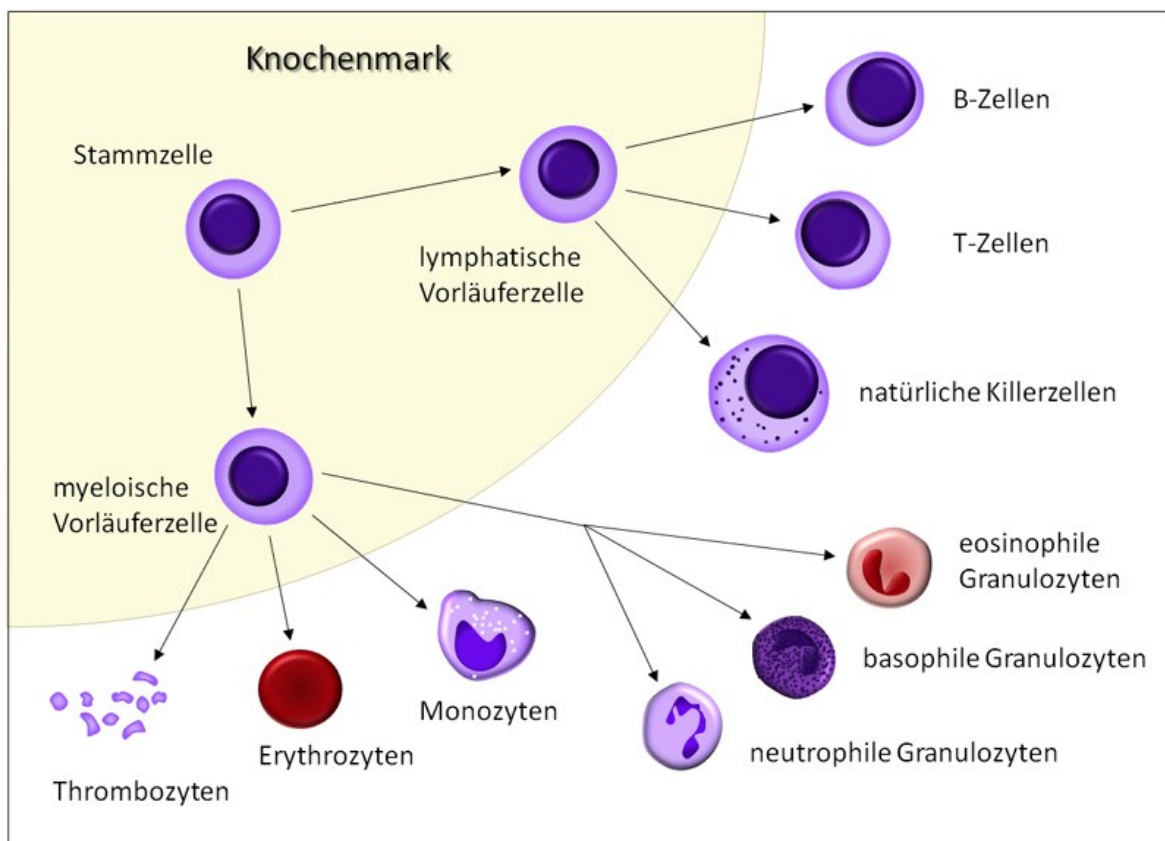
**Results:** As compared with tAML or denovo-AML, a significantly increased age at AML onset was found in the ntAML subgroup ( $p=0,0052$ ). In addition, AML occurred earlier after chemotherapy for primary malignant tumors than after surgical treatment only ( $p=0,043$ ). Significantly increased LDH-values ( $p=0,0029$ ) and decreased hemoglobin values ( $p=0,046$ ) were evident in the denovo-AML subgroup. Age, cytogenetics, hemoglobin values as well as number of leukocytes at AML diagnosis could be identified as independent factors for overall survival of the entire cohort ( $p<0,05$ ).

**Conclusion:** In this study we found a significantly older age at diagnosis of patients with ntAML when compared to patients with tAML or denovo-AML. In addition, these patients displayed a significantly prolonged interval between primary malignancy and occurrence of AML. However, no significant difference was found in overall survival between the subgroups. Risk factors identified for survival in the entire cohort compare well to published studies.

# 1 Einleitung

Die normale menschliche Hämatopoese (**Abbildung 1**) ist hierarchisch organisiert, mit hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) an der Spitze, die die Fähigkeit besitzen sich selbst zu erneuern oder durch Differenzierung reifere Vorläuferzellen zu generieren (1). Bis zum 5. Embryonalmonat findet die Blutbildung in Leber und Milz statt, später physiologischerweise ausschließlich im Knochenmark. HSZ differenzieren zu myeloischen oder lymphatischen Vorläuferzellen. Die Vorläuferzellen der Erythro-, Granulo- und Thrombopoese gehen aus den myeloischen, die Lymphozyten aus den lymphatischen Vorläuferzellen hervor (2). Der Pronormoblast stellt die erste erkennbare Vorstufe der roten Blutkörper, der Myeloblast die Vorstufe für Granulozyten oder Monozyten dar. Die Hämatopoese wird von einer Reihe von Wachstumsfaktoren reguliert. Die Bindung von Wachstumsfaktoren an Oberflächenrezeptoren der hämatopoetischen Zellen führt über intrazelluläre Signaltransduktionswege zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, diese wiederum aktivieren oder inhibieren die Gentranskription. Konsequenzen sind Replikation, Differenzierung, Hemmung der Apoptose oder erhöhte funktionelle Aktivität einzelner Vorläuferzellen (3).

**Abbildung 1: Schema der normalen Blutbildung (4)**



## 1.1 Akute myeloische Leukämie

### 1.1.1 Definition-Epidemiologie-Ätiologie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine heterogene, klonale Erkrankung charakterisiert durch eine Akkumulation somatisch erworbener genetischer Veränderungen in hämatopoetischen Vorläuferzellen (5). Die leukämischen Zellen besitzen zum einen einen Proliferationsvorteil, zum anderen führen die genetischen Veränderungen zu einem Differenzierungsstopp und somit zu einem (blastären) Charakter der Zellen (6). Die normale Hämatopoese wird, im unterschiedlichen Grad, durch die ausgeprägte Proliferation des leukämischen Zellklons verdrängt. Bei der AML am häufigsten betroffen sind die Granulozytopoese und die Monozytopoese, selten die Erythropoese oder Megakaryopoese. Häufig findet sich eine Beteiligung mehrerer myeloischer Zellreihen, sehr selten sind sowohl myeloische als auch lymphatische Zellreihen gleichzeitig betroffen (7). Typisch ist das Fehlen der mittleren Entwicklungsstufen innerhalb der Granulozytopoese, dies bezeichnet man als *Hiatus leucaemicus* (8). Hingegen entstammt die chronisch myeloische Leukämie (CML) aus einer abnormen hämatopoetischen Stammzelle (HSZ), die im überwiegenden Teil der Fälle das Philadelphia-Chromosom enthält (9). Die reziproke Translokation des Chromosoms 9 und des Chromosoms 22 führt zum BCR-ABL-Fusionsgen, zytogenetisch entspricht dies dem Philadelphia-Chromosom mit dem t(9;22)(q34;q11)-Karyotyp (10). Die von der CML exzessiv produzierten Granulozyten sind, im Gegensatz zu den unreifzelligen Blasten der AML, funktionstüchtig (8).

Die AML ist die häufigste Form der myeloischen Leukämien. Sie kann in allen Altersklassen auftreten, ist aber hauptsächlich in Personen älter als 65 Jahre vorzufinden. Im Erwachsenenalter repräsentiert die akute myeloische Leukämie 80% aller akuten Leukämien. Die Inzidenz ist mit dem Alter steigend, mehr als die Hälfte der Patienten/innen mit der Diagnose AML sind älter als 60 Jahre. Die Häufigkeit liegt bei 3,8 Fällen pro 100000 Einwohner/innen und steigt auf 17,9 Fälle pro 100000 Einwohner/innen bei Patienten/innen die 65 Jahre und älter sind, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren (8,11–13).

Die Ursache der Leukämie bleibt in vielen Fällen unklar (2). Bei genetischen Erkrankungen wie dem Down-Syndrom, Bloom-Syndrom, Fanconi-Anämie, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Ataxia teleangiectatica, Neurofibromatose oder dem Klinefelter-Syndrom ist die Inzidenz der Leukämie erhöht (14). Im Falle des Down-Syndroms ist die Inzidenz um das 10 bis 20fache erhöht (15).

Im weiteren stellen ionisierende Strahlung, Benzol Exposition sowie eine zytotoxische Chemotherapie Risikofaktoren für die Entstehung einer Leukämie dar (11). Eine Studie an dänischen Cockpit-Crew-Mitgliedern zeigte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer AML als mögliche Folge kosmischer Strahlung in großer Flughöhe und mehr als 5000 Flugstunden (16). Aus dem Ergebnis einer Reihe von Studien geht hervor, dass Leukämien unter Überlebenden der Atombombe häufiger auftreten als in der allgemeinen Bevölkerung (17). Eine der häufigsten Quellen für eine Benzol-Exposition stellt das Zigaretten-Rauchen dar (11). Einer Studie zufolge besteht ein erhöhtes AML-Risiko in Personen die mehr als 10 Jahre geraucht haben bzw. bei gegenwärtig rauchenden Personen. Nach Raucherentwöhnung sinkt das Risiko auf das eines Nichtraucher (18). Chemotherapeutika stellen einen wesentlichen Faktor für die Entwicklung einer AML dar. Zu nennen sind hier die Therapie mit Alkylanzien sowie Topoisomerase-Inhibitoren (19).

### **1.1.2 Pathogenese**

Die AML ist, genauso wie andere Krebsformen, die Konsequenz von mehr als einer einzigen Mutation. Daten aus präklinischen Modellen unterstützen den Ansatz einer mehrstufigen Pathogenese der AML. Der Pathomechanismus zur Entstehung von AML-Zellen ist zumindest durch 2 molekulargenetische Veränderungen determiniert. Diese führen zu Störungen an Genen welche die Zellproliferation und die Zelldifferenzierung steuern. Analysen des Spektrums an Mutationen, die in akuten Leukämien identifiziert wurden, zeigen dass die Krankheits-Allele in 2 Gruppen unterteilt werden können: Aktivierende Mutationen in Klasse 1 Genen, die die Signaltransduktionswege stimulieren und damit zu einer zellulären Proliferation betroffener Vorläuferzellen führen, in Verbindung mit Mutationen in Klasse 2 Genen, die Transkriptionsfaktoren betreffen, die für die normale Zelldifferenzierung verantwortlich sind. Klasse 1 Mutationen führen auf diese Weise zu einer klonalen Expansion der betroffenen Vorläuferzellen während Klasse 2 Mutationen die myeloische Differenzierung blockieren. Mutationen die zu einer Aktivierung der Rezeptor Tyrosinkinase FLT3, KIT und des RAS-Signalweges führen, werden zu den Klasse 1 Mutationen gezählt. Fusionstranskripte wie die durch rekurrente chromosomale Anomalien  $t(8;21)$ ,  $inv(16)$  und  $t(15;17)$  entstehenden RUNX1/ETO, CBF $\beta$ /MYH11 und PML/RAR $\alpha$  sowie Mutationen der Transkriptionsfaktoren RUNX1, CEPB $\alpha$  und MLL sind Beispiele für Klasse 2 Mutationen. Die Tatsache, dass Klasse 1 und 2 Mutationen gemeinsam häufiger auftreten als zwei Klasse 1 oder zwei Klasse 2 Mutationen, führt zu der Aussage, dass sich eine AML nur dann entwickelt, wenn beide

Klassen von Veränderungen vorliegen. Eine dritte Gruppe, bestehend aus epigenetischen Regulatoren wie DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, ASX11 und EZH2, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathogenese. Allerdings wird der Mechanismus mit dem diese Aberrationen zu einem leukämischen Phänotyp beitragen noch sehr schlecht verstanden (11,12,20,21).

### **1.1.3 Klinik**

Die klinischen Symptome der AML sind vielfältig und nicht spezifisch, in der Regel sind sie aber direkt auf die leukämische Infiltration des Knochenmarks, mit daraus resultierender Zytopenie, zurückzuführen. Die Patienten präsentieren sich mit Symptomen wie Müdigkeit, Hämorrhagien oder Infektionen sowie Fieber. Weiter finden sich Blässe und Belastungsdyspnoe. Die leukämische Infiltration einer Vielzahl von Geweben wie Leber (Hepatomegalie), Milz (Splenomegalie), Haut, Lymphknoten (Lymphadenopathie), Knochen (Knochenschmerz), Gingivitis und Zentralnervensystem kann zu einer Vielzahl weiterer Symptome führen. (22).

Hämatologische Untersuchungen zeigen in den meisten Fällen eine normochrome, normozytäre Anämie mit Thrombozytopenie, die Zahl der weißen Blutzellen kann variieren, ist aber meist erhöht, und der Blutausschlag zeigt eine variable Anzahl leukämischer Blasten. Das Knochenmark ist hyperzellulär und enthält typischerweise Blasten (14).

### **1.1.4 Klassifikation**

#### **1.1.4.1 WHO Klassifikation**

Um spezifische Krankheitsentitäten definieren zu können, beruht das Grundprinzip des WHO-Schemas zur Klassifizierung von hämatopoetischen und lymphoiden Neoplasien nicht nur auf morphologischen, sondern auch auf zytogenetischen, immunphänotypischen, biologischen und klinischen Merkmalen. In 2 wesentlichen Punkten unterscheidet sich die WHO-Klassifikation von der früher verwendeten Klassifikation nach dem FAB-System; Senkung der Blastengrenze im Blut oder Knochenmark von 30% auf 20% zur Diagnose einer AML, sowie der Einteilung der AML in einzigartige klinische und biologische Subgruppen (23). Ausgenommen von der 20% Blastengrenze zur Diagnose nach der WHO-Klassifikation sind die Entitäten AML mit  $t(8;21)(q22;q22)$ , AML mit  $inv(16)(p13.1q22)$  oder  $t(16;16)(q13.1;q22)$  sowie die akute Promyelozytenleukämie (APL) mit  $t(15;17)(q22;q12)$ . Bei diesen Entitäten aus der Gruppe der „AML mit

rekurrenten genetischen Veränderungen“ wird die Diagnose unabhängig von der Blastenzahl in Blut oder Knochenmark gestellt (24).

Das WHO-Schema ersetzt das FAB-System mit der Ausnahme, dass dieses in der WHO-Klassifikation unter der Kategorie „AML – nicht anderweitig klassifiziert“ (AML – not otherwise specified; NOS) enthalten ist. Die FAB-Subklassifizierung für AML-NOS besitzt allerdings keine prognostische Relevanz (25). **Tabelle 1** zeigt die WHO-Klassifikation.

**Tabelle 1: Akute myeloische Leukämie, WHO-Klassifikation 2008; vgl. (26)**

---

**AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen**

- AML mit t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
- AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
- APL mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARα
- AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLLb
- AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- *Provisorische Entität: AML mit mutiertem NPM1*
- *Provisorische Entität: AML mit mutiertem CEBPA*

**AML mit myelodysplastischen Veränderungen  
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien**

**AML, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)**

- AML mit minimaler Differenzierung
- AML ohne Ausreifung
- AML mit Ausreifung
- Akute myelomonozytäre Leukämie
- Akute monoblastische/monozytäre Leukämie
- Akute erythrozytäre Leukämie
- Reine erythroide Leukämie
- Erythroleukämie, erythroid/myeloid
- Akute megakaryoblastische Leukämie
- Akute Basophilenleukämie
- Akute Panmyelose mit Myelofibrose (Synonyme: akute Myelofibrose, akute Myelosklerose)

**Myeloides Sarkom (Synonyme: extramedullärer myeloischer Tumor, granulozytisches Sarkom, Chlorom)**

**Myeloische Proliferationen assoziiert mit Down-Syndrom**

- Transiente abnormale Myelopoese (Synonym: transiente myeloproliferative Erkrankung)
- Myeloische Leukämie assoziiert mit Down-Syndrom

**Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasien  
Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit**

**Akute undifferenzierte Leukämie**

- Akute Leukämie, gemischter Phänotyp, mit t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1e
  - Akute Leukämie, gemischter Phänotyp, mit t(v;11q23); MLL rearrangiert
  - Akute Leukämie, gemischter Phänotyp, B/myeloid, NOS
  - Akute Leukämie, gemischter Phänotyp, T/myeloid, NOS
  - *Provisorische Entität: Natural-killer(NK)-zelllymphoblastische Leukämie/Lymphom*
-

### 1.1.4.2 FAB Klassifikation

Die FAB-Einteilung wurde 1976 vorgeschlagen um die morphologische und zytochemische Einteilung der akuten Leukämie zu standardisieren (27). Die FAB-Klassifikation unterteilt die AML in 9 verschiedene Subgruppen, die sich hinsichtlich der myeloischen Abstammung sowie dem Grad der leukämischen Zelldifferenzierung unterscheiden. Diese Unterscheidung basiert auf der morphologischen Erscheinung der Blasten und der Reaktion auf zytochemische Färbemethoden wie Myeloperoxidase, Sudan Schwarz und nicht-spezifischer Esterase (22). Im FAB-System liegt eine AML vor, wenn das Knochenmark 30% Blasten enthält (11). **Tabelle 2** zeigt die FAB- Klassifikation.

**Tabelle 2: FAB-Klassifikation der AML; vgl. (22)**

FAB Subtyp	Name
M0	Akute myeloblastische Leukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute myeloblastische Leukämie ohne Ausreifung
M2	Akute myeloblastische Leukämie mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozytenleukämie
M4	Akute monomyelozytäre Leukämie
M4Eo	Akute monomyelozytäre Leukämie mit abnormalen Eosinophilen
M5	Akute monozytäre Leukämie
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute megakaryozytäre Leukämie

### 1.1.5 Zytogenetik und Molekulargenetik

Chromosomale Veränderungen finden sich in ungefähr 55% aller erwachsenen AML Patienten/innen (28). Die Zytogenetik erlaubt die Einteilung in die Gruppe der AML mit chromosomalen Veränderungen und in AML ohne chromosomale Veränderungen. Die erste Gruppe lässt die Unterscheidung in balancierte und unbalancierte Chromosomenveränderungen zu. Balancierte Veränderungen besitzen größtenteils 3 Alterationen; Translokation t(15;17) und t(8;21) sowie Inversionen inv(16) mit vorteilhafter Prognose. Dem gegenüber stehen die unbalancierten Veränderungen mit komplexem oder nicht komplexem Karyotyp (21). Unter einem komplexen Karyotyp versteht man das Auftreten von mehr als 3- bis 5 chromosomalen Anomalien in Abwesenheit von t(8;21), inv(16), t(16;16) oder t(15;17). Komplexe Karyotypen finden sich in 10% - 12% der Fälle und sind mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Der Karyotyp stellt einen wichtigen Faktor für das Ansprechen der Induktionstherapie sowie für das Überleben dar. Patienten/innen lassen sich dementsprechend in 3 Risikogruppen, günstig (favorable), intermediär (intermediate) und ungünstig (adverse) einteilen (28). Viele Patienten/innen zeigen weder günstige noch ungünstige Zytogenetik, woraus eine heterogene intermediäre Gruppe resultiert. Eine weitere Subunterteilung in Intermediär 1 und Intermediär 2 ist möglich (29). Bei 45% aller AML Patienten/innen finden sich keine zytogenetischen Veränderungen, jedoch lassen sich mit molekularen Methoden bei 85% dieser Patienten Genalterationen nachweisen (30). Als molekulare Marker werden FLT3, NPM1 und CEPB $\alpha$  bei Diagnostik und Therapieentscheidung berücksichtigt (26).

NPM1 Mutationen finden sich in ungefähr 1/3 aller AML Fälle (sowie in 55% aller zytogenetisch normalen AML Fälle (30)) und stellen die am häufigsten gefundene Mutation dar. AML mit mutiertem NPM1 ohne interne Tandemduplikation von FLT3 ist prognostisch günstig. CEPB $\alpha$  Mutationen findet man vorwiegend in zytogenetisch normalen Patienten/innen und in Fällen mit Deletion 9q, sie sind prognostisch mit NPM1 Mutationen ohne FLT3-ITD vergleichbar (5). 30% der AML Patienten/innen zeigen FLT3 Mutationen. 15%-35% zeigen FLT3 Mutationen mit interner Tandemduplikation (FLT3-ITD), 5%-10% zeigen Mutationen der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (TKD). FLT3-ITD Mutationen sind ein unabhängiger Indikator für eine ungünstige Prognose mit vermindertem Gesamtüberleben assoziiert (31). **Tabelle 3** zeigt die Risikoeinteilung bei AML entsprechend ihrer zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen.

**Tabelle 3: Risikoeinteilung der AML gemäß zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen; vgl. (26)**

<b>Genetische Gruppe</b>	<b>Untergruppen</b>
<b>Günstig</b>	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutiertes NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) Mutiertes CEBPA (normaler Karyotyp)
<b>Intermediär I</b>	Mutiertes NPM1 und FLT3-ITD (normaler Karyotyp) Wildtyp-NPM1 und FLT3-ITD (normaler Karyotyp) Wildtyp-NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp)
<b>Intermediär II</b>	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Chromosomale Veränderungen weder günstig noch ungünstig
<b>Ungünstig</b>	inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearrangiert -5 oder del(5q); -7; abnl(17p); komplexer Karyotyp

## 1.1.6 Diagnose-Therapie-Prognosefaktoren

### 1.1.6.1 Diagnose

Die Diagnose einer AML beruht auf der Demonstration von mehr als 20% Blasten der myeloischen Zelllinie im peripheren Blut oder im Knochenmark (32). In Fällen mit zytogenetischen Veränderungen wie t(15;17), inv(16), t(16;16) oder t(8;21) kann die Diagnose unabhängig von der Blastenzahl gestellt werden (33). Mit Wright-Giemsa gefärbten Ausstrichen aus peripherem Blut (Auszählung von mindestens 200 Leukozyten) und Knochenmarkausstrichen (Auszählung von mindestens 500 kernhaltige Zellen) kann der prozentuelle Anteil der Blasten bestimmt werden (24). Myeloblasten, Monoblasten und Megakaryoblasten werden in die Blastenzahl inkludiert. Die Zelllinienzugehörigkeit wird mittels Zytochemie oder durch Immunphänotypisierung durch eine 3- bis 4 Farben Durchflusszytometrie bestimmt. Zytochemische Färbemethoden weisen das Vorliegen der Myeloperoxidase (MPO) bzw. der Nicht-Spezifischen Esterase (NSE) nach. Weiters ist die konventionelle zytogenetischen Analyse eine obligate Komponente für die Diagnose einer AML; bei Versagen der konventionellen Analyse ist die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) eine Option für den Nachweis von Genrearrangements wie RUNX1-RUNX1T1,

CBFB-MYH11, MLL und EV11 Genfusionen oder dem Verlust von Teilen des Chromosoms 5q oder 7q (28).

### 1.1.6.2 Therapie

Die Therapie der AML gliedert sich in 2 Phasen, Induktions- und Konsolidierungstherapie, wobei letztere auch die Stammzelltransplantation beinhaltet. Das Ziel der Induktion ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) während die Konsolidierung der Elimination eventuell noch residenter leukämischer Zellen nach Induktion dient. CR ist definiert als normozelluläres Knochenmark mit weniger als 5% Knochenmarksblasten, das Fehlen extramedullärer Leukämie, Neutrophilenzahl größer als 1000/ $\mu\text{L}$  und eine Plättchenzahl größer 100000/ $\mu\text{L}$  (12). Nach wie vor gilt für die Induktionstherapie das 3+7 Schema, die Kombination eines Anthrazyklins (z.B. Daunorubicin oder Idarubicin) für 3 Tage und eine Dauerinfusion von Cytarabin für 7 Tage. Die Zugabe weiterer Substanzen oder Dosisveränderungen konnten diesen Standard bis heute nicht ändern (26). Bei Patienten jünger als 60 Jahre erreichen 70% bis 85% eine CR nach 1 oder 2 Induktionsbehandlungen, 40% bis 45% können, nach einer auf Induktion und Konsolidierung basierenden Therapie, geheilt werden. Patienten/innen älter als 65 Jahre erreichen nach Induktion in 40% bis 65% eine CR, allerdings erleiden 85% innerhalb von 2 bis 3 Jahren ein Rezidiv (34). Die durch balancierte Translokation t(15; 17) und das Fusionsgen PML-RARA charakterisierte akute Promyelozytenleukämie (APL), eine Sonderform der AML, stellt im Hinblick auf die Therapie einen Sonderfall dar. Durch die Einführung von All-trans-Retinsäure (ATRA) und Arsentrioxid in die Standardtherapie können, je nach Therapieansatz, 2-Jahres-ereignisfreie Überlebensraten von 86% bis 97% erzielt werden (35).

Nach Erreichen einer CR sind weitere Schritte nötig um das Risiko eines Rückfalls zu minimieren (34). Für Personen jünger 60 Jahre stehen 3 therapeutische Optionen zur Verfügung: Intensive Chemotherapie basierend auf Hochdosis-Cytarabin Gabe sowie autologe oder allogene Stammzelltransplantation (36). Der von der „*Cancer and Leukemia Group B*“ (CALGB) etablierte Ansatz, bestehend aus Hochdosis-Cytarabin ( $3\text{g}/\text{m}^2$ ) am Tag 1, 3 und 5 für 4 Zyklen, stellt nach wie vor den Standard in der Konsolidierung von Patienten/innen mit gutem Risikoprofil dar (37). Die autologe Stammzelltransplantation (SZT) bei Patienten/innen mit günstigem oder intermediärem Risiko verliert zunehmend an Bedeutung, sie ist einer Konsolidierung mit Hochdosis-Cytarabin nicht überlegen. Bei Hochrisikopatienten/innen stellt die autologe SZT keine Option dar (38). Analysen der

AML in erster CR zeigen eine verminderte Rückfalltendenz nach allogener SZT. Die allogene Transplantation nach vorhergehender myeloablativer Therapie stellt die derzeit am besten antileukämisch wirksame Behandlung für AML-Patienten/innen in erster Remission dar. Jedoch ist sie mit einer erhöhten transplant-assoziierten Mortalität verbunden (39). Bei AML-Patienten/innen mit günstigem Risiko besteht in erster CR keine Indikation für eine allogene SZT, das 5-Jahre rezidivfreie Überleben mit alleiniger Chemotherapie liegt bei 60%-80%. Standardrisikopatienten/innen mit normalem Karyotyp und guten Ansprechen auf die Induktion werden bei fehlenden Kontraindikationen und bei HLA-kompatiblen Geschwisterspender transplantiert. Transplantation bei NPM1-Mutationen ohne FLT3-Veränderungen bzw. Mutationen in CEPB $\alpha$  zeigen keinen besseren Therapieerfolg. Patienten/innen mit ungünstigem Risiko nach Erreichen einer CR sowie Therapieversagen nach Induktion sind Indikationen für eine allogene Transplantation. Die Altersgrenze für die allogene SZT liegt bei 70 Jahren (40).

### **1.1.6.3 Prognose**

Prognostische Faktoren lassen sich in Patienten/innen- und AML-bezogene einteilen. Das Alter zählt zu den Patienten/innen-assoziierten Faktoren. AML-bezogene Faktoren beinhalten die Anzahl der weißen Blutzellen, AML nach MDS, zytotoxische Therapien in der Vorgeschichte sowie zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen. Von variabler prognostischer Wertigkeit innerhalb von Studien zeigen sich Faktoren wie das Vorhandensein einer Splenomegalie oder erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase Werte. Der Karyotyp der leukämischen Zellen stellt den stärksten Faktor, sowohl für das Ansprechen der Induktionstherapie als auch für das Überleben dar. Patienten/innen werden dementsprechend in 3 Risikogruppen eingeteilt (siehe Kapitel „Zytogenetik und Molekulargenetik“) (28).

Das Alter hat großen Einfluss auf Management und Überleben der AML. Ältere Patienten/innen zeigen häufiger Komorbiditäten, einen schlechteren Leistungszustand bei Diagnose und eine geringere Toleranz gegenüber intensiver Chemotherapie. Zudem zeigen ältere Patienten/innen eine höhere Inzidenz adverser Zytogenetik (41). Der prozentuelle Anteil günstiger Zytogenetik fällt von 17% bei Personen jünger 56 Jahre auf 4% bei den über 75-jährigen. Umgekehrt steigt der Anteil adverser Veränderungen von 35% auf 51% (42). Bei einem Alter von 70 Jahren in Kombination mit Organinsuffizienz und schlechtem Allgemeinzustand liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei weniger als 10%. Bei gutem Zustand und geringen Komorbiditäten sollte jedoch eine Induktionstherapie einem

abwartenden Vorgehen oder einer dosisangepassten Chemotherapie vorgezogen werden (38).

## **1.2 Therapie-assoziierte myeloische Leukämien**

Die vierte Ausgabe der WHO-Klassifikation verwendet den Begriff „therapie-assoziierte myeloische Neoplasien“ (tMN) und subsummiert darunter die Entitäten tAML, tMDS sowie tMDS/tMPN, die als eine späte Komplikation einer zytotoxischen Chemo und/oder Strahlentherapie auftreten (43). Die Unterscheidung zwischen tMN's und de novo myeloischen Neoplasien beruht einzig auf der Patienten/innen Vorgeschichte einer Chemo und/oder Strahlentherapie und nicht auf spezifischen molekularen, zytogenetischen oder zellulären Markern (44). tMN's sind je nach Literatur für ungefähr 10% bis 20% bzw. 10% bis 30% aller akuten Leukämien verantwortlich (45,46). Studien zeigen, dass die Inzidenz der tMN's zunimmt. Grund dafür ist die breite Verwendung zytotoxischer Therapien sowie das verbesserte Überleben nach Therapie für ein primäres Malignom (47).

tAML tritt am häufigsten nach Hodgkin-Lymphomen (HL), Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), akut lymphatischen Leukämien (ALL), Multiplen Myelomen, Mamma-Karzinomen, Ovarial- und Testikulartumoren auf (48).

Fälle von tAML lassen sich in 2 Gruppen unterteilen; jene die zuvor mit Topoisomerase-Inhibitoren behandelt wurden und jene die mit alkylierenden Substanzen und/oder Strahlentherapie behandelt wurden (49). Die Latenzzeit zwischen Therapie mit alkylierenden Substanzen und Auftreten der Krankheit liegt bei 5 bis 7 Jahren. Viele Fälle präsentieren sich mit Monosomie 5 oder Deletion auf 5q (-5/5q-) und/oder Monosomie 7 oder Deletion auf 7q (-7/7q-). Leukämien nach Radiotherapie zeigen ein Muster ähnlich den alkylierenden Substanzen. Leukämien nach Therapie mit Topoisomerase-Inhibitoren haben eine kürzere Latenzzeit, sie liegt bei 1 bis 3 Jahren. Es finden sich Translokationen des MLL-Gens auf der Chromosomenbande 11q23 sowie des AML1-Gens auf 21q22 (50,51).

Ungefähr 20% der Patienten/innen mit tAML zeigen einen normalen Karyotyp. Ähnlich der de novo AML findet man in dieser Gruppe häufig Mutationen von FLT3, RAS und des AML1 Gens (45). Aufgrund der Tatsache dass die meisten Patienten/innen, die eine tAML entwickeln, mit beiden Substanzklassen therapiert wurden (Alkylierende Substanzen und/oder Strahlentherapie sowie Topoisomerase-Inhibitoren) wird die Subklassifikation nach Art der Therapie nicht länger empfohlen (52).

**Tabelle 4** zeigt die Alkylierenden Substanzen und Topoisomerase-Inhibitoren sowie weitere Chemotherapeutika die mit tAML assoziiert sind.

**Tabelle 4: Chemotherapeutika-Klassen assoziiert mit tAML; vgl. (44)**

<b>Substanzklasse</b>	<b>Wirkstoff</b>
<b>Monofunktionelle Alkylantien</b>	Ethylnitrosoharnstoff
	Procarbazin
	Dacarabazin
	Temozolomid
<b>Bifunktionelle Alkylantien</b>	Cyclophosphamid
	Ifosfamid
	Mitomycin C
	Melphalan
	Chlorambucil
	Cisplatin
	Carboplatin
<b>Topoisomerase-Inhibitoren</b>	Etoposid
	Doxorubicin
	Daunorubicin
	Epirubicin
	Mitoxantron
	Camptothecin
<b>Antimetabolite</b>	Azathioprin
	Fludarabin
	Cladribin
	5-Floururacil

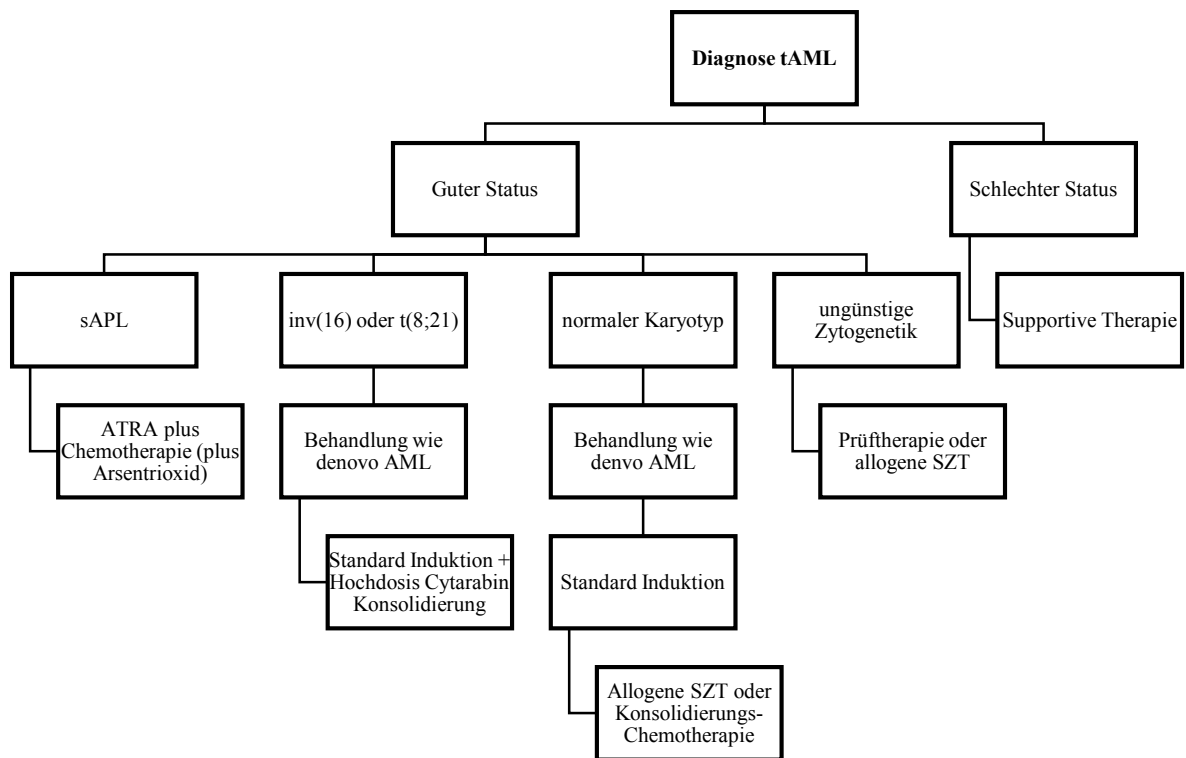
tAML Patienten/innen zeigen im Vergleich zu Patienten/innen mit de novo AML ein kürzeres Überleben. Gründe dafür sind unter anderem die Persistenz des primären Malignoms, im speziellen metastasierte Malignome oder Lymphome. Zum anderen schränken Organschädigungen und Erschöpfung der hämatopoetischen Stammzellen durch vorangegangene zytotoxische Therapie die Möglichkeit einer intensiven Induktionstherapie bzw. einer Stammzelltransplantation ein oder führen zu prolongierten Zytopenien nach Induktion. Schließlich spielen die mit hoher Frequenz auftretenden ungünstigen zytogenetischen Veränderungen mit resultierender Resistenz gegenüber Chemotherapien eine wichtige Rolle (51).

Große, unselektierte Kohortenstudien von Patienten/innen mit tAML zeigen ein medianes Überleben von 8-10 Monaten und eine 5 Jahres-Überlebensrate von weniger als 10% bei tAML (44). Eine Studie der „*German AML Cooperative Group*“ (AMLCG) an 1091 de novo AML Patienten/innen versus 91 tAML Patienten/innen zeigt sowohl ein signifikant höheres Auftreten adverser Zytogenetik (46,2% vs. 20,4%;  $p < 0,00001$ ) als auch ein signifikant schlechteres medianes Überleben in der tAML Gruppe (15 vs. 10 Monate;  $p = 0,0007$ ). Innerhalb der Gruppen mit günstiger Zytogenetik zeigte sich ein signifikant kürzeres medianes Überleben bei tAML Patienten/innen (18 Monate vs. nicht erreicht;  $p = 0,006$ ), während innerhalb der Gruppen mit intermediärer und ungünstiger Zytogenetik kein nennenswerter Unterschied beobachtet wurde (53). In einer aktualisierten Analyse mit 121 tAML und 1511 de novo AML Patienten/innen zeigte sich ein medianes Überleben bei tAML Patienten/innen von 26,7 Monate bei günstiger Zytogenetik und 5,6 Monate bei ungünstiger Zytogenetik. Diese Daten zeigen, dass sowohl das Auftreten einer tAML als auch deren Karyotyp prognostische Relevanz besitzen. Multivariate Analysen zeigen das beide Parameter unabhängigen prognostischen Einfluss haben ( $p = 0,001$  für tAML;  $p < 0,0001$  für Karyotyp) (54).

Etablierte therapeutische Ansätze bei tAML beinhalten supportive Therapie, Chemotherapie und allogene SZT (44). tAML entwickelt sich im Milieu einer vorangegangenen Chemotherapie, therapieresistente maligne Zellen sind daher häufig sowie auch die Expression eines Multidrug-resistenten Phänotyps. Nach Behandlung mit Standard-AML-Therapieschemata zeigen tAML Patienten/innen Remissionsraten zwischen 28% und 50%, während bei de novo AML eine CR in 55% in 80% erreicht wird (55). Eine Therapieoption mit guter Heilungschance bei tAML ist die allogene SZT, das Überleben liegt bei 20% bis 30%. Dennoch ist die transplantationsassoziierte Mortalität bei tAML häufiger als bei primärer AML (56).

Ein Behandlungsalgorithmus basierend auf dem allgemeinen Status der Patienten/innen (Alter, Ko-Morbiditäten, Status des primären Malignoms, Komplikationen nach Chemotherapie für das PM) sowie Karyotyp wurde von Larson vorgeschlagen (**Abbildung 2**). Demnach sollte die tAML mit günstiger Zytogenetik (z.B.  $t(15; 17)$ ,  $inv(16)$ ,  $t(8; 21)$ ) ähnlich der de novo AML mit äquivalenter Zytogenetik behandelt werden. Bei adverser Zytogenetik sollten Prüftherapien, bei schlechtem Status ausschließlich supportive Therapien zum Einsatz kommen (57).

Abbildung 2: Entscheidungsbaum zum Management einer tAML; vgl. (51)



### 1.2.1 AML nach PM mit ausschließlich chirurgischer Therapie

Die Begriffe „sekundäre AML“ und „tAML“ werden häufig synonym verwendet um akute myeloische Leukämien zu beschreiben, bei denen die zytotoxische Therapie für eine maligne Vorerkrankung in der Ätiologie der AML als gesichert gilt. Es werden aber auch Fälle von AML als sekundäre Neoplasie beobachtet, die nicht auf eine Chemo- und/oder Strahlentherapie zurückzuführen sind, sondern nach ausschließlich chirurgischer Therapie für ein primäres Malignom auftreten (57). In einer Studie, basierend auf der „*Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER)“-Datenbank, wurde das Auftreten einer AML nach nicht-metastasiertem Mammakarzinom bei Frauen älter als 65 Jahren analysiert. Ungefähr 10000 Frauen erhielten adjuvante Chemotherapie nach chirurgischer Resektion des Tumors, knapp 55000 nicht. Das absolute AML-Risiko nach 10 Jahren betrug 1,8% für die adjuvante Chemotherapie-Gruppe und 1,2% für die nicht-adjuvante Chemotherapie-Gruppe (58). Diese Daten zeigen dass ein bestimmter Anteil an AML-Fällen nach PM als zweite primäre Neoplasie auftritt und nicht einer Chemo- und/oder Strahlentherapie zugerechnet werden kann (44).

Eine GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto*) Studie analysierte 3934 Patienten/innen mit der Diagnose einer akuten Leukämie, wovon sich bei 200 Patienten/innen ein PM in der Vorgeschichte zeigte. Bei 179 lag eine sekundäre AML vor. 127 von 179 Patienten/innen wurden hinsichtlich der Therapie für das PM unterteilt in eine Gruppe mit ausschließlich chirurgischer Resektion (41 Patienten/innen) sowie in eine Gruppe mit Chemo- und/oder Strahlentherapie (86 Patienten/innen). Die vergleichende Analyse beider Gruppen ergab ein höheres Alter bei Diagnose der AML in der Gruppe der ausschließlich chirurgisch therapierten Patienten/innen (66 Jahre vs. 53 Jahre;  $p=0,0001$ ). Kein Unterschied zeigte sich in den Remissionsraten und dem Überleben der Patienten/innen sowie in der Latenzzeit zwischen PM und Diagnose der AML. Veränderungen an den Chromosomen 5 und 7 traten mit höherer Frequenz in der Chemo/Strahlentherapie-Gruppe auf und unterstreichen wiederum die Rolle von Chemotherapeutika in der Leukämogenese (59).

Die Chemotherapie in der Behandlung von malignen Erkrankungen ist ein entscheidender Faktor für das Auftreten einer AML. Doch angesichts des hohen Anteils an ausschließlich chirurgisch therapierten Patienten/innen kann die Möglichkeit, dass Krebspatienten eine erhöhte Prädisposition für Leukämien aufweisen, nicht ausgeschlossen werden (48).

### 1.3 Ziel der Studie

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Patienten/innen mit akuter myeloischer Leukämie nach primären Malignomen (sekundäre AML; sAML) und deren Subgruppen (therapieassoziierte AML; tAML, bzw. nicht-therapieassoziierte AML; ntAML) hinsichtlich ihrer klinischen Parameter zu untersuchen. Diese Parameter sollen mit jenen von Patienten/innen verglichen werden, die an einer primären akuten myeloischen Leukämie (denovo-AML) erkrankt sind. Dabei sollen folgende Fragestellungen analysiert werden:

- (1) Gibt es Unterschiede im Erkrankungsalter bei Auftreten der AML?
- (2) Können Unterschiede in den Laborparametern zwischen den Gruppen bei Auftreten der AML gefunden werden?
- (3) Zeigen sich hinsichtlich des Überlebens signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen?
- (4) Können gemeinsame Risikofaktoren für das Gesamtüberleben ermittelt werden?

In einem weiteren Schritt sollen die beiden Subgruppen der sekundären AML (tAML, ntAML) analysiert werden um folgende Fragen zu beantworten:

- (5) Tritt eine AML nach Chemo- und/oder Strahlentherapie für ein primäres Malignom früher auf als nach ausschließlich chirurgischer Therapie?
- (6) Begünstigt eine Chemo- und/oder Strahlentherapie für ein primäres Malignom das vermehrte Auftreten adverser Zytogenetik der späteren AML im Vergleich zu einer ausschließlich chirurgischen Therapie?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten-Selektion

Diese retrospektive Studie wurde an der Abteilung für Hämatologie des LKH-Univ. Klinikum Graz durchgeführt. Im Zeitraum von 1990 bis einschließlich Ende Februar 2013 wurden 6016 Befunde der Hämatologie Graz, unter Zuhilfenahme von openMEDOCS<sup>©</sup> (*Medical Documentation and Communication System*) und der Datenbank des Instituts für Pathologie Graz, durch das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation nach der Textdiagnose bzw. dem ICD 9 Code (*International Statistical Classification of Diseases*) für „akute myeloische Leukämien“ durchforstet. Die Suche ergab 328 Patienten/innen mit einer neudiagnostizierten AML im definierten Zeitraum.

Die Evaluierung der klinischen Daten dieser Patienten/innen mit Hilfe von openMEDOCS<sup>©</sup> und des K.I.S. (*Krankenhausinformationssystem*) ergab 262 Patienten/innen mit primärer (de novo) AML und 66 Patienten/innen mit AML nach vorangegangener Neoplasie (sekundäre AML). Die Patienten/innen mit sekundärer AML wurden hinsichtlich ihrer Therapie für die primäre Neoplasie durchforstet. Daraus resultierten 36 Patienten/innen mit einer AML nach Chemo- und/oder Strahlentherapie für ein primäres Malignom (tAML) und 30 Patienten/innen mit AML nach ausschließlich chirurgischer Therapie für die Erstneoplasie (ntAML).

Die 36 Patienten/innen der tAML-Gruppe wurde durch 41 Patienten/innen einer anderen, bereits gut charakterisierten tAML-Kohorte, ergänzt; somit ergaben sich 77 tAML-Patienten/innen in der gesamten Kohorte.

85 Patienten/innen der denovo-AML-Kohorte sowie 4 Patienten/innen der ntAML-Kohorte wurden aufgrund fehlender klinischer Parameter aus der Studie ausgeschlossen.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer 26-435 ex 13/14).

**Abbildung 3** zeigt die Übersicht über den Selektionsprozess.

## 2.2 Erhobene Daten

Für die statistische Analyse wurden mit Hilfe von openMEDOCS<sup>®</sup> sowie dem K.I.S. Patientendaten erhoben. Unabhängig von der Ätiologie der AML (primär oder sekundär) wurden folgende Parameter festgehalten:

- **Geschlecht**
- **Alter der Patienten/innen bei Diagnose der AML**
- **Laborparameter bei Diagnose der AML:** Es wurde die Zahl der Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobinwert und Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) zum Zeitpunkt der Diagnose ermittelt. War dies nicht möglich so wurde der Blutbefund 2 Tage vor- bis spätestens 2 Tage nach Diagnose verwendet. In jedem Fall jedoch vor der Einleitung einer AML-Therapie.
- **FAB-Klassifikation der AML**
- **Zytogenetik der AML:** Die Zytogenetik der leukämischen Blasten wurde (sofern vorhanden) festgehalten und anschließend nach der in Tabelle 3 ersichtlichen Risikostratifizierung ihrer entsprechenden Gruppe (günstig, intermediär, ungünstig) zugeordnet.
- **Therapie der AML:** Hinsichtlich der erhaltenen Therapie wurden 2 Gruppen gebildet; Standard und Palliativ. Patienten/innen bei denen ein kurativer Ansatz, das heißt Induktionstherapie und anschließende Konsolidierung, verfolgt wurde, wurden der „Standard“-Gruppe zugeordnet. Bei ausschließlich supportivem oder palliativem Therapieansatz wurden die Patienten/innen der „Palliativ“-Gruppe zugeordnet.
- **Allogene Stammzelltransplantation:** Wurde eine allogene SZT durchgeführt, so wurden Datum und Alter der Patienten/innen bei Transplantation festgehalten.
- **Auftreten eines Rezidivs der AML:** Trat ein Rezidiv der AML nach initial erreichter kompletter Remission auf, so wurde dies mit Datum vermerkt.
- **Zeitintervall zwischen Auftreten der AML und Tod des Patienten bzw. dem letzten nachweisbarem Kontakt:** Als Ende der Beobachtung wurde Ende Februar 2013 festgelegt. Verstarben die Patienten/innen innerhalb des Beobachtungszeitraums, so wurde das Datum des Todes sowie der Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Eintritt des Todes festgehalten. Bei Patienten/innen, die im Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Ende der Beobachtung nicht verstorben waren, wurde das Datum des letzten nachweisbaren

Ambulanztermins oder stationären Aufenthalts entweder am LKH.Univ. Klinikums Graz oder eines anderen KAGES-Krankenhauses herangezogen. Anschließend wurde wieder das Intervall zwischen Zeitpunkt der Erkrankung und letztem Kontakt zum/zur Patienten/in ermittelt; in diesen Fällen wurden die Patienten/innen als „nicht verstorben“ deklariert.

Bei Patienten/innen mit Fällen von sekundärer AML (tAML, ntAML) wurden zusätzlich folgende Parameter evaluiert:

- **Alter des/der Patienten/in bei Diagnose des primären Malignoms**
- **Art des primären Malignoms**
- **Therapie des primären Malignoms:** Trat die AML als Folge einer Chemo- und/oder Strahlentherapie für ein primäres Malignom auf, so wurden diese Fälle der Gruppe „tAML“ zugeordnet. Bei ausschließlich chirurgischer Therapie für ein primäres Malignom wurden die Patienten/innen der Kategorie „nicht-therapie-assoziierte AML“ (ntAML) zugeteilt.
- **Zeitraum zwischen Diagnose des primären Malignoms und Auftreten der AML**

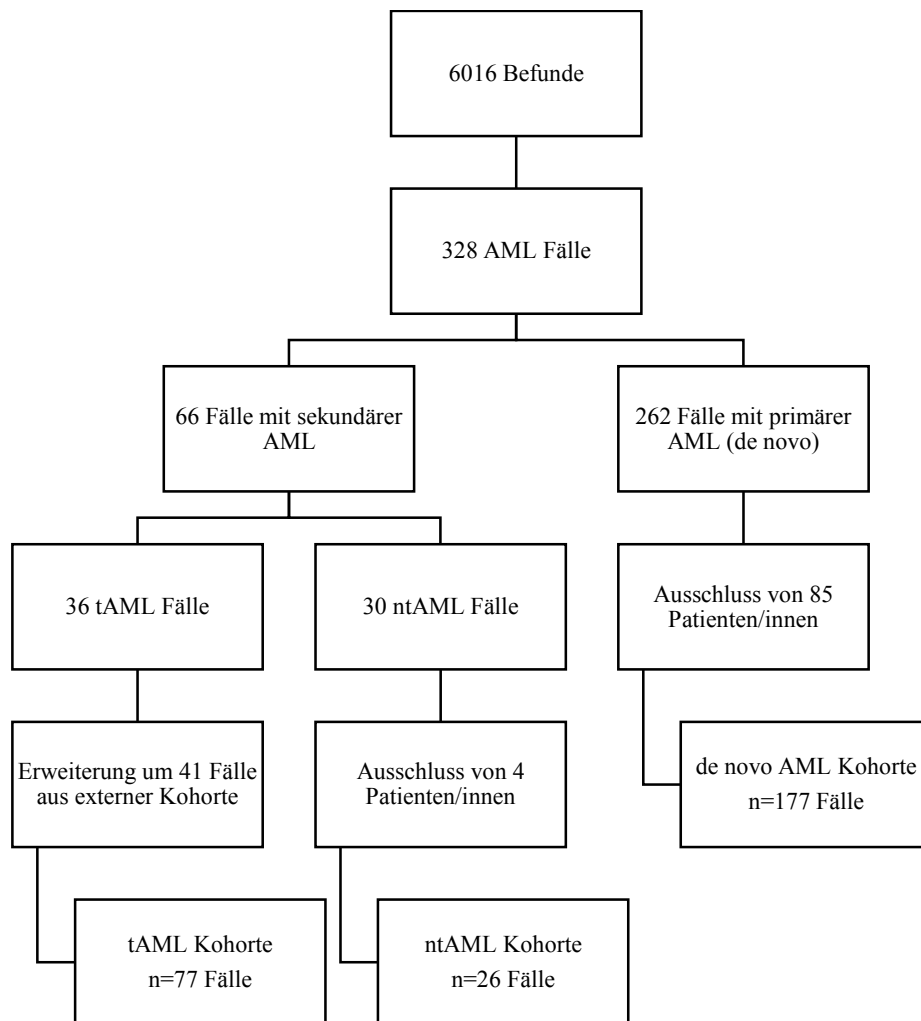
### 2.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Patientendaten wurden in Form einer Tabelle im Programm Microsoft Excel<sup>®</sup> 2010 gespeichert. Die deskriptive und schließende Statistik sowie univariate bzw. multivariate Analysen wurden, nach anonymisierter Übertragung, mit IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics 20 durchgeführt.

Für sämtliche durchgeführte Analysen wurde ein statistisches Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  (5%) festgelegt. Stetige Variablen wurden vor Untersuchung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Bei normalverteilten Daten kam in weiterer Folge der t-Test für ungepaarte Stichproben, bei nicht-normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Für den Vergleich nomineller Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Kaplan-Meier-Ereigniszeitkurven wurden für die Darstellung des Überlebens verwendet, die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte mit dem log-Rank-Test.

Unabhängig von den Ergebnissen der univariaten Analyse wurden die entsprechenden Risikofaktoren einer multivariaten Analyse unterzogen (Cox-Regressions-Modell) und auf ihren Einfluss auf das Überleben überprüft.

**Abbildung 3: Übersicht über den Patientenselektionsprozess**



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Übersicht über das Patientenkollektiv

Tabelle 5 zeigt einen Überblick über das analysierte Patientenkollektiv.

Tabelle 5: Übersicht über das Patientenkollektiv

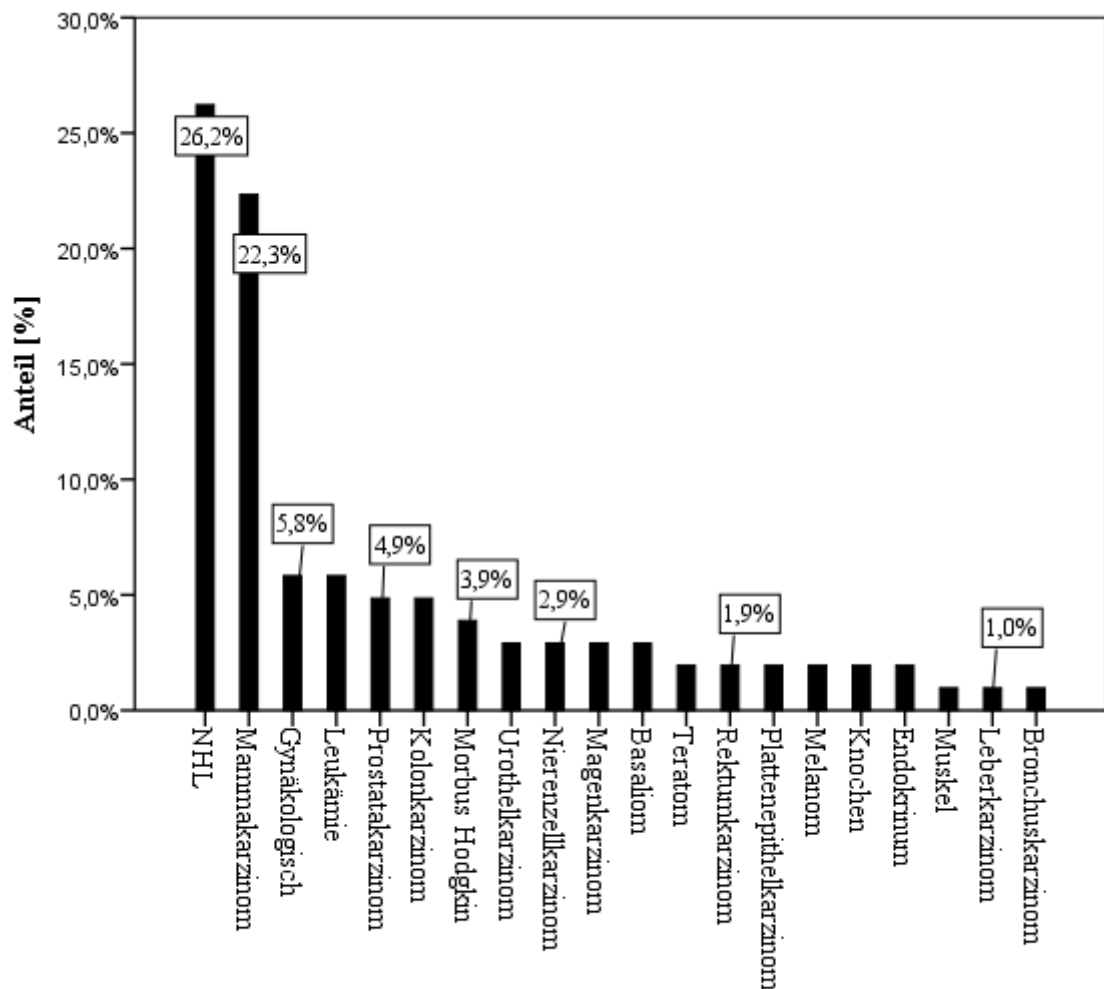
		Anzahl [n]
<b>Geschlecht</b>	männlich	151
	weiblich	129
	gesamt	280
<b>Ätiologie der AML</b>	denovo	177
	sekundär	103
	tAML	77
	ntAML	26
<b>Zytogenetik</b>	Fehlend	120
	günstig	8
	intermediär	84
	ungünstig	68
<b>Therapie der AML</b>	Standard (Induktion plus Konsolidierung)	168
	Palliativ	112
<b>Allogene Transplantation</b>	durchgeführt	55
	keine durchgeführt	225
<b>Rezidiv der AML</b>	Patienten/innen in kompletter Remission (CR)	168
	Rezidiv	67
<b>Verstorbene Patienten/innen</b>	verstorben	215
	nicht verstorben	65

### 3.2 Deskriptiver Teil

Das analysierte Patientenkollektiv (siehe **Tabelle 5**) umfasste 280 Patienten/innen (53,9% männlich, 46,1% weiblich) mit diagnostizierter AML, davon 177 (63,2%) denovo-AML-Fälle und 103 (36,8%) sAML-Fälle. Die sAML-Kohorte umfasste 77 (74,8%) tAML-Patienten/innen und 26 (25,2%) ntAML-Patienten/innen.

Als primäre Malignome in der sAML-Kohorte (siehe **Abbildung 4**) traten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) mit 26,2% am häufigsten auf, gefolgt vom Mammakarzinomen (22,3%) und Gynäkologischen Neoplasien (5,8%). Bei Frauen fand sich das Mammakarzinom mit 38,3% als häufigste primäre Neoplasie, bei Männern wiederum das NHL mit 30,2%.

**Abbildung 4: Häufigkeiten der primären Malignome in der sAML-Kohorte**



### 3.2.1 Patientenalter

In der gesamten Studienpopulation lag das mediane Patienten/innenalter bei Diagnose der AML bei 65 Jahren (Range 1-88), der Altersdurchschnitt betrug 62,1 Jahre (SD  $\pm$ 16,3).

Das mediane Alter bei Diagnose der primären Neoplasie im sAML-Kollektiv lag bei 60 Jahren (Range 0-83), das mittlere Alter bei 56,8 Jahren (SD $\pm$ 17,6).

**Tabelle 6** zeigt Median und Mittelwert des Erkrankungsalters bei AML in den 3 Subgruppen.

**Tabelle 6: Überblick über das Erkrankungsalter bei AML getrennt nach Subgruppen**

	Median [Jahre]	Range	Mittelwert [Jahre]	SD
denovo AML	65	1-88	61,5	$\pm$ 15,28
tAML	65	2-85	60,5	$\pm$ 18,43
ntAML	71,5	28-88	70,7	$\pm$ 13,86

### 3.2.2 Zytogenetik

84 (30%) Patienten/innen zeigten bei Diagnose der AML ein intermediäres, 68 (24,3%) Patienten/innen ein adverses und nur 8 (2,9%) Patienten/innen ein günstiges Risikoprofil der Zytogenetik. In 120 (42,9%) Fällen konnte keine Zytogenetik der Patienten/innen erhoben werden. Die Aufteilung innerhalb der Subgruppen ist in **Tabelle 7** zusammengefasst.

**Tabelle 7: Risikoprofil der Zytogenetik innerhalb der Subgruppen**

	Häufigkeit	Prozent [%]	denovo AML	tAML	ntAML
<b>günstig</b>	8	2,9	5 (2,8%)	2 (2,6%)	1 (3,8%)
<b>intermediär</b>	84	30	59 (33,3%)	19 (24,7%)	6 (23,1%)
<b>ungünstig</b>	68	24,3	38 (21,5%)	25 (32,5%)	5 (19,2%)
<b>Fehlend</b>	120	42,9	75 (42,4%)	31 (40,3%)	14 (53,8%)
<b>Gesamt</b>	280	100	177	77	26

### 3.2.3 Befundparameter bei Diagnose der AML

Nachfolgende Übersicht (**Tabelle 8**) zeigt die Befundparameter bei AML-Diagnose.

**Tabelle 8: Mediane und Mittelwerte der Befundparameter des Gesamtkollektiv sowie der Subgruppen**

	denovo AML	tAML	ntAML	Gesamt
<b>Leukozyten [Giga/l]</b>				
n=280				
Mittelwert (SD)	18,3 (SD± 44,1)	11,8 (SD± 27,6)	9,2 (SD± 23,1)	15,7 (SD±38,7)
Median (Range)	3,6 (0,3-324)	3,9 (0,71-215)	3,3 (0,83-119,31)	3,64 (0,3-324)
<b>Thrombozyten [G/l]</b>				
n=280				
Mittelwert (SD)	88,8 (SD± 83,4)	88,4 (SD± 96,7)	126,1 (SD± 105,9)	92,2 (SD± 89,8)
Median (Range)	67 (1-452)	65 (6-633)	79 (23-360)	67 (1-633)
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>				
n=280				
Mittelwert (SD)	9,31 (SD± 1,7)	9,71 (SD± 2,0)	9,88 (SD± 1,5)	9,48 (SD± 1,8)
Median (Range)	9 (5-15,1)	9,6 (3,5-14,5)	9,75 (6,7-14,4)	9,3 (3,5-15,1)
<b>LDH [U/l]</b>				
n=119, fehlend=161				
Mittelwert (SD)	699,7 (SD± 985,8)	344 (SD± 263,3)	254,7 (SD± 127,1)	456,8 (SD± 638,5)
Median (Range)	380 (112-5600)	254 (86-1609)	219 (148-651)	256 (86-5600)

### 3.2.4 Therapie und Rezidiv

Vom 280 Personen umfassenden Patientenkollektiv wurde bei 168 (60%) ein kurativer (Standardtherapie), bei 112 (40%) ein palliativer Therapieansatz der AML verfolgt. 55 (19,6%) Patienten/innen erhielten eine allogene Stammzelltransplantation, 225 (80,4%) Patienten/innen nicht. Bei 67 (39,9%) Patienten/innen, die eine komplette Remission nach kurativer Therapie erreicht hatten (n=168), trat nach einer medianen Zeitspanne von 9,5 Monaten (Range 1-129) und durchschnittlich 15,3 Monaten (SD± 20,9) ein Rezidiv der AML auf. Die verbleibenden 101 (60,1%) Patienten/innen blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei.

Die prozentuelle Verteilung von Therapie bei AML, allogener Stammzelltransplantation und Rezidiv innerhalb der Subgruppen sind in **Tabelle 9** dargestellt.

**Tabelle 9: Therapie, allogene Stammzelltransplantation und Rezidiv innerhalb der Subgruppen**

	denovo AML	tAML	ntAML
<b>Therapie bei AML</b>			
<b>Standard (Induktion und Konsolidierung)</b>	119 (67,2%)	40 (51,9%)	9 (34,6%)
<b>Palliativ</b>	58 (32,8%)	37 (48,1%)	17 (65,4%)
<b>Allogene Transplantation nach Induktion und Konsolidierung</b>			
<b>transplantiert</b>	34 (19,2%)	20 (26%)	1 (3,8%)
<b>nicht transplantiert</b>	143 (80,8%)	57 (74%)	25 (96,2%)
<b>Rezidiv der AML nach erreichter CR</b>			
<b>Rezidiv</b>	55 (46,2%)	7 (17,5%)	5 (55,6%)
<b>kein Rezidiv</b>	64 (53,8%)	33 (82,5%)	4 (44,4%)

Die primären Malignome der sAML-Kohorte (n=103) wurden in 39 Fällen (37,9%) mittels Chemotherapie und in 38 (36,9%) mittels Strahlentherapie behandelt. Diese Patienten/innen wurden definitionsgemäß der tAML-Kohorte (n=77) zugeordnet. Bei 26 (25,2%) Patienten/innen wurde die primäre Neoplasie ausschließlich chirurgisch therapiert, diese Fälle entsprechen der ntAML-Kohorte (n=26).

Median trat 52 Monate (Range 0-412) nach Diagnose der primären Neoplasie im sAML-Kollektiv eine AML als sekundäre Erkrankung auf, im Durchschnitt nach 74 Monaten (SD± 69,2).

### 3.3 Vergleich zwischen den Gruppen

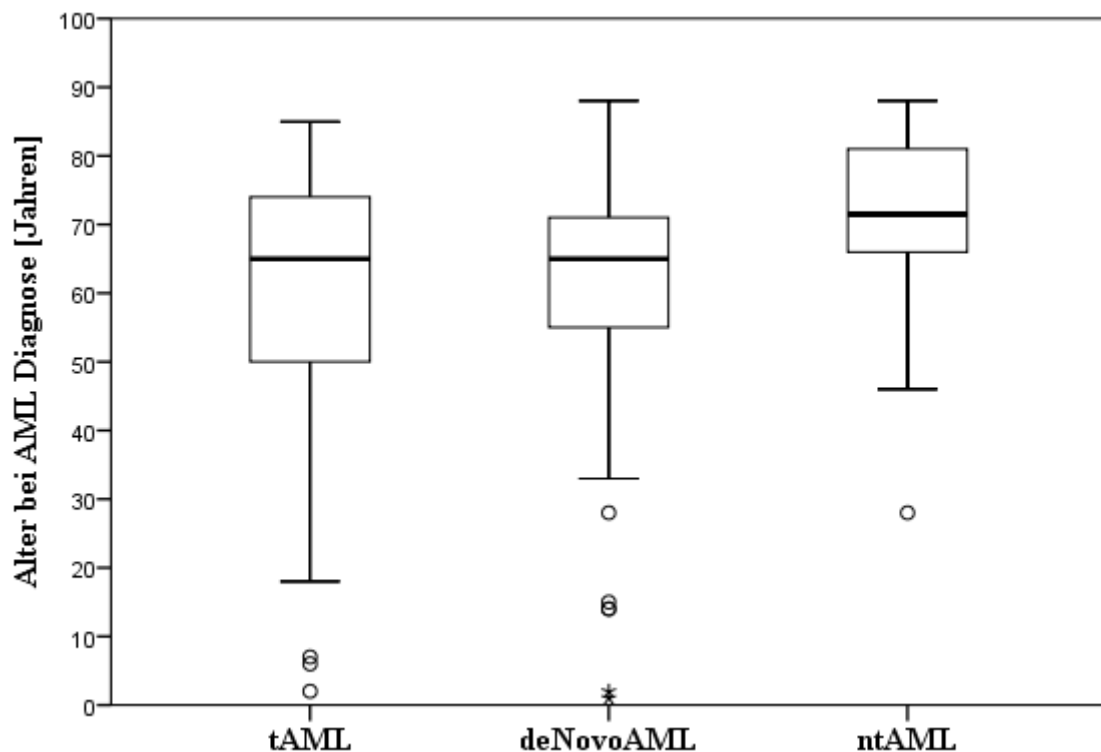
Nachfolgend sind die Ergebnisse des Gruppenvergleichs (denovo-AML vs. tAML vs. ntAML) hinsichtlich der erhobenen klinischen Parameter dargestellt.

#### 3.3.1 Patientenalter bei AML-Diagnose

Das mediane Alter der Patienten/innen bei Diagnose der AML in der gesamten sAML-Kohorte war höher als in der denovo-AML-Kohorte (67 Jahre, Range 2-88 vs. 65 Jahre, Range 1-88). Der Unterschied wies allerdings keine statistische Signifikanz auf ( $p=0,12$ ).

Beim Vergleich der Subgruppen der sAML-Kohorte (tAML, ntAML) mit dem denovo-AML-Kollektiv (**Abbildung 5**) zeigte sich, dass die Patienten/innen der ntAML-Subgruppe bei Diagnose der AML median signifikant älter waren (65 Jahre, Range 2-85 für tAML; 65 Jahre, Range 1-88 für denovo-AML; 71,5 Jahre, Range 28-88 für ntAML;  $p=0,0052$ ).

Abbildung 5: Medianes Alter bei AML-Diagnose im Subgruppenvergleich



### 3.3.2 Befundparameter bei AML-Diagnose

Die medianen Werte von Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und LDH bei AML-Diagnose der 3 Subgruppen wurden miteinander verglichen.

Der LDH-Wert im denovo-AML-Kollektiv (**Abbildung 6**) war mit einem p-Wert von **0,0029** signifikant höher als in den beiden Subgruppen des sAML-Kollektivs (380 [U/l], Range 112-5600 für denovo-AML; 254 [U/l], Range 86-1609 für tAML; 219 [U/l], Range 148-651 für ntAML).

Des Weiteren zeigte sich ein signifikant erniedrigter Hämoglobinwert in der denovo-AML-Kohorte (**Abbildung 7**) bei Diagnose der AML (9,5 [g/dl], Range 3,5-14,5 für tAML; 9,75 [g/dl], Range 6,7-14,4 für ntAML; 9 [g/dl], Range 5-15,1 für denovo-AML;  $p=0,046$ ).

Die Werte von Leukozyten und Thrombozyten zeigten im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,75$  für Leukozyten;  $p=0,16$  für Thrombozyten).

**Abbildung 6: LDH-Werte bei AML-Diagnose im Subgruppenvergleich**

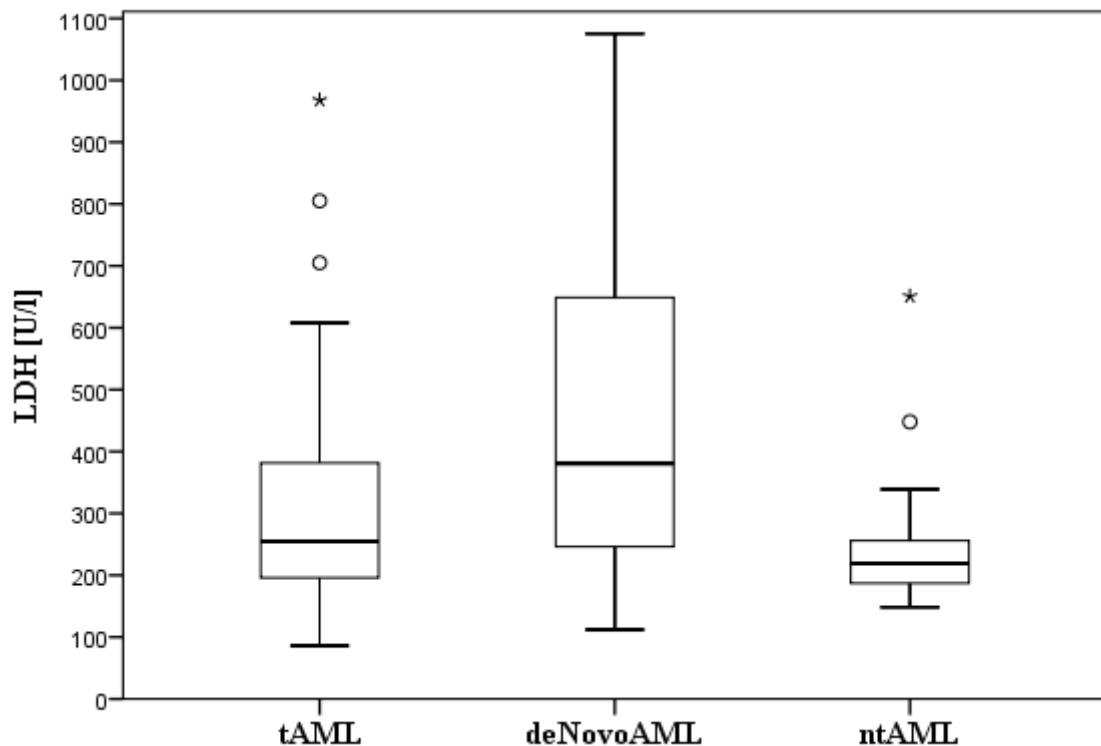
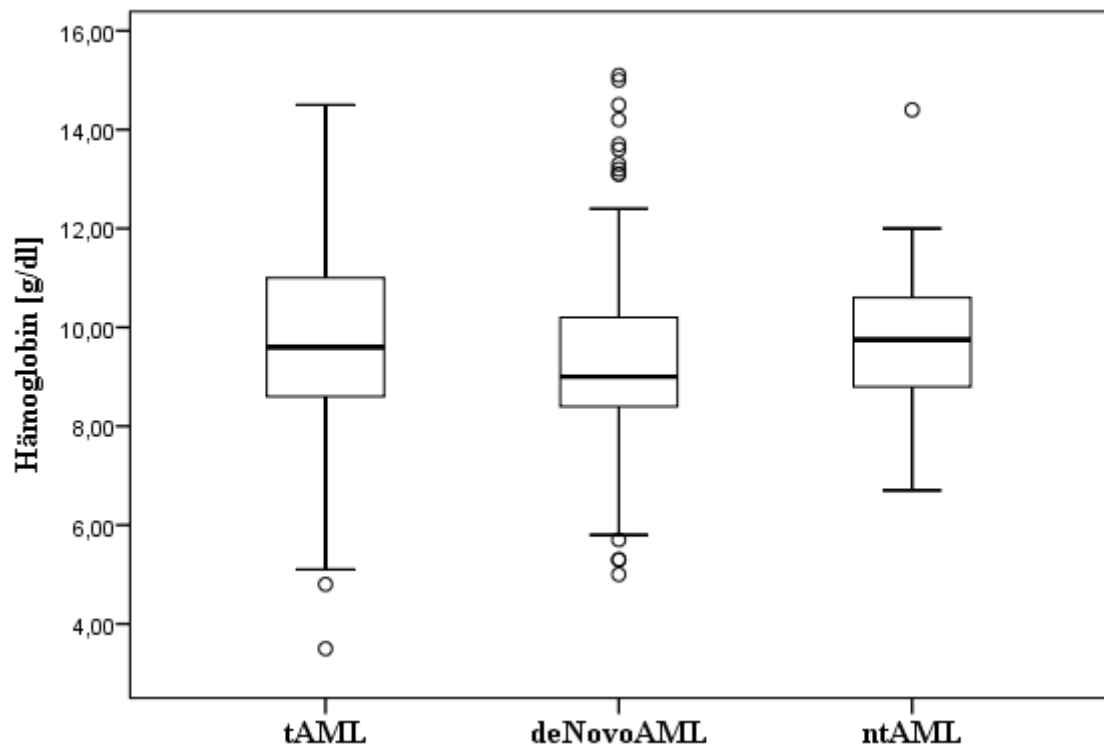


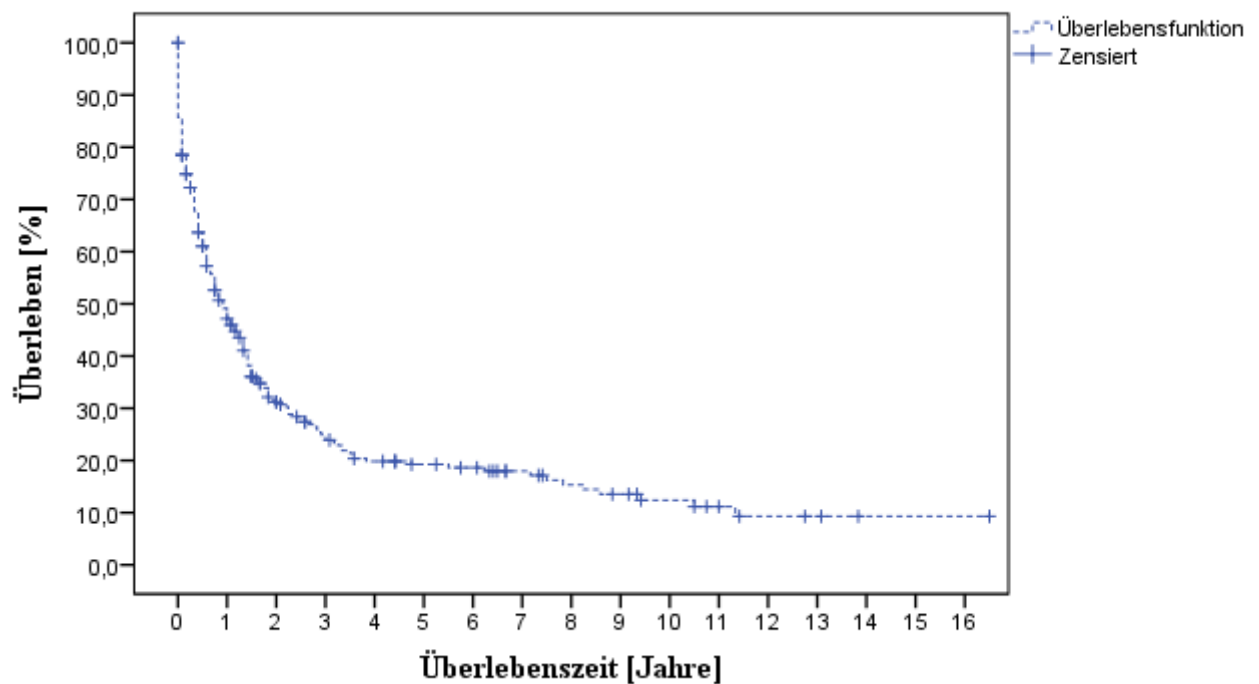
Abbildung 7: Hämoglobinwerte bei AML-Diagnose im Subgruppenvergleich



### 3.3.3 Überlebensanalyse

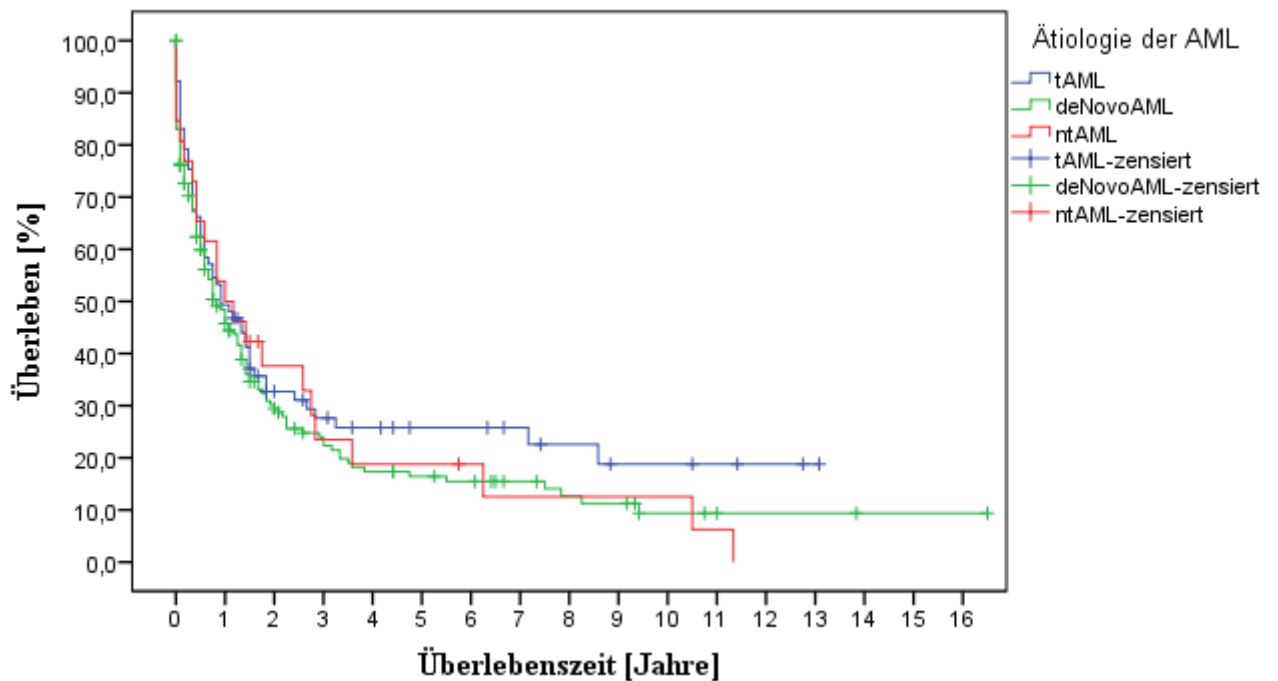
Der Median der Überlebenszeit (**Abbildung 8**) der gesamten analysierten Kohorte (n=280) lag bei 0,92 Jahren (95% CI, 0,64-1,19 Jahre). Die 5 Jahres-Überlebensrate betrug 19,3%.

**Abbildung 8:** Überleben der gesamten Kohorte



Die Analyse der medianen Überlebenszeiten innerhalb der Subgruppen des Gesamtkollektivs (**Abbildung 9**) zeigte im durchgeführten log-Rank-Test keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,43$ ). Das mediane Überleben lag für die denovo-AML-Kohorte bei 0,83 Jahren (95% CI, 0,5-1,48 Jahre), für tAML bei 0,91 Jahren (95% CI, 0,35-1,48 Jahre) und für ntAML bei 1 Jahr (95% CI, 0,16-1,83 Jahre). Die 5 Jahres-Überlebensraten betragen 16,4% für denovo-AML, 18,8% für ntAML und 25,8% für tAML.

Abbildung 9: Überleben innerhalb der Subgruppen



### 3.4 Vergleich innerhalb der Gruppen (tAML vs. ntAML)

#### 3.4.1 Zeitintervall zwischen Erstneoplasie und Auftreten einer AML

Die tAML- und ntAML-Kohorte wurde bezüglich des Zeitintervalls zwischen primärem Malignom und Diagnose der AML, in Abhängigkeit der Therapie für das primäre Malignom, verglichen. Bei ausschließlich chirurgischer Therapie für die Erstneoplasie trat eine AML median nach 67,5 Monaten (3-276) auf, bei Chemotherapie nach 47 Monaten (0-175). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von **0,043** statistisch signifikant (siehe **Abbildung 10**)

Nach Strahlentherapie trat eine AML median nach 57,5 Monate (0-412) auf, ein Vergleich mit der ausschließlich chirurgisch therapierten Gruppe zeigte keine statistische Signifikanz ( $p=0,52$ ).

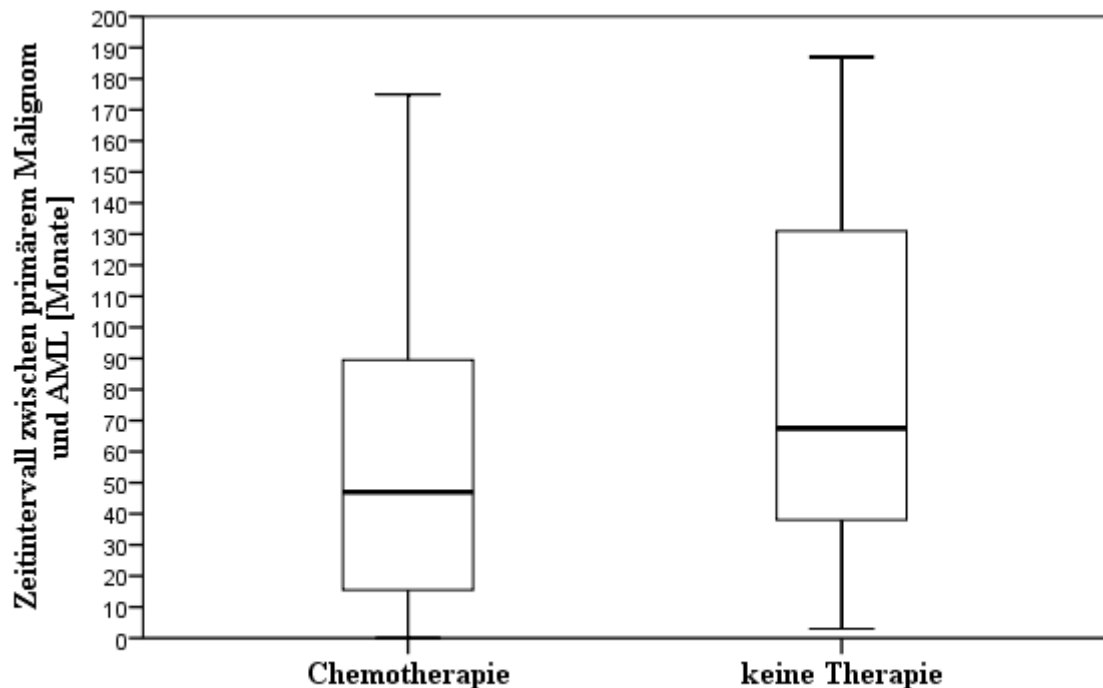
### 3.4.2 Zytogenetik und Rezidiv

25 von 46 Patienten/innen der tAML-Gruppe sowie 5 von 12 (beide Kohorten korrigiert auf das Vorhandensein einer Zytogenetik) Patienten/innen der ntAML-Gruppe zeigten bei Diagnose der AML eine adverse Zytogenetik, dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,43 nicht signifikant.

Weiters konnte in Abhängigkeit der Therapie für das primäre Malignom (tAML vs. ntAML) kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit der nachfolgenden AML festgestellt werden ( $p=0,16$ ).

Die Zeit zwischen Diagnose der AML und Auftreten eines Rezidivs ergab im Gruppenvergleich ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,87$ ). Die tAML-Kohorte rezidierte nach median 9 Monaten (4-27), die ntAML-Kohorte 8 Monate (3-53) nach AML-Diagnose.

**Abbildung 10: Zeit zwischen primärem Malignom und Auftreten einer AML in Abhängigkeit der Therapie für das primäre Malignom**



### 3.5 Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

Die stetigen Risikofaktoren Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, LDH und das Alter der Patienten/innen zum Zeitpunkt der AML-Diagnose sowie die nominellen Faktoren Geschlecht, Therapie der AML, Allogene Stammzelltransplantation und Zytogenetik der AML wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben univariat und multivariat analysiert.

#### 3.5.1 Univariate Analyse

Die Ergebnisse der univariaten Analyse zeigten sowohl für alle stetigen (siehe **Tabelle 10**) als auch für alle nominellen Faktoren (siehe **Tabelle 11**) einen p-Wert  $<0,05$  und somit einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der gesamten Kohorte.

Eine Zunahme der Leukozytenzahlen zum Zeitpunkt der AML-Diagnose um den Faktor 10 erhöhte das Risiko, im Beobachtungszeitraum früher zu versterben, um 31% ( $p=0,029$ ;  $HR=1,31$ ). Für steigende LDH-Werte ergab sich ein um mehr als das doppelte erhöhtes Risiko ( $p=0,00061$ ;  $HR=2,88$ ). Zunehmendes Alter bei Diagnose stellte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben dar ( $p=0,0000028$ ).

Eine Zunahme der Thrombozyten sowie des Hämoglobinwertes bei Diagnose verringerten das Risiko um 39% ( $p=0,0035$ ) bzw. um 9% ( $p=0,0073$ ).

Weibliches Geschlecht zeigte gegenüber männlichem Geschlecht ein um 25% verringertes Risiko ( $p=0,044$ ,  $HR=0,75$ ). Der Median der Überlebenszeit betrug für Frauen 1,25 Jahre (95% CI, 0,8-1,69), für Männer 0,75 Jahre (95% CI, 0,48-1,02).

Ein palliativer Therapieansatz erhöhte das Risiko um 1,81 ( $p=0,000014$ ), während eine durchgeführte allogene Stammzelltransplantation das Risiko, früher zu versterben, mehr als halbierte ( $p=0,000054$ ;  $HR=0,46$ ). Für eine intermediäre Zytogenetik betrug die Hazard Ratio 4,61 ( $p=0,036$ ), für eine adverse Zytogenetik 8,04 ( $p=0,0041$ ), im Vergleich zu günstiger Zytogenetik.

**Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Analyse (stetige Risikofaktoren)**

	Koeffizient	Hazard Ratio (95% CI)	Logarithmus	p univariat
<b>Leukozyten</b>	0,27	1,31 (1,02-1,67)	log10	0,029
<b>Thrombozyten</b>	-0,48	0,61 (0,44-0,85)	log10	0,0035
<b>Hämoglobin</b>	-0,09	0,91 (0,84-0,97)		0,0073
<b>LDH</b>	1,05	2,83 (1,57-5,28)	log10	0,00061
<b>Alter bei Diagnose</b>	0,02	1,022 (1,01-1,03)		0,0000028

**Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten Analyse (nominelle Risikofaktoren)**

	<b>Koeffizient</b>	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>p univariat</b>
<b>Geschlecht: weiblich</b>	-0,27	0,75 (0,57-0,99)	0,044
<b>Therapie der AML: palliativ</b>	0,59	1,81 (1,38-2,38)	0,000014
<b>Allogene Transplantation</b>	-0,75	0,46 (0,32-0,67)	0,000054
<b>Zytogenetik</b>			0,000057
<b>Zytogenetik: intermediär vs. günstig</b>	1,52	4,61 (1,10-19,22)	0,036
<b>Zytogenetik: ungünstig vs. günstig</b>	2,08	8,04 (1,93-33,45)	0,0041

### 3.5.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse (Cox-proportional-hazard-Modell) erreichten nur die Faktoren Leukozyten- und Hämoglobinwert bei Diagnose, Alter bei Diagnose sowie Zytogenetik einen signifikanten p-Wert und konnten damit als unabhängige Risikofaktoren für das Überleben ermittelt werden (siehe **Tabelle 12**).

**Tabelle 12: Unabhängige Risikofaktoren mit Einfluss auf das Überleben.**

	<b>Koeffizient</b>	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>p multivariat</b>
<b>Leukozyten</b>	0,59	1,81 ( $\pm$ 1,05)	<b>0,032</b>
<b>Hämoglobin</b>	-0,31	0,72 ( $\pm$ 0,59)	<b>0,0018</b>
<b>Alter bei Diagnose</b>	0,03	1,03 ( $\pm$ 1,01)	<b>0,013</b>
<b>Zytogenetik</b>			<b>0,0046</b>

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenalter bei Diagnose der AML

In der vorliegenden Arbeit betrug das mediane Alter bei Diagnose der AML, ungeachtet von Subgruppe und Geschlecht, 65 Jahre. Dieses Erkrankungsalter entspricht weitgehend der Literatur. Dort variiert das Erkrankungsalter zwischen median 65 Jahren (14) und 72 Jahren (41).

Die Analyse des Erkrankungsalters, getrennt nach Subgruppen, zeigte ein medianes Alter bei AML-Diagnose von 65 Jahren für denovo-AML, 65 Jahre bei tAML und 71,5 Jahre für die ntAML-Gruppe. Zwischen der denovo-Gruppe und der tAML-Gruppe fand sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied im Erkrankungsalter bei Diagnose. In der Literatur finden sich hinsichtlich des Unterschieds im Erkrankungsalter zwischen tAML und denovo-AML unterschiedliche Angaben.

So konnte Schoch et al in einer Studie an 91 tAML-Patienten/innen vs. 1091 denovo-AML-Patienten/innen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Erkrankungsalter zwischen den Gruppen feststellen, hier lag das mediane Alter bei 57 Jahren für tAML(52) und 58 Jahren für denovo-AML (53). Kayser et al wiederum konnte zeigen, dass tAML-Patienten/innen bei Diagnose signifikant älter waren als das denovo-AML-Kollektiv (57,8 Jahre vs. 53.2 Jahre;  $p < 0,0001$ ) (60).

Ein deutlicher Unterschied im Erkrankungsalter konnte in dieser Studie für die ntAML-Gruppe gezeigt werden. Das mediane Erkrankungsalter war mit 71,5 Jahren signifikant höher als in den beiden anderen Subgruppen ( $p = 0,052$ ). Zu diesem Ergebnis kamen auch Autoren/innen anderen Studien (58,59). Pagano et al zeigte, dass Patienten/innen mit ausschließlich chirurgischer Therapie für ein primäres Malignom, bei Auftreten der AML älter waren als die Gruppe, die eine Radiochemotherapie für die Erstneoplasie erhielten (66 Jahre vs. 53 Jahre;  $p = 0,0001$ ) (59).

### 4.2 Laborparameter

In dieser Studie wurden die Werte von Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und LDH in den Subgruppen bei Diagnose der AML erfasst und verglichen. In der denovo-AML-Kohorte zeigte sich ein signifikant erhöhter LDH-Wert gegenüber den beiden Subgruppen tAML und ntAML. In der denovo-AML-Gruppe lag der LDH-Wert median bei 380 [U/l], während die Werte der tAML- und ntAML-Patienten/innen bei 254 [U/l] bzw. 219 [U/l] lagen ( $p = 0,0029$ ). Dieses Ergebnis muss allerdings kritisch betrachtet werden, denn vom 280-Patienten/innen umfassenden Kollektiv lagen die LDH-Werte von nur 119 (42,5%)

Personen vor, 161 (57,5%) Werte waren fehlend. Möglichweise wäre der Unterschied bei vollständig vorliegenden Werten nicht mehr signifikant. Auch fehlt der Vergleich gegenüber der Literatur, denn es kann keine Studie angegeben werden, die die LDH-Werte bei Diagnose der AML in den unterschiedlichen Subgruppen vergleicht.

Auch die Hämoglobinwerte innerhalb der Subgruppen zeigten signifikante Unterschiede ( $p=0,046$ ). So wies die denovo-Gruppe mit median 9 [g/dl] den niedrigsten Wert auf, gefolgt von 9,6 [g/dl] bei tAML und 9,75 [g/dl] bei ntAML. Dass sich bei tAML-Patienten/innen höhere Hämoglobinwerte gegenüber einer denovo-AML nachweisen lassen, konnte auch Kayser et al in einer Studie zeigen (60). Keinen signifikanten Unterschied im Hämoglobinwert zwischen tAML und ntAML konnte Pagano et al zeigen, hier lag der mediane Hb-Wert für die ntAML-Kohorte unter dem Wert der tAML (59).

Die Anzahl der Leukozyten war in der tAML und ntAML-Gruppe niedriger als im denovo-Kollektiv. Diese Tatsache entspricht auch den Ergebnissen, die man in der Literatur findet (59), wobei zu sagen ist, dass in der vorliegenden Arbeit der Unterschied keine Signifikanz aufwies ( $p=0,75$ ).

Ebenso zeigt sich in wissenschaftlichen Arbeiten ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Thrombozyten bei AML-Diagnose zwischen tAML und ntAML ( $tAML > ntAML$ ) (59) bzw. zwischen denovo- und tAML ( $tAML < denovo-AML$ ) (60), während sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Subgruppen nachweisen lässt ( $p=0,16$ ). Die höchsten Thrombozytenzahlen fanden sich in der ausschließlich chirurgisch therapierten Gruppe, gefolgt von der denovo- und der tAML-Gruppe. Auch hier kann aufgrund der fehlenden Studienlage kein direkter Vergleich zwischen allen 3 Subgruppen angestellt werden.

### **4.3 Überleben**

Die Überlebenszeit der gesamten Kohorte, unabhängig von Geschlecht, Alter, Art der AML und Zytogenetik, betrug median 0,92 Jahre (11,04 Monate). Die 5 Jahres-Überlebensrate lag bei 19,3%. Röllig et al zeigte in einer Analyse an 1862 AML-Patienten/innen ein medianes Überleben von 12,4 Monaten (29). Byrd et al untersuchte 1213 AML-Patienten/innen und zeigte ein medianes Überleben von 1,2 Jahren (14,4 Monate) sowie eine 5 Jahres-Überlebensrate von 22% (61). Medianes Überleben und Überlebensrate der gesamten Kohorte dieser Studie entsprechen somit in etwa der oben erwähnten Literatur, auch wenn sie marginal geringer sind.

Der Vergleich der Subgruppen (denovo-AML vs. tAML vs. ntAML) hinsichtlich des medianen Überlebens sowie der Überlebensrate konnte keine signifikanten Unterschiede zeigen. Interessanterweise schnitten die denovo-AML Patienten/innen, sowohl bei medianem Überleben als auch bei der Überlebensrate, am schlechtesten ab. Das mediane Überleben lag bei 0,83 Jahren, für tAML bei 0,91 Jahren und für ntAML bei 1 Jahr.

Diese Ergebnisse stellen einen starken Widerspruch zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten dar. Schoch et al zeigte, dass tAML-Patienten/innen im Vergleich zum denovo-AML Kollektiv, ein signifikant kürzeres medianes Überleben aufwiesen (53) und Smith et al gibt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 10% bei tAML-Patienten/innen an (62). Auch bei Betrachtung des medianen Überlebens getrennt nach zytogenetischen Risikogruppen (günstig, intermediär, ungünstig) ist die tAML der denovo-AML unterlegen, signifikant allerdings nur in der Gruppe der günstigen Zytogenetik (53). Das Patientenkollektiv in dieser Studie hier vorgestellten Studie wies hauptsächlich intermediäre und ungünstige Zytogenetiken auf. Dies könnte eine Begründung für die annähernd gleichen Überlebenszeiten sein, dennoch schneidet das denovo-Kollektiv am schlechtesten ab. Das Überleben, getrennt nach zytogenetischen Risikogruppen, wurde in dieser Studie allerdings nicht ermittelt. Eine weitere mögliche Erklärung für die relativ guten Überlebensdaten von Patienten/innen mit tAML in dieser Studie könnte die Tatsache sein, dass der Anteil der Patienten/innen, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben am höchsten war (26% tAML-Patienten/innen vs. 19,2% denovo-AML vs. 3,8% ntAML). Das in dieser Arbeit kein relevanter Unterschied im Überleben zwischen tAML und ntAML bzw. zwischen denovo-AML und ntAML gefunden wurde, entspricht wiederum den Angaben in anderer Literatur (59,60,63).

#### **4.4 Risikofaktoren mit Einfluss auf das Überleben**

Alle erhobenen Risikofaktoren in dieser Studie zeigten in der durchgeführten univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Überleben des gesamten Kollektivs. So waren in dieser Arbeit erhöhte Leukozytenzahlen ( $p=0,029$ ), erhöhte Serum-LDH-Werte ( $p=0,00061$ ) und eine verminderte Anzahl an Thrombozyten ( $p=0,0035$ ) mit einem schlechten Überleben assoziiert. Als prognostisch ungünstig erwiesen sich auch ein hohes Patientenalter ( $p=0,0000028$ ) sowie das Vorliegen einer intermediären- und adversen Zytogenetik ( $p=0,036$  bzw.  $p=0,0041$ ) im Vergleich zur zytogenetisch günstigen Gruppe. Als prognostisch vorteilhaft wirkte sich hingegen eine durchgeführte allogene Stammzelltransplantation ( $p=0,000054$ ) aus. Die Erkenntnisse dieser Studie decken sich

mit den Arbeiten anderer Autoren/innen. Der Einfluss erhöhter Leukozyten- bzw. LDH-Werte auf die Prognose wird auch von Döhner et al postuliert (28) und Larson et al erwähnt den ungünstigen Einfluss einer Thrombozytopenie auf das Überleben (51). Univariate Analysen, sowohl von Schoch et al (53) als auch von Byrd et al (61), zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Leukozyten, Zytogenetik und Alter und dem Überleben der Studienpopulation. Das Alter als wichtigen Faktor in Bezug auf das Überleben gibt auch D'Aló et al in einer Arbeit an, hier lag die 5 Jahres-Überlebensrate für unter 65-jährige Personen bei 34,4% und bei nur 4,3% für über 65-Jährige (64). Als Grund für das schlechte Outcome werden Komorbiditäten angenommen, die die Möglichkeit einer Chemotherapie bzw. einer Stammzelltransplantation einschränken (12).

Das sich eine allogene Stammzelltransplantation im Gegensatz zu Konsolidierungstherapien prognostisch günstig auf das Überleben auswirkt, konnte in Metaanalysen klinischer Studien gezeigt werden (28). Die allogene Transplantation wurde auch in dieser Studie univariat als prognostisch begünstigender Faktor nachgewiesen.

Die durchgeführte multivariate Analyse konnte nur die Leukozytenzahl ( $p=0,032$ ) und den Hämoglobinwert ( $p=0,0018$ ), das Patientenalter ( $p=0,013$ ) sowie die Zytogenetik ( $p=0,0046$ ) bei Diagnose der AML, als unabhängige prognostische Parameter für das Gesamtüberleben, identifizieren.

Auch Byrd et al ermittelte das Patientenalter, die Anzahl der weißen Blutzellen sowie die Zytogenetik als signifikante, unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben ( $p<0,001$  für alle Parameter) (61), ebenso Schoch et al ( $p<0,0001$  für alle Parameter) (53).

Keinen unabhängigen prognostischen Einfluss des Alters, dafür aber einen signifikanten Einfluss der allogenen Transplantation, konnte Park et al in einer multivariaten Analyse nachweisen (65), allerdings bei einem Kollektiv, das ausschließlich aus tAML-Patienten/innen bestand. In der multivariaten Analyse dieser Arbeit wurden Risikofaktoren für das gesamte Patientengut bestimmt und keine Rücksicht auf die einzelnen Subgruppen genommen.

## **4.5 Subgruppenanalyse zwischen tAML und ntAML**

### **4.5.1 Zeit zwischen primärem Malignom und Auftreten der AML**

Die Zeit zwischen Erstneoplasie und AML ist abhängig von der Substanzklasse der eingesetzten Chemotherapeutika und deren Dosierung bzw. Dauer der Therapie (51). In

dieser Studie wurde dieser Umstand nicht berücksichtigt, sondern lediglich der Einsatz einer nicht näher definierten Chemo(Radio)-Therapie im Vergleich zu einer ausschließlich chirurgischen Therapie für das primäre Malignom berücksichtigt.

In der gesamten therapieassoziierten Kohorte, bestehend aus tAML- und ntAML-Fällen, lag die Zeit zwischen der Erstdiagnose des primären Malignoms und dem Auftreten einer AML, bei median 52 Monaten. Pagano et al konnte in einer Arbeit ebenfalls ein medianes Intervall von 52 Monaten zeigen (59), während andere Autoren/innen kürzere (66) bzw. längere Intervalle zeigten (62). Die Daten dieser Arbeit entsprechen somit der aktuellen Studienlage.

Der Vergleich der tAML-Gruppe mit der ntAML-Gruppe zeigte einen signifikanten Unterschied im Zeitintervall. In der tAML-Gruppe trat eine AML nach primärem Malignom nach median 47 Monaten auf, in der rein chirurgisch therapierten Gruppe erst nach 67,5 Monaten ( $p=0,043$ ). Auch die Arbeit von Pagano et al (59) sowie von Pulsoni et al (63) zeigen längere Intervalle zwischen Erstmalignom und AML für die chirurgisch therapierten Patienten/innen, jedoch ohne statistische Signifikanz.

#### **4.5.2 Zytogenetik**

Es wurde untersucht, ob eine Chemo- und/oder Strahlentherapie für das primäre Malignom, im Vergleich zu einer ausschließlich chirurgischen Therapie, das vermehrte Auftreten einer prognostisch ungünstigen, adversen Zytogenetik, begünstigt.

In dieser Studie zeigte sich bei 25 (54,3%) von 46 Patienten/innen in der tAML-Kohorte, und bei 5 (41,6%) von 12 Patienten/innen in der ntAML-Kohorte, eine adverse Zytogenetik der AML. Es konnte in dieser Arbeit zwar eine höhere Frequenz an adverser Zytogenetik in der tAML-Kohorte nachgewiesen werden, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,43$ ). Dieses Ergebnis muss allerdings kritisch betrachtet werden, denn zytogenetische Befunde lagen nur bei 12 der 26 ntAML Patienten/innen vor. Dasselbe Erkenntnis konnte jedoch auch Pagano et al bei einem ähnlich großem Patientenkollektiv zeigen (59). Die höhere Frequenz ungünstiger Zytogenetik in tAML-Patienten/innen lässt sich auf die Toxizität einer vorausgegangenen Chemotherapie zurückführen und wird auch von anderen Autoren/innen beschrieben (62,67).

## **4.6 Konklusio**

In dieser Studie zeigte sich ein erhöhtes Erkrankungsalter bei Patienten/innen mit ntAML verglichen mit tAML- und denovo-AML Patienten/innen. Zusätzlich fand sich in dieser Gruppe auch ein längeres Intervall zwischen Primärmalignom und Auftreten der AML im Vergleich zur tAML-Gruppe. Bezüglich Überleben konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Subgruppen identifiziert werden. Die in dieser Arbeit ermittelten Risikofaktoren für das Gesamtüberleben decken sich mit publizierten Studien anderer Autoren/innen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood*. 2012 Jan 27;119(26):6198–208.
2. Baenkler HW, Fritze D, Füeßl HS. *Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme; 2008.
3. Mehta AB. *Haematology at a glance*. 3rd ed. Chicester, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009. 127 p.
4. Leukämie Kompetenznetz: Blut und Blutbildung - Kompetenznetz [Internet]. [cited 2013 Aug 21]. Available from: [http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/blut\\_und\\_blutbildung/index\\_ger.html](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/blut_und_blutbildung/index_ger.html)
5. Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular Genetics of Adult Acute Myeloid Leukemia: Prognostic and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jan 10;29(5):475–86.
6. Schiffer CA. Hematopoietic Growth Factors and the Future of Therapeutic Research on Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003 Aug 21;349(8):727–9.
7. Löffler H. *Hämatologische Erkrankungen: Atlas und diagnostisches Handbuch*. Berlin: Springer Berlin; 2012.
8. Herold G. *Innere Medizin 2012 : eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold; 2012.
9. Zhang H, Li S. Molecular mechanisms for survival regulation of chronic myeloid leukemia stem cells. *Protein & Cell*. 2013 Mar 13;4(3):186–96.
10. Hussein K, Büsche G, Schlue J, Lehmann U, Kreipe H. Myeloproliferative Neoplasien. *Der Pathologe*. 2012 Oct 21;33(6):508–17.
11. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2006;368(9550):1894–907.
12. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *The Lancet*. 2013;381(9865):484–95.
13. Dombret H, Raffoux E, Gardin C. New insights in the management of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Oncology*. 2009 Nov;21(6):589–93.
14. Hoffbrand V, Moss P. *Essential Haematology, Includes Desktop Edition*. John Wiley & Sons; 2011. 467 p.
15. Khan I, Malinge S, Crispino JD. Myeloid leukemia in Down syndrome. *Critical reviews in oncogenesis*. 2011;16(1):25.
16. Gundestrup M, Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *The Lancet*. 1999;354(9195):2029–31.

17. Nakanishi M, Tanaka K, Shintani T, Takahashi T, Kamada N. Chromosomal Instability in Acute Myelocytic Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients among Atomic Bomb Survivors. *Journal of Radiation Research*. 1999;40(2):159–67.
18. Kane EV, Roman E, Cartwright R, Parker J, Morgan G. Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults. *British journal of cancer*. 1999;81(7):1228.
19. Ehninger G, Aul C. Akute myeloische Leukämie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose in Kooperation mit der Studien-Allianz Leukämien (SAL); mit ... 29 Tab. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2008.
20. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *ASH Education Program Book*. 2004;2004(1):80–97.
21. Hiddemann W, Spiekermann K, Braess J, Feuring-Buske M, Buske C, Büchner T. Risikoadaptierte Therapie der akuten myeloischen Leukämie. *Der Internist*. 2006 Jun;47(S01):S33–S39.
22. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(14):1051–62.
23. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002 Jun 21;100(7):2292–302.
24. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Apr 8;114(5):937–51.
25. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Lowenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, et al. Significance of FAB subclassification of “Acute Myeloid Leukemia, NOS” in the 2008 WHO classification: analysis of 5,848 newly diagnosed patients. *Blood* [Internet]. 2013 Jan 16 [cited 2013 Mar 28]; Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2012-10-462440>
26. Schlenk RF, Döhner K, Döhner H. Akute myeloische Leukämie. *Der Internist*. 2013 Jan 30;54(2):171–8.
27. Neame PB, Soamboonsrup P, Browman GP, Meyer RM, Benger A, Wilson WE, et al. Classifying acute leukemia by immunophenotyping: a combined FAB- immunologic classification of AML. *Blood*. 1986 Dec 1;68(6):1355–62.
28. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner 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.
29. 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*. 2011 May 31;29(20):2758–65.

30. Bacher U, Schnittger S, Haferlach T. Molecular genetics in acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Oncology*. 2010 Nov;22(6):646–55.
31. Warren M, Luthra R, Yin CC, Ravandi F, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Modern Pathology*. 2012;25(10):1405–12.
32. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2013 Apr;88(4):317–27.
33. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013 Jun;35(3):358–66.
34. Burnett A, Wetzler M, Lowenberg B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jan 10;29(5):487–94.
35. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 11;369(2):111–21.
36. Ferrara F. Unanswered questions in acute myeloid leukaemia. *The lancet oncology*. 2004;5(7):443–50.
37. Burnett AK. New induction and postinduction strategies in acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Hematology*. 2012 Mar;19(2):76–81.
38. Heuser M, Schlenk RF, Ganser A. Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten akuter myeloischer Leukämien. *Der Internist*. 2011 Nov 11;52(12):1386–93.
39. Löwenberg B, Griffin JD, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *ASH Education Program Book*. 2003;2003(1):82–101.
40. Buchholz S, Ganser A. Hämatopoetische Stammzelltransplantation. *Der Internist*. 2009 Apr 26;50(5):572–80.
41. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2008 Nov 13;113(18):4179–87.
42. Appelbaum FR. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3481–5.
43. Yin CC, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE. REVIEW: Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms - comments on the 2008 WHO classification. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2010 Oct;32(5):461–76.
44. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, Wölfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *British Journal of Pharmacology*. 2011 Feb;162(4):792–805.
45. Czader M, Orazi A. Therapy-Related Myeloid Neoplasms. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009 Aug 17;132(3):410–25.

46. Nardi V, Winkfield KM, Ok CY, Niemierko A, Kluk MJ, Attar EC, et al. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes After Radiation Therapy Are Similar to De Novo Disease and Differ From Other Therapy-Related Myeloid Neoplasms. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 May 14;30(19):2340–7.
47. Rund D, Krichevsky S, Bar-Cohen S, Goldschmidt N, Kedmi M, Malik E, et al. Therapy-related leukemia: clinical characteristics and analysis of new molecular risk factors in 96 adult patients. *Leukemia*. 2005;19(11):1919–28.
48. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999;84(10):937–45.
49. Allan JM, Travis LB. Mechanisms of Therapy-Related Carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2005 Nov 18;5(12):943–55.
50. Leone G, Fianchi L, Pagano L, Voso MT. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chemico-Biological Interactions*. 2010 Mar;184(1-2):39–45.
51. Larson RA. Therapy-related myeloid neoplasms. *Haematologica*. 2009 Apr 1;94(4):454–9.
52. Vardiman J. The classification of MDS: From FAB to WHO and beyond. *Leukemia Research*. 2012 Dec;36(12):1453–8.
53. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*. 2003 Oct 30;18(1):120–5.
54. Kern W. Prognosis in Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia and Impact of Karyotype. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Jun 15;22(12):2510–1.
55. Godley LA, Larson RA. Therapy-Related Myeloid Leukemia. *Seminars in Oncology*. 2008 Aug;35(4):418–29.
56. Larson RA. Etiology and Management of Therapy-Related Myeloid Leukemia. *Hematology*. 2007 Jan 1;2007(1):453–9.
57. Hijjiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: Current findings and issues. *Cancer*. 2009 Jan 1;115(1):23–35.
58. Patt DA, Duan Z, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Acute Myeloid Leukemia After Adjuvant Breast Cancer Therapy in Older Women: Understanding Risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Sep 1;25(25):3871–6.
59. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, Avvisati G, Mele L, Mele A, et al. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *British journal of haematology*. 2001;112(1):109–17.

60. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137–45.
61. Byrd JC. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 Aug 1;100(13):4325–36.
62. Smith SM. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003 Mar 20;102(1):43–52.
63. Pulsoni A. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood*. 2002 May 17;100(6):1972–6.
64. D'Alò F, Fianchi L, Fabiani E, Criscuolo M, Greco M, Guidi F, et al. SIMILARITIES OF ELDERLY AND THERAPY-RELATED AML. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* [Internet]. 2011 Nov 28 [cited 2013 May 7];3(1). Available from: <http://www.mjhid.org/article/view/8876>
65. Park SH, Chi H-S, Cho Y-U, Jang S, Park C-J. Evaluation of prognostic factors in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood Research*. 2013;48(3):185.
66. Huh HJ, Lee SH, Yoo KH, Sung KW, Koo HH, Kim K, et al. Therapy-Related Myeloid Neoplasms in 39 Korean Patients: A Single Institution Experience. *Annals of Laboratory Medicine*. 2013;33(2):97.
67. Larson RA. Cytogenetics, not just previous therapy, determines the course of therapy-related myeloid neoplasms. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(19):2300–2.