

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael von Bergwelt

**Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von
Patienten mit therapieassoziiertes Akuter Myeloischer
Leukämie – eine retrospektive Single-Center-Studie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Vincent Beck
aus Freiburg im Breisgau
2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Spiekermann

Mitberichterstatter: PD Dr. Irmgard Bumeder
Prof. Dr. Jochen Stefan Gensichen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. W. Olipitz

Dekan: Prof. Dr. med. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2018

für Josephine & Bernhard

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Leukämie	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Die Klassifikation.....	2
1.1.4 Die Pathogenese	5
1.1.5 Klinische Symptomatik.....	7
1.1.6 Diagnostik.....	8
1.1.7 Prognostik.....	9
1.1.8 Therapiekonzept	10
1.2 Die therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie	12
1.2.1 Abgrenzung zur primären Akuten Myeloischen Leukämie	12
1.2.2 Einteilung.....	14
1.2.3 Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie	14
1.3 Komorbiditäten	15
1.4 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	16
2. Patienten und Methodik	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Datenerhebung	17
2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien	18
2.4 Die Patientenpopulation	19
2.5 Erhobene Parameter	21
2.5.1 Stammdaten.....	21
2.5.2 Primärerkrankungen	21
2.5.3 Parameter zur t-AML.....	24
2.5.4 Komorbiditäten.....	25
2.6 Statistische Auswertungen	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Das Gesamtpatientenkollektiv des Labors für Leukämiediagnostik	34
3.2 Das Patientenkollektiv der Universitätsklinik der LMU	38
3.2.1 Deskriptive Statistik und die Primärerkrankung.....	38
3.2.2 Deskriptive Statistik der therapieassoziierten Akuten Myeloischen Leukämie	39
3.2.3 Komorbiditäten.....	43
3.2.4 Korrelationsanalysen	46
3.2.5 Überlebenskurven anhand ausgewählter Risikoparameter.....	47
3.2.6 Prognosenscore-Entwicklung aus den Alters- und Risikogruppen des ACE-27.....	57
4. Diskussion	60
5. Schlussfolgerung	68
6. Zusammenfassung	69
7. Literaturverzeichnis	71
8. Tabellenverzeichnis	80
9. Abbildungsverzeichnis	82
10. Danksagung	83
11. Lebenslauf	84
12. Eidesstattliche Versicherung	85

Abkürzungen

AML	Akute Myeloische Leukämie
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
CCI	Charlson Comorbidity Index
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
t-AML	therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie
AMLCG	Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa (zirka)
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonucleic acid
LFL	Labor für Leukämiediagnostik, Universität München
sog.	sogenannte
FAB	French-American-British Klassifikation
POX	Myeloperoxidasereaktion
Est	Esterasereaktion
WHO	World Health Organization
HSCs	Hematopoietic stem cells
CR	komplette Remission
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
HL	Hodgkin-Lymphom
ACE - 27	Adult Comorbidity Evaluation 27
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index

KAS	Klinische Patientenakte in elektronischer Form, Universität München
LMU	Ludwig-Maximilian-Universität
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
t-MDS	therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
TNM	T=Tumor, N=Noduli, M= Metastasen
G	Grading
R	Resektionsränder
KHK	Koronare Herzkrankheit
pAVK	peripher Arterielle Verschlusskrankheit
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MS	Multiple Sklerose
p-Wert	Signifikanzniveau
AraC	Cytarabin
AMSA	Amsacrin
IPSS	International Prognostic Scoring System

1. Einleitung

1.1 Leukämie

1.1.1 Definition

Leukämien wurden erstmals von Rudolf Virchow im Jahre 1847 als „Weißes Blut“ beschrieben¹. Er erkannte eine Erhöhung der weißen Blutzellen im Blutbild und leitete daraus den heute noch gültigen Namen Leukämie, aus dem griechischen Leukós = weiß/hell und haĩma = Blut ab.

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine Erkrankung mit zahlreichen genetischen und morphologischen Untergruppen. Sie entsteht durch eine ungehemmte Proliferation hämatopoetischer Zellen und unreifer Vorläuferzellen. Durch die klonale Vermehrung der Zellen, die durch eine Differenzierungsstörung und einer gesteigerten Proliferationsaktivität entsteht, kommt es zu einer Verdrängung der gesunden Zellen im Knochenmark mit Unterdrückung der normalen Blutbildung und einer Ausschwemmung der pathologisch veränderten Zellen ins Blut^{2,4,3}.

1.1.2 Epidemiologie

Akute Leukämien können in jedem Lebensalter auftreten. Ca. 80% aller akuten Leukämien im Erwachsenenalter sind AML mit ihren Unterformen, während im Kindesalter mit ca. 90% die akute lymphatische Leukämie (ALL) vorherrscht³. Jährlich erkranken ca. 3/100 000 Einwohner mit einem deutlichen Anstieg im höheren Lebensalter, siehe Abbildung 1-1. Für die Inzidenz von über 70-jährigen werden in der Literatur unterschiedliche Häufigkeiten von 15-20 pro 100 000 Einwohner bis über 100 Fälle pro 100 000 Einwohnern angegeben^{4,5}. Der Altersmedian liegt bei ca. 70 Jahren⁶. Die AML stellt die häufigste myeloische Erkrankung im Erwachsenenalter dar. In der Mehrzahl der Fälle ist die Ätiologie nicht bekannt. Diese primär auftretende AML ohne bekannte Ätiologie wird als „de novo“ AML beschrieben, im Unterschied zu „sekundären“ AML-Erkrankungen, bei denen spezifische Risikofaktoren oder hämatologische und andere Vorerkrankungen an deren Entstehung beteiligt sind⁷.

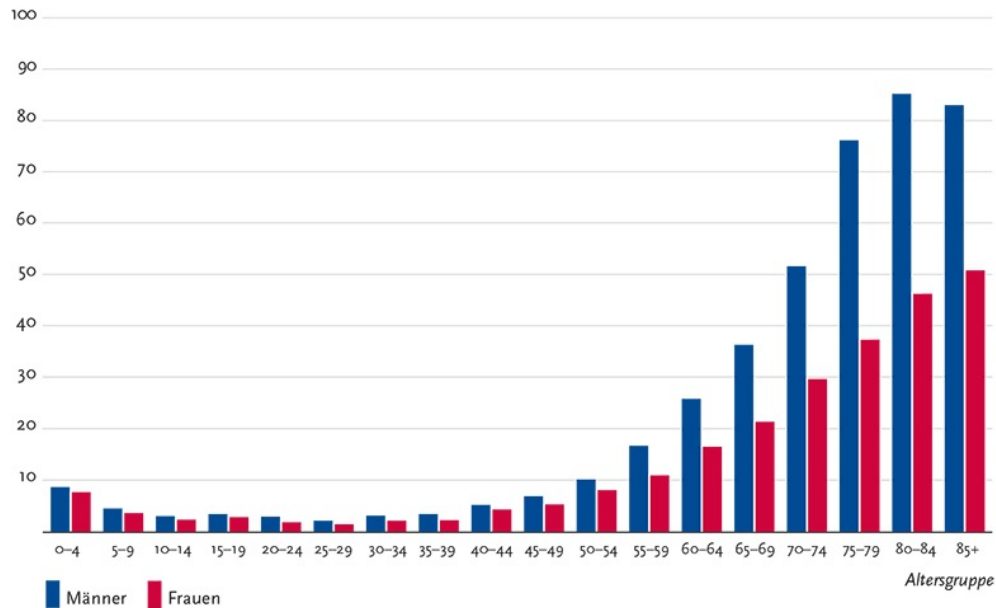


Abbildung 1-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, Deutschland 2009 - 2010 je 100.000 Einwohner (RKI: Zentrum für Krebsregisterdaten⁸⁸)

1.1.3 Die Klassifikation

Leukämien werden entsprechend der Herkunft ihrer malignen Zellen in myeloische und lymphatische Leukämien eingeteilt. Bei der myeloischen Leukämie sind die pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen betroffen, welche Vorstufen der Granulozyten und Monozyten, der Myeloopoese sind. Lymphatische Leukämien zeigen eine klonale Proliferation von Vorläuferzellen der Lymphozyten⁸⁷.

Akute Leukämien weisen schnelle Erkrankungsverläufe auf. Ohne adäquate Therapie würde der natürliche Verlauf beispielsweise der AML innerhalb von Wochen bis Monaten bei allen Patienten zum Tode führen⁴. Chronische Leukämien weisen schleichende Verläufe auf, bis zur Erkrankungsmanifestation können Monate und Jahre vergehen⁸⁷.

Leukämien werden unterschieden in:

- Akute Myeloische Leukämie (AML)
- Chronisch Myeloische Leukämie (CML)
- Akute Lymphatische Leukämie (ALL)
- Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

Nach der World Health Organization (WHO)-Klassifikation von 2008 wird die AML anhand zytogenetischer, molekulargenetischer und morphologischer Merkmale, sowie klinischer Faktoren in Gruppen unterteilt, um somit eine bessere Objektivität und Reproduzierbarkeit im Vergleich zu der bisher verwendeten French-American-British (FAB)-Klassifikation von 1976 zu erhalten, die vorwiegend morphologische Kriterien verwendete. Werden nach der FAB-Klassifikation noch >30% Blastenanteile im Knochenmark zur Diagnosesicherung einer AML gefordert, wurde der Blastenanteil in der WHO-Klassifikation auf 20% gesenkt⁸.

FAB-Subtyp	Bezeichnung	Zytochemie	Zytogenetik	Häufigkeit (%)
M0	AML mit minimaler Differenzierung	-	inv(3q26) t(3;3)	3 %
M1	AML ohne Ausreifung	POX	-	15 – 20 %
M2	AML mit Ausreifung	POX	t(8;21) t(6;9)	25 – 30 %
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)	POX	t(15;17) t(11;17) t(5;17)	5 – 10 %
M3v	Mikrogranuläre APL			
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie	POX Est	11q23 inv(3q26) t(3;3) t(6;9)	20 %
M4eo	Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie	POX Est	inv(16) t(16;16)	5 - 10 %
M5a	Akute Monoblasten-Leukämie	Est	11q23 t(8;16)	2 - 9 %
M5b	Akute Monozyten-Leukämie			
M6	Akute Erythroleukämie	POX	-	3 – 5 %
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie	Est	t(1;22)	3 – 12 %

Tabelle 1-1: FAB-Klassifikation der AML (Zytochemie: POX = Myeloperoxidasereaktion; Est = Esterasereaktion) (Tabelle nach Lowenberg et al 1999)

Akute myeloische Leukämie (AML) mit spezifischen zytogenetischen 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
- Akute Promyelozyten-Leukämie mit t(15;17)(q22;q22), PML-RARA
- AML mit t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
- AML mit t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
- AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
- AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13;13); RBM15-MKL1
- AML mit mutiertem NPM1 (provisorische Entität)
- AML mit mutiertem CEBPA (provisorische Entität)

AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen**Therapieassoziierte AML****AML, nicht anders spezifiziert (NOS)**

- AML mit minimaler Differenzierung
- AML ohne Ausreifung
- AML mit Ausreifung
- Akute myelomonozytäre Leukämie
- Akute monoblastische/akute monozytäre Leukämie
- Akute erythrozytäre Leukämie (erythrozytäre/myeloische und rein erythrozytäre Varianten)
- Akute megakaryoblastische Leukämie
- Akute basophile Leukämie
- Akute Panmyelose mit Myelofibrose

Myelogenes Sarkom**Down-Syndrom-assoziierte myeloische Proliferation****Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie**

Tabelle 1-2: WHO- Klassifikation nach Vardiman et al. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO).

Die WHO-Klassifikation bildet somit insgesamt vier Hauptgruppen der AML:

1. AML mit spezifischen zytogenetischen Aberrationen
2. AML mit multilineärer Dysplasie
3. Therapieinduzierte AML und MDS
4. AML nicht weiter klassifizierbar

Aufgrund des verbesserten Verständnisses der molekularen Pathogenese der AML wurden in der vorliegenden Klassifizierung der WHO sieben balancierte Translokationen bzw. Inversionen als eigene Entitäten und zwei molekulargenetisch definierte vorläufige Entitäten neu aufgenommen^{4,9}.

Mit dieser neuen Einteilung sind über die Hälfte der AML-Patienten zytogenetisch und molekulargenetisch klassifizierbar^{4,10}.

1.1.4 Die Pathogenese

Blutzellen entstehen bei der Hämatopoese durch Teilung von pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen (HSCs = Hematopoietic stem cells) im Knochenmark¹¹. Aus den multipotenten HSCs entwickeln sich alle nachfolgenden Zellreihen des Blutsystems¹². Die linienspezifische Ausreifung erfolgt unter dem Einfluss von Zytokinen, Interleukinen, Transkriptions- und Wachstumsfaktoren^{13,14}.

Lebenslang unterliegen diese Zellen einem „steady state“ von Differenzierungs-, Migrations- und Apoptoseprozessen¹⁵.

Um eine normale Bluthomeostase zu gewährleisten und Zellveränderungen zu vermeiden, muss eine Balance zwischen der Proliferation von HSCs und ihrem Ruhezustand bestehen. Die Zellzyklusregulation von HSCs wird beeinflusst von einem komplexen Zusammenspiel zwischen Zell-intrinsischen Mechanismen und Zell-extrinsischen Faktoren der „Mikroumgebung“¹⁶. Kommt es zu einer Deregulation innerhalb dieses Gleichgewichts, können hämatopoetische Stammzellen ihre Fähigkeit zur begrenzten Selbsterneuerung verlieren und sich unkontrolliert vermehren^{12,15,17-19}.

Ursächlich sind genetische Veränderungen, auf chromosomaler und/oder genetischer Ebene, die meist Regulatoren des Zellstoffwechsels oder des Zellwachstums betreffen und so zu einer ungesteuerten klonalen Vermehrung unreifer Vorläuferzellen führen. Neuere Untersuchungen konnten bei rund 15-20% der Patienten eine Mutation im wachstumsregulierenden FLT3-Rezeptor finden^{20,21}.

Obwohl für die meisten Leukämien keine Ursache bekannt ist, ist inzwischen belegt, dass radioaktive Strahlen oder bestimmte chemische Stoffe chromosomale Aberrationen oder Deletionen verursachen können.

Risikofaktor	Anmerkung
Radioaktive Strahlung	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung nach den Atombomben von Hiroshima und Nagasaki • Nach Strahlentherapie
Chemikalien	<p>Zusammenhänge wurden beschrieben für</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organische Lösungsmittel, z.B. Benzol • Tabak • Mineralölprodukte • Farben • Ethylenoxide • Herbizide • Pestizide
Arzneimittel: Alkylanzien (Chemotherapie)	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn 4 – 6 Jahre nach Anwendung • Veränderungen des Chromosomes 5 und/oder Chromosom 7 • Häufig nach MDS
Arzneimittel: Topoisomerase-II-Inhibitoren (Chemotherapie)	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn 1 – 3 Jahre nach Anwendung • Häufig Veränderungen an Chromosom 11q23 oder Translokationen an anderen Chromosomen
Arzneimittel	<p>Zusammenhänge wurden beschrieben für</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chloramphenicol

Tabelle 1-3: Risikofaktoren bei der Entstehung der AML nach www.onkopedia.com

Arbeitsplatzbedingte Expositionen mit Chemikalien wie z. B. dem Benzol in der Gummi- und Chemieindustrie, sowie auch bei Beschäftigten an Tankstellen und bei Automechanikern, können das Leukämierisiko erhöhen²².

Inzwischen kann eine Leukämie bei einem arbeitsplatzbedingten Kontakt mit Benzolen als Berufskrankheit anerkannt werden²².

1.1.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der AML wird bestimmt durch die progrediente Unterdrückung der Blutbildung, hervorgerufen durch die blastäre Knochenmarksinfiltration, welche zu einer Suppression der reifen hämatopoetischen Zellen im peripheren Blut führt⁴. Ferner kann es auch durch Zirkulationsstörungen auf der Basis massiv erhöhter Leukozytenzahlen oder durch leukämische Blasteninfiltrationen von extramedullären Organen zu klinisch relevanten Beschwerden kommen^{44,23}. Diese sind jedoch im Vergleich deutlich seltener^{44,23}.

Die klinischen Symptome sind zunächst unspezifisch. Müdigkeit, Leistungsminderung, Tachykardie und Dyspnoe können Folge der zunehmenden Anämie sein. Fieber, welches häufig durch bakterielle Infektionen z.B. der Lunge, der Haut oder schlimmstenfalls durch systemische Mykosen hervorgerufen wird, ist auf eine zumeist deutliche Granulozytopenie zurückzuführen⁴.

Aufgrund der Thrombozytopenie kann es zu Blutungsneigungen, wie Petechien, Menorrhagien und einer Epistaxis kommen⁴. Eine erhöhte Blutungsneigung kann jedoch auch Ausdruck einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder einer vorhandenen Hyperfibrinolyse sein.

Bei der klinischen Untersuchung findet man häufig neben einer mäßigen Spleno-, auch eine Hepatomegalie. Lymphknotenvergrößerungen finden sich bei der AML deutlich seltener im Vergleich zur ALL^{4,5,23}.

1.1.6 Diagnostik

Der Verdacht auf eine AML kann bei entsprechenden Veränderungen des peripheren Differentialblutbildes in Form einer Anämie, Thrombozytopenie, einer Leukozytose mit Nachweis von Blasten, in selteneren Fällen auch einer Leukopenie, vermutet werden. Die Diagnosesicherung erfordert jedoch unabdingbar eine Knochenmarkpunktion und den Nachweis von mindestens 20% myeloischen Blasten²³.

Zwischenzeitlich findet sich in der Leukämiediagnostik eine zunehmende Komplexität sowohl hinsichtlich der Erst-, als auch in der Verlaufsdiagnostik. Richtungsweisend für weitere Diagnoseverfahren sind die Zytomorphologie und die Zytochemie als Standarduntersuchungen von Knochenmarksausstrichen. Auch zytogenetische Untersuchungsverfahren, molekulargenetische und durchflusszytometrische Analysen haben sich in der AML-Diagnostik zwingend etabliert. Zunehmend an Bedeutung haben die Immunphänotypisierung und weitere molekulargenetische Untersuchungsverfahren gewonnen²⁴.

Morphologische und molekulargenetische Untersuchungen grenzen die AML gegenüber anderen Leukämieformen ab und liefern zusätzlich weitere prognostische Informationen. Zytogenetische Untersuchungen und Untersuchungen auf molekulare Aberrationen dienen vor allem der Risikoklassifizierung²⁵.

1.1.7 Prognostik

Die prognostisch wichtigsten Faktoren stellen die chromosomalen Aberrationen und molekulargenetischen Veränderungen in den AML-Blasten bei Diagnosestellung dar. Abhängig davon ist sowohl das Ansprechen auf die Therapie, als auch das krankheitsfreie- und das Gesamtüberleben^{26,27}. Die klinischen Merkmale, die Therapieplanung und – durchführung, sowie die Prognose von AML-Patienten sind von den zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen in den Leukämiezellen abhängig. Mit Hilfe dieser Kriterien kann eine risikoadaptierte Therapie durchgeführt werden^{28,29}.

Anhand der zytogenetischen sowie molekulargenetischen Befunden können die AML-Patienten in drei Risikokategorien eingeteilt werden nach Doehner et al, 2010.

<u>Prognosegruppen der AML</u>	
Günstig	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 ; Mutation in NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp); Mutation des CEBPA (normaler Karyotyp)
Intermediär	Mutationen des NPM1 und FLT3-ITD (normal karyotype); Wild-type NPM1 und FLT3-ITD (normaler Karyotyp); Wild-type NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp); t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Zytogenetische Anomalien welche weder günstig, als auch ungünstig klassifizierbar sind.
Ungünstig	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 rearranged ; -5 or del(5q); -7; abnl(17p); komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien)

Tabelle 1-4: Prognosegruppen der AML

Bei Patienten unter 60 Jahren kann inzwischen mit einer intensiven Chemotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30 bis >40% erreicht werden, ältere Patienten über 60 Jahren zeigen dagegen nach intensiver Chemotherapie ein Überleben nach 5 Jahren von lediglich ca. 15%. Ursache für die deutlich schlechtere Prognose bei älteren AML-Patienten sind häufig ungünstige zytogenetische Hochrisikoveränderungen oder die Überexpression von Genen, welche eine Medikamentenresistenz verursachen können³⁰. Auch stellen die erhöhte Toxizität der Medikamente im Alter ein Risiko dar, zusätzlich zu den oft vorhandenen Komorbiditäten, welche häufig Kontraindikationen gegen intensive Therapiestrategien darstellen²⁵.

1.1.8 Therapiekonzept

Zur Therapieplanung und –durchführung stehen verschiedene risikoadaptierte Therapiekonzepte zur Verfügung. Zugrundeliegende diagnostische Kriterien der Zytogenetik und der Molekulargenetik, sowie patientenbezogene Charakteristika wie Alter und Komorbiditäten werden bei der Therapieauswahl berücksichtigt³¹. Mit Hilfe der risikostratifizierten Protokolle kann eine konventionelle Standardtherapie für Patienten mit günstiger Prognose und eine intensiviertere Therapie, wie z.B. der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko geplant werden³².

Die Therapie gliedert sich in die **Induktionstherapie**, die Postremissionstherapie mit der Unterteilung in **Konsolidierungstherapie** und **Erhaltungstherapie**, sowie der **allogenen Stammzelltransplantation**^{6,10,32}.

Die **Induktionstherapie** wird mit dem Ziel der kompletten Remission (CR) durchgeführt. Sie sollte so früh wie möglich nach Diagnosesicherung begonnen werden. Angestrebt wird eine Blastenreduktion im Knochenmark auf <5%, Neutrophilenwerte von >1000/μl, sowie Thrombozytenwerte von > 100000/μl im peripheren Blut³³. Je zügiger eine CR erreicht werden kann, desto günstiger ist die Prognose und das Langzeitüberleben des Patienten³⁴. Die Standardinduktionstherapie besteht aus einem sogenannten 3+7 Schema, einer Kombination einer dreitägigen Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z.B. Daunorubicin 60mg/m², Idarubicin 10-12mg/m², oder Mitoxantron 10-12mg/m²) und einer siebentägigen Cytarabintherapie (100-200mg/m² kontinuierlich)^{32,33,35}. Hierbei können Remissionsraten von 60-80% erzielt werden³¹. Sprechen Patienten auf zwei Induktionstherapiezyklen nicht an, gelten diese als primär therapierefraktär¹⁰.

Ist eine komplette Remission erreicht, wird zur Beseitigung residueller Leukämiezellen und zur Verhinderung eines zeitnahen Rezidivs eine **Postremissionstherapie** durchgeführt. Studien zeigten, dass ohne nachfolgende Behandlung in Abhängigkeit vom prognostischen Risikoprofil lediglich ein rezidivfreies Intervall von nur 4-8 Monaten zu erreichen ist³⁶.

Die zwingend notwendige **Konsolidierungstherapie** richtet sich nach dem zytogenetischen Profil, dem Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung, dem Alter und den Komorbiditäten, sowie dem Vorhandensein eines entsprechenden Stammzellspenders^{10,33,37}. Sie kann mit einer hochdosierten Cytarabin-Chemotherapie oder einer allogenen oder autologen Blutstammzelltransplantation erfolgen¹⁰. Bei der Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation ist die bestmögliche Übereinstimmung mit dem Spender für deren Erfolg ausschlaggebend³⁸. Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil und jüngere Patienten scheinen von einer intensiven Konsolidierungstherapie zu profitieren³⁹. Bei älteren Patienten (über 60) wird aufgrund toxischer Reaktionen der Therapie eine weniger intensive Chemokonsolidierung empfohlen⁶. Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil scheinen dagegen eher von einer frühzeitigen **allogenen Stammzelltransplantation** zu profitieren, wobei das Gesamtüberleben bei einem geeigneten Spender verbessert werden kann^{37,40,41}.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die besten Überlebenschancen mit einer intensiven repetitiven Chemotherapie mit hochdosiertem AraC und einem Anthrazyklin oder AMSA erreicht werden³⁴.

Nach einer erfolgten Induktions- und Konsolidierungstherapie kann über Jahre eine zyklische Erhaltungstherapie durchgeführt werden^{10,42}.

1.2 Die therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie

1.2.1 Abgrenzung zur primären Akuten Myeloischen Leukämie

Die Therapie-assoziierte akute myeloische Leukämie (t-AML) ist eine seltene Unterform der akuten myeloischen Leukämie^{8,43}. Sie wurde erstmals um 1970 beschrieben und ist seitdem Gegenstand aktueller Forschung⁵⁵. Sie kann als Spätkomplikation nach einer Chemo- oder Strahlentherapie, einer Immunsuppression oder einer Kombination dieser Therapien auftreten^{31,55,45-48}. Bis zu ihrer klinischen Manifestation können einige Monate bis mehrere Jahre nach der auslösenden zytotoxischen Therapie vergehen⁴⁹. Bei dem Begriff „therapie-assoziiert“ handelt es sich somit um eine deskriptive Beschreibung einer Leukämieform, die sich auf dem Boden einer zurückliegenden zytotoxischen Therapie entwickelt hat. Heutzutage geht man davon aus, dass ca. 10 % aller diagnostizierten akuten myeloischen Leukämien therapieassoziiert sind^{48,50,51}. Ihre Entstehung ist nicht gänzlich geklärt. Neuere wissenschaftliche Studien gehen von einem mutagenen Effekt der zytotoxischen Therapie aus⁴⁶. Sie treten gehäuft nach Therapien von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), Hodgkin –Lymphomen (HL), Mammkarzinomen, Ovarialkarzinomen und multiplen Myelomen auf, werden aber auch nach anderen Neoplasien und nach immunsuppressiver Therapie beobachtet^{7,52-54}.

Eine t-AML kann als Komplikation einer Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren oder Epipodophyllotoxinen nach einer kurzen posttherapeutischen Latenz von wenigen Jahren (2-3 Jahren) auftreten und ist oft mit einer 11q23 chromosomalen Translokation vergesellschaftet^{7,49}. Auch Chemotherapien mit alkylierenden Substanzen können nach 2 bis 7 Jahren eine t-AML auslösen, wobei diese durch zytogenetische Veränderungen der Monosomie 5 und 7 sowie des komplex-aberranten Karyotyps charakterisiert sind und prognostisch ungünstig verlaufen^{32,49}.

Die Häufigkeit dieser Zweitneoplasien könnte in den nächsten Jahren zunehmen, da die Überlebenschancen der Patienten mit einem Karzinom durch neue Therapiemöglichkeiten steigen und die Häufigkeit von Kombinationstherapien, Radio- und Chemotherapien zunimmt^{43,50,55-57}.

Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung der t-AML liegt bei etwa 60 Jahren, die Patienten sind also deutlich jünger im Vergleich zur primären AML^{43,58}.

Alkylantien

Die Alkylantien sind nachweislich mutagene Zytostatika. Sie konnten als erste Substanzen benannt werden, die im Zusammenhang mit einer zytotoxischen Therapie eine t-AML auslösen können^{49,59}.

Sie sind hochreaktiv und wirken über Interaktionen mit der Desoxyribonukleinsäure (DNA). Alkylantien binden über ihre Alkylgruppe an die DNA und verlinken die DNA-Basen untereinander oder mit einem gegenüberliegenden Strang, was zu Basenfehlbindungen und Doppelstrangbrüchen bewirken kann. Dies führt in der Regel zum Zellzyklusarrest und Untergang der Zelle^{55,60}. Bei fehlerhafter Reparatur der DNA können diese Veränderungen Mutationen auslösen⁵⁵.

Topoisomerase-II-Inhibitoren

Die Topoisomerase-II-Inhibitoren konnten wie die Alkylantien in mehreren Studien als Ursache für die Entwicklung einer Leukämie postuliert werden^{49,61}.

Sie sind wichtige Enzyme bei der DNA-Replikation und –Ablesung. Durch das Entwirren der supercoild DNA können sich große Spannungen auf dem DNA-Gerüst ausbilden, welche durch die Topoisomerasen verhindert werden².

Durch die Hemmung ihrer Aktivität kann es zu vermehrten DNA-Doppelstrangbrüchen kommen, dies kann zur Apoptose der Zelle führen, in selteneren Fällen kann eine mutagene Reaktion ausgelöst werden.

Ionisierende Strahlung

Die Strahlentherapie führt auf zellulärer Ebene zu einem indirekten oder direkten Strahlenschaden an der DNA der bestrahlten Zelle. Diese zelluläre Veränderung betrifft alle Gewebe und Zellen im Bestrahlungsfeld. Dadurch werden nicht nur Malignomzellen, sondern auch gesundes Gewebe durch die Bestrahlung zytogenetisch geschädigt.

Der direkte Strahlenschaden beruht auf der Energieübertragung der Radiophotonen direkt auf die DNA der Zelle, die zu Doppelstrangbrüchen führen kann⁵⁵.

Der indirekte Strahlenschaden führt zu einer Hydrolyse von Wasser in den Zellen. Es entstehen hochreaktive Moleküle, welche mit der DNA interagieren und ebenfalls zu Fehlpaarungen oder Strangbrüchen führen können^{55,62}.

1.2.2 Einteilung

Bis zur Neueinteilung der Leukämien durch die WHO im Jahre 2008, erfolgte die Einteilung der therapie-assoziierten Akuten Myeloischen Leukämie in eine Alkylantien bzw. Topoisomerase-II-related Form.

Die durch Alkylantien hervorgerufene Form zeichnet sich klinisch typischerweise durch eine Anämie, sowie Thrombozytopenie aus und tritt 3-8 Jahre nach der Exposition auf⁶³. Zytogenetisch findet sich in dieser Form in ca. 90% der Fälle ein kompletter oder partieller Verlust des Chromosoms 5 und 7 auf⁵⁹.

Eine durch Topoisomerase II Hemmer verursachte therapie-assoziierte Akute Myeloische Leukämie tritt häufiger wesentlich schneller nach Exposition auf die Noxe auf, im Mittel ca. 2 bis 3 Jahre nach Exposition^{50,63}. Zytogenetisch lässt sich bei dieser Form häufig eine balancierte Translokation des MLL Gens auf das Chromosom 11 nachweisen.

1.2.3 Klinisches Bild, Diagnostik und Therapie

Die klinische Symptomatik der t-AML ist sehr heterogen, jedoch vergleichbar mit den Symptomen anderer AML-Erkrankungen⁵⁹. Da die t-AML erst 5-10 Jahre nach einer zytotoxischen Therapie auftreten kann, sollte bei entsprechender Patientenanamnese an diese Zweitneoplasie gedacht werden⁶⁴. Die Diagnostik ist identisch zur Diagnostik der primären AML.

Die Therapie zeigt ebenfalls kein eigenständiges Konzept, die therapeutische Toleranz ist im Vergleich zur primären AML jedoch deutlich reduziert und auch die Prognose ist für diese Patientengruppe infaust⁴⁶.

1.3 Komorbiditäten

Der Begriff Komorbidität weist in der Literatur keine einheitliche Definition auf. In einer Arbeit über Diabetes mellitus beschrieb Feinstein im Jahre 1970 „Komorbiditäten“ als zusätzliche Erkrankungen zu einer vorbestehenden „Index-Erkrankung“^{65,66}. Nicht berücksichtigt werden dabei Erkrankungen bzw. Symptome, welche durch die Index-Erkrankung hervorgerufen werden. So werden beispielsweise schwere Infektionskrankheiten bei einer AML, welche durch eine Leukopenie hervorgerufen oder begünstigt wurden, nicht als Komorbidität gewertet.

In mehreren Studien wurde bereits der Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von Patienten mit malignen Erkrankungen untersucht⁶⁷. Mit Hilfe dieser Erkenntnisse wurden „Komorbidität-Scores“ entwickelt, welche bereits bei verschiedenen malignen Erkrankungen eingesetzt und zu Therapieentscheidungen und prognostischen Aussagen herangezogen werden⁶⁵. Nach Piccirillo können Komorbiditäts-Scores grundsätzlich zu zwei therapieentscheidenden Aussagen herangezogen werden⁶⁸. Hat ein Patient anhand seiner Komorbiditäten ein hohes Risiko an einer intensivierten Therapie zu versterben, kann eine leichtere bzw. supportive Therapie für den Patienten vorteilhaft sein⁶⁵. Andernfalls kann durch die Abwesenheit von Komorbiditäten davon ausgegangen werden, dass ein Patient trotz hohem Alter eine intensivierte Therapie tolerieren kann. Die inzwischen erarbeiteten Scores können so als statistische Grundelemente bei der Entscheidungsfindung mit dem Patienten hilfreich sein. In der Forschung der letzten Jahrzehnte entwickelten sich in den verschiedenen Studien unterschiedliche Scoring-Systeme. Gemeinsam zielen jedoch alle darauf hin ab, eine Kohorte möglichst genau nach ihrem klinischen Status einzuteilen. Weitverbreitete Scoring-Systeme sind der „Adult Comorbidity Evaluation 27“ (ACE-27), der „Charlson Comorbidity Index“ (CCI), sowie der im Rahmen von Transplantationen verwendete „Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index“ (HCT-CI).

1.4 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Die therapieassoziierte Akute Myeloische Leukämie ist eine seltene Unterform der Akuten Myeloischen Leukämie, welche als Spätkomplikation nach Chemotherapie, Strahlentherapie, Immunsuppression oder Kombinationen dieser Therapien auftreten kann. Bisher konnte noch nicht bewiesen werden, ob es sich bei der t-AML um eine stochastische Erkrankung handelt oder ob manche Patienten primär ein erhöhtes Risiko aufweisen⁴⁹. Es ist wissenschaftlich belegt, dass es sich im Vergleich zur primären AML um ein multifaktorielles Geschehen mit eindeutig schlechterer Prognose handelt^{46,51,57}. Obwohl zunächst kein eindeutiger Unterschied zur primären AML aufzuweisen ist, liegt das mediane Überleben bei nur 8 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate bei kleiner als 10%^{47,51}. Dabei scheint der Karyotyp das Outcome zu beeinflussen⁶⁹. Im Vergleich zur spontan auftretenden de-novo-AML ist das Gesamtüberleben und progressionsfreie Intervall bei der t-AML deutlich schlechter, was zum einen an der überproportionalen Präsenz von „ungünstigen“ Zytogenetiken liegen mag, jedoch den Effekt nicht eindeutig erklären kann^{46,49,51,58}.

In der Malignomtherapie und – prognostik etablieren sich zunehmend Komorbiditäten als Prognosefaktoren. Ihr Einfluss auf das Overall Survival wurde zuletzt unter anderem beim Myelodysplastischen Syndrom, bei Prostatakarzinomen, Brustkrebs, Endometriumkarzinomen sowie Harnwegstumoren untersucht und belegt^{67,70-73}. Mit ihrer Hilfe kann in diesen Bereichen das klinische Prognosesystem erweitert werden. Trotz dieses Wissens und vorliegender Studienergebnisse konnten Komorbiditäten und andere Einflussfaktoren in das Prognosesystem der t-AML definitiv noch keinen Einzug halten.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von Patienten mit einer t-AML. Vorrangig war, eine möglichst breite Datenerhebung vorzunehmen und diese im Kontext zur t-AML auszuwerten.

Ziel dabei ist, mögliche Zusammenhänge zwischen Komorbiditäten und t-AML-Überleben zu erfassen, um diese für ein entsprechendes Prognosesystem nutzen zu können.

2. Patienten und Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde aufgrund der Seltenheit der Erkrankung retrospektiv durchgeführt. Als Studienzentrum wurde die Medizinische Klinik, Poliklinik III, des Universitätsklinikums München gewählt. Für die vorliegende Arbeit wurden Patientendaten aus den Jahren 2000 bis 2014 erhoben und analysiert. Alle untersuchten Patienten liefen im Vorfeld in der „Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AMLCG)-Studie“ mit, sie wurden dabei bereits über eine mögliche Verwendung ihrer Daten informiert und deren Einverständnis eingeholt. Somit war kein erneutes Ethikvotum notwendig.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte sowohl elektronisch, als auch papierbasiert. Zur möglichst breiten Erfassung der Patientendaten, wurden alle Datenquellen des Klinikums Großhadern, Medizinische Klinik III, herangezogen. Zur Datenerhebung standen mehrere bereits bestehende Datenbanken zur Verfügung:

1. Datenbank des Labors für Leukämiediagnostik
2. Klinische Patientenakte in elektronischer Form (KAS)
3. Datenbank der Laboratoriums-Medizin der LMU, Großhadern
4. Datenbank der Knochenmarkstransplantation
5. Datenbank des Tumorregisters München
6. Patientenakten des Zentralarchivs
7. Arztbriefe – externer Kliniken
8. Korrespondenz mit extern behandelnden Kollegen

Konnten Daten in diesen Systemen nicht ausreichend erhoben werden, indem sie veraltet oder unzulänglich waren, erfolgte das Anschreiben von Hausärzten bzw. behandelten Onkologen zur Komplettierung der aktuellen Patientenbefunde.

2.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Um eine möglichst genaue Vergleichbarkeit und ein studienspezifisch homogenes Patientenkollektiv zu erhalten, wurden vor Studienbeginn eindeutig definierte Kriterien erstellt. Alle einzuschließenden Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um in das Kollektiv aufgenommen zu werden:

Einschlusskriterien:

- Zeitraum der Erstdiagnose der t-AML in den Jahren 2000 bis 2014
- Diagnostisch gesicherte t-AML mittels Knochenmarkspunktion
- Bekannte Primärerkrankung mit Verlauf der Therapie
- Nur Patienten, mit einer Behandlung am Klinikum Großhadern, zur Erhebung der Komorbiditäten zur sicheren Datenverlässlichkeit

Patienten die diese Voraussetzungen primär erfüllten, wurden in einem nachfolgenden Ausschlussverfahren nochmals überprüft. Hierbei wurden Kriterien definiert, die zu einer Unsicherheit im Studienvergleich führen könnten. Diese Patienten wurden ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien

- Patienten mit sekundärer AML bzw. t-MDS
- Keine Punktion des Knochenmarks zur Sicherung der Diagnose
- Keine komplett vorhandene Zytogenetik
- Ungenügende molekulargenetische Untersuchungen
- Unvollständige Datensätze bei Erhebung der Komorbiditäten

2.4 Die Patientenpopulation

Aus der Datenbank für Leukämiediagnostik des Universitätsklinikums Großhadern konnten im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2014 insgesamt 166 Patienten mit „therapieassoziiertes akuter myeloischer Leukämie“ und den vorgegebenen Kriterien ausgewertet werden. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 50 Patienten, welche am Klinikum der Universität München diagnostiziert und behandelt wurden, sowie 116 Patienten, welche im Klinikum der Universität München diagnostiziert, aber heimatnah behandelt wurden, zusammen. Die Gesamtzahl an Patienten wurde für eine allgemeine Auswertung herangezogen. Aufgrund der breitgefassten Datenlage der zu untersuchenden Patientenkriterien konnte eine wissenschaftliche Auswertung nicht für alle Parameter gleichermaßen sichergestellt werden. Um eine wissenschaftlich korrekte Auswertung zu gewährleisten, wurden diese in den entsprechenden Punkten im Verlauf aus der Komorbiditätsstudie ausgeschlossen. Die dabei gebildeten Untergruppen weisen alle exakt definierte und statistisch vergleichbare Parameter auf.

Die vorliegende Arbeit wurde mit zwei großen Patientenkollektiven, zum einen dem Gesamtpatientenkollektiv bestehend aus 166 Patienten und, mit einer wesentlichen Vertiefung und Erweiterung der Fragestellung, mit den 50 Patienten, welche am Universitätsklinikum München sowohl diagnostiziert als auch behandelt wurden, durchgeführt.

Die sekundäre Form der AML, welche auf ein myelodysplastisches Syndrom folgt sowie das „therapieassoziiertes myelodysplastische Syndrom“ wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Die von der „Labor für Leukämie (=LFL)-Datenbank“ bei der Abfrage der Patienten vorgegebene Labornummer wurde zur Pseudoanonymisierung der Daten verwendet, um den Datenschutz für die Patienten so hoch wie möglich zu gestalten.

Nach der Definierung aller zu erhebenden Parameter, wurden diese gelistet und eine neue Studiendatenbank inkl. Benutzeroberfläche mit Hilfe des FileMaker Pro® 11 – Datenbanksystems programmiert. Diese orientierte sich an den allgemeinen Vorlagen von wissenschaftlichen Studien und beinhaltete bei jeder „Ja/Nein“ – Antwort ein entsprechendes Feld, welches auszufüllen war, um den Datensatz schließen zu können.

Die Tabelle 2-2-1 zeigt die erhobenen Parameter.

<u>Stammdaten</u>	<p>Geburtsdatum</p> <p>Geschlecht</p> <p>Todeszeitpunkt</p> <p>Todesursache</p>
<u>Primärtumor</u>	<p>Tumorentität</p> <p>Tumorklassifikation</p> <p>Datum der Erstdiagnose</p> <p>Therapieart</p> <p>Therapie-Ergebnis</p> <p>Datum der letzten Therapie</p>
<u>t-AML</u>	<p>Datum der Erstdiagnose</p> <p>Datum des Therapiestarts</p> <p>Datum der letzten Therapie</p> <p>Therapie-Ergebnis</p> <p>Therapie-Art</p> <p>Zytogenetik und Molekulargenetik</p> <p>Prognosegruppen anhand der Zytogenetik/Molekulargenetik</p> <p>FAB-Subtypisierung</p>
<u>Komorbiditäten</u>	<p>Erkrankungen des kardiovaskulären Systems</p> <p>Erkrankungen des respiratorischen Systems</p> <p>Erkrankungen des gastrointestinalen Systems</p> <p>Erkrankungen des renalen Systems</p> <p>Erkrankungen des endokrinen Systems</p> <p>Erkrankungen des neurologischen Systems</p> <p>Psychiatrische Erkrankungen</p> <p>Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises</p> <p>Erkrankungen des immunologischen Systems</p> <p>Maligne Erkrankungen</p> <p>Drogenabhängigkeit</p> <p>BMI</p>

Tabelle 2-2-1: erhobene Parameter pro Patient

2.5 Erhobene Parameter

2.5.1 Stammdaten

Zur initialen Charakterisierung der Patienten war die Erfassung der Stammdaten notwendig. Diese beinhalteten das Geschlecht, das Geburtsdatum, sowie der Patientennamen. Aus Datenschutzgründen wurde der Patientennamen durch die von der Labordatenbank vorgegebene LFL-Nummer ersetzt und in allen weiteren Arbeitsschritten in pseudoanonymisierter Form verwendet. Bei Unklarheiten konnte anhand der pseudoanonymisierten Nummer eine Rückverfolgung zu den personalisierten Daten erfolgen. Dies war jedoch nur Mitarbeitern, welche einen berechtigten Zugriff auf die Datenbank hatten, möglich. War der Patient bereits verstorben, wurde der Todeszeitpunkt, sowie die Todesursache in dieser Rubrik dokumentiert.

2.5.2 Primärerkrankungen

Bei der Erfassung der Primärerkrankung wurde zunächst die Entität der Tumorerkrankung abgefragt. Von Interesse war der Zeitpunkt der Diagnose der Ersttumorerkrankung, respektive das Alter des Patienten bei Diagnosestellung. Bei der weiteren Datenerhebung sollte eine genauere Analyse des Primärtumors und der nachfolgenden Therapie mit folgenden Parametern

1. Tumorstadium
2. Tumorausbreitung
3. Tumorthherapie mit Anfangs - / Endpunkt der Therapie
4. Ergebnis der Therapie

ermöglicht werden.

Für **solide Tumorentitäten** wurde zur Identifizierung des Tumorstadiums und dessen Ausbreitung die international gültige **TNM-Klassifikation** verwendet.

Mit Hilfe dieser Klassifizierung werden Tumore nach ihrer Malignität und Ausbreitung beurteilt. Die derzeit gültige und international verwendete TNM-Klassifikation umfasst drei Hauptkategorien der Tumorausbreitung⁷⁴⁻⁷⁷.

1. Tumorausdehnung (**T**)

Die Tumorausdehnung wird in 4 Klassen eingeteilt, T1 bis T4. Die T-Klassifikation steigt mit zunehmender Größe und Ausdehnung des Tumors an. Bei T1 handelt es sich um einen kleinen, meist auf das Ursprungsorgan beschränkten Tumor, T4 zeigt ein invasives, meist organüberschreitendes Tumorwachstum.

2. Lymphknotenbeteiligung (**N**)

Die Lymphknotenbeteiligung N0 bis N3 beschreibt den Befall der Lymphknoten und deren Ausbreitung durch das Malignom. N0 zeigt keine Lymphknotenbeteiligung, N3 dagegen einen disseminierten Lymphknotenbefall.

3. Metastasen (**M**)

M steht für eine Metastasenbeurteilung. Bei M0 sind keine Metastasen bekannt, M1 weist auf einen bereits metastasierten Tumor hin.

Innerhalb der TNM-Klassifikation erfolgt eine weitere Unterteilung des Tumors. Für die durchzuführende Studie war das vorhandene Grading (G), sowie der Resektionsstatus (R) von Bedeutung.

1. Grading (**G**)

Das Grading beschreibt den Grad der Entdifferenzierung von Tumoren und ist im weiteren Sinne ein Maß für die „Bösartigkeit“ des Tumors. G1 weist auf ein noch gut differenziertes Gewebe hin, G4 auf einen wenig differenzierten Tumor.

2. Resektionsstatus (**R**)

Der Resektionsstatus wird bei soliden Tumoren verwendet, welche primär oder sekundär chirurgisch therapiert wurden. R0 beschreibt einen in toto entfernten Tumor mit freien Resektionsrändern, bei R1 und R2 handelt es sich um einen noch vorhandenen Residualtumor, mit noch mikroskopischen bzw. makroskopischen Tumorresten an den Resektionsrändern nach Operation.

Tabelle 2-2-2: TNM-Klassifikation

Bei **malignen Lymphomen** wurde die international anerkannte **Ann-Arbor-Klassifikation** verwendet^{2,78}. Anhand dieser Klassifizierung werden Hodgkin-Lymphome (HL) sowie Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) unterschieden. Die Ann-Arbor-Klassifikation besteht aus 4 Einteilungen, welche für die Therapieentscheidung und die prognostische Aussagefähigkeit der Lymphome ausschlaggebend sind.

- I. Befall einer Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (I/E)
- II. Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (E) mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells.
- III. Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells oder Befall lokalisierter extranodaler Herde und Lymphknoten beiderseits des Zwerchfells
- IV. Disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall

Zusatz:

- A: ohne Allgemeinsymptome
- B: Mit Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust ($>10\%$ in den letzten 6 Monaten) ohne sonstige Erklärung (= B-Symptomatik)

Tabelle 2-3: Ann-Arbor-Klassifikation nach Herold, Innere Medizin 2015

Zur Charakterisierung der Leukämien, als Primärerkrankung wurden der prozentuale Anteil der Blasten im Blut, als auch im Knochenmark dokumentiert. Die weiteren erhobenen Parameter lagen betont auf einer Untercharakterisierung der Leukämie, d.h. die Einteilung nach der WHO-Klassifikation, Zytogenetik und Molekulargenetik. Anhand dieser Kriterien erfolgte die Einteilung in 3 Prognosegruppen der Leukämien.

2.5.3 Parameter zur t-AML

Bei der Erfassung der einzelnen Parameter der t-AML wurde besonderen Wert auf die Erstdiagnose und die Latenzzeit zwischen dem Ende der Therapie der Primärerkrankung und dem Auftreten der t-AML gelegt.

Zur weiteren Charakterisierung und Prognoseeinteilung wurden aus der Datenbank für Labordiagnostik die Zytogenetik, die Molekulargenetik sowie die Einteilungen in der FAB-Klassifikation entnommen. Zytogenetische Veränderungen wurden in ihrer ausführlichen Form dokumentiert und in die 3 Kategorien normal, abnormal sowie komplex eingeteilt. Ein komplexer Karyotyp beschreibt das Vorliegen von 3 oder mehr Veränderungen im Karyotypenprofil. Molekulargenetisch wurden die prognostisch wichtigen Faktoren MLL-Rearrangement, die Mutationen im FLT-3 Gen, sowie die Mutation im NPM1-Gen erfasst.

Mit Hilfe dieser Faktoren ist es möglich die t-AML in 3 Prognosegruppen nach der European Leukemia Net einzuteilen ^{31,79}.

<u>Prognosegruppen der AML</u>	
Günstig	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1; inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ; Mutation in NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp); Mutation des CEBPA (normaler Karyotyp)
Intermediär	Mutationen des NPM1 und FLT3-ITD (normaler Karyotyp); Wild-type NPM1 und FLT3-ITD (normaler Karyotyp); Wild-type NPM1 ohne FLT3-ITD (normaler Karyotyp) ; t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Zytogenetische Anomalien, welche weder günstig als auch ungünstig klassifizierbar sind.
Ungünstig	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 rearranged ; -5 or del(5q); -7; abn(17p); komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien)

Tabelle 2-3: Zytogenetische/Molekulargenetische Prognosegruppen ³¹

Zu den erfassten Laborparametern, die aus der Labordatenbank entnommen werden konnten, zählten die Blasten im Blut sowie im Knochenmark, die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut, sowie der Hämoglobin- und der CRP(C-reaktives Protein)-Wert.

Um einen vollständigen Überblick über den Verlauf der t-AML zu gewinnen, wurden zusätzlich Eckpunkte der systemischen Therapie erhoben. Hierzu wurden die Chemotherapie-Protokolle der Induktionstherapie verwendet und im Falle einer Stammzelltransplantation auch diese miterfasst.

Der Todeszeitpunkt und die Daten des letzten Follow-Up's wurden aus der Tumorregisterdatenbank München entnommen. Konnten hier keine aktuellen Daten erhoben werden, wurden die Hausärzte, bzw. die behandelten Onkologen angeschrieben. Waren die Patienten noch am Leben wurde als letztes Follow-Up März 2015 angenommen.

2.5.4 Komorbiditäten

In der vorliegenden Studie war von besonderem Interesse den exakten klinischen Status der Patienten zu erheben. Hierfür wurde neben der Erhebung der Nebendiagnosen zur Feststellung von weiteren Erkrankungen zusätzlich auf den „Adult Comorbidity Evaluation – 27“ (ACE-27) und den „Charlson Comorbidity Index“ (CCI) zurückgegriffen.

Der „**Adult Comorbidity Evaluation – 27**“ (ACE-27) erlaubte die Einteilung der Nebendiagnosen jedes einzelnen Patienten in 3 Prognosegruppen.

Kategorie	
1.	Severe Decompensation
2.	Moderate Decompensation
3.	Mild Decompensation

Tabelle 2-4: ACE-Kategorien

In einer groß angelegten Studie von Piccirillo et al wurde der Einfluss anhand dieser Einteilung auf das Gesamtüberleben bei 19.268 Patienten untersucht⁸¹. Hierbei ergab sich in einem Vergleich der Gruppe ohne Komorbiditäten mit der als günstig zu wertenden „Mild Decompensation“ eine Hazard-Ratio von 1,21. Vergleich man die Daten mit der als intermediär zu wertenden Gruppe, der „Moderate Decompensation“, so erzielte diese eine Hazard-Ratio von 1,86. In der dritten Gruppe, den Patienten mit

einer ungünstigen Prognose, der „Severe Decompensation“, zeigte sich eine Hazard-Ratio von 2.56, im Vergleich zu Patienten der Gruppe ohne Komorbiditäten.

Der ACE – 27 besteht aus insgesamt 26 Unterpunkten, welche wiederum in 10 Kategorien gegliedert sind. Entsprechend der Ausprägung der vorliegenden Erkrankungen werden alle Patienten in 3 unterschiedliche Schweregrade eingestuft. Hierbei wird, bei mehreren Komorbiditäten, die höchste Einzelkomorbidität gewertet. Eine Ausnahme bilden hier mehrere „Moderate Decompensation“. Sind in dieser Kategorie zwei oder mehr Diagnosen vorhanden, wird trotz Vorliegen von lediglich „Moderate Decompensation“ der Patient in die Gruppe der „Severe Decompensation“ hochgestuft.

In der Kategorie des **kardiovaskulären Systems** wurden hauptsächlich stattgehabte Herzinfarkte, Angina pectoris, koronare Herzerkrankungen (=KHK), arterielle Hypertonien, peripher arterielle Verschlusskrankheiten (=pAVK) und Arrhythmien gelistet. Die entsprechenden Parameter wurden vollständig der Patientenakte, den stationären Verlaufskurven, sowie den Arztbriefen entnommen.

Bei Begleiterkrankungen des **respiratorischen Systems**, wie der obstruktiven Lungenerkrankung (=COPD) oder restriktiven Lungenveränderungen, wurden alle vor Behandlungsbeginn zur Verfügung stehenden Befunde ausgewertet. Hierbei wurden Lungenfunktionsprüfungen, Sauerstoffoxymetrie und Blutgasanalysen sowie entsprechende Einträge in der Patientenakte berücksichtigt.

Erkrankungen im **gastrointestinalen System** wurden in hepatische Erkrankungen, Magendarmkrankungen und Erkrankungen des Pankreas eingeteilt. Hierbei wurde hauptsächlich auf konsekutive Komplikationen der Erkrankungen eingegangen. Diese Datenerhebungen waren aus Arztbriefen und Anamnesebögen möglich.

Begleiterkrankungen im Bereich des **renalen Systems** wurden von der chronischen Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit definiert. Hierbei wurden vor allem erhöhte Kreatininwerte berücksichtigt.

Im **endokrinen System** wurde ein Diabetes Mellitus durch das Vorhandensein eines erhöhten Glukosewertes im Nüchternblut, als auch entsprechender Komplikationen gelistet. Die Erhebung der Daten erfolgte auch hier über die Patientenakten sowie über Werte aus der Datenbank für Labormedizin.

Bei Erkrankungen im Bereich des **neurologischen Systems** wurden mit dem Vorhandensein eines Schlaganfalles, einer Demenz oder Paralyse, sowie neuromuskulären Erkrankungen vier Untergruppen gebildet.

Im ACE – 27 werden **psychiatrische Erkrankungen** als Depression, Schizophrenie oder mögliche Suizidalität abgefragt und je nach Aktivität der Erkrankung in Prognosegruppen 1-3 eingeteilt.

Begleiterkrankungen im Bereich des **rheumatologischen Formenkreises** wurden nicht weiter unterteilt, lediglich das Vorhandensein dieser Erkrankung wurde berücksichtigt und entsprechend der Aggressivität der Erkrankung wurde eine Einstufung in die Prognosegruppen vorgenommen.

Bei Erkrankungen im Bereich des **immunologischen Systems** wurden im wesentlichen nur HIV bzw. AIDS berücksichtigt. Hierbei war die Viruslast von besonderer Wichtigkeit.

Maligne Erkrankungen als Unterpunkt des ACE – 27 wurden in der vorliegenden Studie mit besonderem Interesse verfolgt. Es wurde zwischen soliden Tumoren, Leukämien und Lymphomen unterschieden. Betrachtet wurde sowohl der Zeitraum zwischen Tumorentstehung und Zeitpunkt der ACE-Erhebung, als auch der Tumorstatus und dessen Therapie.

In der Rubrik **Drogenabhängigkeit** wurde besonders wegen deren Häufigkeit auf die Alkoholabhängigkeit eingegangen. Weitere Unterscheidungen wurden hierbei nicht getroffen.

Der **Body-Mass-Index** (BMI) als letzter Punkt im ACE – 27 war wegen des Einflusses auf die „Fitness“ des Patienten von Interesse. Hierbei wurde ein BMI >38 als Komorbidität Grad 2 beschrieben.

Eine genaue Ausführung des „Adult Comorbidity Evaluation – 27“ wird in 2.5 – 2.6 dargestellt.

Adult Comorbidity Evaluation-27

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index. Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment, except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems. In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Cogent comorbid ailment	Grade 3	Grade 2	Grade 1
	Severe Decompensation	Moderate Decompensation	Mild Decompensation
Cardiovascular System			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP <90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
Respiratory System			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O ₂ <input type="checkbox"/> CO ₂ retention (pCO ₂ > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO ₂ < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinal System			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers(≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Tabelle 2-5: ACE-27 Seite 1

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Renal System			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
Neurological System			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
Psychiatric			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDS or no treatment
Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4+ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV+ w/o h/o AIDS defining illness. CD4+ > 200/μL
Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
Body Weight			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.) **0** **1** **2** **3** **9**
None Mild Moderate Severe Unknown

Der „**Charlson Comorbidity Index**“ (CCI) wurde bereits mehrfach validiert und ist ein Scoring-System, welches einen breiten Anwendungsbereich im medizinischen Alltag besitzt. Er besteht aus insgesamt 19 Unterpunkten, welchen je nach Gewichtung Werte zwischen 1-6 zugeordnet sind. Ihre Summe stellt den Gesamtwert für die Komorbiditäten dar. Eine Studie aus dem Jahre 2014 von Tuen-Ching Chan et al ergab, dass ein CCI-Score von 1 eine erhöhte Hazard-Ratio aufweist, im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten (CCI=0). So wurde bei einem CCI-Score von 1 eine Hazard-Ratio von 1.34 festgestellt. Je höher sich dabei die Score-Werte bewegen, desto höher liegt auch die Hazard-Ratio. Ein Score-Wert von 3 erzielte beispielsweise einen Hazard-Ratio von 3.44 und bei einem Score-Wert von >5 wurde eine Hazard-Ratio von 4.63 beobachtet⁸².

Im „Charlson Comorbidity Index“ werden mit je **einem Gewichtungspunkt** 10 der insgesamt 19 Unterpunkte gewertet. Hierunter fallen unter anderem ein in der Patientenhistorie stattgehabter Myokardinfarkt, eine bekannte Herzinsuffizienz, eine chronische obstruktive Lungenerkrankung, sowie ein Diabetes Mellitus ohne Endorgan-Schäden, wie zum Beispiel eine diabetische Retinopathie.

Insgesamt 6 der 19 Erkrankungen, wie solide Tumore (ohne Nachweis von Metastasen) Lymphome, Leukämien oder ein Diabetes mellitus mit Endorgan-Schäden werden im Charlson Comorbidity Index mit je **zwei Gewichtungspunkten** gewertet.

Mittlere bis schwere Lebererkrankungen werden im Charlson Index mit **drei Gewichtungspunkten** gewertet.

Mit **sechs Gewichtungspunkten** werden 2 der 10 Unterpunkte gewertet. Hierunter fallen metastasierte Tumorleiden, sowie eine ausgebrochene AIDS-Erkrankung in der Patientenhistorie.

Eine genaue Aufzählung aller Parameter des „Charlson Comorbidity Index“ wird in Tabelle 2-7 dargestellt.

	Gewichtungspunkte
Myokardinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1
Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Peripher arterielle Verschlusskrankheit	1
Leichte Lebererkrankungen	1
Bindegewebserkrankungen	1
Ulkuserkrankungen	1
Demenz	1
Hemiplegie	2
Mittlere bis schwere Niereninsuffizienz	2
Diabetes Mellitus mit Endorganschäden	2
Solide Tumorerkrankung ohne Nachweis von Metastasen	2
Leukämien (chronische als auch akute)	2
Lymphome	2
Mäßige bis schwere Lebererkrankung	3
Solide Tumorerkrankung mit Nachweis von Metastasen	6
AIDS	6
Summe:	

Tabelle 2-7: Charlson Comorbidity Index (Onkopedia 2016) ⁸⁴

2.6 Statistische Auswertungen

Nach Beendigung der Datenerhebung in die von uns programmierte FileMaker Pro® 11 – Datenbank, erfolgte die Portierung der einzelnen Daten in IBM SPSS Statistics 23, sowie in eine Excel-Tabelle zur weiteren Auswertung. Vor Beginn der Auswertung erfolgte die Beratung hinsichtlich der zu verwendenden Test-Verfahren im Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, dem IBE der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Es erfolgte initial die Berechnung der demographischen Daten, d.h. des medianen Alters, das Geschlecht, die Häufigkeiten der Primärerkrankungen, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung des Primärtumors, sowie Häufigkeiten von Komorbiditäten des Patientengutes und die graphische Darstellung der Ergebnisse.

Nach Erhebung der Daten erfolgte eine statistische Auswertung bezüglich der definierten Fragestellungen. Hierfür wurden jeweils Univariat-, als auch Bivariatanalysen für die Fragestellungen durchgeführt. Hierzu zählten u.a. folgende Testverfahren:

- Bivariatkorrelation nach Pearson
- Log Rank-Test, sowie Breslow-Test für Univariateanalysen

Die graphische Darstellung der Überlebenskurven erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Verfahren.

Für das Signifikanzniveau der Studie wurde bereits vor Beginn der Datenerhebung die Grenze für $\alpha = 0,05$ bei einem Patientenkollektiv größer 100 festgelegt. Sollte die Patientenzahl kleiner 100 sein, wurde ein α von kleiner 0,1 als Trend angenommen. Diesen Trend würde es dann in einer größeren Patientenpopulation zu belegen gelten.

3. Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden Patientendaten aus den Jahren 2000 bis 2014 retrospektiv erhoben und analysiert. Alle Parameter wurden aus der Datenbank für Leukämiediagnostik der Universitätsklinik der LMU entnommen. Insgesamt erfüllten 166 Patienten, die alle am Klinikum der Universität München diagnostiziert wurden, die vorgegebenen Kriterien. 50 Patienten (=30,1%), welche in der Folge ausschließlich am Klinikum Großhadern im Verlauf auch behandelt wurden, wurden zur genaueren Begutachtung ausgewählt.

Trotz der computer- und archivgestützten Auswertung war es in bestimmten Fällen nicht möglich eine lückenlose Auswertung aller Parameter zu garantieren. Aufgrund dessen wurden Patienten mit fehlenden oder lückenhaften Werten in der Gesamtbeurteilung nicht berücksichtigt. Diese wurden der jeweiligen Untergruppe, die alle ausschließlich genau definierte und statistisch vergleichbare Parameter aufwiesen, zugeordnet und in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

3.1 Das Gesamtpatientenkollektiv des Labors für Leukämiediagnostik

Das Gesamtpatientenkollektiv wies hinsichtlich der Geschlechtsverteilung einen leichten Überhang mit 93 (=56,0%) weiblichen Patienten, gegenüber 73 (=44,0%) männlichen Patienten, auf.

Geschlechtsverteilung	Anzahl	Prozentualer Anteil
Weiblich	93	56,02
Männlich	73	43,98

Tabelle 3-1: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektives des Labors für Leukämiediagnostik

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose der Primären betrug im Mittel 48,80 Jahre bei einer ausgewerteten Gesamtzahl von 77 Patienten. Hierbei war der jüngste Patient bei Erstdiagnose des Primarius 6,01 Jahre, respektive der älteste Patient 81,30 Jahre alt.

Die Entitäten der primär malignen Erkrankungen zeigten ein breit gefächertes Spektrum. Bei rund einem Viertel (N=41; 24,7%) der t-AML-Erkrankten lag als Primärerkrankung ein Mammakarzinom vor. Somit stellte ein behandeltes Mammakarzinom die häufigste Grunderkrankung vor Entwicklung einer t-AML dar. Dem Mammakarzinom folgte als zweithäufigste Primärerkrankung mit 19,3% (N=32) das Non-Hodgkin-Lymphom. Ein primäres Hodgkin-Lymphom wiesen 11,4 % (N=19) der Patienten auf. Diese drei malignen Primärerkrankungen stellten mit einem Anteil von 92 Patienten (=55,4%) über die Hälfte des Patientenkollektivs. Mit jeweils 8 Patienten (=4,8%) folgten in der Häufigkeitsstatistik die Sarkome gleichauf mit den Plasmozytomen. Einen Anteil ohne gravierende Häufung zwischen 1% und 3% wiesen 11 primäre Karzinomerkrankungen auf. Alle weiteren erfassten Primärmalignome lagen mit deren Häufigkeit unter 1%.

Die im untersuchten Patientenkollektiv eruierten Entitäten der Primärerkrankungen sind in der Abbildung 3.1 benannt und graphisch dargestellt.

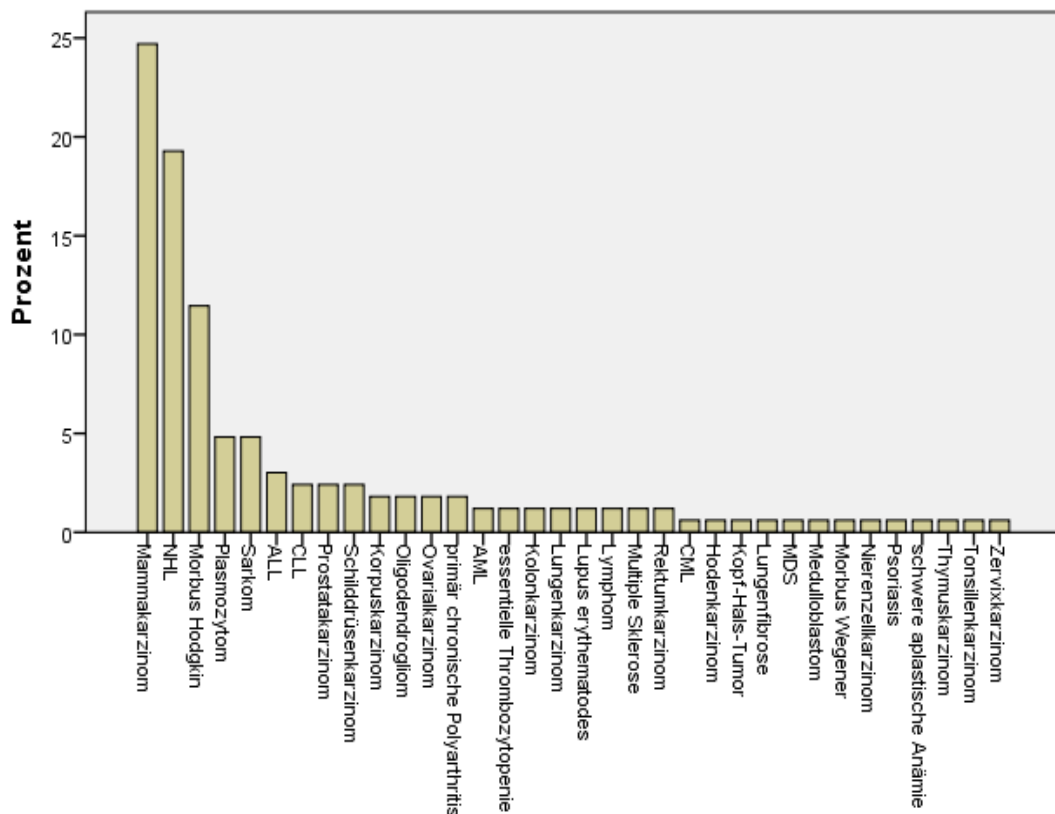


Abbildung 3-1: Entitäten der Primärerkrankung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer therapieassoziierten akuten myeloischen Leukämie lag das Durchschnittsalter der Patienten des LFL-Gesamtkollektivs bei 57,9 Jahren. Der jüngste Patient wies dabei ein Alter von 20,28 Jahren, der älteste Patient ein Alter von 82,9 Jahren auf.

Die zytomorphologische Verteilung nach der FAB-Klassifikation zeigte bei einer Gesamtanzahl von 146 Patienten eine überproportionale Häufung des FAB-Sub-Typs M2 (=AML mit Ausreifung) mit einem Anteil von 41,8% (N=61). Am zweithäufigsten war der Sub-Typ M4 (=akute myelomonozytäre Leukämie) mit einem Anteil von 13,0% (N=19) vertreten. Die dritte Stelle belegte der Sub-Typ M1 (=AML ohne Ausreifung) mit einem Anteil von 12,3% (N=18). Alle weiteren zytomorphologischen Klassifizierungen lagen unter einem Anteil von 10%.

Die zytomorphologische Verteilung nach der FAB-Klassifikation ist nachfolgend in der Tabelle 3-2 dargestellt.

FAB-Subtypisierung	Anzahl	Prozentualer Anteil
M2	61	41,8
M4	19	13,0
M1	18	12,3
M6	9	6,2
M5b	8	5,5
M4eo	7	4,8
M5a	7	4,8
M0	6	4,1
M3	3	2,1
M3v	3	2,1
M5	3	2,1
M6a	1	,7
M7	1	,7

Tabelle 3-2:FAB-Subtypisierung des Gesamtkollektivs des Labors für Leukämiediagnostik

Von den 166 Patienten des Gesamtkollektivs konnten bei 144 Patienten eindeutige Parameter bezüglich des zytogenetischen Risikoprofils erhoben werden. In Anlehnung an die zytogenetischen Prognosegruppen (Einteilung s. Tabelle 2-3), konnten bei insgesamt 67 Patienten (=46,5%) ein intermediärer Risiko-Typ festgestellt werden. 63 Patienten (=43,8%) wiesen ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil auf. Demgegenüber zeigten lediglich 14 Patienten (=9,7%) ein günstiges zytogenetisches Prognoseprofil.

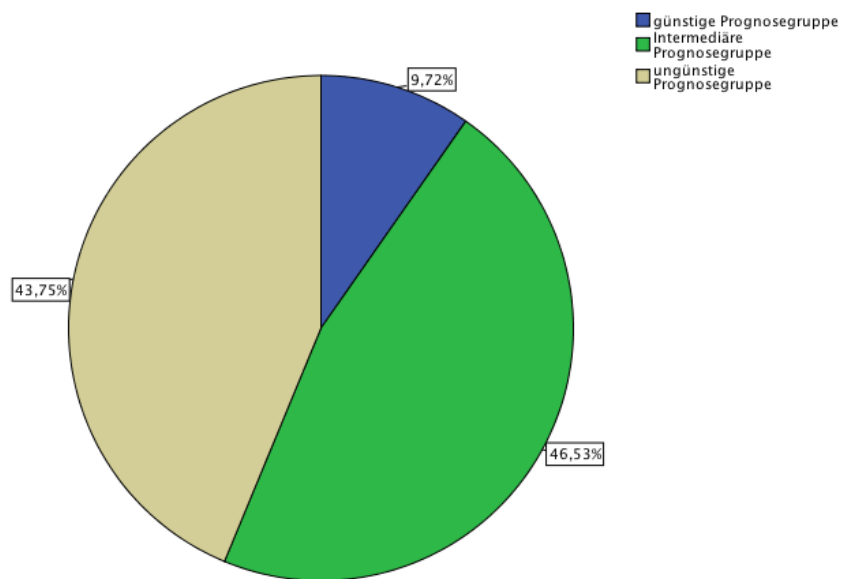


Abbildung 3-2: Zytogenetisches Risikoprofil

3.2 Das Patientenkollektiv der Universitätsklinik der LMU

3.2.1 Deskriptive Statistik und die Primärerkrankung

Die ausgewerteten Daten dieses Kollektivs umfassten insgesamt 50 Patienten aus den Jahren 2000 bis 2014, welche im Klinikum der Universität München sowohl diagnostiziert als auch behandelt wurden. Sie stellen mit rund 30 % annähernd ein Drittel des Gesamtkollektivs dar.

Die Geschlechtsverteilung zeigte auch hier eine Häufung weiblicher Patienten mit einem Anteil von 29 Patientinnen (=58,0 %) gegenüber 21 männlichen Patienten (=42 %).

Geschlechtsverteilung	Anzahl	Prozentualer Anteil
Weiblich	29	58,0
Männlich	21	42,0

Tabelle 3-3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs der LMU

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose der Primären betrug im Mittel 45,9 Jahre bei einer ausgewerteten Gesamtzahl von 49 Patienten. Hierbei war der jüngste Patient bei Erstdiagnose des Primarius 6,0 Jahre, respektive der älteste Patient 80,3 Jahre alt.

Der häufigste Primarius war bei ca. einem Viertel der Patienten das Mammakarzinom (N=12; 24,0%), an zweiter Stelle gefolgt von Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom mit einem Anteil von 22,0% (N=11). Ein Hodgkin-Lymphom und ein Sarkom zeigten sich mit gleicher Häufigkeit von jeweils 10,0 % (N=5) der Patienten. Somit stellten auch hier die drei größten Gruppen der Primärerkrankungen, das Mammakarzinom und die Lymphome, das Non-Hodgkin-Lymphom und das Hodgkin-Lymphom, über die Hälfte des Patientenkollektivs. Die ALL und das Plasmozytom waren mit einem jeweiligen Anteil von 6,0% vertreten. Alle weiteren primären Tumorerkrankungen lagen unter einem Anteil von 2%. In der nachfolgenden Abbildung 3-3 sind alle primären Tumorerkrankungen gelistet und graphisch dargestellt.

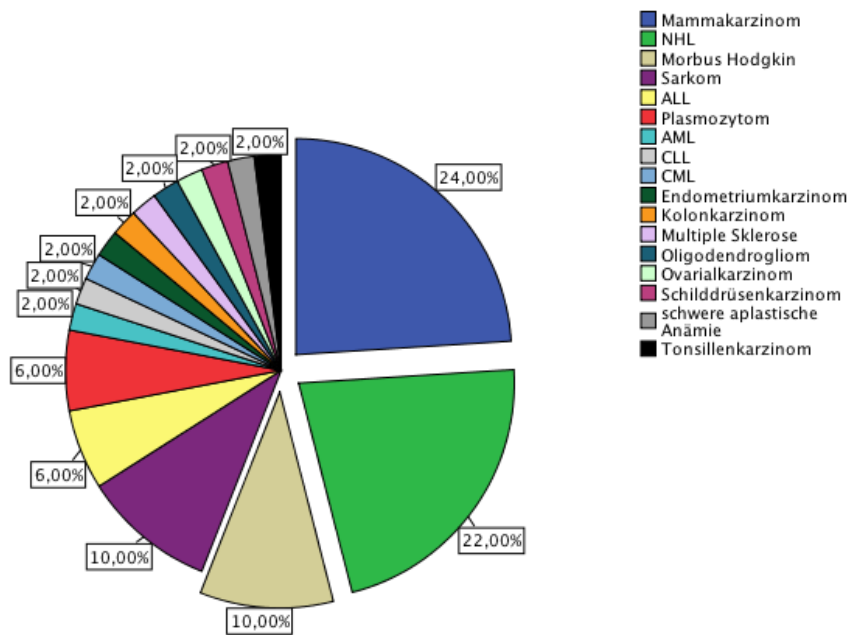


Abbildung 3-3: Primärtumorerkrankungen des Teilkollektives

3.2.2 Deskriptive Statistik der therapieassoziierten Akuten Myeloischen Leukämie

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der t-AML lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 51,7 Jahren. Der jüngste erfasste Patient war bei Diagnosestellung 20,2 Jahre alt, gegenüber dem ältesten erfassten Patienten mit einem Alter von 81,7 Jahren. Im Durchschnitt trat die therapieassoziierte akute myeloische Leukämie mit einer Latenzzeit von 5,5 Jahren nach Ende der Therapie des Primarius auf. Das kürzeste beobachtete Intervall zwischen der Therapie der Primärerkrankung und der Diagnosestellung einer t-AML lag bei einem halben Jahr, das längste Intervall zwischen den beiden Ereignissen lag bei 30,23 Jahren.

Aufgrund einer kontinuierlichen immunsuppressiven Therapie mittels Methotrexat war der Zeitpunkt bei einem Patienten mit Multipler Sklerose nicht bestimmbar.

Die zur Diagnosebestätigung durchgeführten Knochenmarkspunktionen wiesen Knochenmarksblasten mit einem prozentualen Anteil von 15% bis 99% auf. Der mittlere Blastenanteil betrug 54,66% bei 31 ausgewerteten Patienten.

Die Verteilung der zytogenetischen Subtypen nach der FAB-Klassifikation zeigte, wie auch in der Gesamtkohorte, eine überproportionale Häufung des M2-Subtyps (=AML mit Ausreifung) mit 48,8 % (N=21) der Patienten. Die Subtypen M1 (=AML ohne Ausreifung) und M4 (=Akute myelomonozytäre Leukämie) waren mit einem Anteil von jeweils 11,6 % (N=5) in deren Häufigkeit gleichermaßen vertreten. Die weiteren Typisierungen der FAB-Untergruppen sind nachfolgend in Tabelle 3-4 dargestellt.

FAB-Subtypisierung	Anzahl	Prozentualer Anteil
M2	21	48,8
M1	5	11,6
M4	5	11,6
M5b	4	9,3
M6	2	4,7
M4eo	2	4,7
M5a	2	4,7
M3v	2	2,3
M5	1	2,3

Tabelle 3-4:FAB-Subtypisierung der Teilkohorte

Bei der Aufarbeitung hinsichtlich der molekular- und zytogenetischen Befunde der 51 im Universitätsklinikum diagnostizierten und behandelten Patienten zeigte sich bei über der Hälfte der Patienten mit einem Anteil von 52,94% (N=26) ein prognostisch ungünstiges Risikoprofil. Der intermediären Risikogruppe konnten 20 Patienten (=39,22%) zugeordnet werden. Lediglich 4 Patienten (=7,84%) wiesen ein als günstig zu wertendes Risikoprofil auf.

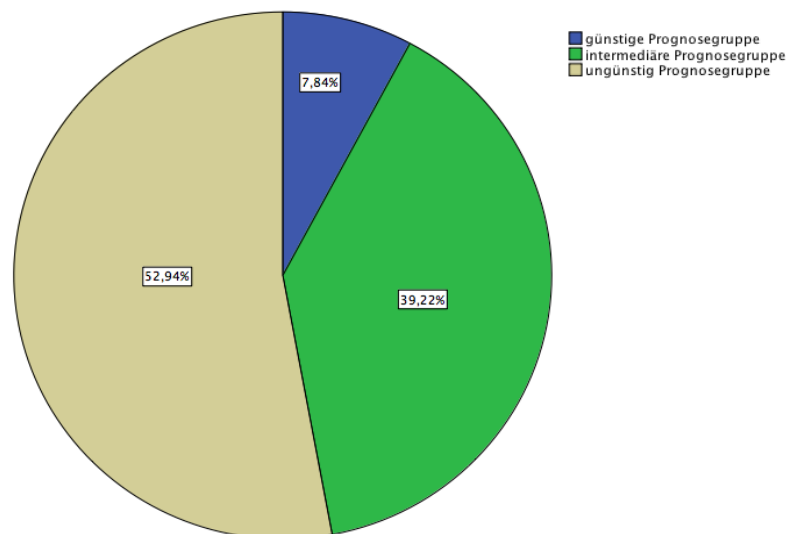


Abbildung 3-4: prozentualer Anteil der Prognosegruppen

In dieser Gruppe waren, wie die Abb. 3-4 zeigt, Patienten mit primär ungünstiger Molekular- und Zytogenetik vorherrschend.

Die Analyse der Therapieschemata der t-AML ergab ein heterogenes Spektrum der durchgeführten Therapiearten. Am häufigsten wurden Patienten in der Induktionstherapie mittels TAD-Schema (n=16; 39%) behandelt. An zweiter und dritter Stelle mit jeweils 6 Patienten (jeweils 14,6%) erfolgte die Therapie mittels HAM-respektive „7 + 3“-Schema (Daunorubicin/Cytarabin). Die Verteilung aller verwendeten Therapieschemata sind in der nachfolgenden Tab. 3-5 abgebildet.

	Anzahl	prozentualer Anteil
Induktion		
TAD	16	39
Cytarabin + Daunorubicin („7+3“)	6	14,6
HAM	6	14,6
Ara-C	4	9,8
S-HAM	3	7,3
Topotecan+Daunorubicin	1	2,4
FLAC	1	2,4
Zytoreduktion – Vorbereitung SCT		
FLAMSA	1	2,4
Palliative Therapie		
Cytarabin Mono	2	4,8
Studien-Protokoll		
Erufosin – Phase 1	1	2,4

Tabelle 3-5: Therapieschemata

Der größte Anteil mit 26 Patienten (59,1%) erhielt im Verlauf der durchgeführten Therapie eine allogene Stammzelltransplantation. Ein kleiner Prozentsatz von Patienten mit nur 2 Fällen (4,5%) erhielt eine autologe Stammzelltransplantation. Bei rund 36% der Patienten (n=16) wurde keine Transplantation durchgeführt.

Das letzte Follow-Up erfolgte am Stichtag des 01.04.2015. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 35 (=70,0%) der 50 Patienten verstorben. Für die noch lebenden 15 Patienten (=30,0%) wurde dieses Datum als letztes Follow-Up verwendet und für die weitere statistische Auswertung angenommen und somit teilweise zensiert.

Insgesamt wurde ein medianes Überleben von 1,83 Jahren erreicht. Das Gesamtüberleben lag im Schwankungsbereich zwischen 3,65 Tagen und 10,93 Jahren. Abbildung 3-5 veranschaulicht das Gesamtüberleben anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.

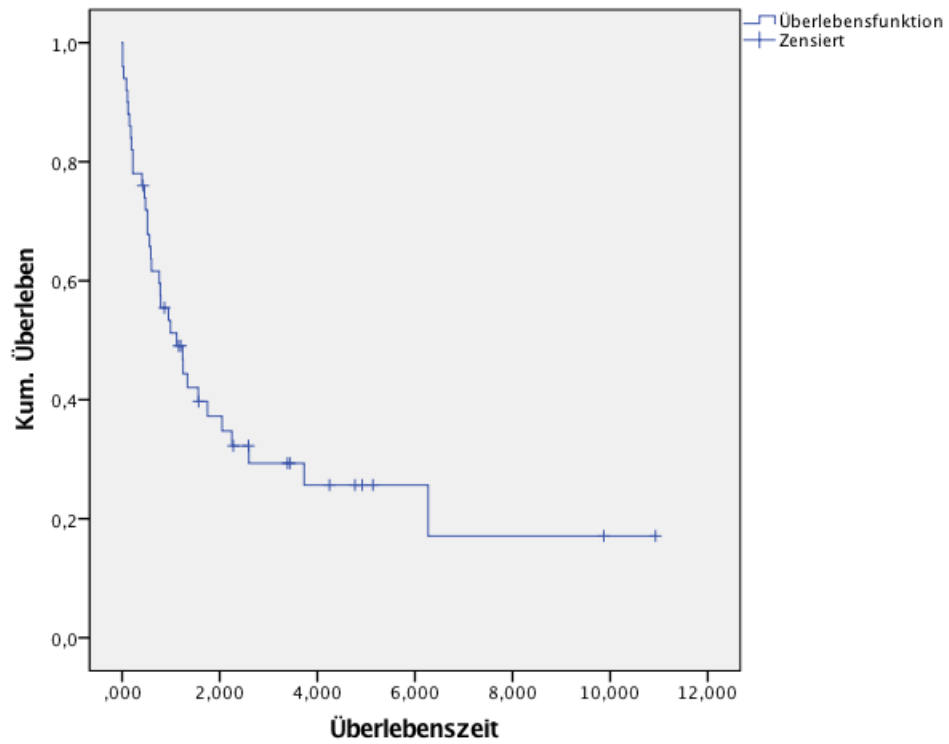


Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurve des Teilkollektives

3.2.3 Komorbiditäten

Die bei Diagnosestellung der t-AML vorhandenen Begleiterkrankungen wurden gelistet und deren Häufigkeit ausgewertet. Hierbei wiesen 48 Patienten in der Vorgeschichte eine maligne Vorerkrankung auf, dies beinhaltet etwa die Hälfte aller beobachteten Komorbiditäten. Lediglich bei zwei Patienten konnte keine maligne Vorerkrankung eruiert werden. Einer dieser zwei Patienten ohne maligne Vorerkrankung litt an einer Multiplen Sklerose, der zweite an einer aplastischen Anämie unklarer Genese. 24 Patienten, 21% der erfassten Komorbiditäten, litten an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems. Mit einer wesentlich geringeren Häufigkeit waren mit jeweils fünf Patienten Erkrankungen des gastrointestinalen Systems, psychiatrische Vorerkrankungen und ein Diabetes Mellitus vertreten. Bei vier Patienten bestand eine Erkrankung des respiratorischen Systems. Ein Missbrauch von Suchtmitteln lag bei drei Patienten vor. Anamnestisch konnten bei zwei Patienten neurologische Begleiterkrankungen eruiert werden und bei jeweils lediglich einem Patienten lag eine Erkrankung im nephrologischen oder rheumatologischen Formenkreis vor. Ein Patient wies eine Adipositas per magna mit einem Bodymassindex über 38 auf.

Tabelle 3-6 veranschaulicht alle erhobenen Komorbiditäten des Teilkollektives.

	Anzahl	prozentualer Anteil
Malignome	48	50,50%
Kardiovaskuläre Erkrankung	20	21,00%
Diabetes Mellitus	5	5,20%
Gastrointestinale Erkrankung	5	5,20%
Psychiatrische Vorerkrankung	5	5,20%
Respiratorische Erkrankung	4	4,20%
Missbrauch von Suchtmitteln	3	3,10%
Neurologische Erkrankung	2	2,10%
Adipositas (BMI > 38)	1	1,00%
Niereninsuffizienz	1	1,00%
Rheumatologische Erkrankung	1	1,00%

Tabelle 3-6: Komorbiditäten des Teilkollektives

Nach erfolgter Definition der vorhandenen Komorbiditäten erfolgte eine Auswertung der Verteilung von Komorbiditäten pro Patient. 38% (=19 Pat.) der Patienten wiesen bei Diagnosestellung der t-AML zwei Begleiterkrankungen auf. Leicht weniger, mit einem Anteil von 34% und 17 Patienten zeigte sich nur eine Komorbidität. Bei 22% und 11 Patienten wurden 3 Komorbiditäten zusätzlich zur Grunderkrankung festgestellt und nur 4% der Patienten litten an 4 Komorbiditäten. Lediglich bei 2% der Patienten konnten

keine Komorbidität gefunden werden. Die meisten Patienten wiesen somit bei Diagnosestellung der t-AML eine oder zwei Komorbiditäten auf.

Abbildung 3-6 zeigt die Verteilung der Anzahl der Komorbiditäten pro Patient.

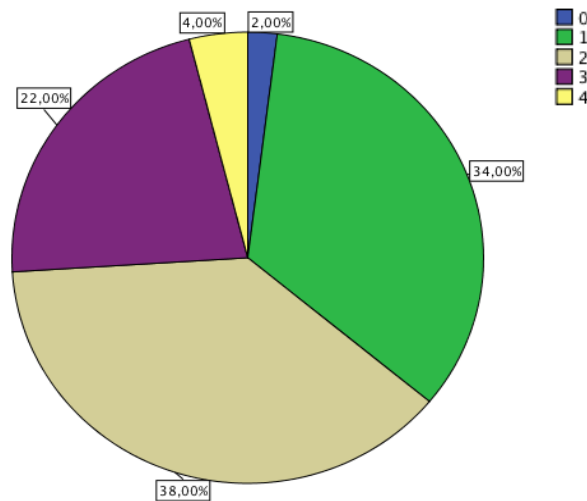


Abbildung 3-6: Anzahl von Komorbiditäten pro Patient

Auswertung des Adult Comorbidity Evaluation 27

Die vorhandenen Komorbiditäten wurden zusätzlich anhand des „Adult Comorbidity Evaluation 27“ (ACE-27) ausgewertet. Hierbei zeigten die t-AML-Patienten primär die Tendenz zu einer prognostisch ungünstigeren ACE-Gruppe. 20 Patienten (=40,0%) fielen in die „ungünstige Prognosegruppe“. Diese Gruppe stellte somit den größten Teil des Patientenkollektivs dar. Weitere 17 Patienten (=34,0%) erfüllten die Voraussetzungen für ein „mittleres/moderates Prognoseprofil“. Lediglich 12 Patienten (=24,0%) konnten entsprechend ihrer Komorbiditäten in eine „günstige Prognosegruppe“ eingruppiert werden. Nur 1 Patient (=2,0%) war ohne eruierbare Begleiterkrankungen.

Insgesamt sind somit anhand des ACE-27 annähernd dreiviertel aller Patienten primär in einer „ungünstigen“ oder „intermediären“ Prognosegruppe zu finden.

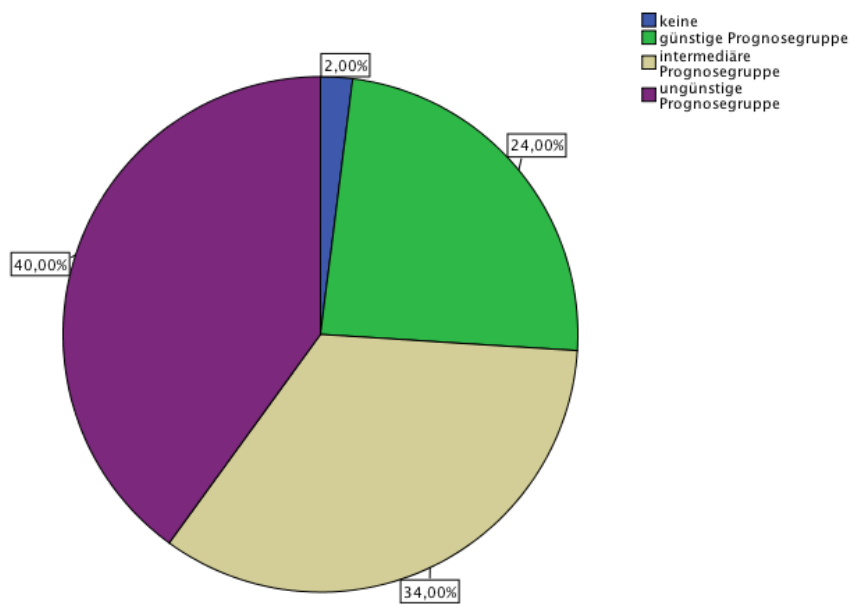


Abbildung 3-7: Anteil der ACE - Prognosegruppen

Auswertung des Charlson Comorbidity Index (CCI)

In einem weiteren Schritt wurden die vorhandenen Komorbiditäten anhand des alternativen „Charlson Comorbidity Index“ (CCI) ausgewertet. Hierbei zeigten die t-AML-Patienten primär, bedingt durch die Art der Primärerkrankung, einen prognostisch ungünstig niedrigen CCI-Wert von 2 (N=27; 56,25%). Diese CCI-Score-Gruppe stellt die größte Patientengruppe dar. 10 Patienten (=20,83%) mussten aufgrund ihrer weiteren Begleiterkrankungen in die als ungünstiger zu wertende Prognosegruppe mit einem CCI-Wert von 3 eingeteilt werden. Weitere 7 Patienten (=14,58%) erreichten einen CCI-Wert von 4. Lediglich 4 Patienten (=8,33%) hatten einen CCI-Wert von größer 6.

Zwei der 50 ausgewerteten Patienten waren ohne eruierebare Begleiterkrankungen und wurden aufgrund dessen in der Auswertung des CCI nicht berücksichtigt.

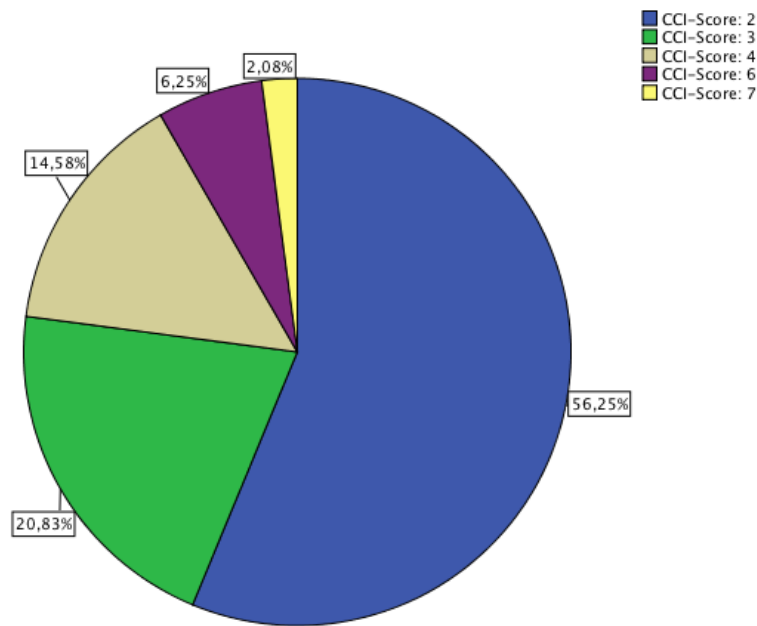


Abbildung 3-8: Charlson Comorbidity Index - Werte der Teilkohorte

3.2.4 Korrelationsanalysen

Anhand der ausgewerteten Daten wurde eine Korrelationsanalyse und Durchführung der linearen Regression einzelner Parameter auf das Gesamtüberleben der Patienten vorgenommen. Tabelle 3-7 veranschaulicht die Ergebnisse der Analyse.

Merkmal	Anzahl	Signifikanz (p-Wert) der Korrelation nach Pearson
Geschlecht	50	0,787
Alter (≤ 61 Jahre vs. > 61 Jahre)	50	0,047
Primärtumor	50	0,864
Latenzzeit zwischen primär Erkrankung und t-AML	50	0,680
AML-Prognosegruppen	50	0,390
FAB-Subtypisierung	50	0,198
Adult Comorbidity Evaluation 27	50	0,084
Charlson Comorbidity Index	50	0,061

Tabelle 3-7: Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben

Das Ausmaß der Komorbiditäten, welche anhand des „Adult Comorbidity Evaluation 27“ sowie des „Charlson Comorbidity Index“ erhoben wurden, zeigten einen statistischen Trend auf das Gesamtüberleben der Patienten mit einem p-Wert von 0,084 bzw. 0,061.

Die Bivariatkorrelation ergab einen signifikanten Einfluss von hohem Alter (>61 Jahre) auf das Gesamtüberleben mit einem p-Wert von 0,047.

Andererseits war kein signifikanter Einfluss der Entität des Primärtumors, des Geschlechtes der Patienten, als auch der Latenzzeit zwischen der Therapie des Primärtumors und der Diagnosestellung der t-AML auf das Gesamtüberleben nachzuweisen.

Bei der weiteren Aufarbeitung der t-AML-Daten zeigten sowohl die zytogenetischen Prognosegruppen, als auch die FAB-Subtypisierung interessanterweise keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten.

3.2.5 Überlebenskurven anhand ausgewählter Risikoparameter

Von ganz besonderem Interesse in der vorliegenden Arbeit war herauszuarbeiten, in wie weit anhand ausgewählter Risikoparameter das Gesamtüberleben beeinflusst wird. Dazu wurden verschiedene, ausgewählte Risikoparameter mittels Überlebenskurven, den Kaplan-Meier-Kurven, auf ihre Unterschiede innerhalb der Gruppen und deren Signifikanzniveau getestet.

Überlebenskurve anhand der Gewichtungspunkte des „Charlson Comorbidity Index“

Aufgrund des Korrelations p-Wertes von 0,061 wurde eine Kaplan-Meier-Analyse des Charlson Comorbidity Index erstellt. Es ergab sich eine Verteilung zwischen zwei bis maximal 7 Gewichtungspunkten. In der Auswertung der Patientendaten zeigte sich eine deutliche Tendenz in Richtung einer niedrig zu wertenden, für den Patienten deutlich positiveren Charlson-Gewichtungverteilung. Insgesamt wurde dies durch den Einfluss des Primärtumors auf den „Charlson Comorbidity Index“ hervorgerufen.

Von insgesamt 50 betrachteten Patienten wurden im Verlauf zwei ausgeschlossen, da sie anhand des Charlson-Scores keine Wertung bzw. keinerlei Komorbiditäten erhielten und somit nicht für eine statistische Auswertung in Frage kamen.

Es ergab sich eine Gruppenpopulation von 27 Patienten in der Gruppe mit 2 CCI-Gewichtungspunkten, 10 Patienten in der Gruppe mit 3 Gewichtungspunkten und 7 Patienten in der Gruppe mit 4 Gewichtungspunkten. Lediglich 4 Patienten hatten Gewichtungspunkte von mehr als vier Punkten.

Tabelle 3-8 veranschaulicht die erzielten Ergebnisse. Zensierte Ereignisse bei Patienten beziehen sich auf die Datenerhebungen, welche im Rahmen des letzten Follow-Up's zum 01.04.2015 als „lebend“ entsprachen.

CCI - Gewichtungspunkte	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensierte Ereignisse	
			Anzahl	Prozent
2	27	20	7	25,9%
3	10	4	6	60,0%
4	7	6	1	14,3%
6	3	3	0	0,0%
7	1	1	0	0,0%

Tabelle 3-8: CCI-Gewichtungspunkte der Kohorte

Die fünf Gruppen wiesen insgesamt eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 1,12 Jahren auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit schwankte in den einzelnen Gewichtungsgruppen zwischen 1,24 Jahren in der Gruppe mit 2 Gewichtungspunkten, respektive 0,41 Jahren in der als ungünstiger zu wertenden Gruppe mit 6 Gewichtungspunkten. Lediglich ein Patient wies sieben Gewichtungspunkte auf und konnte somit statistisch nicht verglichen werden.

Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Funktion ergab sich über alle Gruppen im Gesamtvergleich ein Signifikanzniveau von $p=0,002$ im Log Rank (Mantel-Cox)

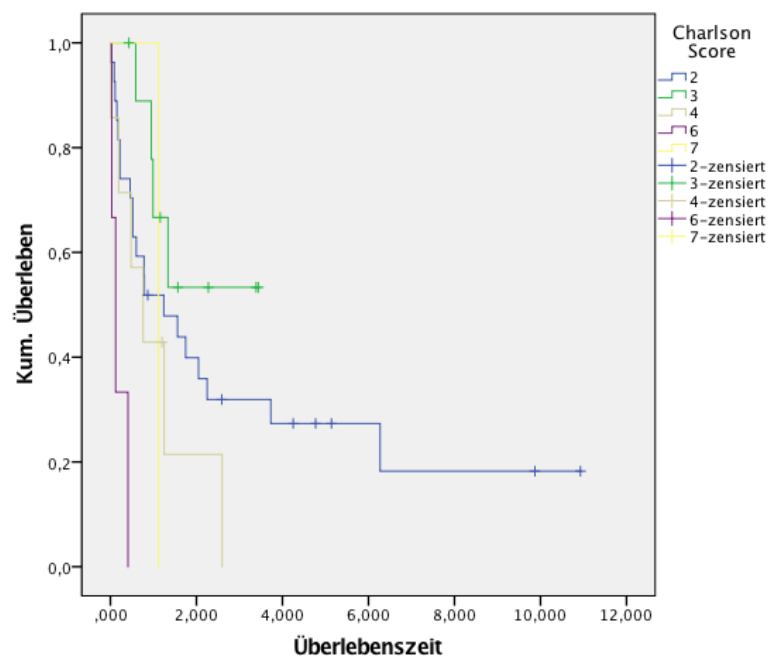


Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Funktion anhand des CCI ($p=0,002$)

Überlebenskurve anhand zusammengefasster Gewichtungspunkten des „Charlson Comorbidity Index“

Es erfolgte eine Auswertung möglicher Unterschiede zwischen den einzelnen Gewichtungspunkten mit Hilfe des Log Rank Testes (Mantel-Cox). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den als günstiger zu wertenden Gewichtungspunkten zwei und drei mit einem Signifikanzniveau von $p=0,222$. Es ergab sich jedoch ein deutlich signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zwei und drei, im Vergleich zu den höheren Gruppen mit sechs Punkten mit einem Signifikanzniveau von $p=0,003$ bzw. $p=0,02$. Bei der Untersuchung der höheren Punktzahlen untereinander konnte kein statistischer Unterschied festgestellt werden. Es ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen den Gewichtungsgruppen 4 und 6 ($p=0,163$). Tabelle 3-9 veranschaulicht die erhobenen Parameter.

CCI – Gewichtungsgruppe	CCI – Gewichtungsgruppe	p-Wert (Signifikanzniveau)
2	3	0,222
3	4	0,049
	6	0,003
4	6	0,163

Tabelle 3-9: statistischer Unterschied zwischen den einzelnen CCI-Gewichtungspunkten

Aufgrund der bis dahin erzielten Ergebnisse erfolgte eine Zusammenfassung in eine Gruppe mit Gewichtungspunkten von zwei bis drei, sowie eine Gruppe mit Gewichtungspunkten größer vier.

Hierbei zeigte sich eine Gruppenpopulation von 37 Patienten, in der als günstiger zu wertenden Gruppe mit zwei bis drei Punkten, respektive 11 Patienten in der als ungünstiger zu wertenden Gruppe mit größer vier Punkten.

CCI – Gewichtungsgruppe	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensierte Ereignisse	
			Anzahl	Prozent
2-3	37	24	13	35,1%
>4	11	10	1	9,1%

Tabelle 3-10: CCI-Gewichtungsgruppen

Anschließend erfolgte die Auswertung mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Funktion. Hierbei ergab sich in der als günstiger zu wertenden Gruppe ein medianes Überleben von 1,34 Jahren. Demgegenüber stand die als ungünstiger zu wertende Gruppe mit einem medianen Gesamtüberleben von nur noch 0,48 Jahren.

Insgesamt zeigte sich hierbei ein medianes Überleben von 1,12 Jahren, mit einer Schwankungsbreite im 95%-Konfidenzintervall von knapp einem halben Jahr bis zu 1,6 Jahren.

CCI – Gewichtungsgruppe	Überleben in Jahren	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
2-3	1,340	,339	2,341
>4	,480	,000	1,095
Insgesamt	1,120	,551	1,689

Tabelle 3-11: Medianes Überleben anhand der CCI-Gewichtungsgruppen

Nach Auswertung der Gruppen ergab sich ein Signifikanzniveau von $p=0,014$ nach dem Log Rank Test (Mantel-Cox).

Abbildung 3-10 veranschaulicht die Kaplan-Meier-Funktion anhand der CCI-Gewichtungsgruppen und der Überlebenszeiten in Jahren. Es ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der CCI-Gewichtungsgruppe mit 2-3 Punkten.

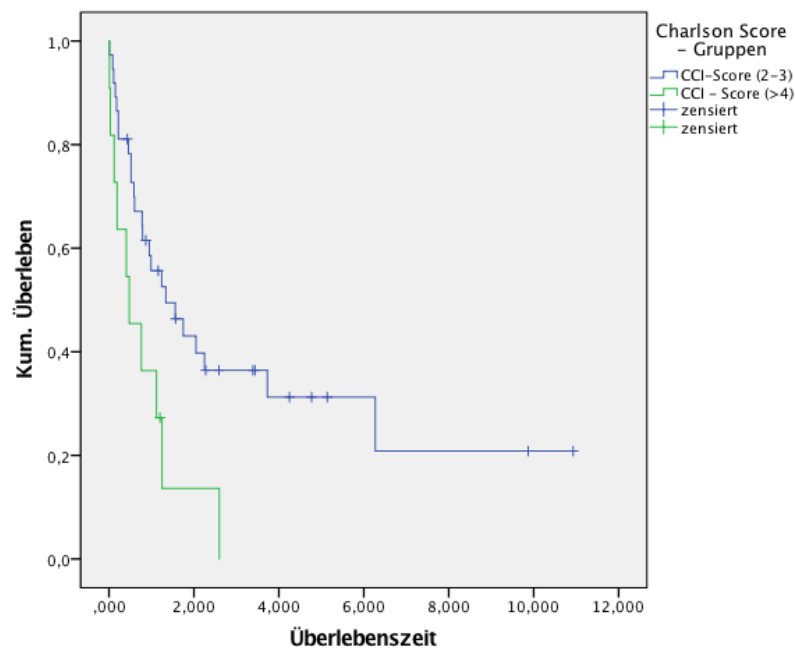


Abbildung 3-10: Kaplan-Meier-Funktion anhand der CCI-Gewichtungsgruppen ($p=0,014$)

Überlebenskurve anhand der Prognosegruppen des „Adult Comorbidity Evaluation 27“

Aufgrund des Korrelationskoeffizienten $p=0,084$ wurde eine Kaplan-Meier-Überlebensfunktion erstellt. Hierbei ergab sich eine Gruppenpopulation von 12 Patienten in der günstigen, 17 Patienten in der intermediären und 20 Patienten in der als ungünstig zu bewertenden Prognosegruppe. Ein Patient in der Gruppe von Patienten ohne Komorbiditäten wurde wegen fehlendem Nachweis einer Begleiterkrankung ausgeschlossen.

Tabelle 3-12 veranschaulicht die Charakteristika der Gruppen.

ACE-27 - Prognosegruppen	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensierte Ereignisse	
			Anzahl	Prozent
Günstig	12	8	4	33,3%
Intermediär	17	11	6	35,3%
Ungünstig	20	15	5	25,0%

Tabelle 3-12: Kaplan-Meier-Überlebensgruppe nach ACE - 27

Zensierte Ereignisse bei Patienten beziehen sich auf die Datenerhebungen, welche im Rahmen des letzten Follow-Up's bei den noch Lebenden erfolgt sind und dem aktuellen Stand zum 01.04.2015 entsprechen.

Prognosegruppen	Überleben in Jahren	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
Günstig	2,050	,987	3,113
Intermediär	1,240	,649	1,831
Ungünstig	,590	,000	1,348
Insgesamt	1,240	,667	1,813

Tabelle 3-13: Median des Gesamtüberlebens der ACE-27

Insgesamt wiesen die drei Gruppen eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 1,24 Jahren auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit in den einzelnen Untergruppen schwankte zwischen 2,05 Jahren in der als günstig zu wertenden Risikogruppe, respektive 0,59 Jahre in der als ungünstig klassifizierten Gruppe.

Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Funktion ergab sich im Gesamtvergleich ein Signifikanzniveau von $p=0,15$ nach Breslow (Generalized Wilcoxon) und konnte somit als Trend angesehen werden.

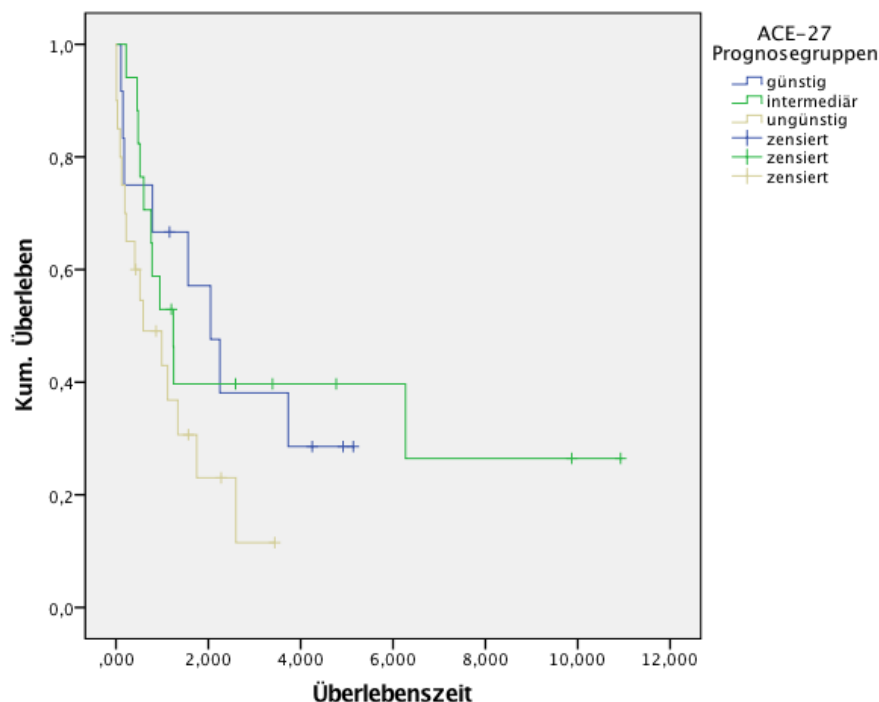


Abbildung 3-11:Kaplan-Meier-Überlebenskurve anhand des ACE-27 (p=0,15)

Überlebenskurve anhand neu definierter Risikogruppen des „Adult Comorbidity Evaluation 27“

Nach Auswertung der statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Prognosegruppen des Adult Comorbidity Evaluation 27 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der günstigen sowie der intermediären Risikogruppe mit einem p-Wert = 0,929. Im Unterschied hierzu ergab sich ein statistischer Trend zwischen der günstigen sowie ungünstigen Risikogruppe mit einem p-Wert von 0,57 sowie einen statistischen Trend zwischen der intermediären und der ungünstigen Prognosegruppe mit einem p-Wert von 0,083.

ACE – 27 Prognosegruppe	ACE – 27 Prognosegruppe	p-Wert (Signifikanzniveau)
Günstig	Intermediär	,929
	Ungünstig	,057
Intermediär	Ungünstig	,083

Tabelle 3-14: statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Prognosegruppen des ACE - 27

Aufgrund dieser Werte erfolgte eine Risikostratifizierung in eine Hoch-Risiko-Gruppe, sowie eine Niedrig-Risiko-Gruppe. Aufgrund des nichtsignifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen günstig und intermediär, dem statistischen Unterschiedstrend der günstigen sowie ungünstigen Gruppen und dem statistischen Unterschied zwischen der intermediären und ungünstigen Prognosegruppe erfolgte das Zusammenfassen der günstigen und intermediären Datensätze. Es wurden anhand der erzielten Daten zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe mit 29 Patienten in der Niedrig-Risiko-Gruppe, sowie eine Hoch-Risiko-Gruppe mit 20 Patienten.

Gruppen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensierte Ereignisse	
			Anzahl	Prozent
Niedrig-Risiko	29	19	10	34,5%
Hoch-Risiko	20	15	5	25,0%

Tabelle 3-15: Gruppen nach Risikostratifizierung

Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Kurve ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 1,56 Jahren in der Niedrig-Risiko-Gruppe. Demgegenüber stellte sich das mediane Gesamtüberleben in der Hoch-Risiko-Gruppe mit nur 0,59 Jahren als deutlich niedriger heraus.

Gruppen	Überleben in Jahren	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Niedrig-Risiko	1,560	,250	2,870
Hoch-Risiko	,590	,000	1,348

Tabelle 3-16: medianes Überleben der Risikogruppen

Nach Auswertung der erzielten Ergebnisse zeigte sich ein Signifikanzniveau von $p=0,063$ zwischen den Kurven der Risikogruppen. Auch hier konnte statistischer Trend i.S. eines Überlebensvorteil in der Niedrig-Risiko-Gruppe dargestellt werden.

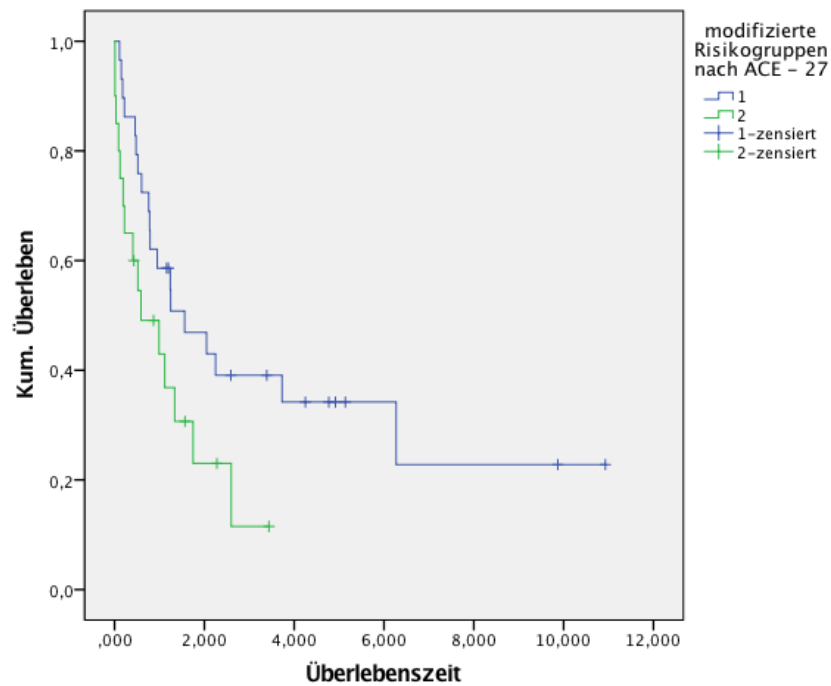


Abbildung 3-12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Risikogruppen (p=0,063)

Überlebenskurve anhand zweier definierter Altersgruppen

Ein weiterer Faktor, mit einem p-Wert von 0.047 auf das Gesamtüberleben der Teilkohorte zeigte sich in den Altersgruppen. Aus diesem Grunde wurde auch hier eine Kaplan-Meier Analyse der Daten vorgenommen. Es wurden zwei Patientengruppen gebildet. Eine Kohorte bestand aus 17 Patienten über 61 Jahren und eine Kohorte aus 33 Patienten unter 61 Jahren.

	Anzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			Anzahl	Prozent
Alter ≤61 Jahre	33	20	13	39,4%
Alter >61	17	15	2	11,8%

Tabelle 3-17: Altersgruppen der Teilkohorte

Hierbei ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 1,56 Jahren bei Patienten mit einem Alter unter oder gleich 61 Jahren. Die Schwankungsbreite der Überlebenszeit lag bei diesen Patienten zwischen 0,260 und 2,860 Jahren im 95% Konfidenzintervall. Ältere Patienten über 61 Jahren zeigten im Vergleich eine signifikant geringere mediane Überlebenszeit mit nur 0,6 Jahren. Hierbei ergab sich eine Schwankung im 95% Konfidenzintervall von 0,224 bis zu 0,976 Jahren an der oberen Grenze des Intervalls.

	Überleben in Jahren	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Alter ≤61 Jahre	1,560	,260	2,860
Alter >61	,600	,224	,976

Tabelle 3-18: mediane Überlebenszeit anhand der Altersgruppen

Es besteht nach Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ein Signifikanzniveau nach Log-Rank von $p=0,015$. Damit konnte ein deutlich signifikanter, altersspezifischer Überlebensvorteil der jüngeren, unter 61-jährigen Patienten nachgewiesen werden.

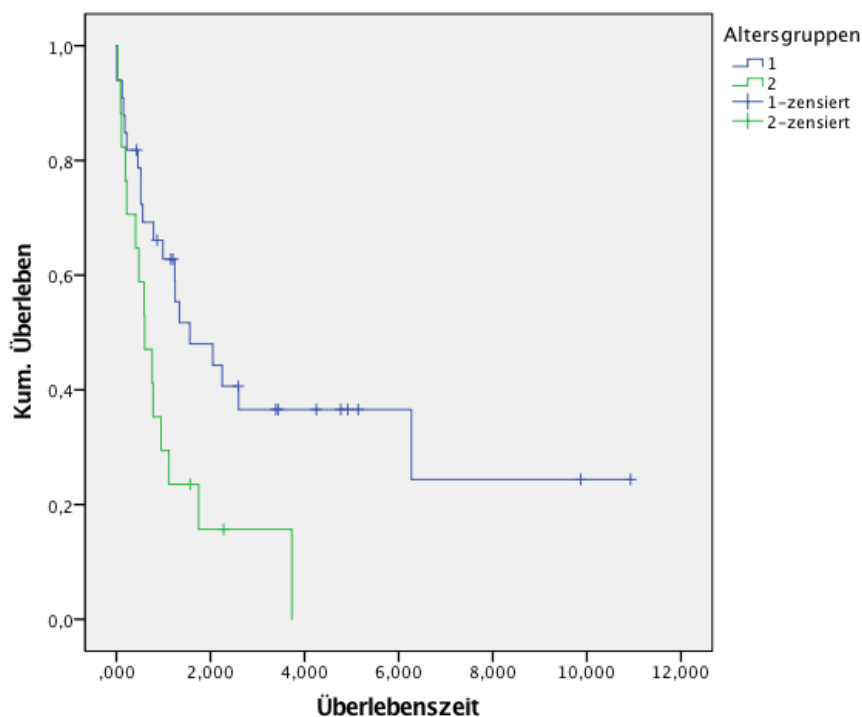


Abbildung 3-13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve anhand der Altersgruppen ($p=0,015$)

Überlebenskurve anhand der zyto- und molekulargenetischen Prognosegruppen der t-AML

Ein weiterer Faktor welcher untersucht wurde, stellten die zytogenetischen Prognosegruppen der t-AML dar. Sie zeigten mit einem p-Wert von 0.390 auf das Gesamtüberleben der Teilkohorte zuerst keinen Einfluss zu haben. Aufgrund einer in der Literatur mehrfach bestätigten Annahme ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben der Patienten, wurde auch hier eine Kaplan-Meier Analyse der Daten vorgenommen.

Es bildeten sich drei Prognosegruppen nach der zytogenetischen Einteilung. Eine Kohorte mit als günstig zu wertendem zytogenetischen Risikoprofil bestand aus 4

Patienten. Ihr gegenüber standen 20 Patienten in der als intermediär zu wertenden Gruppe sowie 26 in der als ungünstig zu wertenden Gruppe.

Zytogenetische - Prognosegruppen	Gesamtzahl	Ereignisse	Zensierte Ereignisse	
			Anzahl	Prozent
Günstig	4	0	4	100,0%
Intermediär	20	15	5	25,0%
Ungünstig	26	20	6	23,1%

Tabelle 3-Tabelle 3-19: zytogenetische Prognosegruppen der t-AML

Hierbei ergab sich ein medianes Überleben der Patienten in Zusammenschau der intermediären und ungünstigen Prognosegruppe von 0,95 Jahren mit einer Schwankungsbreite im 95%-Konfidenzintervall von 0,492 bis 1,480 Jahren. Das mediane Überleben in der intermediären Prognosegruppe lag bei 0,99 Jahren, demgegenüber stand das mediane Überleben der ungünstigen Prognosegruppe mit 0,79 Jahren.

Eine Auswertung der Überlebenszeit in der günstigen Gruppe war aufgrund der Zensierung der Ereignisse nicht möglich, da alle Patienten dieser Gruppe im letzten Follow Up als „lebend“ eingestuft wurden.

	Überleben in Jahren	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Intermediäre Prognosegruppe	0,990	,124	1,856
Ungünstige Prognosegruppe	,790	,154	1,426

Tabelle 3-20: medianes Überleben anhand der zytogenetischen Prognosegruppen

Es zeigte sich ein statistischer Unterschied zwischen diesen Gruppen mit einem p-Wert von 0,066 nach dem Log Rank Test (Mantel-Cox). Statistisch konnte hier somit ein Trend angenommen werden.

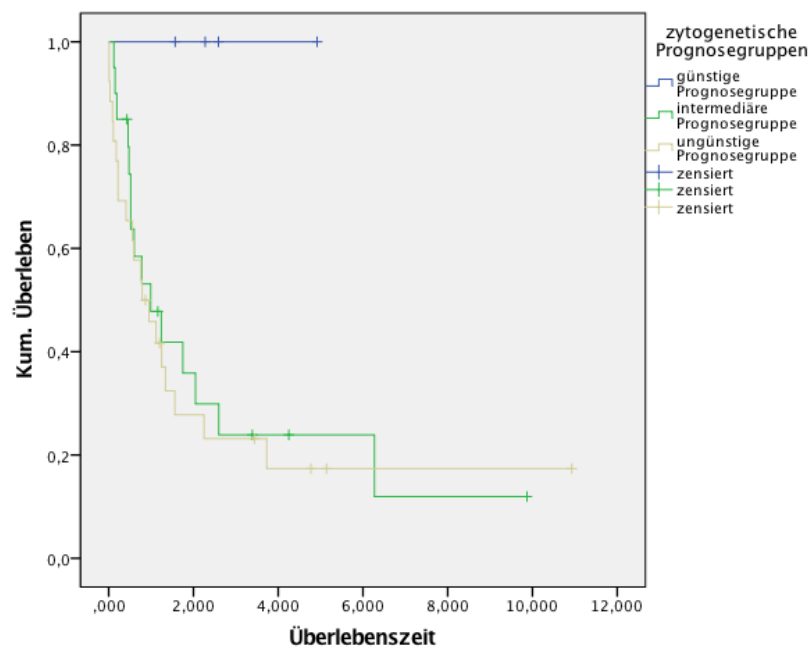


Abbildung 3-14: Kaplan-Meier-Funktion der zytogenetischen Prognosegruppen (p=0,066)

3.2.6 Prognosescore-Entwicklung aus den Alters- und Risikogruppen des ACE-27

Aufgrund einer statistischen Signifikanz des Einflusses der Altersgruppen und der Hoch- bzw. Niedrig-Risiko-Gruppen auf das Gesamtüberleben anhand des „Adult Comorbidity Evaluation 27“, erfolgte die weitere Aufarbeitung zur Erstellung des Prognose-Scores in dem ein Punktesystem erstellt wurde, mit welchem beide Kriterien das Alter und die Risiko-Gruppen näher definiert wurden.

Es wurden jeweils für Patienten in der Altersgruppe ≤ 61 Jahren und der Kategorie in der Niedrig-Risiko-Gruppe ein Punkt vergeben. 2 Punkte erhielten Patienten in der Altersgruppe über 61 Jahren und der Kategorie in der Hoch-Risiko-Gruppe.

Es wurden 3 Gruppen gebildet:

- Günstige Prognose mit je 2 „Risiko“-Punkten (N=21)
- Intermediäre Prognose mit je 3 „Risiko“-Punkten (N=19)
- Ungünstige Prognose mit je 4 „Risiko“-Punkten (N=9)

In der nachfolgenden Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der intermediären und der ungünstigen Prognosegruppe mit einem p-Wert von 0,944.

Hieraus ergab sich der Zusammenschluss beider Risikogruppen:

- Günstige Prognose mit je 2 „Risiko“-Punkten (N=21)
- Ungünstige Prognose mit 3 bzw. 4 „Risiko“-Punkten (N=28)

	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert Ereignisse	
			Anzahl	Prozent
Günstige Prognose	21	11	10	47,6%
Ungünstige Prognose	28	23	5	17,9%

Tabelle 3-21: Charakteristika der Prognose-Gruppen

Nach Durchführung der Kaplan-Meier-Analyse für oben genannte Risikogruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,001. Statistisch lag somit ein signifikanter Unterschied vor.

Die Analyse der medianen Überlebensraten ergab in der Gruppe mit günstiger Prognose 2,25 Jahre, in der Gruppe mit einer primär ungünstigen Prognose lag die mediane Überlebenszeit bei lediglich 0,6 Jahren.

	Überleben in Jahren	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze
Günstige Prognose	2,250	,392	6,132
Ungünstige Prognose	,600	,277	,923

Tabelle 3-22: medianes Überleben anhand des Prognose-Scores

Es zeigte sich in der weiteren Analyse der Kaplan-Meier-Funktion eine 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 35% in der Gruppe mit einer primär ungünstigen Prognose. Respektive ergaben sich in der Gruppe der als günstig zu wertenden Prognosegruppe eine 1 Jahres-Überlebensrate von ca. 75%.

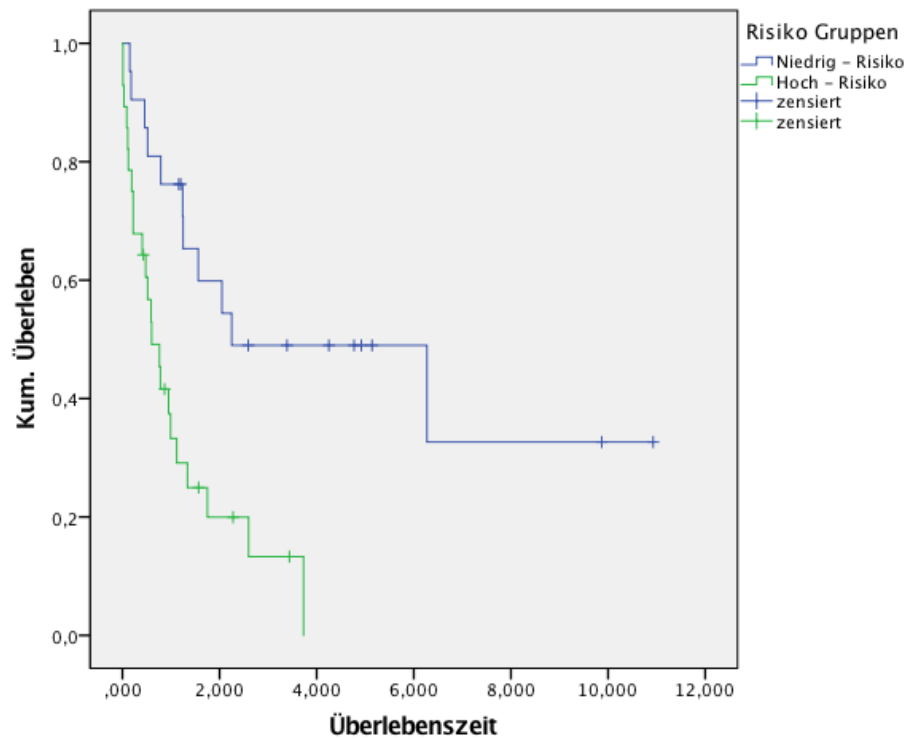


Abbildung 3-15: Kaplan-Meier-Kurve nach dem Prognose-Score (p=0,001)

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein deutlich divergentes Kurvenverhalten des Prognosescores in der Berechnung der Überlebenszeit, in Abhängigkeit des Alters der Patienten und deren Eingruppierung in die verschiedenen Risikogruppen.

4. Diskussion

Die Therapie-assoziierte akute myeloische Leukämie stellt eine Unterform der akuten myeloischen Leukämie dar, welche nach vorangegangener zytotoxischer Therapie einer primären Malignomerkkrankung auftritt^{55,46}. Nach neueren Studien sind ungefähr 10% der diagnostizierten akuten myeloischen Leukämien therapie-assoziiert^{48,50,51}. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil an therapie-assoziiierter Leukämie in den kommenden Jahren weiter steigen wird, da durch neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten und effektivere Kombinationstherapien deutlich verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeiten karzinomkranker Patienten erzielt werden^{49,50,55}.

Das Zeitintervall zwischen der Primärerkrankung und der Entstehung einer t-AML ist wesentlich beeinflusst durch die Art der durchgeführten Therapie der Primärerkrankung und beträgt in der vorliegenden Untersuchung 5.5 Jahre, was sich mit publizierten Studien deckt^{58,69}. Dabei scheinen die eingesetzten Chemotherapeutika, zumeist Topoisomerase-II Hemmer sowie Alkylantien mit ihrem unterschiedlich zytotoxisch mutagenem Verhalten die Zeitspanne bis zum Auftreten einer therapieinduzierten AML zu beeinflussen. So weisen Topoisomerase-II-Inhibitoren ein wesentlich kürzeres posttherapeutisches Intervall von 2 bis 3 Jahren auf, im Vergleich zu Chemotherapien mit alkylierenden Substanzen, die mehrheitlich Intervalle bis zu 7 Jahren aufweisen^{7,32,49}. In der klinischen Praxis ist aufgrund der immer häufiger verwendeten Polychemotherapien meist aber keine eindeutige Zuordnung der Verläufe auf einzelne Chemotherapeutika mehr möglich.

Bei der t-AML-Entstehung findet sich als Primärneoplasie bei rund einem Viertel der Patienten ein Mammakarzinom, gefolgt von Non-Hodgkin-Lymphomen bei jedem fünften Patienten und an die dritte Stelle tritt das Hodgkin- Lymphom als primäre Grunderkrankung⁵⁸. Insgesamt stellt somit das Mammakarzinom mit den beiden Lymphomentitäten ca. die Hälfte aller zugrundliegenden Primärerkrankungen dar. Vergleicht man dazu die prozentuale Verteilung der Krebsstatistik Deutschlands so lässt sich hier eine deutliche Divergenz feststellen. In der Krebsstatistik Deutschland stellen Non-Hodgkin-Lymphome lediglich einen Anteil von 3.4% der häufigsten Tumore in der Gesamtbevölkerung in Deutschland dar. Anteilig bei der Entstehung der t-AML liegt die Häufigkeit ungleich höher mit einem Anteil von ca. 20%. Hodgkin-Lymphome sind bei den 16 häufigsten Tumorentitäten der Krebsstatistik nicht einmal gelistet, bei der t-AML-Entstehung dagegen stehen sie an dritter Stelle mit einem Anteil von gut 10%. Bei Frauen stellt sich sowohl in der Häufung von Krebserkrankungen in

Deutschland mit einem Anteil von rund 31.4%, als auch bei den Primärerkrankungen der t-AML mit einem Anteil von rund 24% das Mammakarzinom mit einer hohen Prozentzahl dar.

Abbildung 4-1 veranschaulicht den prozentualen Anteil der häufigsten Tumorentitäten (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) in Deutschland aus dem Jahre 2010.

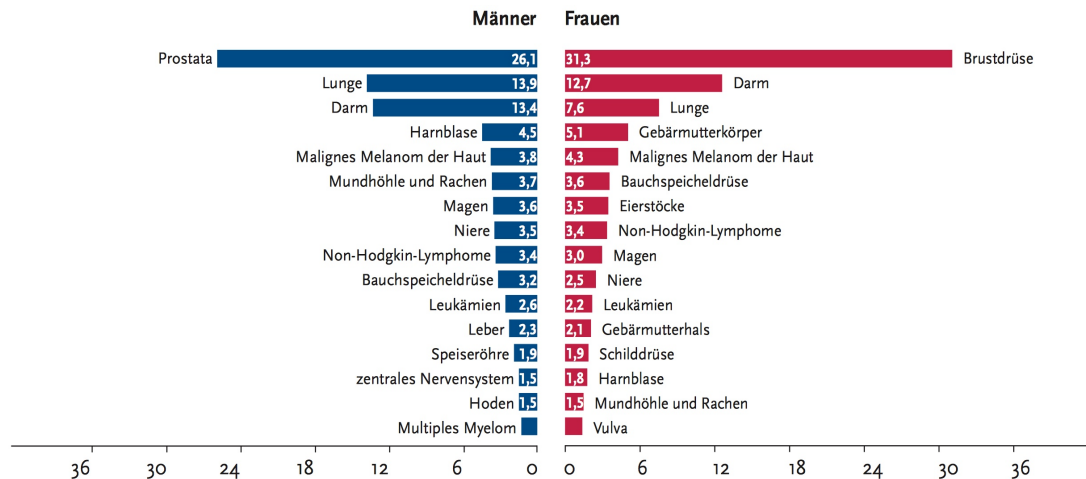


Abbildung 4-1: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9.Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin 2013

Der Anteil der drei häufigsten Primärmalignome spiegelt einerseits die sehr guten posttherapeutischen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Ersterkrankung wieder, welche jedoch in der Folge zur Entwicklung einer t-AML führen können. Andererseits lassen diese Erkrankungen einen besonders zytotoxischen und somit mutagenen Effekt der vorangegangenen Krebstherapie vermuten.

Die Diagnose einer t-AML geht mit einer primär infausten Prognose für die betroffenen Patienten einher. Die mediane Überlebenszeit liegt in der vorliegenden Studie bei lediglich 1.83 Jahren, vergleichbar mit publizierten Studien. Somit ist eine rasche Therapieentscheidung und Therapieauswahl für den Patienten von großem Interesse.

Aktuell beruht die objektive Therapieentscheidung allein auf den bereits mehrfach für die de-novo-AML validierten Risikogruppen (Vgl. Tabelle 2-3) des zytogenetischen und molekulargenetischen Markerprofils. Diese haben auch bei der t-AML nachweislich einen Einfluss auf das Überleben, können aber die deutlich unterlegene Überlebenszeit jedoch nicht gänzlich erklären^{46,49,51,58,69}.

Vergleicht man die Verteilung innerhalb der zytogenetischen Risikoprofile der t-AML mit der de-novo-AML, so zeigt sich für die t-AML ein grundsätzlich schlechteres Risikoprofil. So findet sich eine überproportionale Häufung zytogenetisch ungünstiger Risikoprofile mit 52,9% im Teilkollektiv der LMU. Auch die intermediäre

Risikogruppe ist hier mit einem hohen prozentualen Anteil von 39,2% vertreten. Nicht einmal jeder zehnte Patient ließ sich in das als günstig zu wertende Risikoprofil eingruppiieren.

Dies spiegelt im Wesentlichen auch die zytogenetischen Risikoprofile anderer Studien wieder, die ebenfalls eine Häufung ungünstiger Risikoprofile und eine verminderte Repräsentation günstiger Risikoprofilgruppen aufweisen. Schoch et al beobachteten im Jahre 2004 in einer Studie eine etwas positivere Verteilung von 25.8 % in der als günstig zu wertenden Gruppe, 28.0% in der intermediären und 46.2% in der ungünstigen Prognosegruppe^{58,69}.

	Günstiges Risikoprofil	Intermediäres Risikoprofil	ungünstiges Risikoprofil
de novo AML nach Kayser et al ⁵⁸	16%	65%	19%
therapie-assoziierte akute myeloische Leukämie			
Gesamtkollektiv der Studie	9.72%	46.53%	43.75%
Teilkollektiv der LMU	7.84%	49.22%	52.94%
Kollektiv von Schoch et al ⁶⁹	25.8%	28.00%	46.2%

Tabelle 4-1: Vergleich der zytogenetischen Risikoprofile

Der prozentuale Anteil der Patienten in Richtung der als ungünstig zu wertenden zyto- und molekulargenetischen Risikogruppen, die intermediäre, sowie ungünstige Prognosegruppe, erklärt nur teilweise die infauste Prognose und die damit einhergehende kurze mediane Überlebenszeit der t-AML-Patienten.

Trotz des bewiesenen Einflusses der zyto- und molekulargenetischen Risikogruppen auf die deutlich unterlegene Überlebenszeit der t-AML-Patienten im Vergleich zu de-novo-AML-Patienten, sind weitere prognostische Kriterien erforderlich. Die An- oder Abwesenheit von Komorbiditäten beeinflussen ebenfalls die infauste Prognose der t-AML. Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es, den Einfluss von Komorbiditäten und deren Auswirkungen auf das Überleben von Patienten mit einer t-AML zu untersuchen, um eine bessere prognostische Aussage zur Therapiestrategie zu ermöglichen. Dabei ist die Erhebung, Dokumentation und Analyse vorhandener Komorbiditäten hilfreich, um eine individualisierte Therapieentscheidung treffen zu können.

In vielen Bereichen der Onkologie (bei Prostatakarzinomen, Lymphomen, multiplen Myelomen und Hals-Kopf-Tumoren) haben sich bereits Komorbiditätsscores zur

Einschätzung der Prognose und therapie-assoziiertes Risiken etabliert^{67,70-73}. Naqvi et al konnten im Jahre 2011 beispielsweise den Einfluss von Komorbiditäten auf das Myelodysplastische Syndrom aufzeigen. Sie fanden in ihrer Untersuchung ein mittleres Überleben ohne Nachweis von Komorbiditäten von 31.8 Monaten, respektiv nur 9.7 Monate bei Patienten mit deutlich vorhandenen Komorbiditäten. Obwohl diese Scores in der Onkologie bereits Anwendung finden, ist die aktuelle Datenlage für die t-AML bisher noch sehr spärlich. Doch gerade bei der t-AML, mit einem im Vergleich zur de-novo-AML deutlich jüngeren Erkrankungsalter von durchschnittlich ca. 60 Jahren, sowie der deutlich unterlegenen Überlebenswahrscheinlichkeit, ist es wichtig den Patienten eine individuelle Beratung bezüglich des Nutzens und den Nebenwirkungen einer Therapie geben zu können, um in der Folge einen optimierten Therapieplan unter Einschluss der Risikoprofile entwickeln zu können^{43,46,49,51,58}. So könnte beispielsweise eine symptomorientierte palliative Therapie bei älteren Patienten mit einer Hochrisiko-Konstellation mehr Sinn ergeben, als eine „Standard-Therapie“.

Um den Einfluss von Komorbiditäten definieren und messen zu können, wurden bereits mehrere Scoring-Systeme entwickelt, im klinischen Alltag getestet und eingesetzt. In dieser Studie wurde der „Adult Comorbidity Evaluation – 27“ sowie der „Charlson Comorbidity Index“ verwendet. Beide Scoring-Systeme wurden bisher noch nicht auf die t-AML angewendet. Dabei ist der „Adult Comorbidity Evaluation – 27“ im Vergleich zum „Charlson Comorbidity Index“ ein deutlich umfangreicherer Test, der speziell für onkologische Patienten entwickelt wurde. Er leitet sich aus dem „Kaplan-Feinstein-Komorbiditätsindex“ ab und beinhaltet eine deutlich größere Anzahl an wichtigen Komorbiditäten, wie beispielsweise Alkoholmissbrauch, Suizidalität und Herzrhythmusstörungen. Dennoch ist auch der „Charlson Index“ ein weitverbreiteter Index, welcher sich gerade aufgrund seiner einfacheren Handhabung, sowie seiner nachgewiesenen Effizienz im praktischen Alltag bewährt hat.

Die vorliegende Studie konnte sowohl mit Hilfe des „Adult Comorbidity Evaluation-27“, als auch des „Charlson Comorbidity Index“ einen deutlichen Einfluss vorhandener Komorbiditäten auf das Überleben von t-AML Patienten nachweisen.

Auswertungen anhand des „Charlson Comorbidity Index“ zeigten, dass Patienten mit einer hohen Präsenz von Komorbiditäten eine deutlich unterlegene mediane Überlebenszeit von nur 0.41 Jahren im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen Komorbiditätsniveau und einer Überlebenszeit von 1.24 Jahren aufweisen ($p=0.002$).

Analysiert man die Ergebnisse des „Charlson Index“ eingehender, wird aufgrund des fehlenden Unterschieds zwischen den einzelnen Gruppen deutlich, dass lediglich die Anwesenheit zwischen einer höheren Anzahl von Komorbiditäten im Vergleich zu niedrigeren Komorbiditätsanzahl relevant zu sein scheint. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit wenigen bzw. mildereren Komorbiditäten, im Vergleich zu den Gruppen mit höheren bzw. mehreren Komorbiditäten, mit einem Signifikanzniveau von $p=0,003$ bzw. $p=0,02$. In der Zusammenschau lässt sich bei gleicher zytogenetischer und molekulargenetischer Prognose ein deutlich negativer Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben zwischen der Niedrig-Risiko-Gruppe mit einem mittleren Überleben von 1.48 Jahren, respektive 0.48 Jahren in der Hoch-Risiko-Gruppe erkennen ($p=0,014$). Dieses Ergebnis bestätigt die klinischen bzw. wissenschaftlichen Erfahrungen, dass Patienten mit einem hohen Komorbiditätenanteil bei vergleichsweise ähnlichem onkologischem Basisprofil, ein höheres Sterblichkeitspotential aufweisen⁶⁷.

Bei der Aufarbeitung der Daten mit Hilfe des „Adult Comorbidity Evaluation – 27“ fanden sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier konnte ein deutlicher Einfluss ungünstiger Prognosegruppen nachgewiesen werden. Patienten in der dritten und somit ungünstigsten Prognosegruppe hatten lediglich noch eine Überlebenszeit von knapp einem halben Jahr. Die Analyse der einzelnen Unterpunkte des „Adult Comorbidity Evaluation-27“ bestätigte, wie im „Charlson Comorbidity Index“ bereits beschrieben, dass eine hohe Anzahl von Komorbiditäten respektive eine niedrige Anzahl von Komorbiditäten einen statistischen Effekt auf das Überleben aufweisen.

Nach Zusammenfassen der Gruppen in eine Hoch-Risiko- sowie eine Niedrig-Risiko-Gruppe (Adult Comorbidity Evaluation – 27, Kategorien 1+2) ergab sich ein deutlich geringeres Überleben von knapp einem halben Jahr in der Hoch-Risiko-Gruppe, im Vergleich zu einem mittleren Überleben von 1.5 Jahren ($p=0.063$) in der Niedrig-Risiko-Gruppe.

Im Laufe der Studie drängte sich die Vermutung auf, dass der „Adult Comorbidity Evaluation 27“ aufgrund seines komplexeren und damit genaueren Aufbaus dem „Charlson Comorbidity Index“ überlegen zu sein scheint. Der „Charlson Comorbidity Index“ betrachtet im Vergleich zum „Adult Comorbidity Evaluation 27“ einen Großteil geläufiger Komorbiditäten und deren Untergruppen weniger oder gar nicht. Eine der häufigsten Erkrankungen in der Bevölkerung der Bluthochdruck, mit seinen möglichen Folgeerscheinungen wird im „Charlson Comorbidity Index“ gar nicht betrachtet. Auch

wird die Adipositas als eine immer wichtiger werdende Komorbidität ebenfalls im „Charlson Comorbidity Index“ nicht berücksichtigt, obwohl begleitend zur Adipositas ein erhöhtes Risiko weiterer Erkrankungen unter Therapie wie beispielsweise eine Pneumonie, eine Thrombose oder einen Gichtanfall u.a. sich entwickeln können. Dennoch zeigen beide Scoring-Systeme bei dieser kleinen Kohorte deutlich den Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben der t-AML-Patienten. Allerdings konnten beide Scoring-Systeme, trotz deutlich verminderter Anzahl der betrachteten Komorbiditäten im „Charlson Comorbidity Index“, den Unterschied zwischen dem Überleben von Patienten mit einer höheren Anzahl von Komorbiditäten im Vergleich zu weniger vorhandenen Komorbiditäten zeigen. Somit ließen sich auch im Vergleich beider Scoring-Systeme, wie in der Literatur bereits beschrieben, der Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben der Patienten quantifizieren.

Außer den zyto- und molekulargenetischen Kriterien, sowie den begleitenden Komorbiditäten stellt das Alter des Patienten bei Diagnosestellung einen weiteren wesentlichen Einflussfaktor auf das Überleben dar. Dabei zeigt sich, dass ein höheres Lebensalter bei Diagnosestellung einer malignen Erkrankung einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben des Patienten aufweist^{58,69,80}. Kayser et al konnten bei der t-AML nachweisen, dass Patienten über 60 Jahren mit einer neu diagnostizierten t-AML ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Rezidiv, bzw. eine deutlich verkürzte Überlebenszeit aufwiesen, im Vergleich zu Patienten unter 60 Jahren⁵⁸. Die vorliegende Studie konnte, wie in anderen Studien bereits beschrieben, einen deutlichen Überlebensvorteil jüngerer Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von ca. 1.56 Jahren, im Vergleich zu älteren Patienten mit lediglich ca. 0.6 Jahren ($p=0,015$) nachweisen.

Die bisherigen Erkenntnisse, das Überleben von t-AML-Patienten zu definieren, führte in der vorliegenden Arbeit zur Entwicklung eines eigenen Prognosescores, welcher neben den Komorbiditäten zusätzlich das Alter der Patienten berücksichtigt. Es wurde dabei auf den „Adult Comorbidity Evaluation 27“ zurückgegriffen, da er dank seiner zwar aufwendigeren Erhebung deutlich mehr Komorbiditäten im Vergleich zum „Charlson Comorbidity Index“ berücksichtigt. Der in dieser Studie beschriebene Einfluss von Komorbiditäten und dem Alter auf das Gesamtüberleben der Patienten wurden bei relativer Ähnlichkeit der Ergebnisse als gleichwertig erachtet. Auf der Grundlage individueller Risiko-Scores wurde jeder Patient in eine von drei Prognosegruppen eingeteilt. Da sich in der Risikogruppe 2 (3 Punkte) und 3 (4 Punkte)

kein Unterschied feststellen ließ, erfolgte deren Zusammenfassung. Die Flow-Chart aus Abbildung 4-2 veranschaulicht dieses Verfahren.

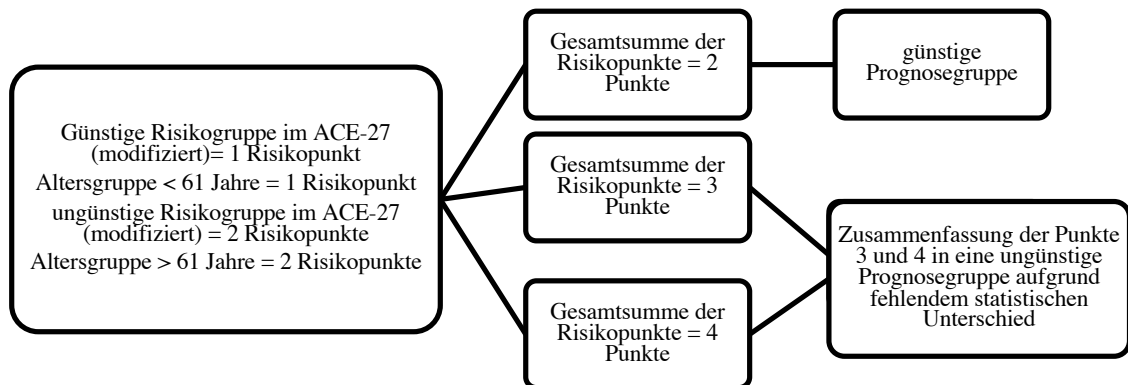


Abbildung 4-2: Flow-Chart der Prognosescore-Entwicklung

Naqvi et al fasste bei der Untersuchung des Myelodysplastischen Syndroms Daten aus dem „International Prognostic Scoring System“ (= IPSS), dem Alter und den „ACE-27“ Risikogruppen zusammen und erhielt dabei ein deutlich verändertes, verfeinertes System, welches eine genauere Prognose bzgl. der Erkrankung erlaubt.

Es zeigt sich, dass eine ähnliche Risikoeinteilung im Falle der t-AML gleiche Effekte auf das Überleben bewirken. Diese Risikoeinteilung der Patienten zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil jüngerer Patienten mit niedrigem Risikoscore, die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit stieg dabei auf 2.25 Jahre ($p=0.001$).

Erstaunlicherweise konnte in der vorliegenden Arbeit im Falle der zyto- und molekulargenetischen Prognosegruppen, welche in der Literatur beispielsweise in den Arbeiten von Kayser et al als anerkannte Risikofaktoren mit einem p-Wert von $<0,0001$ gelten, mit einem p-Wert von 0.39 keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten gefunden werden.

Veranschaulicht man die Daten der zyto- und molekulargenetischen Prognosegruppen jedoch mit Hilfe der Kaplan-Meier Funktion im Hinblick auf die Zusammensetzung des Patientenkollektivs, ergeben sich daraus weitere Erkenntnisse. Die intermediäre Prognosegruppe umfasste dabei 20 Patienten, die ungünstige 26 Patienten. Lediglich 4 Patienten wiesen in der Teilkohorte der LMU ein günstiges Risikoprofil auf. Daraus ließ sich die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 3-14 darstellen.

Hierbei wird ersichtlich, dass die Gruppe der als günstig zu wertenden Patienten zu einer statistischen Aussage zu klein ist. Alle Patienten lebten zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up's noch und fielen somit nach Ablauf dieser Zeit aus der statistischen Berechnung heraus. Bei der alleinigen Analyse dieses Diagramms, lässt sich jedoch vermuten, dass bei einer höheren Anzahl von Patienten mit einer günstigen Prognose ein Überlebensvorteil im Vergleich zu ungünstigeren Prognosegruppen zu erwarten wäre.

Die Einschränkungen dieser Untersuchung liegen im vorgegebenen Studiendesign. Wie bereits bekannt beruht die wichtigste Begrenzung der Aussagefähigkeit einer solchen Studiendurchführung auf ihrem retrospektiven Charakter⁸⁵. Bei einer retrospektiven Analyse stützen sich alle erhobenen Daten auf die genaue und vollständige Erfassung der Patientenparameter in der Vergangenheit⁸⁵. Wurden hierbei beispielsweise Komorbiditäten, zumeist durch zuständige Stationsärzte als nicht relevant erachtet oder aus anderen Gründen nicht berücksichtigt, konnten diese nicht in die Studie einfließen. Aus diesem Grund wurde im Verlauf der Datenerhebung ein Patient ausgeschlossen, um eine wissenschaftlich exakte Auswertung nicht zu gefährden. Eine weitere Einschränkung beruht auf der primären Unkenntnis, ob ein Kausalzusammenhang zwischen den Komorbiditäten und dem Überleben endgültig belegt werden kann. Bei jedem Schritt der Studie kann sich eine dritte Variable einschleichen, welche unentdeckt das Ergebnis verfälschen kann⁸⁶.

Des Weiteren wurde in der Berechnung des Prognosescores nicht auf die durchgeführten, deutlich unterschiedlichen Therapiearten bzw. Chemotherapien, sowie deren Dosierung eingegangen. Diese Studie zeigte eine deutlich uneinheitliche Behandlung der Patienten. Lediglich etwa die Hälfte aller Patienten erhielten eine Stammzelltransplantation. Auch die in der Induktionstherapie verwendeten Schemata zeigten ein deutlich heterogenes Spektrum an verwendeten Chemotherapie-Schemata auf. Am häufigsten wurde bei ca. 37% (n=16) der Patienten des TAD-Schema durchgeführt, die meisten Patienten erhielten unterschiedliche Therapieoptionen.

Es ist davon auszugehen, dass polymorbide Patienten mit deutlich mehr Komorbiditäten meist keine Hochdosischemotherapie erhalten hatten. Diese Tatsache kann sich auf den Patienten positiv im Sinne der Erhaltung der Lebensqualität, aber negativ auf das Gesamtüberleben auswirken.

5. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer Therapie-assoziierten akuten myeloischen Leukämie durch die An- oder Abwesenheit von Komorbiditäten deutlich beeinflusst wird. Mitbestimmend für die Überlebenszeit ist das Alter des Patienten bei Diagnosestellung der t-AML. Die Untersuchung bestätigte und festigte, wie bereits durch klinische Erfahrungen festgestellt, einen negativen Zusammenhang zwischen der Anzahl vorhandener Komorbiditäten, dem Alter und dem Gesamtüberleben von t-AML-Patienten.

In vielen onkologischen Bereichen werden Komorbiditätsscores für Therapieentscheidungen und Prognosescore-Entwicklungen standardmäßig verwendet. Für die t-AML wurden bisher keine spezifischen Scoring-Systeme angewandt. In der vorliegenden Arbeit wurden bereits etablierte Scoring-Systeme wie der „Adult Comorbidity Evaluation 27“ und der „Charlson Comorbidity Index“ verwendet und deren Effektivität verglichen. Beide Prognosesysteme stellen für eine individuelle Therapieplanung, neben den bereits verwendeten zyto- und molekulargenetischen Prognosegruppen, eine wichtige Entscheidungshilfe dar.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der begrenzten Patientenpopulation müssen weitere prospektive multizentrische Studien die Datenlage und Ergebnisse dieser Arbeit festigen.

6. Zusammenfassung

Die t-AML ist als Spätkomplikation vorangegangener zytotoxischer Therapien zu sehen. Sie tritt durchschnittlich 5,5 Jahre nach Therapie auf^{8,43}. Zukünftig ist durch eine weiterentwickelte effektivere Karzinomtherapie ein verbessertes Überleben von Patienten zu erwarten und damit ein weiteres Ansteigen der t-AML, welche aktuell 10% der AML-Erkrankungen ausmacht^{43,48,50,51,55-57}. Im Vergleich zur primären AML ist die Prognose für t-AML-Patienten infaust⁴⁶. Aktuell beruht die objektive Therapieentscheidung allein auf den bereits mehrfach für die de-novo-AML validierten Risikogruppen des zytogenetischen und molekulargenetischen Markerprofils. Diese haben auch bei der t-AML nachweislich einen Einfluss auf das Überleben, können aber die deutlich unterlegene Überlebenszeit jedoch nicht gänzlich erklären^{46,49,51,58,69}.

Die schlechte Prognose der t-AML wird zusätzlich sowohl durch die An- oder Abwesenheit von Komorbiditäten als auch durch das Alter der Patienten beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit wurden bei der Auswertung 12 Systemerkrankungen berücksichtigt. Zur Auswertung dieser Erkrankungen wurde auf den „Adult Comorbidity Evaluation 27“ sowie den „Charlson Comorbidity Index“ zurückgegriffen. Die statistische Auswertung der Daten mit Hilfe der Korrelationsanalyse ergab einen statistischen Einfluss sowohl des Alters, als auch des „Adult Comorbidity Evaluation 27“ und des „Charlson Comorbidity Index“ auf das Gesamtüberleben der Patienten ($p=0,047$; $p=0,084$; $p=0,064$). Dieser Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte in der vorliegenden Arbeit bezüglich der zyto- und molekulargenetischen Prognosegruppen ($p=0,39$) nicht bestätigt werden. Bei der Auswertung der Daten der zyto- und molekulargenetischen Prognosegruppen mit Hilfe der Kaplan-Meier Funktion stellte sich die als günstig zu wertende Patientengruppe als zu klein dar (diese Pat. lebten beim letzten Follow-Up noch), es lässt jedoch auch hier, bei einer höheren Fallzahl, einen Überlebensvorteil in der günstigen Prognosegruppe vermuten.

In der Aufarbeitung der Prognosegruppen des „Adult Comorbidity Evaluation 27“ mit Hilfe der Kaplan-Meier Funktion zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der günstigen und intermediären Prognosegruppe, welche Folge dessen zusammengefasst wurden. Es fand sich ein medianes Überleben in der zusammengefassten Niedrig-Risiko-Gruppe von 1,56 respektive 0,59 Jahre in der Hoch-Risiko-Gruppe ($p=0,063$).

Die Auswertung der Daten über den „Charlson Comorbidity Index“ ergab nach Zusammenfassung in eine Niedrig-Risiko-Gruppe sowie eine Hoch-Risiko-Gruppe (2-

3 Punkte=1,3 J., über 4 Punkte=0,48 J.) eine deutlich schlechtere Überlebenschance in der ungünstigen Prognosegruppe ($p=0,014$).

In Korrelationsanalysen wurde der Einfluss des Alters auf das mediane Gesamtüberleben untersucht und bestätigt. In der Altersgruppe bis 61 Jahre fand sich eine mediane Überlebenszeit von 1,56 Jahren, Patienten über 61 Jahre zeigten lediglich ein Überleben von 0,6 Jahre.

Bisher erfolgte die Risikoeinteilung zumeist alleine auf der Grundlage der zyto- und molekulargenetischen Profile. Diese können aber trotz der überproportionalen Anwesenheit von ungünstigen Risikoprofilen die infauste Prognose alleine nicht gänzlich erklären. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, in einer eigenen Prognosescore-Entwicklung die Risikostratifizierung zu festigen. Es wurde dabei auf den „Adult Comorbidity Evaluation 27“ zurückgegriffen, da dieser aufgrund seines komplexeren und strukturierteren Aufbaus dem „Charlson Comorbidity Index“ überlegen zu sein scheint, da letzterer geläufige Komorbiditäten weniger oder gar nicht berücksichtigt.

Der in dieser Studie beschriebene Einfluss von Komorbiditäten und dem Alter auf das Gesamtüberleben der Patienten wurde aufgrund relativer Ähnlichkeit der Überlebenszeiten als gleichwertig betrachtet. Den prognostischen Risikogruppen wurde je ein Zahlenwert zugeordnet, in der günstigen Risikogruppe ein Gewichtungspunkt und in der ungünstigen zwei Gewichtungspunkte. Hieraus ergaben sich drei Gruppen mit zwei, drei oder vier Gewichtungspunkten. In der Datenanalyse zeigte sich eine Gleichheit in der intermediären sowie der ungünstigen Risikogruppe. Deshalb wurden diese in der Folge zusammengefasst (Vgl. Abbildung 4-2). Als Resultat zeigte sich in der günstigen Prognosegruppe eine mediane Überlebenszeit von 2,25 Jahren, in der ungünstigen Prognosegruppe von nur 0,6 Jahren.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass günstig zu bewertende Risikofaktoren, ein Alter unter 61 Jahre bei Diagnosestellung der t-AML, sowie eine Eingruppierung in eine als günstig zu bewertende „Adult Comorbidity Evaluation 27“-Gruppe die statistische Überlebenszeit von 1,56 auf 2,25 Jahre verlängert. Der erzielte Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen der Prognosescores ist mit einem Signifikanzniveau von $p=0,001$ statistisch signifikant.

Diese Erkenntnisse können genutzt werden um Patienten individuell bezüglich des Nutzens und den Nebenwirkungen einer Therapie zu beraten und um eine spezifische Therapieentscheidung treffen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Hiddemann W, Bartram CR. Die Onkologie 2., Aktualisierte Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2010 , ISBN 9783540797258. April 2015:1-37.
2. Arastéh K. Duale Reihe Innere Medizin. 3., überarb. Aufl., Thieme: 2013. ISBN 978-3-13-172323-9. March 2014:1-15.
3. Gökbuget N. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. *Internist*. 2015;56(4):344–353–353. doi:10.1007/s00108-014-3595-6.
4. <https://www.onkopedia.com/de/my-onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html> ; Juni 2015
5. Ellegast JM GBMM. Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie. February 2013:1-8.
6. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2006;368(9550):1894-1907. doi:10.1016/S0140-6736(06)69780-8.
7. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(14):1051-1062.
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951. doi:10.1182/blood-2009-03-209262.
9. Büchner T, Dietger Niederwieser, Markus Schaich RFS. Leitlinien der DGHO für die Diagnostik und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). *Onkopedia*. March 2010:1-19.
10. Thomas Büchner, Dietger Niederwieser, Markus Schaich, Richard F. Schlenk Leitlinien AML März 2010
11. Köhler S. Die Identifizierung und Charakterisierung von HLA-Klasse-I-restringierten Minorhistokompatibilitätsantigenen und Leukämie-assoziierten Antigenen mittels cDNA-Expressionsklonierung. 2008.

12. Forsberg EC, Passegué E, Prohaska SS, et al. Molecular Signatures of Quiescent, Mobilized and Leukemia-Initiating Hematopoietic Stem Cells. Verfaillie CM, ed. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8785–11. doi:10.1371/journal.pone.0008785.
13. Monteiro JP, Benjamin A, Costa ES, Barcinski MA, Bonomo A. Normal hematopoiesis is maintained by activated bone marrow CD4⁺ T cells. *Blood*. 2005;105(4):1484-1491. doi:10.1182/blood-2004-07-2856.
14. Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood*. 1997;90(4):1345-1364.
15. Steinman RA. Cell cycle regulators and hematopoiesis. April 2002:1-11. doi:10.1038/sj.
16. Pietras EM, Warr MR, Passegué E. Cell cycle regulation in hematopoietic stem cells. *J Cell Biol*. 2011;195(5):709-720. doi:10.1083/jcb.201102131.
17. Passegué E, Jamieson CHM, Ailles LE, Weissman IL. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100 Suppl 1(Supplement 1):11842-11849. doi:10.1073/pnas.2034201100.
18. Hirao A, Arai F, Suda T. Regulation of cell cycle in hematopoietic stem cells by the niche. *Cell Cycle*. 2004;3(12):1481-1483.
19. Mohrin M, Bourke E, Alexander D, et al. Hematopoietic stem cell quiescence promotes error-prone DNA repair and mutagenesis. *Cell Stem Cell*. 2010;7(2):174-185. doi:10.1016/j.stem.2010.06.014.
20. Kiyoi H, Naoe T. Biology, clinical relevance, and molecularly targeted therapy in acute leukemia with FLT3 mutation. *Int J Hematol*. 2006;83(4):301-308. doi:10.1532/IJH97.06071.
21. Opatz S, Polzer H, Herold T, et al. Exome sequencing identifies recurring FLT3 N676K mutations in core-binding factor leukemia. *Blood*. 2013;122(10):1761-1769. doi:10.1182/blood-2013-01-476473.
22. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. November 2013:1-150.

23. Fritsch S, Buske C, Wörmann B, Wedding U, Hiddemann W, Spiekermann K. Therapy of Acute Myeloid Leukemia (AML) for Medically Non-Fit Patients. *Med Klin.* 2007;102(4):324-329. doi:10.1007/s00063-007-1038-z.
24. Heilmeyer B, Spiekermann K, Bohlander S, et al. [Modern leukemia diagnosis in adults]. *Dtsch med Wochenschr.* 2009;134(23):1222-1226. doi:10.1055/s-0029-1222598.
25. Krug U, Büchner T, Berdel WE, Müller-Tidow C. Behandlung älterer Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. December 2011:1-10. doi:10.3238/arztebl.2011.0863.
26. Zaidi SZ, Owaidah T, Sharif Al F, Ahmed SY, Chaudhri N, Aljurf M. The challenge of risk stratification in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2008;1(3):141-158.
27. Gökbüget N, Ganser A, Schlenk RF. *Akute Leukämien.* 2005:1-1.
28. Mrózek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;2006(1):169-177. doi:10.1182/asheducation-2006.1.169.
29. Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Kern W, Ott MM, Haferlach T. Diagnostics of acute leukemias. *Pathologe.* 2012;33(6):528-538. doi:10.1007/s00292-012-1653-1.
30. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(1):61-69. doi:10.1200/JCO.2007.15.4245.
31. Döhner H, Estey EH, Amadori S, 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):453-474. doi:10.1182/blood-2009-07-235358.

32. Baldus DMCD. Neue molekulare Prognosefaktoren bei der akuten Leukämie. May 2008:1-43.
33. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, 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*. 2003;21(24):4642-4649. doi:10.1200/JCO.2003.04.036.
34. Hiddemann W, Braess J, Spiekermann K. *Leukämien, Myelodysplastische Und Myeloproliferative Syndrom, MANUAL*. 2009:1-239.
35. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(4):1154-1163. doi:10.1182/blood-2005-01-0178.
36. British Committee for Standards in Haematology, Milligan DW, Grimwade D, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *British Journal of Haematology*. 2006;135(4):450-474. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06314.x.
37. Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. *Experimental Hematology*. 2009;37(6):649-658. doi:10.1016/j.exphem.2009.04.002.
38. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2009;115(20):4715-4726. doi:10.1002/cncr.24531.
39. Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-Related Risk Profile and Chemotherapy Dose Response in Acute Myeloid Leukemia: A Study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;27(1):61-69. doi:10.1200/JCO.2007.15.4245.
40. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *JAMA*. 2009;301(22):2349-23. doi:10.1001/jama.2009.813.

41. Basara N, Schulze A, Wedding U, et al. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia*. 2009;23(4):635-640. doi:10.1038/leu.2008.352.
42. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al. 6-Thioguanine, Cytarabine, and Daunorubicin (TAD) and High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone (HAM) for Induction, TAD for Consolidation, and Either Prolonged Maintenance by Reduced Monthly TAD or TAD-HAM-TAD and One Course of Intensive Consolidation by Sequential HAM in Adult Patients at All Ages With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Trial of the German AML Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4496-4504. doi:10.1200/JCO.2003.02.133.
43. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood*. 2013;121(15):2996-3004. doi:10.1182/blood-2012-08-448068.
44. AML, <http://www.kompetenznetzleukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml> ; November 2015
45. Suvajdžić N, Suvajdžić N, Suvajdžić N, et al. Prognostic factors for therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) – A single centre experience. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2012;66(4):285-292. doi:10.1016/j.biopha.2011.12.007.
46. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Seminars in Oncology*. 2008;35(4):418-429. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.04.012.
47. Smith SM. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52. doi:10.1182/blood-2002-11-3343.

48. Schroeder T, Schroeder T, Kuendgen A, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica*. 2012;97(2):206-212. doi:10.3324/haematol.2011.049114.
49. Larson RA. Therapy-related myeloid neoplasms. *Haematologica*. 2009;94(4):454-459. doi:10.3324/haematol.2008.005157.
50. Leone G. The incidence of secondary leukemias . October 1999:1-9.
51. Feldman EJ. Does therapy-related AML have a poor prognosis, independent of the cytogenetic/molecular determinants? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2011;24(4):523-526. doi:10.1016/j.beha.2011.09.008.
52. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, et al. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher aft [see bined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study. *Haematologica*. 1998;83(9):812-823.
53. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. 1992.
54. Martin MG, Welch JS, Luo J, Ellis MJ, Graubert TA, Walter MJ. Therapy related acute myeloid leukemia in breast cancer survivors, a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(3):593-598. doi:10.1007/s10549-009-0376-3.
55. Sill H, Olipitz W, Zebisch A, Schulz E, Wölfler A. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162(4):792-805. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01100.x.
56. Larson RA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid leukaemia: a model for leukemogenesis in humans. *Chem Biol Interact*. 2005;153-154:187-195. doi:10.1016/j.cbi.2005.03.023.
57. Rund D, Krichevsky S, Bar-Cohen S, et al. Therapy-related leukemia: clinical characteristics and analysis of new molecular risk factors in 96 adult patients. *Leukemia*. 2005;19(11):1919-1928. doi:10.1038/sj.leu.2403947.

58. Kayser S, Dohner K, Dohner K, 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):2137-2145. doi:10.1182/blood-2010-08-301713.
59. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007(1):453-459. doi:10.1182/asheducation-2007.1.453.
60. Graefe KH, Lutz WK, Bonisch H. *Duale Reihe Pharmakologie Und Toxikologie, 1. Auflage , Sept. 2011*. 2015:1-1.
61. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen-Bjergaard J, Pedersen-Bjergaard J, et al. Genetic pathways in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007(1):392-397. doi:10.1182/asheducation-2007.1.392.
62. Rassool FV, Gaymes TJ, Omidvar N, et al. Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Error-Prone Repair: A Model for Genomic Instability with Progression in Myeloid Leukemia? *Cancer Research*. 2007;67(18):8762-8771. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-4807.
63. Czader M, Orazi A. Therapy-Related Myeloid Neoplasms. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(3):410-425. doi:10.1309/AJCPD85MCOHHCOMQ.
64. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099-2107. doi:10.1002/cncr.22233.
65. Chapman M. Why is co-morbidity important for cancer patients? July 2010:1-18.
66. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1970;23(7):455-468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8.

67. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of Comorbidities With Overall Survival in Myelodysplastic Syndrome: Development of a Prognostic Model. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2240-2246. doi:10.1200/JCO.2010.31.3353.
68. Piccirillo JF. The Importance of Comorbidity to Cancer Statistics. July 2014:1-53.
69. 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*. 2004;18(1):120-125. doi:10.1038/sj.leu.2403187.
70. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of Comorbidity on Survival Among Men With Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10):1335-1341. doi:10.1200/JCO.2010.31.2330.
71. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*. 2001;285(7):885-892.
72. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol*. 2003;169(1):105-109. doi:10.1097/01.ju.0000039705.36504.12.
73. Wells CK, Stoller JK, Feinstein AR, Horwitz RI. Comorbid and clinical determinants of prognosis in endometrial cancer. *Arch Intern Med*. 1984;144(10):2004-2009.
74. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors, Seventh Edition*. 2015:1-1.
75. *TNM-Klassifikation*,
http://www.onkologie.de/index.php?f=Krebsarten&c=Glossar&p=tnm_klassifikation&m=Krebsinformationen&t=Krebsinformationen+-+Stadieneinteilung+%2F+TNM-Klassifikation ; Juni 2015

76. *TNM-System*, <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/tnm.php> ; Juni 2015
77. Henne-Bruns D, Durig M, Kremer B. *MLP Duale Reihe Chirurgie*. 2015.
78. Herold G et al. *Innere Medizin*. 2013
79. AML, http://www.onkologie2015.de/haemoblastosen/akuteleu/aml_index.htm
Oktober 2015
80. Kroger N, Brand R, van Biezen A, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94(4):542-549.
doi:10.3324/haematol.2008.000927.
81. Piccirillo JF. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441-2447. doi:10.1001/jama.291.20.2441.
82. Chan, Tuen-Ching, James Ka-Hay Luk, Leung-Wing Chu, and Felix Hon-Wai Chan, 'Validation Study of Charlson Comorbidity Index in Predicting Mortality in Chinese Older Adults.', *Geriatrics & Gerontology International*, 14 (2014), 452–57
83. AML, <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/klassifikation/>
Januar 2016
84. Charlson Comorbidity Index,
<https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatriische-onkologie/CharlsonKomorbidittsindex.pdf>; Juli 2016
85. Christel Weiß, Alex Baur; Promotion: Die medizinische Doktorarbeit - von der Themensuche bis zur Dissertation ; 3. überarbeitete Auflage ; Thieme-Verlag
86. Horten-Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer;
<http://www.evimed.ch/glossar/definition/stoerfaktor/> ; Juni 2017
87. Leukämien;
<https://www.kompetenznetzleukaemie.de/content/patienten/leukaemien/>; Stand Juni 2017
88. Zentrum für Krebsregisterdaten; Dezember 2015
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: FAB-Klassifikation der AML (Zytochemie: POX = Myeloperoxidasereaktion; Est = Esterasereaktion) (Tabelle nach Lowenberg et al 1999)	3
Tabelle 1-2: WHO- Klassifikation nach Vardiman et al. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO).....	4
Tabelle 1-3: Risikofaktoren bei der Entstehung der AML nach www.onkopedia.com.....	6
Tabelle 1-4: Prognosegruppen der AML	9
Tabelle 2-2-1: erhobene Parameter pro Patient	20
Tabelle 2-2-2: TNM-Klassifikation	22
Tabelle 2-3: Zytogenetische/Molekulargenetische Prognosegruppen	24
Tabelle 2-4: ACE-Kategorien.....	25
Tabelle 2-5: ACE-27 Seite 1	29
Tabelle 2-6: ACE - 27 Seite 2	30
Tabelle 2-7: Charlson Comorbidity Index (Onkopedia 2016)	32
Tabelle 3-1: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektives des Labors für Leukämiediagnostik	34
Tabelle 3-2:FAB-Subtypisierung des Gesamtkollektives des Labors für Leukämiediagnostik	36
Tabelle 3-3: Geschlechterverteilung des Patientenkollektives der LMU	38
Tabelle 3-4:FAB-Subtypisierung der Teilkohorte.....	40
Tabelle 3-5: Therapieschemata.....	41
Tabelle 3-6: Komorbiditäten des Teilkollektives	43
Tabelle 3-7: Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben.....	46
Tabelle 3-8: CCI-Gewichtungspunkte der Kohorte.....	48
Tabelle 3-9: statistischer Unterschied zwischen den einzelnen CCI-Gewichtungspunkten	49
Tabelle 3-10: CCI-Gewichtungsgruppen	49
Tabelle 3-11: Medianes Überleben anhand der CCI-Gewichtungsgruppen	50
Tabelle 3-12: Kaplan-Meier-Überlebensgruppe nach ACE - 27.....	51
Tabelle 3-13: Median des Gesamtüberlebens der ACE-27.....	51
Tabelle 3-14: statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Prognosegruppen des ACE - 27.....	52
Tabelle 3-15: Gruppen nach Risikostratifizierung.....	53
Tabelle 3-16: medianes Überleben der Risikogruppen.....	53
Tabelle 3-17: Altersgruppen der Teilkohorte.....	54

Tabelle 3-18: mediane Überlebenszeit anhand der Altersgruppen.....	55
Tabelle 3-19: zytogenetische Prognosegruppen der t-AML	56
Tabelle 3-20: medianes Überleben anhand der zytogenetischen Prognosegruppen.....	56
Tabelle 3-21: Charakteristika der Prognose-Gruppen	58
Tabelle 3-22: medianes Überleben anhand des Prognose-Scores	58
Tabelle 4-1: Vergleich der zytogenetischen Risikoprofile.....	62

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, Deutschland 2009 - 2010 je 100.000 Einwohner (RKI: Zentrum für Krebsregisterdaten ⁸⁸)	2
Abbildung 3-1: Entitäten der Primärerkrankung	35
Abbildung 3-2: Zytogenetisches Risikoprofil	37
Abbildung 3-3: Primärtumorerkrankungen des Teilkollektives	39
Abbildung 3-4: prozentualer Anteil der Prognosegruppen	40
Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurve des Teilkollektives	42
Abbildung 3-6: Anzahl von Komorbiditäten pro Patient	44
Abbildung 3-7: Anteil der ACE - Prognosegruppen	45
Abbildung 3-8: Charlson Comorbidity Index - Werte der Teilkohorte	46
Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Funktion anhand des CCI ($p=0,002$)	48
Abbildung 3-10: Kaplan-Meier-Funktion anhand der CCI-Gewichtungsgruppen ($p=0,014$) .	50
Abbildung 3-11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve anhand des ACE-27 ($p=0,15$)	52
Abbildung 3-12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Risikogruppen ($p=0,063$)	54
Abbildung 3-13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve anhand der Altersgruppen ($p=0,015$)	55
Abbildung 3-14: Kaplan-Meier-Funktion der zytogenetischen Prognosegruppen ($p=0,066$) .	57
Abbildung 3-15: Kaplan-Meier-Kurve nach dem Prognose-Score ($p=0,001$)	59
Abbildung 4-1: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9.Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin 2013	61
Abbildung 4-2: Flow-Chart der Prognosescore-Entwicklung	66

10. Danksagung

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. Karsten Spiekermann für die Überlassung des Themas, für seine Hilfe und seine Ratschläge, die zur Fertigstellung meiner Dissertation ganz wesentlich beigetragen haben.

Einen ganz besonderen Dank an Herrn Dr. Werner Olipitz, der die vorliegende Arbeit betreut hat, der mir stets mit guten Vorschlägen und Ratschlägen zur Seite stand. Selbst in belastenden Situationen und zeitlichen Engpässen hatte er immer ein offenes Ohr für mich. Auch Dank für sein Verständnis, seine Hilfe und Gespräche die er mir für die alltäglichen Probleme eines Medizinstudenten freundschaftlich entgegengebracht hatte. Durch die vielen Höhen und Tiefen während meiner Dissertation wurde ich durch meine Eltern und meine Schwester Teresa stets positiv bestärkt. Sie gaben mir den Rückhalt, die Gewissheit und das Vertrauen, um diese Arbeit letztendlich zum Abschluss bringen zu können. Für diese Hilfe und für ihr Dasein von Herzen Dank.

11. Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen ist der Lebenslauf in der „Online-Version“ nicht angefügt.

12. Eidesstattliche Versicherung

Beck, Vincent Wilhelm Maximilian

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Einfluss von Komorbiditäten auf das Überleben von Patienten mit
therapieassoziiertes Akuter Myeloischer Leukämie – eine retrospektive Single-
Center-Studie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München 12.10.2018

Ort, Datum

Vincent Beck

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Eidesstattliche Versicherung; Stand: 31.01.2013 (LMU – München)