

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt

**Übergewicht ist ein unabhängiger negativer
prognostischer Faktor in der akuten myeloischen Leukämie**

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

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Simon Johannes Capovilla (geb. Geimer)
aus Ludwigshafen am Rhein

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Michael Fiegl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Irmela Jeremias
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL
Tag der mündlichen Prüfung:	06.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der AML.....	1
1.2 Ätiologie der AML.....	1
1.3 Pathogenese der AML.....	1
1.4 Maligne Transformation	2
1.5 Zytogenetik der AML.....	2
1.5.1 AML mit balancierten Chromosomenaberrationen.....	2
1.5.2 AML mit unbalancierten Chromosomenaberrationen und Aneuploidien.....	3
1.5.3 AML mit normalem Karyotyp (NK-AML)	3
1.6 Molekulargenetik der AML	4
1.6.1 FLT3	5
1.6.2 NPM.....	5
1.6.3 Klonale Evolution	6
1.7 Klassifikationssysteme der AML.....	6
1.8 Klinisches Bild der AML	8
1.9 Diagnostik der AML.....	9
1.10 Therapie der AML.....	9
1.11 Prognostische Faktoren bei der AML.....	11
1.12 <i>Body-Mass-Index (BMI)</i> und Krebs.....	12
1.13 Ziele der vorliegenden Arbeit.....	14
2 Patienten und Methoden.....	16
2.1 Studiendesign.....	16
2.2 Definitionen.....	17

2.3	Ergebnisse der AMLCG1999 Therapiestudie.....	18
2.4	Statistische Auswertung.....	21
2.5	RNA-Expressionsanalysen	22
3	Ergebnisse	23
3.1	BMI ist ein prognostischer Faktor in der AML	23
3.2	Prognostische Rolle des BMI in jüngeren und älteren Patienten	25
3.3	CR in den BMI-Kategorien der < 60-Jährigen	27
3.4	Prognostische Bedeutung des BMI in genetisch definierten Subgruppen	28
3.4.1	Zytogenetik.....	28
3.4.2	<i>FLT3-ITD</i>	30
3.4.3	<i>NPM1</i> -Mutation	31
3.5	Cox-Regressionsanalysen des Gesamtüberlebens	32
3.6	Mögliche Ursachen der prognostischen Bedeutung von Übergewicht	34
3.6.1	Dosisbegrenzung bei Übergewichtigen (<i>dose capping</i>)	34
3.6.2	RNA-Expressionsanalysen	36
4	Diskussion.....	38
5	Zusammenfassung	48
6	Anhang	50
7	Danksagung.....	54
8	Eidesstattliche Versicherung.....	55
9	Literaturverzeichnis.....	56

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AMLCG	<i>AML Cooperative Group</i>
AMLSG	<i>German-Austrian AML Study Group</i>
APL	Akute Promyelozytenleukämie
AraC	Cytosin-Arabinosid
ATO	Arsentrioxid
ATRA	All-Trans-Retinoidsäure
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CBF	<i>Core Binding Factor</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CEBPA	<i>CCAAT/enhancer-binding protein α</i>
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	Komplette Remission
<i>DCN</i>	Decorin-Gen
<i>DENND5B</i>	<i>DENN Domain Containing 5B-Gen</i>
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DNMT	DNA-Methyltransferase
ECOG	<i>Eastern Co-operative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiogramm
<i>EPM2A</i>	Laforin-Gen
EZH2	<i>Enhancer of zeste homolog 2</i>
FAB-CG	<i>French American British Co-operative Group</i>
FABP4	<i>Fatty Acid Binding Protein 4</i>
FDR	<i>False discovery rate</i>
<i>FLT3-ITD</i>	<i>FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication</i>
FTO-Protein	<i>mass- and obesity-associated Protein</i>

GO	Gemtuzumab Ozogamicin
HAM	Hochdosis-AraC, Mitoxantron
HCT-CI	<i>Hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	<i>Hazard ratio</i>
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
KDM6A	Lysin-Demethylase 6A
KI	Konfidenzintervall
KMT2A	Lysin-Methyltransferase 2A
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MLL	<i>Mixed Lineage leukemia</i>
MSH3	MutS Homolog 3
MT	Mutation
<i>MYH11</i>	<i>Myosin heavy chain 11-Gen</i>
<i>MYOT</i>	Myotilin-Gen
NA	<i>not available</i>
NAR	<i>Number at risk</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NK-AML	<i>Normal karyotype AML</i>
<i>NPM1</i>	Nucleophosmin-Gen
NW	<i>Normal weight</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OS	Gesamtüberleben
OW	<i>Overweight</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PHF6	<i>Plant homeodomain (PHD)-like finger protein 6</i>
PTPN11	<i>Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11</i>
RARA	Retinsäurerezeptor- α
RD	Remissionsdauer
RFS	Rezidivfreies Überleben

RR	Relatives Risiko
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1</i>
sAML	Sekundäre AML
SF3B1	<i>Splicing factor 3B subunit 1</i>
SMC3/5	<i>Structural maintenance of chromosomes protein 3/5</i>
SRSF2	<i>Serine and arginine rich splicing factor 2</i>
STAG2	Stromales Antigen 2
SZT	Stammzelltransplantation
TAD	Thioguanin, AraC, Daunorubicin
tAML	Therapieassoziierte AML
TF	Transferrin-Gen
TKD	Tyrosinkinase-Domäne
VAF	<i>Variant-allele frequency</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WT	Wildtyp
WT1	Wilms-Tumor-Protein-Gen

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der AML

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist mit 30 % aller Leukämien die häufigste akute Leukämie bei älteren Erwachsenen (Burnett et al., 2002). Die Inzidenz beträgt 3 – 4 pro 100.000 Personen pro Jahr, der Altersmedian bei Diagnose reicht von 67 bis 70 Jahren (Döhner et al., 2015). Dabei steigt über die letzten Jahre hinweg die Inzidenz der AML bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren Patienten signifikant an (German-Austrian AML Study Group, 2017). Der Altersdurchschnitt bei epidemiologischen Krebsregistern z.B. der USA und Großbritannien liegt im Vergleich zu Daten aus Studienpopulationen deutlich höher. So vermutet eine Registerstudie aus dem Jahr 2013 aus Großbritannien, dass 60 % der unter 40-jährigen in einer Studie behandelt werden, während dies nur auf 25 % der über 60-jährigen zutrifft (Shah et al., 2013). In der gleichen Registerstudie zeigte sich, dass mit 53 % etwas mehr Männer als Frauen an einer AML erkranken.

1.2 Ätiologie der AML

Bei 10 – 20 % aller Patienten mit AML liegt eine Strahlen- oder Chemotherapie in der Anamnese vor. Diese AML-Entität wird unter dem Begriff der therapieassoziierten AML (tAML) zusammengefasst. Im Fall von Topoisomerase-II-Inhibitoren und Anthrazyklinen scheint auch der spezifische Kausalzusammenhang geklärt zu sein (Smith et al., 1996). Andere bekannte Noxen sind diverse ionisierende Strahlungstypen, organische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Phenylbutazon. Auch Raucher tragen ein zweifach erhöhtes Risiko, an einer AML zu erkranken (Speer et al., 2002). Bei der Mehrzahl der Erkrankten findet sich jedoch kein Auslöser.

1.3 Pathogenese der AML

Die akute myeloische Leukämie ist eine Erkrankung, die durch die klonale Expansion hämatopoetischer Tumorzellen ausgelöst wird. Folge ist die Verdrängung der funktionalen Hämatopoese im Knochenmark. Grundlage der malignen Transformation ist eine Störung in Zellteilung, Differenzierung und Apoptose in hämatopoetischen Vorläuferzellen. Die Störung ist

wie auch bei anderen Neoplasien Folge genetischer Aberrationen, die zu einer Aktivierung von Onkogenen oder zum Funktionsverlust von Tumorsuppressor-Genen führen.

1.4 Maligne Transformation

In-vivo-Studien in humanen und murinen Zelllinien legen nahe, dass die Entstehung der AML ein mehrstufiger Prozess ist, ausgehend von einer transformierten leukämischen Zelle mit Stammzell-Charakter. Dieser „präleukämische“ Klon führt nicht zu einer fassbaren klinischen Erkrankung und kann bei einer Remission fortbestehen (Fialkow et al., 1991). In einem weiteren Schritt verliert dieser Klon die Fähigkeit zur funktionalen hämatopoetischen Differenzierung, und gewinnt einen zusätzlichen Proliferationsvorteil (Reilly, 2005). Bei vielen Patienten sind noch weitere Mutationen in epigenetischen Regulatoren, DNA-Reparaturfaktoren oder in Splicing-Mechanismen zu detektieren, deren Rolle in der Leukämieentstehung Gegenstand heutiger Forschung ist (Grimwade et al., 2016).

1.5 Zytogenetik der AML

Etwa die Hälfte der AML-Fälle weist im Karyotyp sichtbare Chromosomenanomalien auf. Diese aberranten Karyotypen teilen sich nochmal in balancierte und unbalancierte Chromosomenanomalien auf. Die letzteren lassen sich zusammen mit dem Verlust oder Zugewinn ganzer Chromosomen als chromosomale Aneuploidien definieren.

1.5.1 AML mit balancierten Chromosomenaberrationen

Bei etwa 20 % der Patienten mit AML kann eine balancierte chromosomale Translokation nachgewiesen werden. Dabei befindet sich der Bruchpunkt der Chromosomen häufig in Regionen, die für Transkriptionsfaktoren kodieren, welche in der hämatopoetischen Differenzierung eine zentrale Rolle spielen (Alcalay et al., 2003). Mit am häufigsten sind die beiden Untereinheiten des *Core Binding Factor* (CBF) durch die Translokationen t(8;21) und inv(16) betroffen (Byrd et al., 2002), weshalb die korrespondierenden Tumorentitäten auch als CBF-Leukämien bezeichnet werden. Eine weitere häufige Translokation ist die t(15;17), welche sich klinisch als Promyelozytenleukämie präsentiert. Etwa gleich häufig bei Erwachsenen sind Translokationen, die das *Mixed Lineage leukemia Gen (MLL)* auf Chromosom 11 (Bande q23) betreffen, als Fusionspartner sind dabei multiple Gene bekannt (Winters und Bernt, 2017). Alle genannten Translokationen haben Fusionsgene zur Folge, deren Genprodukte direkt oder

indirekt die hämatopoetische Differenzierung stören oder blockieren, für sich allein aber nicht leukämogen sind. Die entscheidende Rolle auf dem Weg zur Transformation sind zusätzliche Mutationen, die einen Proliferationsvorteil bieten.

Unter diesen sogenannten *Driver*-Mutationen befinden sich häufig aktivierende Mutationen in Genen der Signaltransduktion wie *KIT*, *FLT3*, *NRAS* oder *KRAS* (Mrozek und Bloomfield, 2008). Hierbei zeigt sich, dass bestimmte Kombinationen aus Translokation und *Driver*-Mutationen gehäuft auftreten. So sind CBF-Leukämien häufig mit Mutationen im *KIT*-Gen assoziiert (Metzeler et al., 2016).

1.5.2 AML mit unbalancierten Chromosomenaberrationen und Aneuploidien

Diese große Gruppe umfasst etwa 30 % aller Patienten mit AML. Darunter fallen die monosomalen Leukämien sowie unbalancierte Chromosomenaberrationen, die vor allem die langen Arme der Chromosomen 5 und 7 betreffen. Daneben können auch die kurzen Arme der Chromosomen 12 und 17 betroffen sein. Mit über 60 % weist die Mehrzahl dieser Patienten mit AML überproportional häufig einen komplexen Karyotyp, definiert als ≥ 3 chromosomale Aberrationen auf (Moarii und Papaemmanuil, 2017). So werden bei der *de novo*-AML im Allgemeinen nur 10 % der Fälle einem komplexen Karyotyp zugeordnet, während es bei der sAML und tAML 25 % bzw. 26,9 % sind (Schoch et al., 2005, 2001). Weiter zeigt sich bei knapp 50 % der Patienten mit Aneuploidien eine Mutation im Tumorsuppressorgen *TP53*. Im Gegensatz dazu wird solch eine Mutation nur bei 1,5 % der Patienten beobachtet, die keinen komplexen Karyotyp aufweisen (Metzeler et al., 2016).

1.5.3 AML mit normalem Karyotyp (NK-AML)

Etwa die Hälfte aller Patienten mit AML weisen keine mikroskopisch sichtbaren Veränderungen des Karyotyp auf. Unter den Patienten mit NK-AML finden sich mit knapp 50 % am häufigsten Mutationen im *NPM1*-Gen (Falini et al., 2005). Darauf folgt mit bis zu 40 % eine Längenmutation im *FLT3*-Gen (*FLT3-ITD*, (Schnittger et al., 2002). Weiter finden sich Mutationen in den Stoffwechsellenzymen IDH1 und IDH2, aber auch der DNA-Methyltransferase DNMT3A. In 10 % der NK-AML lässt sich eine biallelische Mutation für den Transkriptionsfaktor CEBPA finden, dabei schließen sich Mutationen im *CEBPA*-Gen und balancierte chromosomale Translokationen aus. Aber auch die vorgenannten *Driver*-Mutationen treten gehäuft unter den Patienten mit NK-AML auf (Grimwade et al., 2016).

1.6 Molekulargenetik der AML

Eine Genom- und Exomsequenzierung von 200 Patienten mit *de-novo*-AML zeigte im Erbgut der Tumorentitäten im Durchschnitt 13 somatische Mutationen in den Exons von proteinkodierenden Genen (Cancer Genome Atlas Research Network, 2013). Die Hälfte dieser Gene lässt sich rekurrent im Erbgut von unterschiedlichen AML-Patienten nachweisen. Darunter befinden sich 10 Gene, die bei Minimum 10 % der Patienten mit AML, Mutationen aufweisen (Metzeler et al., 2016; Papaemmanuil et al., 2016). Die mutierten Gene lassen sich Ihrer Funktion nach in unterschiedliche Klassen einteilen. In **Tabelle 1** sind die häufigsten dieser aufgrund ihrer leukämogenen Eigenschaften genannten *Driver*-Mutationen und ihre Verteilung aufgeführt (Madanat et al., 2019).

Funktionelle Klassen	Gene	Häufigkeit
Signaltransduktion	<i>FLT3, KIT, KRAS, NRAS, PTPN11</i>	59 %
DNA-Methylierung	<i>DNMT3A, DNMT1, TET2, IDH1, IDH2</i>	44 %
Chromatin-Modifikatoren	<i>KMT2A-Fusionsgen, ASXL1, EZH2, KDM6A</i>	30 %
Nucleophosmin	<i>NPM1</i>	27 %
Transkriptionsfaktoren	<i>RUNX1, CEBPA</i>	22 %
Transkriptionsfaktoren (Fusionsgene)	<i>PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, MYH11-CEBFB</i>	18 %
Tumorsuppressorgene	<i>TP53, WT1, PHF6</i>	16 %
Spliceosome-Komplex	<i>SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2</i>	14 %
Kohesin-Komplex	<i>STAG2, RAD21, SMC3/5</i>	13 %

Tabelle 1: funktionelle Klassen und definierende Mutationen mit aufsummierter Häufigkeit in Patienten mit *de-novo* AML in Prozent (Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

Dabei zeigt sich in den genomischen Analysen, dass bestimmte Kombinationen aus *Driver*-Mutationen zwischen den funktionellen Klassen gehäuft auftreten und andere Kombinationen gerade auch innerhalb der Klassen sich gegenseitig ausschließen. Auch in der Anzahl der *Driver*-Mutationen unterscheiden sich neben den funktionellen Klassen auch die zytogenetischen Gruppen. Beträgt der Median bei chromosomalen Aberrationen, die Fusionsgene betreffen oder vom komplexen Karyotyp sind, eins bzw. zwei *Driver*-Mutationen, sind es bei der Gruppe mit NK-AML vier *Driver*-Mutationen. Dies lässt vermuten, dass chromosomale Aberrationen stärkere mutagene Eigenschaften besitzen als Mutationen, die einzelne Gene betreffen (Metzeler et al., 2016).

1.6.1 FLT3

Die Rezeptor-Tyrosinkinase FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) spielt eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion. Als membranständiger Rezeptor ist sie auf vielen hämatopoetischen Vorläuferzellen exprimiert. Dabei ist sie an der Zytokin-vermittelten Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Zellen beteiligt. Im Rahmen der AML spielen Mutationen eine Rolle, die zu einer konstitutiven Aktivität des Rezeptors führen. Dabei unterscheidet man interne Tandemduplikationen (*FLT3-ITD*) von Punktmutationen in der Tyrosinkinase-Domäne (*FLT3-TKD*). Erstere zählt mit einem Anteil von 20 % zu einer häufigen Mutation in Patienten mit AML, während letztere etwa in 7 % der Patienten beobachtet wird. Hierbei zeigt sich ein differierendes Muster in Co-Mutationen. Während die *FLT3-ITD* hauptsächlich zusammen mit den Mutationen in *NPM1* und *DNMT3A* beobachtet wird, findet sich die *FLT3-TKD* häufig mit balancierten chromosomalen Translokationen (Grimwade et al., 2016).

1.6.2 NPM

Bei Nucleophosmin handelt es sich um ein ubiquitär exprimiertes Phosphoprotein, das hauptsächlich im Nukleolus lokalisiert vorliegt. Als ein sogenanntes „shuttle“-Protein übernimmt es Transportfunktionen zwischen Nukleus und Cytoplasma. Weitere zahlreiche Aufgaben in der Zelle sind bekannt, darunter in der DNA-Reparatur, in der Bildung der Ribosomen und dem Zellzyklus. Es ist die häufigste Mutation in der AML, so weisen etwa ein Drittel aller Patienten eine Mutation im *NPM1*-Gen auf. Dabei ist der Sequenzbereich betroffen, welcher für den C-Terminus und damit für eine nukleäre Exportsequenz des Proteins kodiert. Das Genprodukt liegt als Folge hauptsächlich zytoplasmatisch vor, was durch die Notation *NPMc+* auch gekennzeichnet wird. Die leukämogene Wirkung scheint hierbei durch die zytoplasmatische Rekrutierung des Transkriptionsfaktors PU.1 vermittelt zu werden. Also Folge wird die granulozytäre Differenzierung reprimiert (Heath et al., 2017). Die Tandemduplikation im *FLT3*-Gen und Mutationen im *DNMT3A*-Gen (20 %) stellen neben dem mutierten *NPM1*-Gen die häufigsten Mutationen in der AML dar. Aber auch als Co-Mutationen sind sie am häufigsten, in Kombination sind sie bei etwa 6 % aller AML Fälle nachweisbar und weisen ein hochspezifisches mRNA- und miRNA-Expressionsmuster auf (Cancer Genome Atlas Research Network, 2013).

1.6.3 Klonale Evolution

Im Rahmen des *Next Generation Sequencing* (NGS) ist es möglich, die relative Verteilung eines mutierten Allels innerhalb einer Zellpopulation zu bestimmen. Mit dieser *variant-allele frequency* (VAF) lässt sich abschätzen zu welchem Zeitpunkt eine Mutation innerhalb der Entwicklung der AML-Erkrankung eines Patienten stattgefunden hat (Walter et al., 2012). Hierbei zeigt sich, dass vor allem Gene aus der Gruppe der DNA-Methylierung (*DMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2*) bei der frühen Entwicklung der AML eine Rolle spielen, während Mutationen in Genen der Signaltransduktion (*FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*) hauptsächlich in späteren Phase der AML hinzukommen (Metzeler et al., 2016).

1.7 Klassifikationssysteme der AML

Im letzten Jahrhundert ermöglichten zytochemische Methoden erstmals eine spezifischere Differenzierung der AML anhand morphologischer Unterschiede in Blut- und Knochenmarksausstrichen. Dabei wurde das bis heute verwendete Klassifizierungssystem der *French American British Co-operative Group* entwickelt (Bennett et al., 1985, 1976). Die FAB-Einteilung (**Tabelle 2**) gehört noch zur Routine der klinischen Diagnostik, wird aber zunehmend von der WHO-Klassifikation ersetzt, die vor allem die Erkrankungsbiologie der AML berücksichtigt (Arber et al., 2016).

FAB-Subtypen	Morphologische Beschreibung der AML
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung
M2	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie

Tabelle 2: FAB-Klassifikation

Bei der Einteilung nach der WHO gehen neben morphologischen, zyto- und molekulargenetischen Charakteristika auch klinische Kriterien ein, mit dem Ziel möglichst klar abgrenzbare AML-Subtypen zu definieren. So entscheidet sich zunächst anhand der Anamnese ob es sich um eine *de novo*-AML, einer AML auf dem Boden eines myelodysplastischen Syndroms (sAML) oder um eine tAML handelt. Ein wesentlicher Unterschied bei der Diagnosestellung im Vergleich zur FAB-Einteilung ist der minimale Blastenanteil im Blut- oder Knochenmarkausstrich. Während bei der FAB-Einteilung mehr als 30 % Blasten im Ausstrich vorhanden sein müssen, reicht nach WHO-Klassifikation ein Blastenanteil von 20 %, um eine AML vom myelodysplastischen Syndrom abzugrenzen. Bei Nachweis der balancierten Translokationen, die eine CBF-Leukämie oder APL zur Folge haben, kann die Diagnose auch bei einem Blastenanteil unter 20 % gestellt werden. Die WHO unterscheidet in ihrer hierarchisch aufgebauten Einteilung 8 Hauptkategorien (**Tabelle 3**). Hierbei werden die AML-Subtypen in den ersten drei Kategorien maßgeblich durch genetische Aberrationen charakterisiert und fassen mit 80–90 % den Großteil aller AML-Fälle zusammen (Arber et al., 2016). Daneben gehen Expressionsmuster von Oberflächenantigenen in die Klassifizierung ein. Die Ergebnisse aus der Immunphänotypisierung in Form der Durchflusszytometrie werden z.B. primär bei der Einordnung von akuten Leukämien mit gemischtem Phänotyp genutzt.

WHO-Kategorien	Beschreibung und Subtypen
AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen	Balancierte Translokationen (z.B. CBF-Leukämien, APL, MLL), <i>NPM1</i> -Mutation, biallel. <i>CEBPA</i> -Mutation.
sAML	MDS in Eigenanamnese, komplexer Karyotyp, unbalancierte und balancierte Translokationen (unter Ausschluss derer in erster Kategorie genannten).
tAML	Zuvor Chemo- oder Strahlentherapie für eine andere unabhängige Erkrankung erhalten.
AML ohne weitere Spezifizierung	Leukämien, die nicht in vorgenannte Kategorien passen, werden nach Zytomorphologie ähnlich der FAB-Klassifikation eingeteilt.
Myelosarkom	Extramedullärer Tumor ohne Knochenmarksbeteiligung.
Myeloproliferation bei Down-Syndrom	Die transiente myeloproliferative Erkrankung wird hier von der myeloischen Leukämie unterschieden.

Blastisch-plasmazytoide Neoplasie dendritischer Zellen	Klonale Proliferation von dendritischen Zellen, führt meist zu kutanen disseminierten Noduli.
Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit	Undifferenzierte und unklassifizierbare Leukämien sowie akute Leukämien mit gemischtem Phänotyp.

Tabelle 3: Die 8 Hauptkategorien der WHO-Klassifikation und die Kriterien zur eindeutigen Beschreibung der AML-Subtypen.

Daneben existieren Einteilungen, welche vor allem prognostisch relevante Subgruppen innerhalb der Patientenpopulation identifizieren möchten. Mit am häufigsten wird die vom *European Leukemia-Net* (ELN) entwickelte Einteilung verwendet, welche neben zytogenetischen Veränderungen auch spezifische Genmutationen berücksichtigt (Döhner et al., 2017).

1.8 Klinisches Bild der AML

Die Leitbefunde der AML können recht unspezifisch sein, vor allem ein allgemeines Krankheitsgefühl sowie Schwäche und rasche Ermüdbarkeit wird fast immer beschrieben. Häufig tritt die klassische Trias der B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust auf, wobei das Fieber häufig auf eine erhöhte Infektanfälligkeit zurückzuführen ist. Die spezifischeren Symptome lassen sich durch die hämatopoetische Insuffizienz aufgrund der leukämischen Knochenmarksinfiltration erklären. Meist ist die Anamnese recht kurz und der Beginn der Symptome geht dem ersten Arztkontakt nur wenige Wochen voraus. Nicht selten ist ein fulminanter Verlauf zu beobachten, der nach Diagnosestellung ohne Therapie in wenigen Wochen zum Tode führt.

Aufgrund der Granulozytopenie sind bei Diagnose und unspezifischen Krankheitszeichen die Infektparameter meist erhöht, nicht selten ohne klaren Infektfokus. Daneben wird eine erhöhte Blutungsneigung mit petechialen Haut- und Schleimhautblutungen aufgrund der Thrombozytopenie beobachtet. Im Fall der Promyelozytenleukämie können Blutungen auch Folge einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit Verbrauchskoagulopathie sein (Rodeghiero et al., 1990). Ermüdbarkeit, Belastungsdyspnö und Tachykardie bei Diagnose sind zu einem großen Teil Folge der meist ausgeprägten Anämie.

Extramedulläre leukämische Infiltrate können alle Organe betreffen, häufig die Lymphknoten, die Milz oder die Leber. Eine Hepatosplenomegalie kann aber auch auf ein vorbestehendes

myeloproliferatives Syndrom hindeuten. Eine Gingivahyperplasie, Hautinfiltrate und eine Meningeosis leukaemica treten gehäuft bei hyperleukozytischen Verläufen und dem Subtyp der myelomonozytären AML auf (Byrd et al., 1995).

Neben der DIC bei APL sind schwere Komplikationen bei Patienten mit starker Hyperleukozytose zu beobachten. Bei Werten über 100.000 / μ l besteht die Gefahr der Leukostase mit Hypoxie, pulmonalen Verschattungen, retinalen Einblutungen und neurologischen Symptomen (Kreuzer et al., 2016).

1.9 Diagnostik der AML

Zur Diagnosestellung liefern das Blutbild und das Differentialblutbild meist die ersten Hinweise. Neben einer Leukozytose in 60 % der Fälle fallen bei Knochenmarksinfiltration eine Thrombozytopenie und normo- bis hypochrome Anämie auf. In 40 % der Fälle werden auch subleukämische oder aleukämische Verläufe beobachtet. Wegweisend hier ist dann der erhöhte Blastenanteil (> 20%) in Blut oder Knochenmark. Weiter wird zur Diagnosesicherung und Einteilung der AML die WHO Klassifikation herangezogen. Als Kriterien gehen die Zytomorphologie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik und die Molekulargenetik ein.

Als ergänzende Untersuchungen sollten der Allgemeinzustand, z.B. erfasst über den *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG) sowie die Komorbiditäten, z.B. mittels *hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index* (HCT-CI) erhoben und quantifiziert werden (Oken et al., 1982; Sorrow et al., 2005). An klinischer Chemie sind neben den Infektparametern vor allem auf Anzeichen eines erhöhten Zellumsatzes (LDH- und Harnsäure-Erhöhung) und auf Nieren- sowie Leberfunktion zu achten. Auch Lebersyntheseparameter und eine intakte Gerinnungsfunktion sollten geprüft werden. Daneben sollte eine HLA-Typisierung durchgeführt und auf das Vorhandensein einer CMV-Seronegativität geachtet werden. An apparativer Diagnostik sollte auch immer eine Röntgen-Thorax Aufnahme sowie ein EKG und die Echokardiographie des Herzens erfolgen.

1.10 Therapie der AML

Bei der Therapie der AML muss aufgrund der therapiebezogenen Morbidität und Mortalität immer zuerst mit dem Patienten entschieden werden, ob ein kurativer oder palliativer Ansatz verfolgt wird. Eine Heilung wird im ersten Schritt durch eine intensive Chemotherapie angestrebt, während durch *Best Supportive Care* (BSC) mit oder ohne zytoreduktiver

Chemotherapie eine Verlängerung der qualitativen Lebenszeit ermöglicht werden soll. Bei der Wahl der Therapie spielen neben dem Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten auch zunehmend zytogenetische und molekulargenetische Kriterien der AML eine Rolle. Dies spiegelt sich in der Entwicklung von prognostischen Scores wider, anhand derer mittels Risikostratifizierung die beste Therapieentscheidung angestrebt wird.

Im kurativen Ansatz ist der erste therapeutische Schritt die Remissionsinduktion, die möglichst zeitnah nach Diagnose erfolgen sollte. Die Chemotherapeutika sollen durch Senkung der leukämischen Last eine komplette Remission (CR) erreichen. Diese ist definiert als $< 5\%$ Blasten im Knochenmark und Erholung der peripheren Blutwerte sowie das Fehlen extramedullärer Manifestationen. Im zweiten Schritt soll die einmal erreichte CR dauerhaft erhalten werden, das heißt nach der Senkung der leukämischen Last sollen die Zellen des leukämischen Klon eradiziert werden. Ohne diese Postremissionstherapie (Konsolidierung) ist ein Rezidiv innerhalb weniger Monate unausweichlich (Büchner et al., 1985). Bei den Postremissionstherapien kommen nochmals Chemotherapeutika mit oder ohne konsekutiver autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) zum Einsatz.

Die Remissionsinduktion ist bis vor wenigen Jahren seit den 1970er Jahren fast unverändert geblieben. Das 7 + 3-Schema umfasst eine an die Körperoberfläche des Patienten angepasste Gabe von Cytarabin für 7 Tage, gefolgt von Daunorubicin für 3 Tage (Yates et al., 1973). Ziel dabei ist die Reduktion des leukämischen Klon um 3 – 4 Log-Stufen auf $10^8 - 10^9$ Zellen, sowie die Wiederherstellung der hämatopoetischen Knochenmarksfunktion (Spiekermann et al., 2015). Im Durchschnitt erreichen 60 – 80 % der jüngeren Patienten und etwa 40 – 60 % der älteren Patienten (> 60 Jahre) eine CR (Döhner et al., 2010). Im Laufe der Zeit wurden in Studien neben dem Austausch des Anthrazyklins (Idarubicin, Mitoxantron) und dem Einsatz einer zusätzlichen Substanz (z.B. Etoposid, Thioguanin), unterschiedliche Konzentrationen an Cytarabin und Anthrazyklin getestet. Dabei zeigten sich meist nur geringe Verbesserungen im Überlebensvorteil bei den jüngeren Patienten und definierten Subgruppen (Freireich et al., 2014). Eine Verbesserung des Überlebensvorteils konnte im Fall einer Doppelinduktion beobachtet werden, bei der ein zweiter Induktionszyklus im 7 + 3 Schema noch während der Aplasiephase des ersten Zyklus angehängt wird (Büchner et al., 1985). Ein weiterer Vorteil ergab sich bei Patienten mit einer Hochrisiko-AML (sAML, tAML) wenn einer der beiden Zyklen mit gesteigerter Cytarabin-Dosis durchgeführt wurde (Büchner et al., 1999). Erste drastische Verbesserungen konnten bei der Therapie der APL mit den Substanzen All-Trans-Retinoidsäure und Arsentrioxid gemacht werden (Avvisati et al., 1996; Lengfelder et al., 2012). Daneben legen neue Zulassungsstudien seit 2017 weitere Modifikationen des klassischen 7 + 3 Schemas für

bestimmte prognostische Subgruppen der AML nahe. So scheinen Patienten mit einer CBF-Leukämie von einer additiven Therapie mit dem toxingekoppelten CD33-Antikörper Gemtuzumab Ozogamicin (GO) zu profitieren (Hills et al., 2014). Im Fall von Leukämien mit einer *FLT3-ITD* Mutation zeigt sich ein Überlebensvorteil bei der additiven Therapie mit dem Tyrosin-Kinase Inhibitor Midostaurin (Stone et al., 2017). Bei älteren Patienten mit sAML oder tAML hat sich anstatt des 7 + 3-Schemas die liposomale Formulierung des Cytarabins und Daunorubicins im molaren Verhältnis 5:1 (CPX-351) bewährt und zur Zulassung bei sAML und tAML bei allen Altersgruppen geführt (Lancet et al., 2018).

In der Postremissionstherapie kommt als Chemotherapeutikum meist Cytarabin zum Einsatz, wobei Dosis und Anzahl der Zyklen Bestandteil großer internationaler Therapiestudien sind. Für die Entscheidung, ob eine allogene SZT erfolgen sollte, wird meist zur Risikostratifizierung auf die ELN-Klassifikation zurückgegriffen. Diese teilt anhand zyto- und molekulargenetischer Kriterien das Risiko eines Rezidivs nach einer Remissionsinduktion in die Kategorien günstig, intermediär und ungünstig ein. Aufgrund der erhöhten therapiebezogenen Mortalität der SZT im Vergleich zur Chemotherapie wird die Transplantation bei einem Rezidivrisiko von > 35 – 40 % empfohlen (Döhner et al., 2017).

1.11 Prognostische Faktoren bei der AML

Neben den klinischen Parametern des Patienten, bestimmen zytogenetische und molekulargenetische Merkmale der AML-Erkrankung die Prognose. Unterschiede in der Prognose lassen sich etwa zu zwei Drittel auf die Genetik der AML zurückführen, während das restliche Drittel durch demographische, klinische und therapiebezogene Faktoren bestimmt wird (Döhner et al., 2017).

Ein Zusammenhang zwischen Zytogenetik und dem Therapieansprechen sowie der Rezidivrate bei der AML wurde schon Mitte der 1980er Jahre festgestellt (Bloomfield et al., 1984). In den folgenden Jahren wurde von mehreren Studiengruppen Klassifikationssysteme veröffentlicht, mit denen die Patienten in unterschiedliche Risikokategorien eingeteilt werden können. Hierbei entwickelte die Expertengruppe des *European Leukemia Net* im Jahr 2010 eine Einteilung, die neben der Zytogenetik auch die prognostisch relevanten Genmutationen *NPM1*, *FLT3-ITD* und *CEBPA* beinhaltet. Dabei konnte in zwei großen Folgestudien die prognostische Stratifizierung in günstig, intermediär und ungünstig für verschiedene Zielparameter (Rezidiv, RFS, OS) bestätigt werden (Mrozek und Bloomfield, 2008; Röllig et al., 2011). In einer Neuauflage der ELN-Einteilung 2017 wurden die Mutationen in den Genen *RUNX1*, *ASXL1* und *TP53* in die Gruppe

der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil aufgenommen. Weiter wurde ein günstiges Risiko für biallelische *CEBPA* Mutationen spezifiziert (Döhner et al., 2017).

An klinischen Parametern ist das Alter der Patienten einer der stärksten negativen prognostischen Faktoren. Dies hat sich auch seit der Etablierung des 7 + 3 Schemas der Cytarabin/Anthrazyklin-Therapie in den 1970er Jahren kaum verändert. Während die relative 5-Jahres Überlebensrate der < 60-jährigen Anfang der 1970er Jahre noch bei 6 % etwa lag, konnte diese für Anfang der 2000er für die gleiche Altersgruppe auf 45 % gesteigert werden. Für die > 60-jährigen ergab sich für die gleichen Zeiträume mit 1 % und 5 % keine nennenswerten Steigerungen der relativen 5-Jahres-Überlebensrate (Shah et al., 2013). Gründe hierfür sind, dass ältere Patienten schlechter auf eine intensive Chemotherapie ansprechen und eine erhöhte therapieabhängige Mortalität aufweisen (Kantarjian et al., 2010). Zudem haben ältere Patienten häufiger ein zyto- und molekulargenetisches Risikoprofil mit ungünstiger Prognose, darunter auch mehr Patienten mit einer sAML und tAML. Diese gelten auch als vom Alter unabhängige negative prognostische Faktoren (Döhner et al., 2017). Aus den vorgenannten Gründen erhalten ältere Patienten auch häufiger nur eine palliative Therapie. Daneben spielen auch der Allgemeinzustand bei Diagnose und Komorbiditäten eine Rolle in der Prognose der AML (Giles et al., 2007). An klinischen Laborparametern scheinen ein erhöhter LDH-Wert sowie eine erhöhte Leukozyten-Anzahl und erniedrigte Thrombozytenwerte bei Diagnose einen negativen prognostischen Wert zu besitzen. Um die Therapieentscheidung gerade bei älteren Patienten zu erleichtern, wurden hierfür prognostische Scores entwickelt, in die verschiedene prognostische Faktoren gewichtet eingehen (Krug et al., 2010; Walter et al., 2012).

Als Erfolgskontrolle der Therapie etabliert sich zunehmend die Messung der Remissionstiefe. Hierbei wird entweder mittels Durchflusszytometrie, PCR oder NGS die restliche Krankheitsaktivität nach der Remissionsinduktion und Postremissionstherapie gemessen. Durch die zunehmende Sensitivität der Methoden lässt sich eine Korrelation zwischen restlicher Krankheitsaktivität und Risiko eines Rezidivs herstellen (Short und Ravandi, 2019).

1.12 *Body-Mass-Index (BMI)* und Krebs

Der BMI dient zur Abschätzung der Körpermasse und indirekt zur Einschätzung des überschüssigen Körperfetts. Er wird berechnet als Quotient aus Körpergewicht geteilt durch das Quadrat der Körpergröße. Nach der WHO werden 4 Gewichtsklassen unterschieden. Bei einem BMI kleiner 18,5 liegt Untergewicht vor. Normalgewicht wird definiert als ein BMI zwischen 18,5

und 24,9 und Übergewicht als ein BMI zwischen 25 und 29,9. Alle BMI-Werte über 30 werden der Adipositas zugerechnet (World Health Organization, 2000).

Nachteile des BMI sind, dass er nicht zwischen Muskel- und Fettmasse differenziert und dass er an den Rändern der Körpergrößenskala den realen Körperfettanteil unter- bzw. überschätzt. Doch aufgrund der einfachen Erhebung des Körpergewichts und der Körpergröße dient er als robustes Maß in größeren Studienpopulationen. In vielen Studien konnte so gezeigt werden, dass weltweit Adipositas mit einem erhöhten Risiko für chronische Herz-, Nierenerkrankungen sowie Diabetes mellitus, Erkrankungen des Bewegungsapparates und zahlreiche Krebsarten einhergeht (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017; Renehan et al., 2008; Singh et al., 2013). In einer Metaanalyse, die Ergebnisse aus 239 Studien auf 4 Kontinenten (Europa, Nordamerika, Asien, Australien mit Neuseeland) zusammenfasst, korrelierte neben der Gesamtmortalität auch die Mortalität bei koronaren Herzerkrankungen, Schlaganfällen, Lungenerkrankungen und Krebs mit dem BMI. Dabei zeigte sich die typische U-förmige Mortalitätskurve mit erhöhter Sterblichkeit an beiden Enden der BMI-Skala (Global BMI Mortality Collaboration, 2016).

In einer Studie mit Daten von 5,24 Millionen britischen Erwachsenen korrelierte bei 17 von 22 Krebsarten die Inzidenz mit dem BMI. Es zeigte sich eine starke positive Korrelation mit erhöhten BMI-Werten bei malignen Erkrankungen des Uterus, Gallenblase, Leber und Niere. Schwach korrelierten Kolon, Pankreas, Zervix, Ovarien und Leukämien (Bhaskaran et al., 2014). Für die meisten genannten Tumorentitäten bestätigt dies auch eine ältere Metaanalyse, die Ergebnisse aus Studien von 4 Kontinenten verglich (Renehan et al., 2008). Für Leukämien kann dies auch eine Metaanalyse von 9 Kohortenstudien nachweisen, bei der Übergewicht und Adipositas mit erhöhten Inzidenzen für alle Leukämieformen einhergeht (Larsson und Wolk, 2008). Eine weitere Metaanalyse, bei der 16 Kohortenstudien für die Inzidenz und 6 für die Mortalität ausgewertet wurden, sieht neben der Inzidenz auch eine erhöhte Mortalität bei Leukämien als erwiesen, jedoch nur für die Gruppe der Adipösen (Castillo et al., 2012).

In verschiedenen Studien an Tiermodellen konnte ein klarer Zusammenhang von Übergewicht und Adipositas mit der Tumorentstehung und Progression für zahlreiche Tumorentitäten, darunter auch Leukämien, nachgewiesen werden. Weiter zeigen im Umkehrschluss Studien in Tiermodellen mit diätischer Kontrolle der Kalorienaufnahme Tumor präventive Eigenschaften, so dass die *International Agency for Research on Cancer* (IARC) auch eine moderate intentionale Gewichtsabnahme bei Adipositas und Krebsdiagnose empfiehlt (Lauby-Secretan et al., 2016).

Mechanistisch scheint hier das überschüssige Fett auf unterschiedlichen Ebenen die Entstehung von Tumoren und deren Progression zu fördern. Zum einen stellt Fettgewebe als endokrines

Organ eine Quelle von Wachstumsfaktoren (Leptin, Insulin und IGF-1) und Sexualhormonen dar. Weiter scheinen ein proinflammatorisches Milieu sowie ein erhöhter oxidativer Stress begünstigend zu wirken (Lichtman, 2010). Zudem zeigt sich auch auf zellulärer Ebene Unterschiede in der Epigenetik, so konnte Wahl et al. (2017) nachweisen, dass erhöhte BMI-Werte mit weitreichenden Änderungen in der DNA-Methylierung einhergehen. Komplementierend zu diesen Daten zeigen Studien in Mausmodellen, dass das *Fatty Acid Binding Protein* (FABP4) eine mögliche Verbindung zwischen einem veränderten proleukämischen Methylierungsstatus bei Adipositas in AML darstellt (Yan et al., 2017). Eine andere Studie kann in murinem Fettgewebe eine Subpopulation an leukämischen Stammzellen identifizieren, die über die Expression des Fettsäuretransporters CD36 eine Chemotherapieresistenz induziert (Ye et al., 2016). Untermuert werden diese Ergebnisse, dass CD36⁺ Patienten mit AML ein kürzeres Leukämie-freies Überleben aufwiesen (Perea et al., 2005).

Es gibt auch Hinweise, dass überschüssiges Fett die Pharmakokinetik verschiedener Chemotherapeutika verändert. Die glomeruläre Filtrationsrate sowie der Besatz an Leberenzymen ist bei Adipösen verändert, was Auswirkungen auf die Effektivität der Chemotherapie hat (Mazzarella, 2015). Auf der anderen Seite wird aufgrund der Befürchtung erhöhter Toxizität bei sehr hohen Chemotherapie-Dosen häufig eine Dosisreduktion vorgenommen. Dieses *dose capping* bei Adipösen kann die Effektivität der Chemotherapie reduzieren (Lopes-Serrao et al., 2011; Meyerhardt et al., 2004; Poikonen et al., 2001).

1.13 Ziele der vorliegenden Arbeit

Die akute myeloische Leukämie ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Aus vorhandenen Studien lässt sich ableiten, dass erhöhte BMI-Werte mit einer erhöhten Inzidenz für Leukämien im Allgemeinen und konkret für die AML korrelieren (Larsson und Wolk, 2008; S. Li et al., 2017). Hinsichtlich der Frage, ob ein erhöhter BMI auch die Mortalität bei Leukämiediagnose erhöht, sind die Ergebnisse widersprüchlich. In der vorliegenden Arbeit liegt mit 2923 AML-Patienten, die größte Patientenpopulation vor, die bis dato im Rahmen einer *post-hoc*-Analyse zur Klärung der Rolle des BMI in Bezug auf Mortalität und Verlauf der akuten myeloischen Leukämie herangezogen wurde. Da für Therapieentscheidungen bei der AML zunehmend auch komplexe prognostische Scores eine wichtige Rolle spielen, hat ein relativ einfach zu erhebender und zu beeinflussender Faktor wie der BMI einen relevanten praktischen Nutzen. Dafür soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch die Rolle des BMI in genetischen und klinischen Subgruppen geprüft werden. Zudem sollen mögliche Gründe für den Einfluss des

BMI auf die Mortalität erfasst und erörtert werden. Hierfür soll eine Analyse von Microarray-Daten mögliche Unterschiede in der Genexpression zwischen Patienten mit normalen und erhöhten BMI-Werten Einblick in die möglichen zellulären Mechanismen bieten. Weiter kam in den Studienprotokollen der in der vorliegenden Arbeit analysierten Therapieoptimierungsstudie das sogenannte *dose capping* zum Tragen, also eine Dosisreduktion der Chemotherapie bei einer Körperoberfläche von $> 2 \text{ m}^2$.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv stammt aus der multizentrischen, nicht verblindeten, randomisierten Therapieoptimierungsstudie AMLCG1999 der deutschen AML *Cooperative Group* (AMLCG). Beginn der Studie war der 01.06.1999 und die Randomisierung endete am 31.12.2011 (Sauerland, 2013). Eingeschlossen wurden Patienten (≥ 16 Jahre) mit Hochrisiko-MDS, *de novo* AML, sAML und tAML. Ausschlusskriterien waren eine antileukämische Therapie in der medizinischen Vorgeschichte sowie andere bestehende Krebserkrankungen oder eine schwerwiegende Organinsuffizienz, sofern diese nicht auf die Leukämie zurückgeführt werden konnten (**Tabelle 4**).

Ausschlusskriterien

- | |
|--|
| ▶ Patienten ≥ 60 mit ungünstigem Karyotyp, die für eine allogene Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen |
| ▶ Bestehende Antikörper- oder zellbasierte Immuntherapie |
| ▶ Bekannte HIV- oder Hepatitis C-Infektion |
| ▶ Respiratorische Insuffizienz ($pO_2 < 60$ mmHg) |
| ▶ Kardiale Insuffizienz: NYHA III° und IV° |
| ▶ Renale Insuffizienz: permanent erhöhter Kreatininwert (>2 mg/dl) |
| ▶ Hepatische Insuffizienz: permanent erhöhtes Gesamtbilirubin (> 2 mg/dl) |
| ▶ Schwangerschaft oder Stillen, sowie unzureichende Kontrazeption |
| ▶ Schwere neurologische oder psychische Erkrankungen |

Tabelle 4: Aufzählung vorbestehender Faktoren, Syndrome oder Diagnosen, bei deren Vorliegen Patienten nicht in die AMLCG1999 Therapiestudie eingeschlossen werden konnten.

In der AMLCG1999 Therapiestudie wurde eine Therapie mit Hochdosis-Cytarabin (AraC) im Kontext einer Doppelinduktion geprüft. Hierbei wurden 2 Zyklen HAM (Hochdosis-AraC, Mitoxantron) gegen die damalige Standardtherapie der AMLCG bestehend aus einem Zyklus TAD (Thioguanin, AraC, Daunorubicin), gefolgt von einem Zyklus HAM getestet. Hinsichtlich der Postremissionstherapie wurde bei Patienten unter 60 Jahren zwischen einer zyklischen

Erhaltungstherapie und einer myeloablativen Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation verglichen.

Patienten ≥ 60 Jahre mit $< 5\%$ Blasten im Knochenmark nach dem 1. Zyklus Induktionstherapie erhielten nur einen Zyklus, andernfalls wurde ein zweiter Zyklus verabreicht. Ebenso wurde für diese Patienten im HAM Regime die AraC-Dosis auf maximal 1 g/m^2 pro Gabe (sonst: 3 g/m^2) Körperoberfläche begrenzt (Büchner et al., 2006). Weitere Details zum Studiendesign sind den angegebenen Publikationen zu entnehmen.

2.2 Definitionen

Eine komplette Remission (CR) nach Induktionstherapie ist definiert als zytomorphologisch $< 5\%$ Blasten im Knochenmark sowie Erholung des peripheren Blutes mit $\geq 1000 /\mu\text{l}$ neutrophilen Granulozyten und $\geq 100000 /\mu\text{l}$ Thrombozyten.

Das Gesamtüberleben (OS) umfasst die Zeitspanne vom Tag der Randomisierung für die Studie bis zum Tod oder dem Tag der letzten Beobachtung. Im Fall des rezidivfreien Überlebens (RFS) wird der Zeitraum bestimmt vom Tag der kompletten Remission bis zum Tod oder dem Auftreten eines Rezidivs. Die Remissionsdauer (RD) rechnet sich vom Zeitpunkt der kompletten Remission bis zur Diagnose eines Rezidivs.

Die Dosis der Induktionstherapie wurde durch die Körperoberfläche anhand der Formel von Dubois ermittelt (Du Bois und Du Bois, 1989). Um einer Überdosierung vorzubeugen war die Maximaldosis auf eine Körperoberfläche von 2 m^2 beschränkt.

Zur Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten wurde der *ECOG Performance Status* verwendet (**Tabelle 5**), welcher von der *Eastern Co-operative Oncology Group* entwickelt wurde (Oken et al., 1982).

Einteilung nach ECOG

0°	Keine Einschränkungen durch die Krebserkrankung.
1°	Schwere physische Arbeit nur eingeschränkt möglich.
2°	Einer geregelten Arbeit kann nicht mehr nachgegangen werden.
3°	$< 50\%$ der wachen Zeit kann außerhalb eines Betts oder Rollstuhl verbracht werden.
4°	Völlig pflegebedürftig, verbringt die wache Zeit nur im Bett oder Rollstuhl.

Tabelle 5: Definitionen der Schweregrade nach der ECOG Skala.

In der **Tabelle 6** ist die genetische Risikostratifizierung aufgelistet, welche in der AMLCG1999 Therapiestudie zum Einsatz kam (Büchner et al., 2006).

Risikoprofil	Karyotyp
Günstig	<ul style="list-style-type: none"> ▶ t(8;21)(q22;22), ▶ inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22)
Intermediär	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Normaler Karyotyp ▶ Aberrationen die weder günstig noch ungünstig sind.
Ungünstig	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Deletionen von 5 und 7 (-5, q-, -7, 7q-) ▶ 3(q21q26), 11(q23) ▶ ≥ drei strukturelle oder numerische Aberrationen.

Tabelle 6: Genetische Risikostratifizierung innerhalb der AMLCG1999 Therapiestudie.

2.3 Ergebnisse der AMLCG1999 Therapiestudie

Die ersten Auswertungen erbrachten keine Unterschiede hinsichtlich OS, RFS oder RD zwischen den Therapiearmen (Büchner et al., 2006). Damit konnte das komplette Patientenkollektiv auf die Bedeutung des BMI als prognostischen Faktor ungeachtet der unterschiedlichen Therapieansätze analysiert werden.

Das in der vorliegenden Arbeit herangezogene Patientenkollektiv mit 2926 Patienten wurde freundlicherweise von Frau Dipl. Math. M. C. Sauerland (Institut für Medizinische Informatik, Wilhelms-Universität Münster) nach Genehmigung durch die Studienleiter zur Verfügung gestellt. Bei der Prüfung auf Validität wurden drei Datensätze ausgeschlossen, da ein Eintrag der Überlebenszeit fehlte. Somit konnten 2923 Patienten hinsichtlich der prognostischen Bedeutung des BMI analysiert werden **Tabelle 7** sind die relevanten Charakteristika der Patienten wiedergegeben.

Körpergröße und Gewicht waren standardmäßig im Rahmen des Studieneinschlusses erfasst worden. Der durchschnittliche BMI des Patientenkollektivs lag mit 26,6 etwas höher als der im gleichen Zeitraum über den Mikrozensus erfasste BMI-Durchschnitt der Normalbevölkerung. Dieser stieg stetig von 2003 mit 25,4 auf 25,9 im Jahr 2013 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017). Deutlich zeigte sich im Alter eine klare Differenz zwischen der Normalbevölkerung und dem Patientenkollektiv (42 vs. 57 Jahre), blieb aber 10 Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter der AML (Döhner et al., 2015).

Patientencharakteristika

AML-Subtyp (n = 2923)	<i>de novo</i>	2234 (76,4 %)
	sAML	513 (17,6 %)
	tAML	176 (6 %)
Alter in Jahre (n = 2923)	Median	61
	Range	16 - 86
	< 60 Jahre	46,5 %
	≥ 60 Jahre	53,5 %
Geschlecht (n = 2923)	Männlich	1538 (52,6 %)
	Weiblich	1385 (47,4 %)
Körpergröße in cm (n = 2923)	Mittelwert	170,9
	Range	145-203
Körpergewicht in kg (n = 2923)	Mittelwert	77,38
	Range	41-150
BMI (n = 2923)	Mittelwert	26,6
	Range	14,5 - 55,4
KOF (n = 2923)	Mittelwert	1,89
	Range	1,35 - 2,66
BMI-Klassen (n = 2923)	Untergewicht	58 (2 %)
	Normalgewicht	1149 (39,3 %)
	Übergewicht	1181 (40,4 %)
	Adipositas	535 (18,3 %)
FAB-Klassifikation (n = 2773)	M0	156 (5,6 %)
	M1	590 (21,3 %)
	M2	84 (3,0 %)
	M4	598 (21,6 %)
	M5	291 (10,5 %)
	M6	133 (4,8 %)
	M7	21 (0,8 %)
Zytogenetik (n = 2802)	Günstig	210 (7,5 %)
	Intermediär	1899 (67,8 %)
	Ungünstig	693 (24,7 %)

<i>NPM1</i>-Mutation (n = 980)	Wildtyp	478 (48,8 %)
	Mutation	502 (51,2 %)
<i>FLT3-ITD</i> (n = 1136)	Negativ	804 (70,8 %)
	positiv	332 (29,2 %)
ECOG (n = 2796)	0°	683 (24,4 %)
	1°	1338 (47,9 %)
	2°	626 (22,4 %)
	3°	125 (4,5 %)
	4°	24 (0,9%)
Leukozyten pro μl (n = 2888)	Median	10130
	Range	100-798200
Blasten in % (n = 2142)	Median	36
	Range	1-100
Komplette Remission (CR) (n = 2923)	Keine CR	1214 (41,5 %)
	In CR	1709 (58,5 %)
OS in Tagen (n = 2923)	Median	449
	95 % KI	416 - 487
RFS in Tagen (n = 1709)	Median	477
	95 % KI	436 - 529
RD in Tagen (n = 1709)	Median	597
	95 % KI	533 - 671

Tabelle 7: Auflistung der Patientencharakteristika der AMLCG1999 Therapiestudie.

2.4 Statistische Auswertung

Die pseudonymisierten Daten lagen als Excel-Matrix vor und wurden auf Konsistenz und Plausibilität überprüft. Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte rechnergestützt unter Verwendung der R-Software.

Im Fall der deskriptiven Patientencharakteristika wurden die absolute Häufigkeit (n) sowie die relative in Prozent angegeben. Als Lageparameter wurden Mittelwert und Median und an Streuungsparameter die Spannweite sowie ggf. das 95% Konfidenzintervall berechnet. Für die Nominalskalierten sowie dichotomisierten Variablen kam zum Vergleich von signifikanten Unterschieden der χ^2 -Test oder bei Gruppengrößen < 5 der Fisher-Yates-Test zum Einsatz (Fisher und andere, 1924; Pearson, 1900). Bei stetigen Variablen wurde zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden der zweiseitige t-test eingesetzt (Student, 1908).

Zum Schätzen der Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb der Zeitintervalle kam der Kaplan-Meier-Schätzer zum Einsatz (Kaplan und Meier, 1958). Um signifikante Unterschiede der Ereigniswahrscheinlichkeiten innerhalb von Subgruppen der Patientencharakteristika zu bestimmen, wurde der Log-rank-Test durchgeführt (Mantel, 1966). Über das Cox-Regressions-Modell wurden die verschiedenen Variablen auf ihre prognostische Bedeutung in der Ereigniszeitanalyse geprüft (Cox, 1972). Da nur vollständige Datensätze in die Berechnungen eingehen können, war die multivariate Analyse einmal auf 865 Patienten und einmal auf 295 Patienten mit bekanntem *FLT3/NPM1*-Mutationsstatus beschränkt. Hierbei wurden als statistische Kenngrößen die *hazard ratios* (Risikoverhältnisse) berechnet, die sich als Verhältnis ergeben aus der Wahrscheinlichkeit, ob ein Ereignis innerhalb eines definierten Zeitraums stattfindet oder nicht. In die multivariate Analyse wurden hierbei nur Variablen aufgenommen, deren *hazard ratio* (HR) als konstant über die Zeit berechnet wurde und die damit das proportionale *Hazard*-Modell nicht verletzen. Mit einer *matched pair*-Analyse wurde eine Anpassung der Verteilung der Variablen innerhalb der BMI-Kategorien vorgenommen. Mittels der Methode des *full matching* wurden Paare aus Normal- und Übergewichtigen gebildet, die für ausgewählte Variablen die geringste Abweichung aufwiesen (Hansen, 2004; Rosenbaum, 2002).

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

2.5 RNA-Expressionsanalysen

Bei insgesamt 562 der oben genannten Patienten wurden RNA Expressionsprofile von 17389 Gene, mittels Micro-Arrays angefertigt (Li et al., 2013). Die von Affymetrix verwendeten Array-Chips waren der U133 Plus2.0 sowie der U133A/B (Affymetrix, Santa Clara, CA). Die Expressionsdaten wurden publiziert und sind im *Gene Expression Omnibus* unter folgender Zugangsnummer GSE37642 hinterlegt (Edgar et al., 2002). Die Testung der Expressionsstärke der einzelnen Gene in Korrelation zum BMI (als stetige Variable sowie mit einem *cut-off* von 25) wurde in Kooperation mit Herrn PD Dr. Tobias Herold, Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München, durchgeführt. Unter Annahme einer Pearson-Korrelation wurde zur Bestimmung der Signifikanz ein Steiger's-Z-Test durchgeführt (Steiger, 1980). Die erhaltenen p-Werte wurden aufgrund der durch multiples Testen zu erwartenden *false discovery rate* (FDR) unter Verwendung eines modifizierten Bonferroni-Tests adjustiert (Hommel, 1988; Li et al., 2013).

3 Ergebnisse

3.1 BMI ist ein prognostischer Faktor in der AML

Gemäß der WHO wurde Normalgewicht mit einem BMI $\geq 18,5$ und < 25 definiert (World Health Organization, 2000). Bei einem BMI $< 18,5$ lag Untergewicht vor. Alle Patienten mit einem BMI >25 wurden als übergewichtig definiert, eine weitere Aufspaltung in Adipositas (BMI > 30) wie bei der WHO wurde nicht vorgenommen (Begründung s.u.). Für die Untergewichtigen (n=58) ergaben sich für alle Zielparameter (OS, RFS, RD) keine signifikanten Unterschiede zu den Normalgewichtigen, deswegen und aufgrund der geringen Zahl der Untergewichtigen wurde diese Gruppe von allen weiteren Analysen ausgeschlossen.

Im Gesamtkollektiv war bei den Übergewichtigen (n=1716) für die ereignisfreie Zeit in allen Zielparametern (OS, RFS, RD) eine signifikante Reduktion des Medians im Vergleich zu den Normalgewichtigen (n=1149) zu beobachten (**Abbildung 1** und **Tabelle 12**).

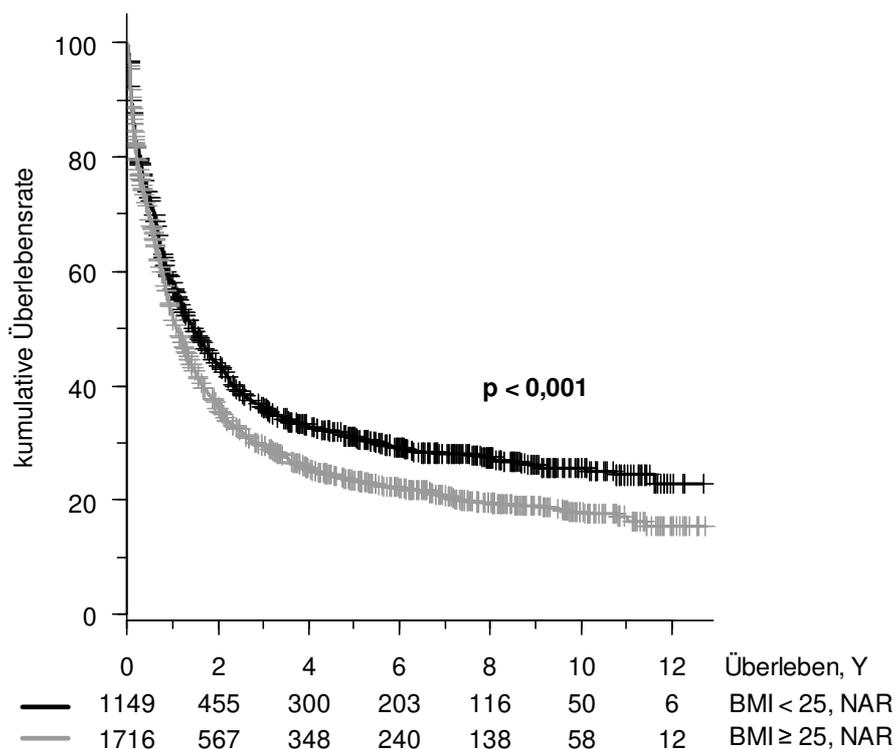


Abbildung 1: Kaplan-Meier des OS für die BMI-Kategorien. NAR = *number at risk*, Y = *years*

So wiesen die Übergewichtigen im Schnitt ein um 4,2 Monate verkürztes Gesamtüberleben (17,4 vs. 13,2 Monate, $p < 0,001$) und eine um 6,5 Monate reduzierte Remissionsdauer auf (23,2 vs. 16,7 Monate, $p < 0,001$). Vergleicht man die 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensrate zwischen den Normalgewichtigen und Übergewichtigen, zeigt sich für beide Zeitpunkte, dass rund 7 % weniger übergewichtige Patienten überlebten (5-Jahre OS, 31,0 % vs. 23,4 % und 10-Jahre OS, 25,7 % vs. 18,0 %). Um die bekannten prognostischen Faktoren (Alter, zytogenetische Risikogruppen, sAML, tAML, *FLT3*- und *NPM1*-Mutationsstatus (Döhner et al., 2015)) als Störvariablen auszuschließen wurden unter Kapitel 3.5 multivariate Analysen durchgeführt.

Für die Rezidiv-Rate zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Normalgewicht und Übergewicht. So wiesen 62,3 % der Übergewichtigen ein Rezidiv auf, während unter den Normalgewichtigen 54,8% ein Rezidiv bekamen ($p = 0,0025$). Die CR-Rate der Normalgewichtigen war mit 60,2 % gegenüber den Übergewichtigen mit 57,1 % leicht erhöht. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Dass mit einem BMI-Grenzwert von 25 bezüglich des Medians der ereignisfreien Zeit auch das höchstmögliche Signifikanzniveau zwischen den Gruppen der Normal- und Übergewichtigen erreicht wird, zeigt die **Abbildung 2**. Dargestellt sind die P-Werte aus dem Log-rank Test aufgetragen gegen die BMI-Grenzwerte, die zur Dichotomisierung genutzt wurden. In allen Zielparametern zeigte sich, dass bei BMI-Grenzwerten zwischen 24 und 26, die höchsten Signifikanzniveaus ($p < 0,01$ – $p < 0,0001$) beobachtet wurden.

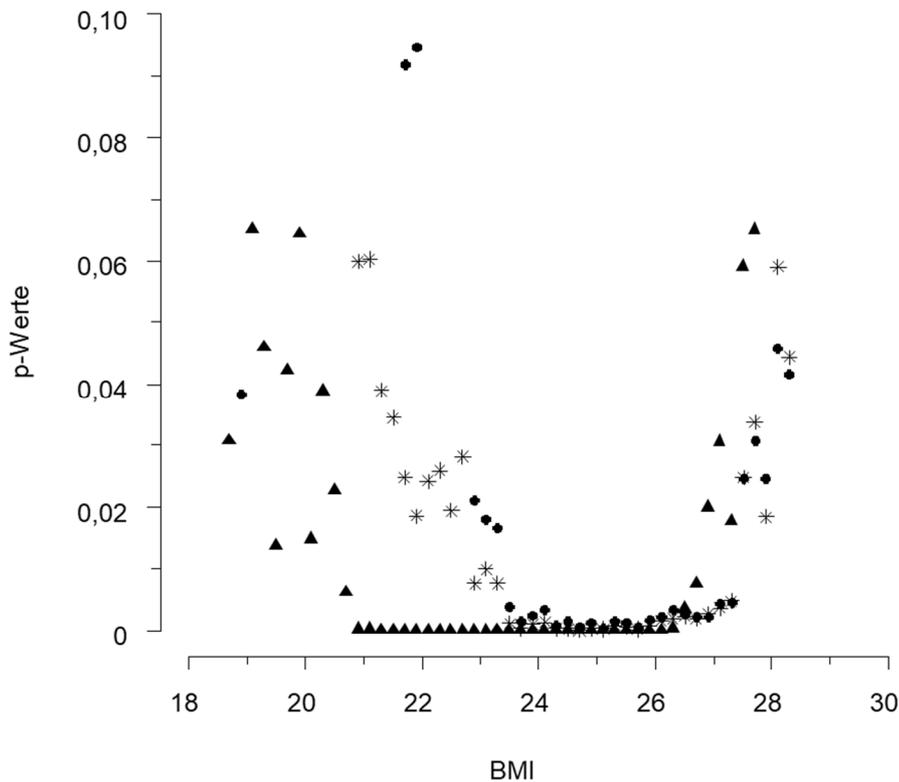


Abbildung 2: Aufgetragen sind BMI-Grenzwerte, die zur Dichotomisierung des Patientenkollektivs herangezogen wurden, gegen die zugehörigen P-Werte aus den entsprechenden Log-rank-Tests. Die Berechnung der Log-rank-Tests wurde für die BMI-Grenzwerte im Abstand von 0,2 Punkten vorgenommen mit 18,5 als Startwert, ▲ = OS * = RFS, ● = RD.

3.2 Prognostische Rolle des BMI in jüngeren und älteren Patienten

Da Patienten jenseits des 60. Lebensjahres eine geringere Cytarabin-Dosis (1 g/m^2 AraC statt 3 g/m^2 AraC) und teilweise nur einen Zyklus Induktionstherapie erhielten, wurde die prognostische Bedeutung des BMI getrennt in den Subgruppen $<$ und \geq 60-Jahre untersucht. Überraschenderweise zeigte sich nur für die $<$ 60-Jährigen eine signifikante Reduktion des Gesamtüberlebens bei den Übergewichtigen (**Abbildung 3**): das mediane OS erreichte bei diesen Patienten weniger als 2 Jahre (21,6 Monate) und war damit mehr als 1 Jahr kürzer als bei Normalgewichtigen (34,9 Monate, $p = 0,001$).

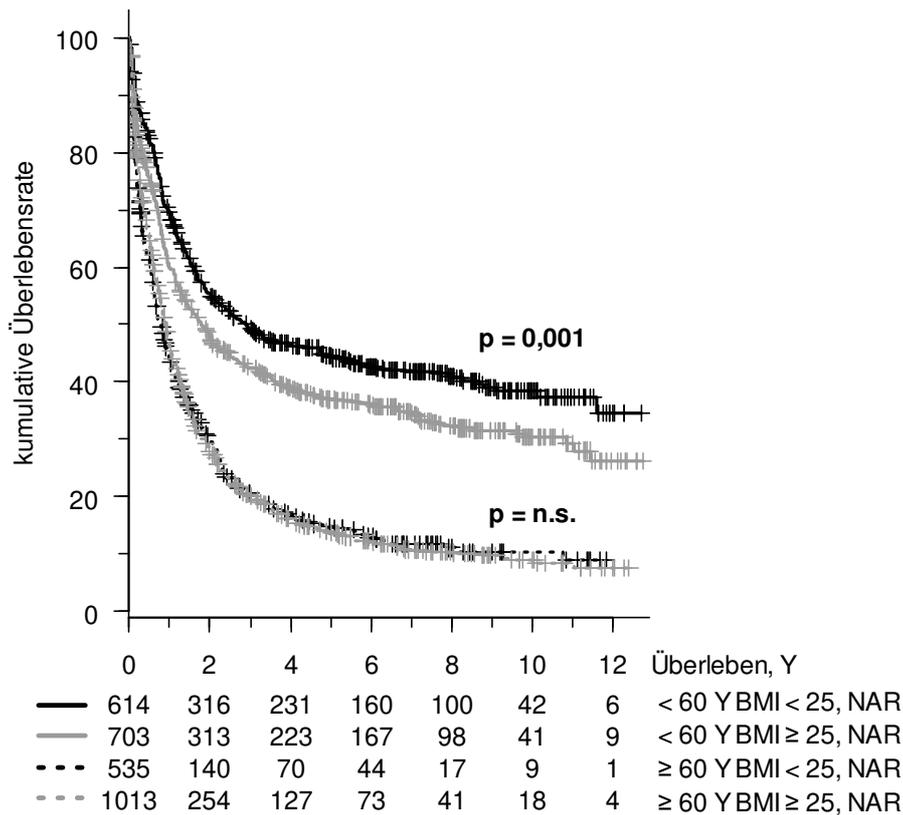


Abbildung 3: Kaplan-Meier des OS der beiden BMI-Kategorien für die < 60-Jährigen sowie die ≥ 60-Jährigen. Y = years, NW = normal weight, OW = overweight, NAR = number at risk. n.s. = nicht signifikant.

Für die anderen Zielparameter zeigte sich im Vergleich zu den Normalgewichtigen für das rezidivfreie Überleben und der Remissionsdauer der Median um 9,0 bzw. 22,6 Monate reduziert, wenn auch bei letzterem nicht signifikant (29,2 vs. 20,2 Monate, $p = 0,036$; 54,0 vs. 31,4 Monate, $p = n.s.$, **Tabelle 13**).

In der Gruppe der ≥ 60-Jährigen gab es dagegen keinen Unterschied zwischen den Normal- und Übergewichtigen für die untersuchten Überlebensparameter. Hier war das Überleben erwartungsgemäß insgesamt deutlich schlechter als bei den jüngeren Patienten.

Diese Ergebnisse implizieren, dass die prognostische Bedeutung des Übergewichts sich ausschließlich auf die Patienten < 60 Jahre beschränkt. Es wurde daher in den weiteren Analysen nur mehr diese Gruppe untersucht.

3.3 CR in den BMI-Kategorien der < 60-Jährigen

Nur bei Patienten, die eine CR nach Induktionstherapie erreichten, war das Übergewicht prognostisch relevant: so war das mediane Überleben bei Übergewichtigen (n = 441) nur halb so lang wie bei Normalgewichtigen (n = 419, 109,4 vs. 55,2 Monate, p = 0,011, **Abbildung 4**). Interessanterweise verringerte Übergewicht auch die CR-Rate im Vergleich zu den Normalgewichtigen um 5,5 % von 68,2 % auf 62,7 % (p = 0,04). Bei den Patienten, welche keine CR erreichten, verlor Übergewicht seine prognostische Bedeutung (**Tabelle 14**).

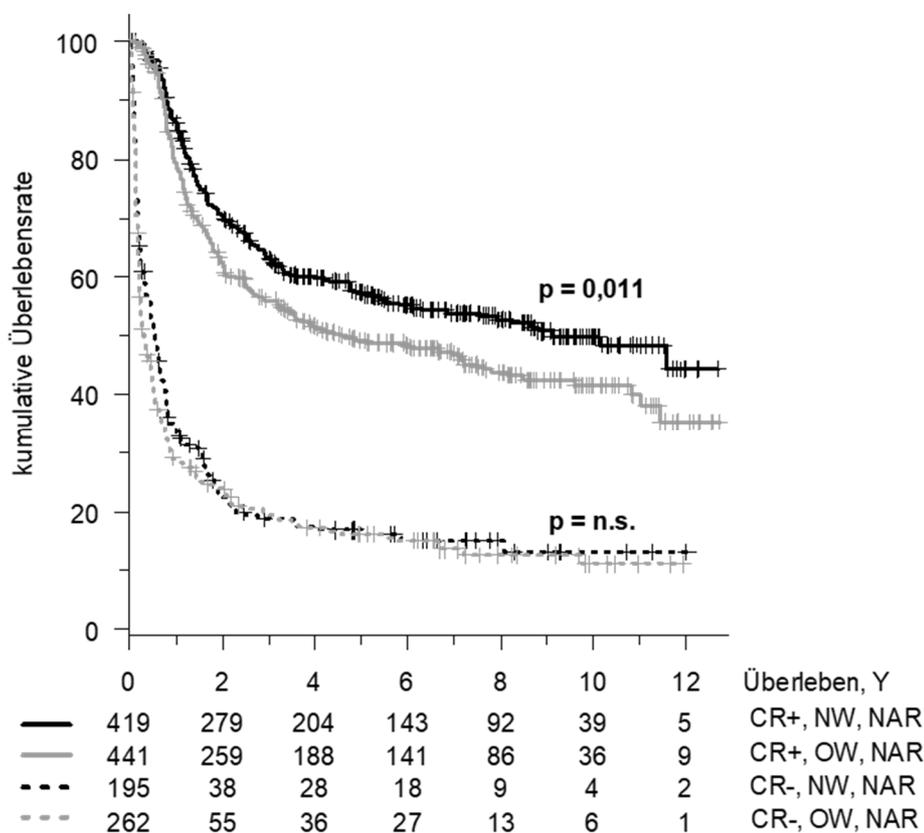


Abbildung 4: Kaplan-Meier des OS für die Normal- und Übergewichtigen, welche die komplette Remission erreicht sowie nicht erreicht haben. Y = year, CR+ = komplette Remission, CR- = nicht in Remission, NW = normal weight, OW = overweight, NAR = number at risk, n.s. = nicht signifikant.

3.4 Prognostische Bedeutung des BMI in genetisch definierten Subgruppen

3.4.1 Zytogenetik

Zwischen den genetischen Risikogruppen gab es bezüglich der Verteilung der BMI-Kategorien keine Unterschiede (**Tabelle 15**). Hinsichtlich des Gesamtüberleben innerhalb der drei zytogenetischen Risikogruppen zeigte sich in der Gruppe der intermediären sowie der ungünstigen Karyotypen eine signifikante Reduktion des Medians bei den Patienten mit Übergewicht (**Abbildung 5**). Hierbei fällt die Differenz der Mediane in der intermediären Risikogruppe mit mehr als einem Jahr geringerem Gesamtüberleben für die Übergewichtigen am stärksten aus. Im Fall der günstigen Karyotypen ist die kumulative Überlebensrate der Übergewichtigen (n = 58) im Vergleich zu den Normalgewichtigen (n = 89) nach 10 Jahren knapp 14 % niedriger, doch ohne Erreichen eines Signifikanz-Niveaus im Log-rank-Test (p = 0,299). Das Nicht-Erreichen des Signifikanzniveaus ist hier vermutlich auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen.

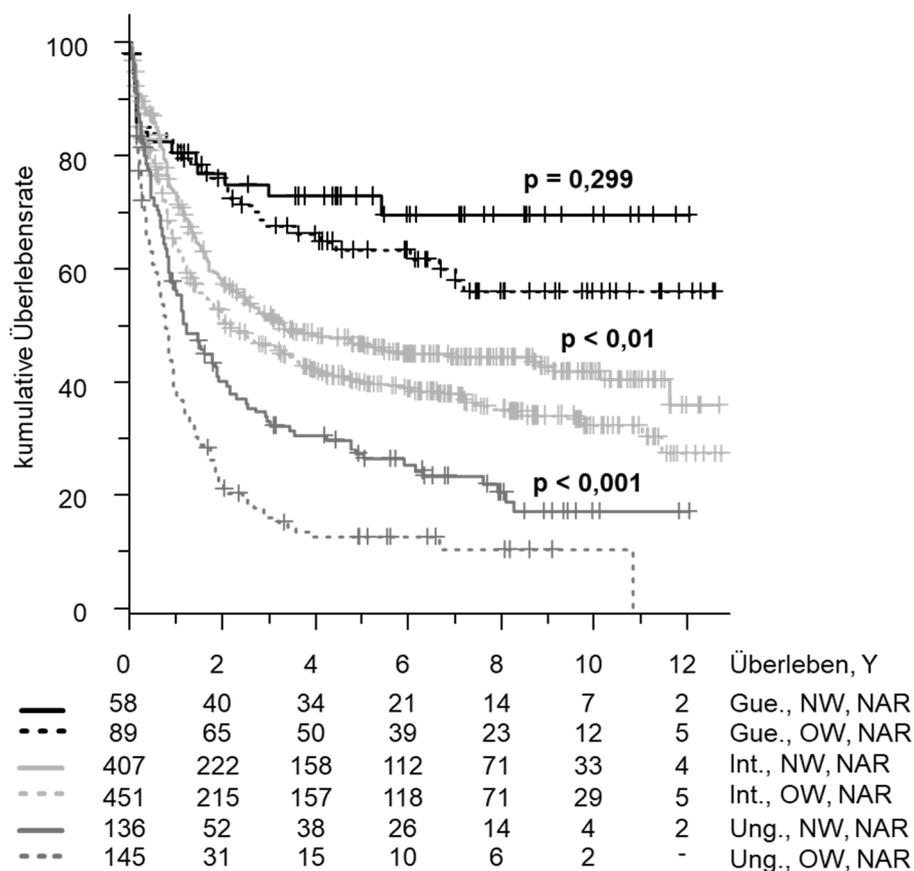


Abbildung 5: Kaplan-Meier des OS für die BMI-Kategorien in den drei zytogenetischen Risikogruppen. Y = year, Gue = günstig, Int. = intermediär, Ung. = ungünstig, NW = normal weight, OW = overweight, NAR = number at risk.

Für die restlichen Zielparameter war nur der Median des RFS bei den Übergewichtigen mit ungünstigem Karyotyp mit 9,5 Monaten signifikant reduziert (**Tabelle 8**).

	< 60 Jahre	Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	Int., NW	407	3,31	2,49 - 6,86	
	Int., OW	451	2,13	1,70 - 3,31	< 0,01
	Ung., NW	136	1,20	0,95 - 1,90	
	Ung., OW	145	0,76	0,62 - 0,93	< 0,001
RFS	Int., NW	299	2,40	1,76 - 4,98	
	Int., OW	296	1,76	1,24 - 2,76	n.s.
	Ung., NW	69	1,25	0,73 - 2,24	
	Ung., OW	68	0,54	0,48 - 1,04	0,039
RD	Int., NW	299	4,66	2,16 - NA	
	Int., OW	296	2,42	1,82 - 4,18	n.s.
	Ung., NW	69	1,62	0,87 - 2,71	
	Ung., OW	68	0,63	0,51 - 1,46	n.s.

Tabelle 8: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS, RFS und der RD für die intermediären (Int.) und ungünstigen (Ung.) genetischen Risikogruppen aufgelistet. NW = *normal weight*, OW = *overweight*, KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*.

Bei den Übergewichtigen mit intermediärem Karyotyp war im Vergleich zu den Normalgewichtigen die CR-Rate um 7,9 % signifikant reduziert (**Tabelle 9**). Während auch in der Gruppe der Patienten mit ungünstiger Zytogenetik eine tendentiell (aber nicht signifikante) niedrigere CR-Rate bei den Übergewichtigen zu beobachten war, fand sich bei Patienten mit günstigem genetischen Risikoprofil keine nennenswerte Abweichung der CR-Rate zwischen den BMI-Kategorien.

	günstig		intermediär		ungünstig	
	NW (58)	OW (89)	NW (407)	OW (451)	NW (136)	OW (145)
CR-Rate	77,6 %	76,4 %	73,5 %	65,6 %	50,7 %	46,9 %
Signifikanz	n.s.		p = 0,016		n.s.	
Rezidive	24,4 %	33,8 %	48,2 %	53 %	65,2 %	64,7 %
Signifikanz	n.s.		n.s.		n.s.	

Tabelle 9: CR- und Rezidiv-Raten der BMI-Kategorien in den genetischen Risikogruppen. CR = komplette Remission, NW = *normal weight*, OW = *overweight*.

3.4.2 FLT3-ITD

Bei 79,7 % von allen Patienten mit einem zytogenetisch normalen Karyotyp (n = 661) lag eine Bestimmung des *FLT3*-Mutationsstatus vor. Von diesen wiesen 34,0 % eine *FLT3-ITD* auf. Während sich die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne *FLT3-ITD* zwischen den BMI-Kategorien nur marginal unterschied (n = 162 vs. 186, 55,0 % vs. 53,0 %, p = 0,421, **Abbildung 6**) reduzierte ein hoher BMI die ohnehin schon schlechte Prognose einer *FLT3-ITD*. So war die Überlebensrate für die Übergewichtigen im gleichen Zeitraum signifikant um 18,0 % niedriger (n = 90 vs. 89, 45,0 % vs. 27,0 %, p = 0,004).

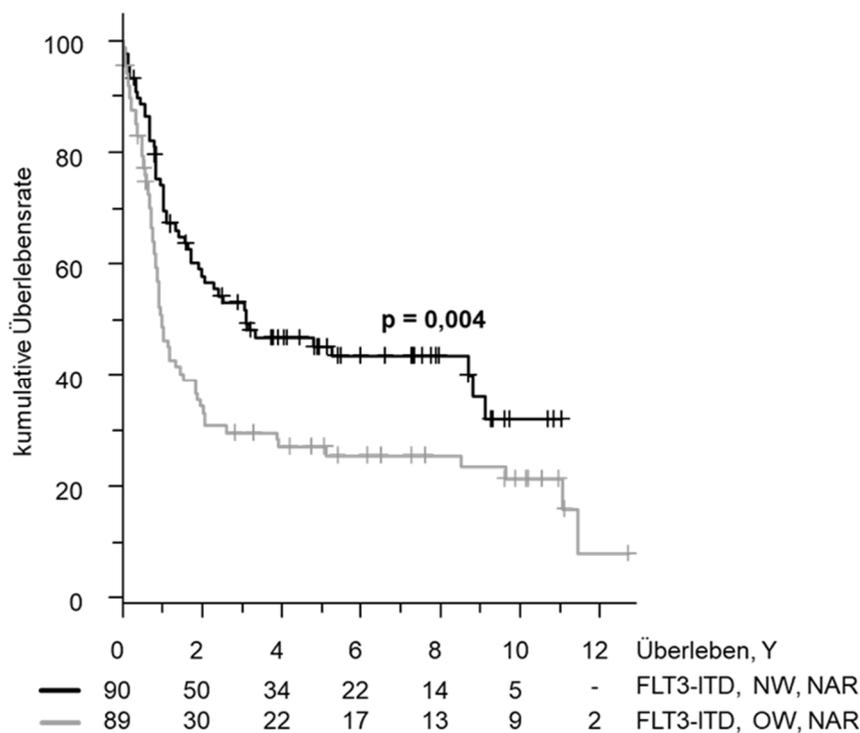


Abbildung 6: Kaplan-Meier des OS für die Normal- und Übergewichtigen bei Patienten mit *FLT3-ITD*. Y = year, NW = normal weight, OW = overweight, NAR = number at risk.

Auch das rezidivfreie Überleben und die Remissionsdauer war bei den Übergewichtigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen mit *FLT3-ITD* kürzer, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen, was am Ehesten auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen ist (**Tabelle 10**).

	< 60 Jahre	Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	<i>FLT3-ITD</i> , NW	90	3,10	1,90 - 9,12	
	<i>FLT3-ITD</i> , OW	89	0,94	0,81 - 1,80	0,004
RFS	<i>FLT3-ITD</i> , NW	64	1,49	0,94 - 7,57	

	<i>FLT3-ITD</i> , OW	62	0,81	0,51 - 1,32	0,08
RD	<i>FLT3-ITD</i> , NW	64	2,73	1,37 - NA	
	<i>FLT3-ITD</i> , OW	62	0,91	0,66 - 6,56	0,09

Tabelle 10: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS, RFS und der RD für Normal- und Übergewichtige mit *FLT3-ITD* aufgelistet. NW = *normal weight*, OW = *overweight*, KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*.

Bei den Patienten ohne *FLT3-ITD* gab es keinen nennenswerten Unterschied in der Rezidivrate zwischen Normal- und Übergewichtigen (44,7 % vs. 45,8 %, $p = \text{n.s.}$). Im Fall der Patienten mit *FLT3-ITD* zeigte sich eine deutlich höhere Rezidivrate bei Übergewichtigen (51,6 % vs. 59,7 %, $p = \text{n.s.}$), wenn auch aufgrund der geringen Fallzahlen ($n = 64$ vs. 62) nicht signifikant.

3.4.3 *NPM1*-Mutation

Der *NPM1*-Mutationsstatus war bei 68,8 % der Patienten mit normalem Karyotyp ($n = 661$) bestimmt worden. Die gegenüber dem *FLT3-ITD* um 10,9 % geringere Analyserate gründet sich auf dem Fakt, dass zum Beginn der Studie im Jahr 1999, die prognostische Bedeutung von *NPM1* unbekannt war (Schnittger et al., 2005). Von den 455 getesteten Patienten waren 59,6 % der Patienten positiv für eine *NPM1*-Mutation. Bei den Patienten ohne *NPM1*-Mutation ($n = 184$) ergab sich für das Gesamtüberleben zwischen den BMI-Kategorien kein signifikanter Unterschied (29,0 vs. 22,0 Monate, $p = \text{n.s.}$, **Abbildung 7**). Auch die kumulative Überlebensrate nach 10 Jahren zwischen Normal- und Übergewichtigen unterschied sich nur marginal (34,0 % vs. 32,0 %, $p = \text{n.s.}$).

Auch bei Patienten mit *NPM1*-Mutation ($n = 271$) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gewichtskategorien hinsichtlich OS, RFS und RD (**Tabelle 16**). Einzig beim Gesamtüberleben war eine niedrigere kumulative 10-Jahres-Überlebensrate im Fall der Übergewichtigen zu beobachten (56,0 % vs. 44,0 %, $p = \text{n.s.}$). Weder im Alter noch im durchschnittlichen BMI unterschieden sich die Patienten mit *NPM1*-Status vom restlichen Patientenkollektiv (45,9 vs. 45,2 Alter, 26,3 vs. 26,3 BMI, $p = \text{n.s.}$), so dass entweder die Fallzahl zu gering war, um einen signifikanten Einfluss des BMI zu messen oder der BMI im Kontext der *NPM1*-Mutation eine geringere bzw. keine prognostische Bedeutung besitzt.

Erwartungsgemäß wiesen Patienten mit *NPM1*-Mutation eine deutliche bessere Prognose auf als Patienten mit *NPM1*-Wildtyp (17,0 vs. 39,0 Monate OS, $p = 0,001$, (Schnittger et al., 2005)).

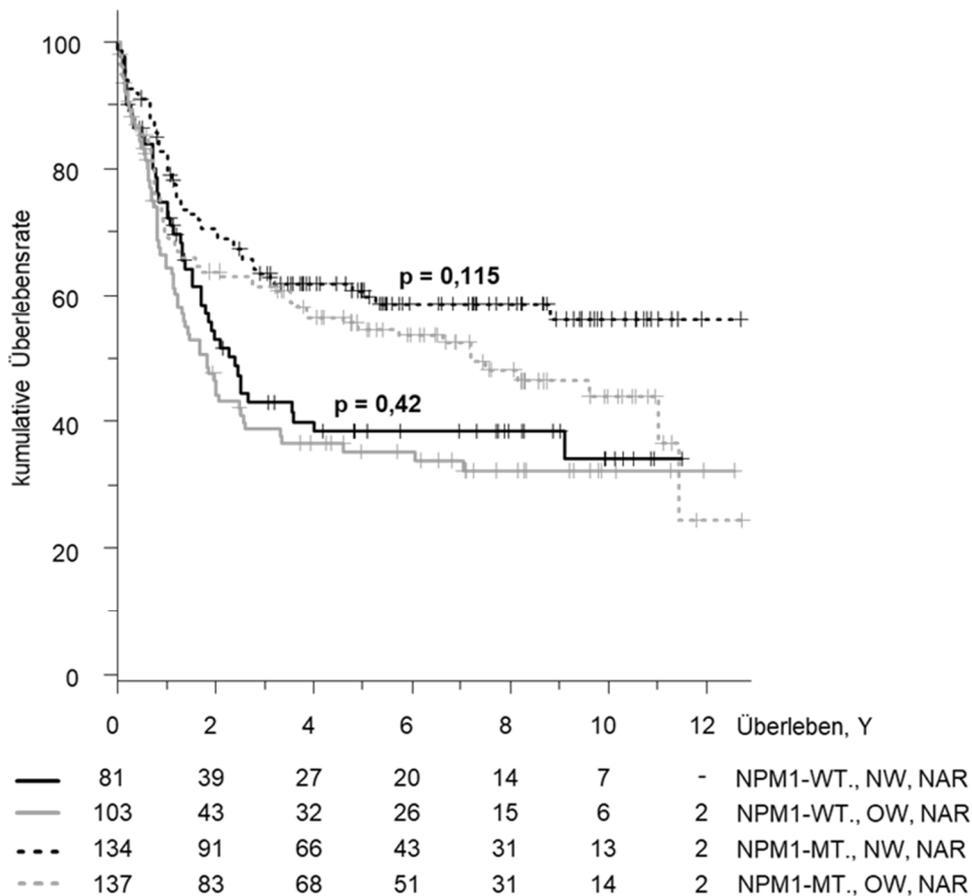


Abbildung 7: Kaplan-Meier des OS für die Normal- und Übergewichtigen bei Patienten mit *NPM1*-Wildtyp (WT) und *NPM1*-Mutation (MT). Y = year, NW = normal weight, OW = overweight, NAR = number at risk.

3.5 Cox-Regressionsanalysen des Gesamtüberlebens

Um Störgrößen (Geschlecht, Diagnose, ECOG etc.) als mögliche Ursachen für die beobachteten prognostischen Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Patienten < 60 Jahre auszuschließen, wurden multivariate Analysen für das Gesamtüberleben durchgeführt. Für diese wurden folgende Variablen ausgewählt: BMI-Kategorien, BMI als stetige Variable, komplette Remission, Alter, Geschlecht, Diagnose, genetische Risikogruppe, ECOG, Körpertemperatur bei Diagnosestellung, Blasten im Knochenmark sowie periphere Leukozytenzahl. Die multivariaten Analysen wurden einmal unter Berücksichtigung aller drei zytogenetischen Risikogruppen (**Abbildung 8**) und einmal nur mit den Patienten aus der Gruppe

der intermediären Karyotypen durchgeführt, die dann auch eine Analyse abhängig vom *FLT3*- und *NPM1*-Mutationsstatus enthalten (**Abbildung 9**).

Im Gesamtkollektiv war in der univariaten und in der multivariaten Analyse für erhöhte BMI-Werte bzw. Übergewicht die HR signifikant erhöht. Weiter waren die Mortalitäten signifikant erhöht bei steigendem Alter, der Diagnose tAML (Daten zu OS, RFS, RD siehe **Tabelle 17**), bei einem ECOG > 2 und wenn ein ungünstiger Karyotyp vorlag. Dagegen hatten Patienten, die eine CR erreichten oder einen günstigen Karyotyp aufwiesen, eine signifikant geringere Mortalität. Letzteres bestätigte sich auch für die multivariate Analyse bei Patienten mit bekanntem *FLT3*- und *NPM1*-Mutationsstatus. Zusätzlich war hier eine signifikant geringere Mortalität bei Vorliegen einer *NPM1*-Mutation zu beobachten. Signifikant erhöht war die Mortalität dagegen bei Übergewichtigen, bei steigendem Alter und bei einem ECOG > 2. Mit 1,86 war die höchste HR bei Vorliegen einer *FLT3*-Mutation zu beobachten; wenn zusätzlich noch Übergewicht hinzukam, stieg die Mortalität auf das 2,63-fache an ($p = 0,005$).

Auch nach Anpassung der Variablen CR, Alter, Geschlecht, Diagnose, zytogenetische Risikogruppe bzw. *FLT3/NPM1*-Mutationsstatus und ECOG zwischen den BMI-Kategorien mittels eines *matching*-Verfahrens ergaben sich für die Übergewichtigen nur marginale Unterschiede in der HR: Gesamtkollektiv (HR 1,24 vs. 1,25, $p = 0,014$) bzw. mit bekanntem *FLT3*- und *NPM1*-Status (HR 1,59 vs. 1,53, $p = 0,015$).

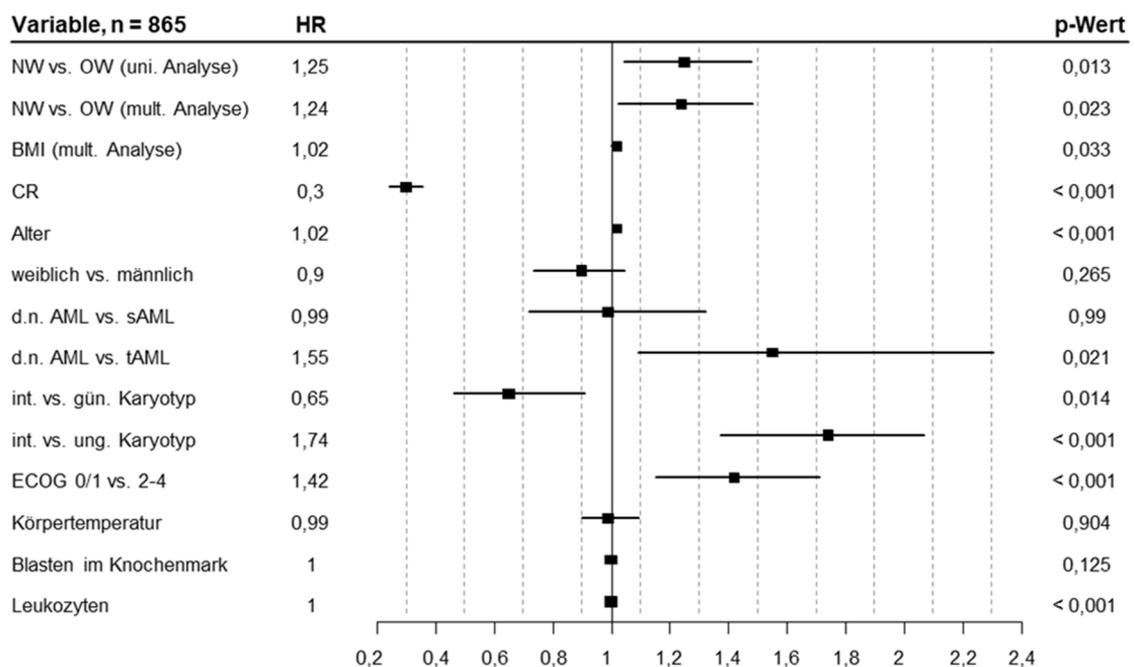


Abbildung 8: Forestplot der Ergebnisse aus univariater und multivariater Analyse für das Gesamtkollektiv, HR = *hazard ratio*.

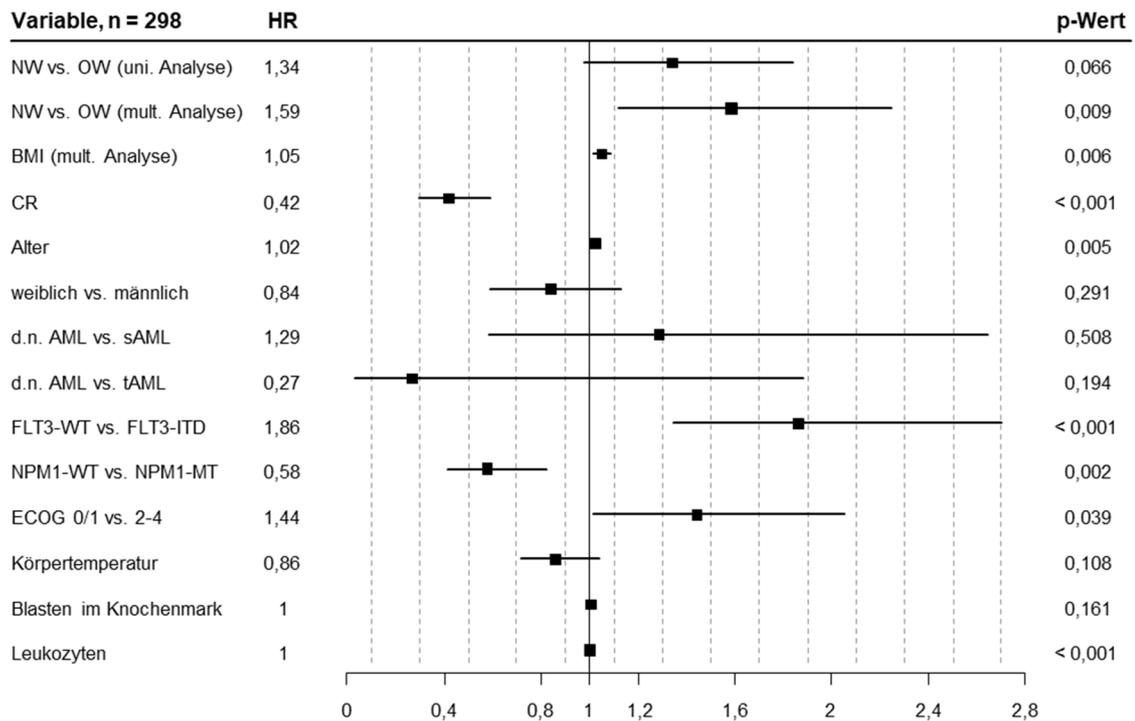


Abbildung 9: Forestplot der Ergebnisse aus univariater und multivariater Analyse für alle Patienten für die eine *FLT3/NPM1*-Genotypisierung vorlag, HR = hazard ratio.

3.6 Mögliche Ursachen der prognostischen Bedeutung von Übergewicht

3.6.1 Dosisbegrenzung bei Übergewichtigen (*dose capping*)

Bei Patienten, die eine Körperoberfläche (KOF) von $\geq 2 \text{ m}^2$ aufwiesen, wurde im Rahmen der Studie die Dosierung der Chemotherapeutika bei Induktionstherapie auf den Maximalwert von 2 m^2 begrenzt (sogenanntes *dose capping*). Hierbei handelt es sich um ein weit verbreitetes Vorgehen, welches Überdosierungen vorbeugen soll, aber auch die Möglichkeit der Unterdosierung beinhaltet. Von den Normalgewichtigen ($n = 614$) wiesen 12,0 % einen KOF $\geq 2 \text{ m}^2$ auf, während bei den Übergewichtigen ($n = 703$) 56,0 % potenziell unterdosiert waren ($p < 0,0001$). Mit einem durchschnittlichen KOF von $2,16 \text{ m}^2$ erhielten diese eine Reduktion der Dosis im Schnitt um 7,4 %. Somit könnte das *dose capping* als eine mögliche Ursache für die beobachteten prognostischen Unterschiede zwischen den BMI-Kategorien in Frage kommen. Es wurde daher das gesamte Patientenkollektiv hinsichtlich der oben definierten Zielparameter auf den Einfluss der Körperoberfläche (KOF $\leq 2 \text{ m}^2$ versus $> 2 \text{ m}^2$) untersucht. Hier fand sich kein Unterschied zwischen den beiden KOF-Gruppen.

Betrachtet man jedoch die zytogenetischen Risikogruppen getrennt, zeigte sich bei einer KOF > 2 m² sowohl in den günstigen als auch intermediären Risikogruppen eine Reduktion der kumulativen 10-Jahresüberlebensrate von 10,0 %, wenn auch nur signifikant bei den letzteren (65,0 % vs. 55,0 %, p = 0,388; 40,0 % vs. 30,0 %, p = 0,002, **Abbildung 10** und **Tabelle 18**).

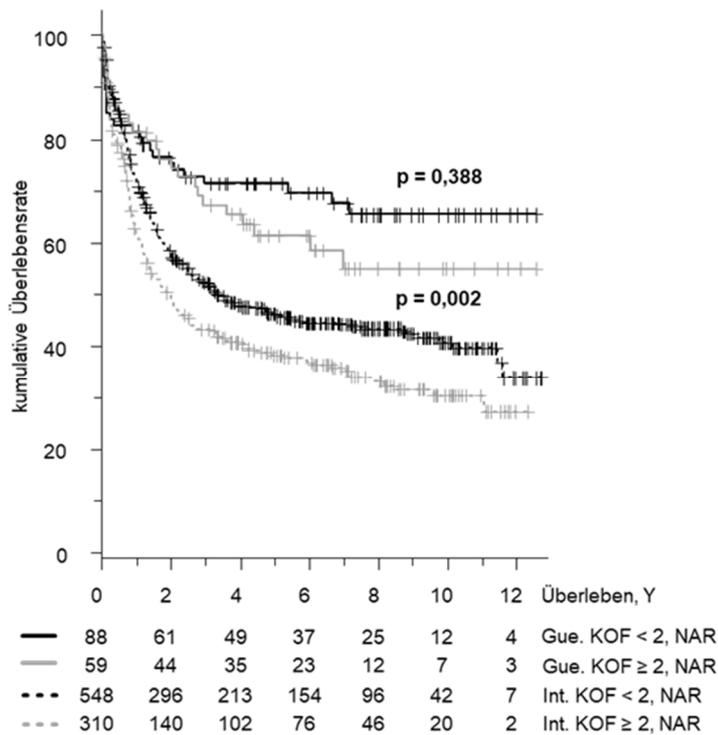


Abbildung 10: Kaplan-Meier des OS für die beiden KOF-Gruppen innerhalb der günstigen und intermediären genetischen Risikogruppen. Gue. = günstig, Int. = intermediär, KOF = Körperoberfläche, Y = years, NAR = number at risk.

Für die günstigen und intermediären genetischen Risikogruppen wiesen die Übergewichtigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen in beiden KOF-Gruppen einen reduzierten Median des Gesamtüberlebens auf, wenn auch nicht signifikant (KOF ≤ 2 m²: 65,0 Monate für NW (n = 411) vs. 44,0 Monate für OW (n = 225), p < 0,443; KOF > 2 m²: 30,0 Monate für NW (n = 54) vs. 27,0 Monate für OW (n = 315), p = 0,332).

Im Gegensatz zu den beiden anderen genetischen Risikogruppen, zeigte sich bei den ungünstigen mit einer KOF > 2 m² (n = 86) gegenüber den Patienten mit einer KOF ≤ 2 m² (n = 195) überraschenderweise ein signifikant längeres Überleben (21,0 vs. 10,0 Monate, p < 0,0001, **Abbildung 11** und **Tabelle 19**).

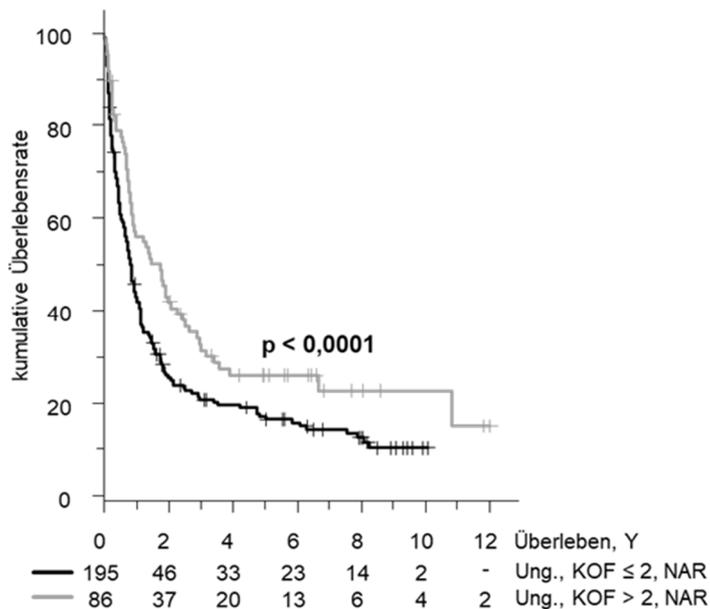


Abbildung 11: Kaplan-Meier des OS für die beiden KOF-Gruppen innerhalb der ungünstigen genetischen Risikogruppen. Ung. = ungünstig, KOF = Körperoberfläche, Y = years, NAR = number at risk.

Hier zeigte sich jedoch dass die Übergewichtigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen eine deutlich signifikante Reduktion des Gesamtüberlebens in beiden KOF-Gruppen aufwiesen (KOF ≤ 2 m²: 13,6 Monate für NW (n = 119) vs. 5,5 Monate für OW (N = 76), p < 0,0001; KOF > 2 m²: 35,0 Monate für NW (n = 17) vs. 15,4 Monate für OW (n = 69), p = 0,027).

3.6.2 RNA-Expressionsanalysen

Von 562 Patienten wurden im Rahmen der AMLCG1999 Therapiestudie die mRNA Expression von 17389 Genen erhoben. Um zu überprüfen, ob sich das Expressionsprofil von AML Blasten übergewichtiger Patienten (z.B. aufgrund vermehrter Expression von IGF bei Übergewichtigen) von dem normalgewichtiger Patienten unterschied, wurden die Expressionsdaten hinsichtlich unterschiedlicher Expression in Abhängigkeit vom BMI bei 474 Patienten (< 60 Jahre, bei denen sowohl der BMI als auch das Genexpressionsprofil vorlag) untersucht.

Überraschenderweise fand sich jedoch kein einziges signifikant unterschiedlich reguliertes Gen weder, wenn zwischen Über- und Normalgewichtigen als Klasse unterschieden wurde noch, wenn die mRNA Expression mit dem BMI korreliert wurde. **Tabelle 11** zeigt exemplarisch die 6 Gene mit der in der Analyse stärksten Korrelation. Die zugehörigen p-Werte betragen jeweils (adjustiert für multiples Testen) 0,996 und verfehlten damit das Signifikanzniveau von 0,05 mehr als deutlich.

Ein unterschiedliches Genexpressionsprofil scheidet damit als mögliche Ursache des unterschiedlichen Überlebens mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

Gen	Korrelation	adjustierter p-Wert
TF	-0,179	0,996
DENND5B	0,176	0,996
MYOT	0,176	0,996
DCN	-0,176	0,996
EPM2A	0,172	0,996
MSH3	0,167	0,996

Tabelle 11: Auflistung der Gene mit der stärksten Korrelation zwischen erhöhtem BMI und dem Gen-Expressionslevel.

4 Diskussion

Anhand eines Patientenkollektivs ($n = 2923$) aus der AMLCG1999 Therapiestudie wurde in der vorliegenden Arbeit die prognostische Bedeutung eines bei Studieneinschluss erhobenen BMI-Wertes auf die Mortalität und den Krankheitsverlauf der akuten myeloischen Leukämie untersucht. Wie die Analyse des kompletten Patientenkollektivs mittels Log-rank-Test und Cox-Regression zeigten, ist Übergewicht ein unabhängiger Risikofaktor für jüngere Patienten (< 60 Jahre), und zwar alle Zielparameter betreffend (OS, RFS, EFS und RD). Weiter bestätigte sich als stärkster Patienten-assoziiertes Risikofaktor das Alter neben dem ECOG-Status (HR: ≥ 65 Jahre = 1,86, $< 0,0001$, ECOG $\geq 2 = 1,41$; $p < 0,0001$, (Juliusson et al., 2009)). Im Fall der stärksten Krankheits-assoziierten Faktoren zeigten sich in Übereinstimmung mit der Literatur die genetischen Risikogruppen, der *NPM1*- und *FLT3*- Mutationsstatus sowie die Diagnose tAML (Liersch et al., 2014). Die Gruppe der übergewichtigen < 60 -jährigen wiesen im Vergleich zu den normalgewichtigen eine Differenz der medianen Zeit des OS von mehr als einem Jahr sowie des RFS mit knapp unter einem Jahr auf. Dies bestätigt Ergebnisse aus einer Analyse von Crysandt et al. (2016), die ein Patientenkollektiv von 3526 Patienten mit AML untersuchten (AML2003, AML60+, AML96). Sie konnten für die jüngeren Übergewichtigen eine signifikant kürzere Überlebenszeit und rezidivfreie Überlebenszeit nachweisen. So zeigte sich eine vergleichbare durchschnittliche Reduktion im 3-, 5- und 10-Jahres-OS zwischen Publikation und der vorliegenden Arbeit (5 - 7% vs. 7 - 8 %). Für die ≥ 60 -Jährigen konnte eine Studie von Brunner et al. (2013) mit 97 Patienten im Fall der Übergewichtigen ein signifikant besseres OS sowie in der multivariaten Analyse neben dem Alter noch eine erhöhte HR der Mortalität für die Normalgewichtigen detektieren. Dabei zeigten jedoch die bekannten Risikofaktoren wie ungünstige genetische Risikogruppe, die AML-Zytogenetik oder koronare Herzerkrankungen und Diabetes keine signifikante Assoziation mit der Mortalität mehr. Weder in der vorliegenden Arbeit noch bei der Studie von Crysandt et al. (2016) zeigten sich signifikante Unterschiede für die ≥ 60 -jährigen in allen Zielparametern (OS, CR) oder in den multivariaten Analysen. Ein Vergleich der Daten zwischen der vorliegenden Arbeit und der Studie von Brunner et al. (2013) ist aufgrund der unterschiedlichen Patientencharakteristika nur begrenzt sinnvoll. So wiesen im Vergleich zum hier untersuchten Kollektiv die Mehrzahl der Patienten in der Studie von Brunner et al. (2013) die Diagnose einer sekundären AML (23 % vs. 59 %) auf, und auch der Anteil an Patienten mit ungünstigen Karyotypen war in der zitierten Studie deutlich höher (28 % vs. 42 %).

Die WHO definiert Übergewicht als einen BMI > 25, weswegen dieser Wert *a priori* als *cut-off* definiert wurde (World Health Organization, 2000). Dass diese BMI-Grenze von 25 kg/m² aber auch bei der AML zwei prognostische Gruppen auftrennt, wurde in der vorliegenden Arbeit durch den indirekt proportionalen Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und BMI mittels eines Streudiagramms von p-Werten aus Log-rank-Tests für unterschiedliche BMI-Grenzwerte anschaulich gemacht. Crysandt et al. (2016) konnten die gleiche Grenze über eine *heatmap* identifizieren.

Weiter zeigte sich diese indirekt proportionale Korrelation zwischen BMI als stetige Variable in der uni- und multivariaten Analyse der Daten mittels Cox-Regression – im Unterschied zu Crysandt et al. (2016) jedoch nicht für das vollständige Patientenkollektiv, sondern nur für die < 60-Jährigen (HR = 1,02, p = 0,03). Nach Kategorisierung war für die jüngeren Übergewichtigen sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der genannten Publikation eine rund 1,2-fach höhere Mortalität für das OS zu beobachten (HR: 1,24 vs. 1,22; p: 0,023 vs. < 0,05). Hinsichtlich genetisch definierter Subgruppenanalysen zeigte sich, das Übergewicht die Prognose innerhalb der günstigen genetischen Risikogruppen nicht signifikant verschlechterte, während die Gruppe der übergewichtigen Patienten mit *FLT3-ITD* die höchste HR von allen Subgruppen aufwies (HR: 1,86, p < 0,001). Dass hierbei Übergewicht nicht nur additiv mit einer *FLT3-ITD* die HR erhöht, zeigte eine Interaktionsanalyse im Regressionsmodell (HR = 2,63, p = 0,005). Der in der Literatur beschriebene protektive Einfluss der *NPM1*-Mutation gegenüber dem Wildtypstatus (HR 0,58, p = 0,002) konnte auch bei den Übergewichtigen bestätigt werden (Döhner et al., 2005).

Weder in der vorliegenden Arbeit noch bei Crysandt et al. (2016) zeigten sich Unterschiede in der Verteilung zwischen Normal- und Übergewichtigen innerhalb der genetisch definierten Risikogruppen, tAML oder dem ECOG-Status. Signifikante Unterschiede zwischen den BMI-Kategorien konnten in der vorliegenden Arbeit für das Geschlecht und das Alter detektiert werden. So fanden sich unter den übergewichtigen < 60-Jährigen ca. 12 % mehr Männer und die Übergewichtigen waren im Median um 4 Jahre älter. Aber auch nach Anpassung der Variablen CR, Alter, Geschlecht, Diagnose, zytogenetische Risikogruppe bzw. *FLT3/NPM1*-Mutationsstatus und ECOG ließen sich in der vorliegenden Arbeit nur minimale Veränderungen der HR für das OS der Übergewichtigen gegenüber der unangepassten HR feststellen.

Da das Erreichen einer kompletten Remission ein entscheidender Faktor für das Langzeitüberleben darstellt, wurden die CR-Raten zwischen den BMI-Kategorien verglichen. Tatsächlich fand sich (wie auch bei Crysandt et al. (2016)) eine geringere CR-Rate bei den jüngeren Übergewichtigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen, ohne dass Übergewicht die Mortalität der Induktionstherapie negativ beeinflusste. Dass diese verringerte Rate an

kompletten Remissionen bei den Übergewichtigen einer relevanten Bedeutung hinsichtlich der unterschiedlichen Prognose von Über- und Normalgewichtigen zukommt, zeigte sich auch daran, dass bei den jüngeren übergewichtigen Patienten die Rezidivrate im Vergleich zu den Normalgewichtigen nicht erhöht war.

Eine mögliche Ursache für das geringere Ansprechen der Übergewichtigen auf die Induktionstherapie könnte eine Unterdosierung der Chemotherapie durch das sogenannte *dose capping* sein. Hierbei wird die, auf die Körperoberfläche (KOF) berechnete Chemotherapiedosis bei Werten von mehr als 2 m² KOF auf 2 m² begrenzt. So erhalten z.B. Patienten mit einer KOF von 2,2 m² knapp 10 % weniger Dosis an Induktionstherapie. Tatsächlich zeigte sich innerhalb der günstigen und intermediären genetischen Risikogruppen, dass Patienten mit einer KOF > 2 m² ein fast um die Hälfte reduziertes OS aufwiesen (57,0 vs. 30,0 Monate, $p = 0,005$), diese Patienten erhielten auch mit einer durchschnittlichen KOF von 2,15 m² eine um 7,0 % geringere Chemotherapiedosis. Eindrücklich zeigte sich die prognostische Bedeutung der Dosisreduktion auch bei den Patienten, die eine Remission nicht erreichten, hier wiesen die Patienten mit einer KOF > 2 m² im Vergleich zu denen mit einer KOF ≤ 2 m² eine Halbierung des medianen Gesamtüberlebens auf (6,5 vs. 3,0 Monate, $p = 0,02$). Weiter gingen deutlich weniger Patienten mit einem intermediären genetischen Risiko in die Remission, wenn sie eine Dosisreduktion erfahren hatten (72,0 % vs. 64,5 %, $p = 0,026$). Dabei waren 85,0 % der Patienten mit einer KOF > 2 m² übergewichtig, während dies mit 35,0 % bei den Patienten mit einer KOF ≤ 2 m² halb so viele waren ($p < 0,0001$). Damit kann davon ausgegangen werden, dass für die Übergewichtigen ein großer Teil der negativen prognostischen Bedeutung auf die Dosisreduktion zurück zu führen ist. Gestützt wird dies auch durch die Beobachtung in der vorliegenden Arbeit, dass Patienten, welche nicht in Remission gingen, ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben bei einer Dosisreduktion aufwiesen jedoch nicht bei Übergewicht. Auch Crysandt et al. (2016) fanden in ihrer Kohorte, dass Übergewichtige, die < 90 % der Chemotherapiedosis erhielten, im Vergleich zu den Übergewichtigen mit voller Dosis, ein signifikant schlechteres OS aufwiesen. Diese Hypothese der potentiellen Unterdosierung übergewichtiger Patienten wird auch untermauert durch Studien in soliden Tumoren: hier führt das *dose capping* in übergewichtigen Patienten zu reduziertem OS und DFS (Lopes-Serraio et al., 2011; Meyerhardt et al., 2004; Poikonen et al., 2001).

Da im hier untersuchten Patientenkollektiv nicht mehr prognostisch ungünstige genetische Risikogruppen unter den Übergewichtigen vertreten waren (wie bei Crysandt et al. (2016)), erscheint es unwahrscheinlich, dass Übergewichtige an einer biologisch aggressiveren Form der AML erkrankt sind (siehe auch unten). Übergewicht war auch nicht mit einem schlechteren

Allgemeinzustand (ECOG) korreliert, so dass mit Übergewicht einhergehende Komorbiditäten wohl eher nicht für den negativ prognostischen Einfluss ursächlich sind. Diese Einschätzung wird auch dadurch erhärtet, dass Patienten mit schweren Komorbiditäten schon zu Beginn von der Studie ausgeschlossen wurden.

Diese Ergebnisse implizieren, dass auch Übergewichtige die korrekte Dosis der Chemotherapie erhalten sollten, auch wenn damit die Schwelle von 2 m^2 KOF überschritten wird. So zeigt die Studie von Lee et al. (2012), dass die Anwendung der vollen Dosis nach KOF-Berechnung womöglich den negativen Effekt des *dose capping* gerade bei den Übergewichtigen aufheben kann: Bei dieser erhielten 329 Patienten mit AML die Chemotherapie nach aktuellem Körpergewicht ohne Dosisanpassung. Weder für die CR-Raten noch für das OS und der HR aus uni- und multivariaten Analysen zeigten sich Unterschiede zwischen den BMI-Kategorien. Auch bei der Toxizität waren lediglich Unterschiede in pulmonalen Komplikationen zu beobachten, jedoch anders als erwartet: diese waren bei übergewichtigen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen signifikant seltener. Interessanterweise fand diese Arbeit heraus, dass neben den bekannten prognostisch ungünstigen Faktoren wie Alter und ungünstige genetische Risikogruppe auch der Raucherstatus einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose hat. Dabei waren signifikant mehr Raucher unter den Übergewichtigen und gerade ehemalige Raucher hatten eine HR, die vergleichbar war mit der Gruppe der ≥ 60 -Jährigen (HR: 1,56 vs. 1,52). Leider wurde der Raucherstatus in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst, und es kann daher gemutmaßt werden, dass auch der Raucherstatus den prognostischen Einfluss des BMI als Störvariable beeinflusst haben könnte.

Auch andere Arbeiten implizieren, dass die klinisch häufig durchgeführte Dosisbegrenzung die Prognose übergewichtiger Patienten verschlechtert: in einer retrospektiven Studie von Wenzell et al. (2013) mit 247 Patienten ohne Dosisanpassung fand sich zwischen den BMI-Kategorien keine signifikanten Unterschiede in den CR-Raten. Nach Anpassung für etwaige Störvariablen wiesen die Übergewichtigen und Adipösen sogar ein signifikant längeres OS sowie eine bessere HR im Vergleich zu den Normalgewichtigen auf. Dabei zeigten sich auch keine Unterschiede in der Toxizität zwischen den BMI-Kategorien. Auch in der Studie von Lin et al. (2013) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gewichtsgruppen für die CR-Raten bestimmt werden. Einzig die übergewichtigen Patienten, welche eine Dosisanpassung erhielten, wiesen im Vergleich zu den Patienten mit voller Dosis eine geringere CR-Rate auf, wenn dies auch nicht signifikant war (CR: 67,0 % vs. 86,0 %, $p = 0,55$). Die Vergleichbarkeit der Studie mit der vorliegenden Arbeit ist jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl bei Lin et al. (2013) erschwert. So zeigt die Studie die statistische Schwäche kleiner Patientenkollektive relativ gut: da hier nur 63

Patienten eingeschlossen wurden, konnten in diesem kleinen Kollektiv mittels Cox-Regression auch keine der bekannten prognostisch ungünstigen Faktoren, wie *FLT3*-Mutationsstatus oder genetische Risikogruppen, gefunden werden.

Dagegen fand Kempf et al. (2014) in seiner retrospektiven Analyse von 233 Patienten mit AML bezüglich des *dose capping* ($KOF > 2 \text{ m}^2$) keinen Einfluss des Übergewichts auf die CR-Rate oder dem OS. Neben den bekannten Risikofaktoren (Alter, zytogenetische Risikogruppe und *FLT3*-Mutationsstatus) zeigten sich bei uni- und multivariater Analyse für die BMI-Kategorien keine Unterschiede in der HR. Es ist jedoch fraglich, ob die Studie eine angemessene *Power* aufwies, da ähnlich wie in der oben erwähnten Arbeit von Lin et al. (2013) die Kohorte der Patienten mit Dosisanpassung mit nur 35 Patienten sehr klein war. Erschwerend kommt hinzu, dass vermehrt Patienten der günstigen genetischen Risikogruppe zuzuordnen waren, wodurch die statistische Aussagekraft noch mehr abnimmt. Hingegen konnte aber auch die deutlich größere und damit statistisch aussagekräftigere Studie von Medeiros et al. (2012) mit 1974 Patienten keine prognostische Bedeutung für das Übergewicht finden, im Gegenteil wiesen übergewichtige und adipöse Patienten in dieser Studie eine geringere Mortalität sowie eine geringere Rate an therapieresistenten Erkrankungen auf. Die Vergleichbarkeit dieser Studien mit der vorliegenden Arbeit ist jedoch nur bedingt gegeben, da für die Dosisanpassung eine andere Berechnungsart herangezogen wurde: sowohl bei Medeiros et al. (2012) wie auch bei Lin et al. (2013) wurde die Abweichung vom idealen Körpergewicht verwendet und nicht die KOF.

Zusammengefasst lässt sich aus diesen publizierten Studien folgern, dass die prognostische Bedeutung von Übergewicht in der AML immer noch nicht eindeutig belegt ist. Während neuere Studien von Dhakal et al. (2020) und Crysandt et al. (2016) einen negativen prognostischen Einfluss erhöhter BMI-Werte beobachten gibt es Studien mit kleineren Patientenzahlen, die einen positiven Effekt sehen (Ando et al., 2017; Brunner et al., 2013; Medeiros et al., 2012; Wenzell et al., 2013). Daneben existieren Studien die keinen Effekt des BMI auf die Mortalität bei AML beobachten können (Kempf et al., 2014; Lee et al., 2012; Lin et al., 2013). Bei einer Studie von Castillo et al. (2016) mit 1648 AML-Patienten (< 60 Jahre) und 446 Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL), fand sich nur bei den APL-Patienten ein negativer prognostischer Einfluss von Übergewicht. Hierbei muss erwähnt werden, dass sich die Therapie der APL durch die Einführung der All-Trans-Retinoinsäure und Arsentrioxid von der klassischen Therapie der non-APL AML unterscheidet und die Prognose erheblich verbesserte (Avvisati et al., 1996; Lengfelder et al., 2012). Da in der vorliegenden Arbeit keine APL-Patienten in der Studienpopulation eingeschlossen waren, lassen sich die Ergebnisse hierin nicht vergleichen. Zusätzlich einschränkend muss angemerkt werden, dass zwar bei Castillo et al. (2016) für alle

Patienten die KOF zur Berechnung der Chemotherapie herangezogen wurde, es aber unerwähnt blieb, ob und ggf. wie eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer non-APL AML stattfand.

Diese zum Teil sich widersprechenden Schlussfolgerungen aus unterschiedlichen Studien verweisen auf die (statistischen) Probleme hinsichtlich der Vergleichbarkeit. So wäre hier vor allem der Selektionsbias zu nennen, da nicht auszuschließen ist, dass in vielen Studien stark übergewichtige Patienten aufgrund der Angst vor etwaigen Komorbiditäten und Komplikationen aufgrund klinischer Einschätzung nicht eingeschlossen werden (auch wenn Übergewicht häufig kein im Studienprotokoll definiertes Ausschlusskriterium ist). Dies betrifft auch gerade die für die Dosisfindung wichtige Phase-I-Studien (Hall et al., 2013). Weiter stellen viele dieser Studien *post-hoc* Analysen dar, so dass wichtige Störvariablen wie z.B. Raucherstatus, welche in den ursprünglichen Studien nicht erfasst waren keine Berücksichtigung fanden (Ma et al., 2010). Zudem wurden bei einigen der zitierten Arbeiten nur Patienten für die Analyse herangezogen, bei denen keine Begrenzung der Chemotherapiedosis in der Induktionstherapie durchgeführt worden war (Lee et al., 2012, Wenzell et al., 2013). Auch differieren die Gründe für das *dose capping* zwischen den Studien relativ stark: während bei manchen Studien nur der ECOG-Status oder die klinische Einschätzung von Bedeutung ist, wird in anderen Studien ein konsequentes *dose capping* ab einer KOF $> 2 \text{ m}^2$ durchgeführt (Büchner et al., 2006; M. Crysandt et al., 2016; Kempf et al., 2014). Ein weiteres Problem sind die unterschiedlichen Berechnungsformeln für Übergewicht sowie Dosis, wobei wohl nur bei extremen BMI-Werten ein relevanter Unterschied bei der Dosierung zwischen verschiedenen Berechnungsansätzen beobachtet wird (Green und Duffull, 2004; Jain et al., 2011). Jedoch ist nicht auszuschließen, dass in Zukunft bei steigenden BMI-Werten mit einer gesteigerten Problematik bei der Dosisanpassung gerechnet werden muss.

Generell stützt sich die Praxis einer Dosisreduzierung ab einer KOF $> 2 \text{ m}^2$ durchzuführen, überwiegend auf Empirie, klinische Erfahrung und „Gefühl“ und weniger auf zuverlässige Evidenz (Kempf et al., 2014, Pinkel, 1958), weshalb auch die *American Society of Clinical Oncology* vom *dose capping* im Kontext der kurativen Behandlung abrät (Griggs et al., 2012). Gerade für die Kombination von Cytarabin und Daunorubicin, welche auch in der Induktionstherapie der hier untersuchten Patienten zum Einsatz kam, liegen nur wenig pharmakokinetische Daten bei Erwachsenen vor (M. Crysandt et al., 2016; Medeiros et al., 2012). Für Daunorubicin konnten einige Studien bei Steigerung der Dosis eine Besserung verschiedener Zielparameter nachweisen (Appelbaum et al., 1984; Rowe und Tallman, 1997). Bei der Studie von Fernandez et al. (2009) wurde in einem Patientenkollektiv von 657 AML-Patienten (< 60 Jahre) die doppelte Daunorubicin-Dosis gegenüber der Standarddosis (45 mg vs.

90 mg) für die Induktionstherapie getestet. Es zeigte sich, dass sowohl die CR-Rate als auch das Überleben für die Gruppe mit höherer Anthrazyklin-Dosis signifikant besser ausfielen. Dies war insbesondere bei den günstigen und intermediären Risikogruppen der Fall, während für die ungünstigen Risikogruppen keine signifikante Veränderung des Überlebens durch Erhöhung der Anthrazyklin-Dosis erreicht werden konnte. Unterstützt werden diese Ergebnisse auch durch eine Studie von Löwenberg et al. (2009) mit 813 älteren AML-Patienten. So war bei einer Dosis von 90 mg Daunorubicin ein schnelleres und besseres Ansprechen auf die Induktionstherapie ohne zusätzliche toxische Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Diese Studien bekräftigen die enge Dosis-Wirkungsbeziehung bei Anthrazyklinen in der Therapie der AML und sind zusätzliche Evidenz für die Annahme, dass das *dose capping* zu einer signifikanten Unterdosierung der Patienten und damit zu einer Verschlechterung der Prognose führt.

Allgemein zeigen sich bei der Evaluierung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Chemotherapeutika in übergewichtigen Patienten immer wieder Schwierigkeiten (Castillo et al., 2016; Navarro, 2003). So lassen Untersuchungen bei übergewichtigen Frauen mit Brustkrebs eine erhöhte Clearance für Doxorubicin vermuten (Sparreboom et al., 2007), daher könnte möglicherweise bei Übergewichtigen die therapeutische Dosis nicht linear mit der Körpermasse korrelieren. Gerade das für die pharmakokinetische Beurteilung wichtige Verteilungsvolumen lässt sich mittels BMI vor allem bezüglich der Zusammensetzung (Fett vs. Muskel) ebenfalls nur schlecht abschätzen (Lee et al., 2012). Aber auch die stoffwechselbedingten Veränderungen der Blutzusammensetzung bei Übergewicht (Lipoproteine, Albumine, α 1-Glykoprotein) führen teilweise zu geringeren freien Anteilen an Chemotherapeutika im Blut (Wenzell et al., 2013). Daneben sind aufgrund des Übergewichts funktionale Beeinträchtigungen der Leber und Nierenfunktion im Sinne signifikanter Komorbiditäten nicht auszuschließen, was wiederum die Clearance vieler Chemotherapeutika beeinflusst (Castillo et al., 2016). Diese Ergebnisse implizieren, dass genauere Dosisfindungsstudien mit einem höheren Anteil an Übergewichtigen notwendig sind.

Dass Übergewicht auch unabhängig von einer Dosisreduktion eine negative prognostische Bedeutung besitzt, zeigt sich bei der vorliegenden Arbeit in der Gruppe der Patienten mit einer $KOF \leq 2 \text{ m}^2$. Hier wiesen die Übergewichtigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen ein signifikantes fast um die Hälfte reduziertes Gesamtüberleben auf (35,0 vs. 18,8 Monate, $p = 0,009$). Zudem zeigten die Übergewichtigen in dieser Gruppe auch eine deutliche Tendenz zu einer erniedrigten CR-Rate, bei Verfehlen der Signifikanzgrenze (68,0 % vs. 61,5 %, $p = 0,067$). In einer Studie von Sorror et al. (2005) bei der, der weithin genutzte *Hematopoietic cell*

transplantation (HCT)-specific comorbidity index zur Prognose für stammzelltransplantierte Patienten entwickelt wurde, zeigte sich auch Adipositas (BMI > 35) als ein negativer prognostischer Faktor für das krankheitsfreie Überleben. Gestützt wird dies auch durch die Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe der Patienten mit ungünstigem genetischem Risikoprofil, welche auch am häufigsten eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (Stelljes et al., 2011). Hier lebten übergewichtige Patienten ohne Dosisreduktion gerade einmal 5,5 Monate und damit signifikant 10 Monate kürzer als die Übergewichtigen mit einer Dosisreduktion. Auch Crysandt et al. (2016) beobachteten in ihrer Studie einen vom *dose capping* unabhängigen negativen prognostischen Einfluss des Übergewichts, da die Übergewichtigen auch ohne Dosisanpassung ein kürzeres OS im Vergleich zu den Normalgewichtigen aufwiesen.

Ist die Rolle des Übergewichts als prognostischer Faktor für Patienten, die an einer AML erkrankt sind in der Literatur strittig, zeigen Metaanalysen deutlich, dass Übergewicht einen Risikofaktor, an einer AML zu erkranken, darstellt (Castillo et al., 2012; Larsson und Wolk, 2008; S. Li et al., 2017). Die Metaanalyse von Li et al. (2017), welche die Rolle des BMI bei AML und APL in 12 Studien zur Inzidenz und 11 zur Mortalität auswertet, bestätigt die Vorergebnisse zur Inzidenz. Für die Mortalität sieht diese Metastudie nur für APL-Patienten eine Korrelation mit erhöhten BMI-Werten, jedoch nicht für die aus 8 Studien zusammengefassten 5210 AML-Patienten. Dabei ist die größte Kohortenstudie zur Mortalität der letzten Jahre von Crysandt et al. (2016) mit 3526 AML-Patienten in der Metaanalyse nicht berücksichtigt. In der Metaanalyse von Castillo et al. (2012) wurden 16 prospektive Kohortenstudien zur Inzidenz sowie 6 Studien zur Mortalität von Leukämien untersucht (AML, ALL, CML, CLL). Hierunter waren 7 Studien, die den Zusammenhang zwischen AML und BMI untersuchten und bei denen in der Meta-Regressionsanalyse eine signifikante Korrelation zwischen BMI und Inzidenz für die AML gefunden wurde. Für adipöse Männer betrug der Anstieg der Inzidenz um 3,8 % pro kg/m^2 BMI. Erwartungsgemäß war auch die Mortalität bei adipösen Frauen und Männern über alle Leukämieformen hinweg erhöht (HR 1,14 bzw. 1,45).

Für viele maligne Erkrankungen unterschiedlicher Organe, wie Pankreas, Darm, Brust und Niere konnten in groß angelegten prospektiven Studien und Metastudien eine signifikante positive Korrelation zwischen BMI und Inzidenz sowie Mortalitätsrate gezeigt werden (Bhaskaran et al., 2014; Calle und Kaaks, 2004; Renehan et al., 2008). Daneben gehen auch die mit Übergewicht assoziierte Insulinresistenz, die Hyperinsulinämie, aber auch Diabetes mellitus (Typ 2) mit einem erhöhtem Risiko für verschiedene Tumorentitäten einher (Donohoe et al., 2011). Die möglichen Ursachen für diese Beobachtungen, z. B. alterierte biologische Signaltransduktionswege, sind

nur unzureichend verstanden und daher Gegenstand intensiver Forschungen. So wird beispielsweise eine veränderte Expression von Wachstumsfaktoren wie Leptin, IGF-1 und Adiponektin und zum anderen eine vom Übergewicht ausgelöste chronische Inflammation als Ursache vermutet (Harvey et al., 2011). Neuere *in-vitro*-Studien sowie Erkenntnisse aus murinen Tiermodellen lassen eine Verbindung zwischen einem veränderten Fettstoffwechsel bei Übergewicht und einer aggressiveren Form der AML vermuten (S. Li et al., 2017). Hierbei scheint eine durch Übergewicht ausgelöste Überexpression des *mass- and obesity-associated* (FTO)-Proteins und des *Fatty Acid Binding Protein* (FABP4) proleukämische Wirkung auf murine AML-Zellen *in vitro* wie *in vivo* zu besitzen (Z. Li et al., 2017; Yan et al., 2017). Mittels eines selektiven FABP4-Inhibitors ist es auch der Arbeitsgruppe um Yan et al. (2018) im Mausmodell gelungen, die Progression der AML zu stoppen. Eine andere Studie konnte in murinem Fettgewebe eine Subpopulation an leukämischen Stammzellen identifizieren, die über die Expression des Fettsäuretransporters CD36 eine Chemotherapieresistenz induziert (Ye et al., 2016). Gestützt werden diese Ergebnisse von dem Umstand, dass CD36⁺ Patienten mit AML ein kürzeres Leukämie-freies Überleben aufwiesen (Perea et al., 2005).

Diese Ergebnisse implizieren Unterschiede im biologischen Verhalten von AML-Blasten Normalgewichtiger und Übergewichtiger, z. B. durch unterschiedliche Genexpressionsprofile. Um diese These zu überprüfen, wurden in der vorliegenden Arbeit Microarray-Daten von 474 AML-Patienten (< 60 Jahre) auf eine Korrelation zwischen BMI und Genexpression hin geprüft. Es fand sich für keines der 17389 untersuchten Gene einen Zusammenhang zwischen BMI und Genexpression. Weder Leptin, Leptinrezeptor, IGF1, FTO, FABP4 noch CD36 korrelierten in ihrer Expression mit erhöhten BMI-Werten. Dieses überraschende Ergebnis legt nahe, dass der von der Dosisreduktion unabhängige negative prognostische Einfluss des Übergewichts auf Faktoren zurück zu führen ist die unabhängig von der Erkrankungsbiologie der AML sind. Aufgrund der großen Anzahl an bekannten leukämogenen Mutationen, welche die komplexe und heterogene Erkrankungsbiologie der AML ausmachen, ist jedoch nicht ganz auszuschließen, dass Übergewicht im Kontext des jeweils spezifischen Genexpressionsmuster der AML-Subtypen seinen Einfluss hat. Dies würde dann in der globalen Genexpressionsanalyse, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, möglicherweise nur schwer zu detektieren zu sein. Einen Hinweis darauf gibt die Auswirkung des Übergewichts auf Patienten in einzelnen molekulargenetisch definierten Subgruppen. Hier scheint Übergewicht im Kontext einer *FLT3-ITD* eine stärkere Auswirkung zu haben als bei einer *NPM1*-Mutation: während Übergewichtige im Vergleich zu Normalgewichtigen mit einer *FLT3-ITD* um mehr als 2 Jahre im Schnitt kürzer lebten, zeigte sich bei einer *NPM1*-Mutation kein signifikanter Unterschied für die Zielparameter zwischen den BMI-Kategorien.

Im *Global Burden of Disease*-Bericht der WHO von 2016 geht jedoch klar hervor, dass Übergewicht mit zunehmendem Alter das Risiko und die Mortalität von kardiovaskulären Ereignissen, aber auch Lungen-, Nieren- und Lebererkrankungen erhöht (Global BMI Mortality Collaboration, 2016). So kann in der vorliegenden Arbeit davon ausgegangen werden, dass die zum Einschluss der Studie gesunden übergewichtigen Patienten, aufgrund des sehr langen Beobachtungszeitraums von 12 Jahren, unter einem erhöhten Risiko standen, Organinsuffizienzen zu entwickeln und an deren Folgen auch eher zu versterben. Damit stellt sich die Frage ob eine Gewichtsintervention bei den Patienten mit einem erhöhten BMI das Mortalitätsrisiko senken würde. In einer Metaanalyse von Ma et al. (2017) konnte mit 54 kontrollierten randomisierten Studien zwar eine Senkung der Gesamtmortalität bei einer Gewichtsintervention gezeigt werden (RR 0,85), jedoch war kein signifikanter Einfluss einer intentionellen Gewichtsabnahme auf die Mortalität von Krebserkrankungen zu beobachten. In einer aktuellen Metaanalyse von Jackson et al. (2017), die sich ausschließlich auf Gewichtsinterventionsstudien in Krebserkrankungen beschränkte, konnten lediglich 5 Publikationen eingeschlossen werden. Alle 5 Publikationen beschäftigten sich mit einer intentionellen Gewichtsabnahme bei Frauen mit Brustkrebs. Die Ergebnisse dieser Studien implizieren einen substanziellen Vorteil des Gewichtsverlustes in Bezug auf Gesamtmortalität und therapiebezogener Mortalität bei Frauen mit Brustkrebs. Aber warum Frauen mit Gewichtsverlust ein erhöhtes Risiko für eine Progression des Brustkrebs sowie eines Brustkrebsrezidivs haben, konnten diese Studien nicht erklären (Jackson et al., 2017). Aufgrund der wenigen Studien und den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit wären weitere randomisiert kontrollierte Interventionsstudien mit intentioneller Gewichtsabnahme gerade auch bei AML-Patienten dringend notwendig. Denn ließe sich durch eine Gewichtsnormalisierung tatsächlich eine Verbesserung der Prognose erreichen, so wäre dies von praktischer Konsequenz für die betroffenen Patienten: denn von allen bekannten Risikofaktoren der AML (Genetik, Alter des Patienten, ECOG, etc.) ist der BMI bzw. das Übergewicht neben dem Rauchen der einzige Risikofaktor, der sich modulieren ließe. Damit wäre möglicherweise mit überschaubarem Aufwand eine Senkung des Mortalitätsrisiko bei jüngeren Patienten möglich.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle des BMI auf Mortalität und Krankheitsverlauf der akuten myeloischen Leukämie (AML) näher zu untersuchen. Ist das Risiko, an einer AML zu erkranken, bei erhöhten BMI-Werten durch Studien belegt, zeigen sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des BMI und der Mortalität der AML (Castillo et al., 2012; S. Li et al., 2017). Für die *post-hoc*-Analyse in der vorliegenden Arbeit wurde ein Patientenkollektiv mit 2923 Patienten untersucht, die im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten klinischen Studie zur Induktionstherapie der AML behandelt worden waren (AML1999). Für alle Patienten lagen neben den Überlebensparametern und den damals etablierten AML-Prognosefaktoren die bei Studieneinschluss gemessenen Körpermaße zur Berechnung des BMI vor. In Überlebenszeitanalysen und in multivariaten Analysen konnte neben den bekannten ungünstigen prognostischen Faktoren für die Mortalität der AML (Alter, ECOG, genetisches Risikoprofil, *FLT3/NPM1*-Mutationsstatus (Döhner et al., 2010)) auch Übergewicht (BMI > 25) bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) als ein negativer prognostischer Parameter identifiziert werden. So wies die Gruppe der jüngeren Übergewichtigen im Vergleich zu den Normalgewichtigen eine Reduzierung der medianen Zeit des Gesamtüberlebens von mehr als einem Jahr sowie des rezidivfreien Überlebens mit knapp unter einem Jahr auf. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine Steigerung der Mortalität um das 1,24 bei Vorliegen von Übergewicht. Zudem verringerte Übergewicht auch die CR-Rate im Vergleich zu den Normalgewichtigen um 5,5 % von 68,2 % auf 62,7 % (p = 0,04). Ein Teil dieses prognostisch ungünstigen Einflusses des Übergewichts ist hierbei evtl. auf das weit verbreitete und auch in der ursprünglichen Studie angewendete *dose capping* der Induktionstherapie zurückzuführen. Dabei handelt es sich um eine Dosisbegrenzung der Chemotherapie auf eine Körperoberfläche von maximal 2 m². Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem intermediären genetischen Risikoprofil, die eine Dosisreduktion erhielten, ein deutlich verkürztes Gesamtüberleben aufwiesen und diese mit 85,0 % zu überwiegender Mehrheit auch übergewichtig waren. Dass der BMI aber auch einen von der Dosisreduktion unabhängigen negativen prognostischen Faktor darstellt, zeigte sich darin, dass Übergewichtige mit einer KOF < 2 m² (die also keine Dosisreduktion erhalten hatten) im Vergleich zu Normalgewichtigen ein um mehr als ein Jahr kürzeres Gesamtüberleben aufwiesen (35,0 vs. 18,8 Monate, p = 0,009). In Microarray-Analysen von 474 Patienten (< 60 Jahre) fand sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen der Genexpression von AML Blasten und erhöhten BMI-

Werten, was den Schluss zulässt, dass übergewichtige Patienten nicht an einer aggressiveren Form der AML leiden bzw. der Metabolismus des Patienten nicht die AML beeinflusst. Offen bleibt die Frage, ob das erhöhte Risiko für chronische Erkrankungen und die erhöhte Mortalität, welches für Übergewicht allgemein etabliert ist, für die von der Dosisreduktion unabhängigen negativen prognostischen Bedeutung des BMI im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit mitverantwortlich ist. Nur wenige Studien beschäftigen sich bis dato mit der Auswirkung einer Gewichtsintervention bei Übergewichtigen auf die Prognose von Krebserkrankungen und weitere Studien vor allem auch bei Patienten mit einer AML-Erkrankung wären zur Klärung dieser Frage notwendig.

6 Anhang

	BMI	Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	< 25	1149	1,45	1,24 - 1,70	
	≥ 25	1716	1,10	0,99 - 1,22	< 0,001
RFS	< 25	692	1,58	1,37 - 1,90	
	≥ 25	980	1,16	1,04 - 1,30	< 0,001
RD	< 25	692	1,93	1,64 - 2,47	
	≥ 25	980	1,39	1,24 - 1,65	< 0,001

Tabelle 12: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS, RFS und der RD für die Normal- und Übergewichtigen des vollständigen Patientenkollektivs aufgelistet. KI = Konfidenzintervall.

	Alter	BMI	Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	< 60	< 25	614	2,91	2,19 - 4,73	
		≥ 25	703	1,80	1,43 - 2,18	0,001
	≥ 60	< 25	535	0,78	0,66 - 0,94	
		≥ 25	1013	0,90	0,81 - 1,00	-
RFS	< 60	< 25	419	2,44	1,80 - 4,51	
		≥ 25	441	1,69	1,34 - 2,41	0,036
	≥ 60	< 25	273	1,00	0,75 - 1,26	
		≥ 25	539	0,96	0,85 - 1,09	-
RD	< 60	< 25	419	4,50	2,30 - NA	
		≥ 25	441	2,62	1,90 - 4,18	-
	≥ 60	< 25	273	1,22	1,02 - 1,58	
		≥ 25	539	1,08	0,97 - 1,24	-

Tabelle 13: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS, RFS und der RD innerhalb der BMI-Kategorien für die < 60-Jährigen sowie die ≥ 60-Jährigen aufgelistet. KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*

< 60 Jahre		Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	CR+, NW	419	9,12	6,12 - NA	
	CR+, OW	441	4,60	3,35 - 7,66	0,011
	CR-, NW	195	0,55	0,41 - 0,72	
	CR-, OW	262	0,30	0,23 - 0,46	-

Tabelle 14: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS für die Normal- und Übergewichtigen der Patienten in kompletter und nicht kompletter Remission aufgelistet. CR = komplette Remission, NW = *normal weight*, OW = *overweight*, KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*.

		In CR		Nicht in CR	
		NW (419)	OW (441)	NW (195)	OW (262)
Zytogenetik	Günstig	10,9 %	15,7 %	6,9 %	8,3 %
	Intermediär	72,4 %	68,5 %	57,4%	61,3 %
	Ungünstig	16,7 %	15,7 %	35,6 %	30,4 %
Signifikanz		p = n.s.		p = n.s.	

Tabelle 15: Verteilung der genetischen Risikogruppen innerhalb der BMI-Kategorien bei Patienten, welche eine komplette Remission (CR) erreicht haben und denen, die eine komplette Remission nicht erreicht haben. NW = *normal weight*, OW = *overweight*.

< 60 Jahre		Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	<i>NPM1</i> -WT., NW	81	2,38	1,70 - 9,12	
	<i>NPM1</i> -WT., OW	103	1,80	1,23 - 2,59	-
	<i>NPM1</i> -MT., NW	134	NA	8,81 - NA	
	<i>NPM1</i> -MT., OW	137	7,21	3,86 - NA	-
RFS	<i>NPM1</i> -WT., NW	59	1,45	0,98 - 2,38	
	<i>NPM1</i> -WT., OW	68	1,01	0,73 - 1,34	-
	<i>NPM1</i> -MT., NW	108	NA	2,82 - NA	
	<i>NPM1</i> -MT., OW	104	7,15	3,47 - NA	-
RD	<i>NPM1</i> -WT., NW	59	1,68	1,00 - 4,66	
	<i>NPM1</i> -WT., OW	68	1,09	0,83 - 1,59	-

<i>NPM1</i> -MT., NW	108	NA	NA	
<i>NPM1</i> -MT., NW	104	NA	6,56 - NA	-

Tabelle 16: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS, RFS und der RD für die jeweils normal- und übergewichtigen Patienten mit und ohne *NPM1*-Mutation. NW = *normal weight*, OW = *overweight*, KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*.

< 60 Jahre		Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	d. n. AML, NW	516	3,18	2,51 - 5,83	
	d. n. AML, OW	584	1,97	1,47 - 2,74	0,003
	sAML, NW	67	1,52	0,94 - 5,02	
	sAML, OW	80	1,43	0,86 - 2,50	-
	tAML NW	31	1,75	0,74 - NA	
	tAML OW	39	1,28	0,61 - 2,19	
RFS	d. n. AML, NW	369	2,68	1,80 - 4,66	
	d. n. AML, OW	384	1,95	1,45 - 2,90	-
	sAML, NW	30	3,61	1,09 - NA	
	sAML, OW	37	1,10	0,73 - 4,13	-
	tAML NW	20	1,43	0,84 - NA	
	tAML OW	20	1,22	0,77 - NA	
RD	d. n. AML, NW	369	4,50	2,16 - NA	
	d. n. AML, OW	384	2,90	2,07 - 5,39	-
	sAML, NW	30	5,38	2,38 - NA	
	sAML, OW	37	1,21	0,85 - NA	-
	tAML NW	20	1,62	1,02 - NA	
	tAML OW	20	3,26	1,04 - NA	

Tabelle 17: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS, RFS und der RD für die jeweils normal- und übergewichtigen Patienten mit den verschiedenen Diagnosen aufgelistet. d.n. AML = *de novo* AML, sAML = sekundäre AML, tAML = therapieassoziierte AML, NW = *normal weight*, OW = *overweight*, KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*.

< 60 Jahre		Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	KOF ≤ 2, Int.	548	3,32	2,56 - 5,47	
	KOF > 2, Int.	310	1,93	1,34 - 2,74	0,002
	KOF ≤ 2, Ung.	195	0,82	0,65 - 1,01	
	KOF > 2, Ung.	86	1,74	0,89 - 2,51	0,006
RFS	KOF ≤ 2, Int.	395	2,30	1,69 - 3,11	
	KOF > 2, Int.	200	1,76	1,21 - 3,61	-
	KOF ≤ 2, Ung.	89	0,75	0,53 - 1,36	
	KOF > 2, Ung.	48	0,80	0,51 - 2,24	-
RD	KOF ≤ 2, Int.	395	2,82	2,06 - 9,24	
	KOF > 2, Int.	200	3,18	1,68 - 6,95	-
	KOF ≤ 2, Ung.	89	0,88	0,67 - 1,74	
	KOF > 2, Ung.	48	1,04	0,54 - NA	-

Tabelle 18: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS, RFS und der RD für die beiden KOF-Kategorien in den intermediären und ungünstigen Risikogruppen aufgelistet. KOF = Körperoberfläche, Int. = intermediär, Ung. = ungünstig. NW = *normal weight*, OW = *overweight*, KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*.

< 60 Jahre		Anzahl	Median (Jahre)	95 % KI (Jahre)	Signifikanz
OS	KOF ≤ 2, Int., NW	360	3,98	2,62 - 9,12	
	KOF ≤ 2, Int., OW	188	3,13	1,86 - 5,10	-
	KOF > 2, Int., NW	47	1,85	1,29 - NA	
	KOF > 2, Int., OW	263	1,93	1,31 - 3,24	-
	KOF ≤ 2, Ung., NW	119	1,13	0,84 - 1,77	
	KOF ≤ 2, Ung., OW	76	0,46	0,31 - 0,76	< 0,001
	KOF > 2, Ung., NW	17	2,99	1,82 - NA	
	KOF > 2, Ung., OW	69	1,28	0,83 - 2,00	0,027

Tabelle 19: Zusammenfassend sind die statistischen Kennzahlen des OS für die Normalgewichtigen und Übergewichtigen in den beiden KOF-Kategorien bezüglich des int. und ung. Risikoprofils aufgelistet. KOF = Körperoberfläche, Int. = intermediär, Ung. = ungünstig, NW = *normal weight*, OW = *overweight*, KI = Konfidenzintervall, NA = *not available*.

7 Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Professor Michael Fiegl danken, für all die Unterstützung über die ganze Zeit und die vielen Kilometer hinweg.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und meinen Tanten ohne deren Liebe ich nicht heute der wäre, der ich bin und da wäre, wo ich bin.

Besonderer Dank gilt Benjamin Yavuzsoy, ohne dessen Unterstützung und Liebe die vielen Stunden an der Doktorarbeit und vertieft in die Statistik nicht machbar gewesen wären.

Ein ganz großer Dank geht an Professor Dino Capovilla, der in all den Jahren der Freundschaft und Liebe einen nicht unerheblichen Teil zu der Arbeit beigetragen hat.

8 Eidesstattliche Versicherung

Capovilla (geb. Geimer), Simon Johannes

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Übergewicht ist ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor in der akuten myeloischen Leukämie

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.

Ort, Datum

Berlin, 13.05.2021

Unterschrift

Simon, Johannes Capovilla

9 Literaturverzeichnis

- Alcalay, M., et al., 2003. *Acute myeloid leukemia fusion proteins deregulate genes involved in stem cell maintenance and DNA repair*. *J. Clin. Invest.* **112**, 1751–1761.
- Ando, T., et al., 2017. *Body mass index is a prognostic factor in adult patients with acute myeloid leukemia*. *Int. J. Hematol.* **105**, 623–630.
- Appelbaum, F.R., et al., 1984. *Bone marrow transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphoblastic leukemia. A prospective comparison*. *Ann. Intern. Med.* **101**, 581–588.
- Arber, D.A., et al., 2016. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. *Blood* **127**, 2391–2405.
- Avvisati, G., et al., 1996. *AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study*. *Blood* **88**, 1390–1398.
- Bennett, J.M., et al., 1985. *Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group*. *Ann. Intern. Med.* **103**, 620–625.
- Bennett, J.M., et al., 1976. *Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group*. *Br J Haematol* **33**, 451–458.
- Bhaskaran, K., et al., 2014. *Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults*. *Lancet* **384**, 755–765.
- Bloomfield, C.D., et al., 1984. *Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia 1982: Clinical significance of chromosomal abnormalities in acute nonlymphoblastic leukemia*. *Cancer Genet. Cytogenet.* **11**, 332–350.
- Brunner, A.M., et al., 2013. *Association between baseline body mass index and overall survival among patients over age 60 with acute myeloid leukemia*. *Am. J. Hematol.* **88**, 642–646.
- Büchner, T., et al., 2006. *Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia*. *J. Clin. Oncol.* **24**, 2480–2489.
- Büchner, T., et al., 1999. *Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group*. *Blood* **93**, 4116–4124.
- Büchner, T., et al., 1985. *Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German*

- AML Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* **3**, 1583–1589.
- Burnett, A.K., et al., 2002. *The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial.* *Br. J. Haematol.* **118**, 385–400.
- Byrd, J.C., et al., 1995. *Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review.* *J. Clin. Oncol.* **13**, 1800–1816.
- Byrd, J.C., et al., 2002. *Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461).* *Blood* **100**, 4325–4336.
- Calle, E.E. und Kaaks, R., 2004. *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms.* *Nat. Rev. Cancer* **4**, 579–591.
- Cancer Genome Atlas Research Network, 2013. *Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia.* *N. Engl. J. Med.* **368**, 2059–2074.
- Castillo, J.J., et al., 2016. *Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials.* *Am. J. Hematol.* **91**, 199–204.
- Castillo, J.J., et al., 2012. *Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies.* *Leuk. Res.* **36**, 868–875.
- Cox, D.R., 1972. *Regression models and life-tables.* *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* **34**, 187–202.
- Crysanadt, M., et al., 2016. *A high BMI is a risk factor in younger patients with de novo acute myelogenous leukemia.* *Eur. J. Haematol.* **97**, 17–24.
- Dhakal, P., et al., 2020. *Effects of Obesity on Overall Survival of Adults With Acute Myeloid Leukemia.* *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **20**, e131–e136.
- Döhner, H., et al., 2017. *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel.* *Blood* **129**, 424–447.
- Döhner, H., et al., 2015. *Acute Myeloid Leukemia.* *N. Engl. J. Med.* **373**, 1136–1152.
- Döhner, H., et al., 2010. *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net.* *Blood* **115**, 453–474.
- Döhner, K., et al., 2005. *Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations.* *Blood* **106**, 3740–3746.
- Donohoe, C.L., et al., 2011. *Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk.* *Diabetol. Metab. Syndr.* **3**, 12.

- Du Bois, D. und Du Bois, E.F., 1916. *Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. Archives of internal medicine **17**, 863–871.
- Edgar, R., et al., 2002. *Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository*. Nucleic Acids Res. **30**, 207–210.
- Falini, B., et al., 2005. *Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype*. N. Engl. J. Med. **352**, 254–266.
- Fernandez, H.F., et al., 2009. *Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia*. N. Engl. J. Med. **361**, 1249–1259.
- Fialkow, P.J., et al., 1991. *Clonal remissions in acute nonlymphocytic leukemia: evidence for a multistep pathogenesis of the malignancy*. Blood **77**, 1415–1417.
- Fisher, R.A. und andere, 1924. 036: On a Distribution Yielding the Error Functions of Several Well Known Statistics.
- Freireich, E.J., et al., 2014. *The leukemias: a half-century of discovery*. J. Clin. Oncol. **32**, 3463–3469.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017. *Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years*. N. Engl. J. Med. **377**, 13–27.
- German-Austrian AML Study Group (AMLSG), 2017. *Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO)*. Ann. Hematol. **96**, 1993–2003.
- Giles, F.J., et al., 2007. *The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia*. Br. J. Haematol. **136**, 624–627.
- Global BMI Mortality Collaboration, 2016. *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. Lancet **388**, 776–786.
- Green, B. und Duffull, S.B., 2004. *What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?* British journal of clinical pharmacology **58**, 119–133.
- Grimwade, D., et al., 2016. *Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance*. Blood **127**, 29–41.
- Hansen, B.B., 2004. *Full matching in an observational study of coaching for the SAT*. Journal of the American Statistical Association **99**, 609–618.
- Harvey, A.E., et al., 2011. *The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue*. Annals of the New York Academy of Sciences **1229**, 45–52.
- Heath, E.M., et al., 2017. *Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML*. Leukemia **31**, 798–807.

- Hills, R.K., et al., 2014. *Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials*. *Lancet Oncol.* **15**, 986–996.
- Hommel, G., 1988. *A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test*. *Biometrika* **75**, 383–386.
- Jackson, S.E., et al., 2017. *Weight loss and mortality in overweight and obese cancer survivors: a systematic review*. *PLoS ONE* **12**.
- Jain, R., et al., 2011. *Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **90**, 77–89.
- Juliusson, G., et al., 2009. *Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry*. *Blood* **113**, 4179–87.
- Kantarjian, H., et al., 2010. *Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia*. *Blood* **116**, 4422–4429.
- Kaplan, E.L. und Meier, P., 1958. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. *Journal of the American statistical association* **53**, 457–481.
- Kempf, E., et al., 2014. *Prognosis of body mass index and chemotherapy dose capping in acute myeloid leukaemia*. *Leuk. Res.* **38**, 1425–1429.
- Kreuzer, K.-A., 2016. *Hämatologie und Onkologie: fallorientierte Darstellung - rationale Diagnostik und Therapie: 205 Abbildungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
- Krug, U., et al., 2010. *Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes*. *Lancet* **376**, 2000–2008.
- Lancet, J.E., et al., 2018. *CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia*. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2684–2692.
- Larsson, S.C. und Wolk, A., 2008. *Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies*. *Int. J. Cancer* **122**, 1418–1421.
- Lauby-Secretan, B., et al., 2016. *Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group*. *N. Engl. J. Med.* **375**, 794–798.
- Lee, H.J., et al., 2012. *Is obesity a prognostic factor for acute myeloid leukemia outcome?* *Ann. Hematol.* **91**, 359–365.
- Lengfelder, E., et al., 2012. *Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia*. *Leukemia* **26**, 433–442.
- Li, S., et al., 2017. *Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis*. *Sci. Rep.* **7**, 17998.
- Li, Z., et al., 2013. *Identification of a 24-gene prognostic signature that improves the European Leukemia Net risk classification of acute myeloid leukemia: an international*

- collaborative study*. J. Clin. Oncol. **31**, 1172–1181.
- Li, Z., et al., 2017. *FTO Plays an Oncogenic Role in Acute Myeloid Leukemia as a N⁶-Methyladenosine RNA Demethylase*. Cancer Cell **31**, 127–141.
- Lichtman, M.A., 2010. *Obesity and the Risk for a Hematological Malignancy: Leukemia, Lymphoma, or Myeloma*. The Oncologist **15**, 1083–1101.
- Liersch, R., et al., 2014. *Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults—biological significance and clinical use*. Br. J. Haematol. **165**, 17–38
- Lin, A., et al., 2013. *Influence of obesity on efficacy and toxicity of induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*. Leuk. Lymphoma **54**, 541–546.
- Lopes-Serrao, M.D., et al., 2011. *Evaluation of chemotherapy-induced severe myelosuppression incidence in obese patients with capped dosing*. J. Oncol. Pract. **7**, 13–7
- Löwenberg, B., et al., 2009. *High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia*. N. Engl. J. Med. **361**, 1235–1248.
- Ma, C., et al., 2017. *Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis*. bmj **359**, j4849.
- Ma, X., et al., 2010. *Diet, lifestyle, and acute myeloid leukemia in the NIH–AARP cohort*. American journal of epidemiology **171**, 312–322.
- Madanat, Y.F., et al., 2019. *Advances in Acute Myeloid Leukemia Genomics, Where Do We Stand in 2018?* Acta Med. Acad. **48**, 35–44.
- Mantel, N., 1966. *Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration*. Cancer Chemother Rep **50**, 163–170.
- Mazzarella, L., 2015. *Why does obesity promote cancer? Epidemiology, biology, and open questions*. Ecancermedalscience **9**, 554.
- Medeiros, B.C., et al., 2012. *Impact of body-mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia*. Haematologica **97**, 1401–1404.
- Metzeler, K.H., et al., 2016. *Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia*. Blood **128**, 686–698.
- Meyerhardt, J.A., et al., 2004. *Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114*. J. Clin. Oncol. **22**, 648–57
- Moarii, M. und Papaemmanuil, E., 2017. *Classification and risk assessment in AML: integrating cytogenetics and molecular profiling*. Hematology **2017**, 37–44.
- Mrozek, K. und Bloomfield, C.D., 2008. *Clinical Significance of the Most Common Chromosome Translocations in Adult Acute Myeloid Leukemia*. JNCI Monographs **2008**, 52–57.

- Navarro, W.H., 2003. *Impact of obesity in the setting of high-dose chemotherapy*. Bone Marrow Transplant **31**, 961–6.
- Oken, M.M., et al., 1982. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am. J. Clin. Oncol. **5**, 649–655.
- Papaemmanuil, E., et al., 2016. *Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia*. N. Engl. J. Med. **374**, 2209–2221.
- Pearson, K., 1900. X. *On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling*. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science **50**, 157–175.
- Perea, G., et al., 2005. *Adverse prognostic impact of CD36 and CD2 expression in adult de novo acute myeloid leukemia patients*. Leuk. Res. **29**, 1109–1116.
- Poikonen, P., et al., 2001. *Effect of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area*. Acta Oncol. **40**, 67–71.
- Reilly, J.T., 2005. *Pathogenesis of acute myeloid leukaemia and inv(16)(p13;q22): a paradigm for understanding leukaemogenesis?* Br. J. Haematol. **128**, 18–34.
- Renahan, A.G., et al., 2008. *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet **371**, 569–578.
- Rodeghiero, F., et al., 1990. *Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients*. Blood **75**, 2112–2117.
- Röllig, C., et al., 2011. *Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system*. J. Clin. Oncol. **29**, 2758–2765.
- Rosenbaum, P.R., 2002. *Observational Studies, Springer Series in Statistics*. Springer New York, New York, NY.
- Rowe, J.M. und Tallman, M.S., 1997. *Intensifying induction therapy in acute myeloid leukemia: has a new standard of care emerged?* Blood **90**, 2121–6.
- Sauerland, C.M., 2013. *Biometrische Aspekte der Studien zur akuten myeloischen Leukämie: Sequentielle Verfahren und Evaluation prognostischer Faktoren*, (Vortrag: 03.07.2013) Münster: 40 Jahre Biometrie.
- Schnittger, S., et al., 2002. *Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease*. Blood **100**, 59–66.
- Schnittger, S., et al., 2005. *Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype*. Blood **106**, 3733–3739.

- Schoch, C., et al., 2001. *Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients.* Br. J. Haematol. **112**, 118–126.
- Schoch, C., et al., 2005. *Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile.* Genes Chromosomes Cancer **43**, 227–238.
- Shah, A., et al., 2013. *Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study.* Br. J. Haematol. **162**, 509–516.
- Short, N.J. und Ravandi, F., 2019. *How close are we to incorporating measurable residual disease into clinical practice for acute myeloid leukemia?* Haematologica **104**, 1532–1541.
- Singh, G.M., et al., 2013. *The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis.* PLoS ONE **8**, e65174.
- Smith, M.A., et al., 1996. *The secondary leukemias: challenges and research directions.* J. Natl. Cancer Inst. **88**, 407–418.
- Sorrer, M.L., et al., 2005. *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT.* Blood **106**, 2912–2919.
- Sparreboom, A., et al., 2007. *Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese.* J. Clin. Oncol. **25**, 4707–13.
- Speer, S.A., et al., 2002. *Risk factors for acute myeloid leukemia and multiple myeloma: a combination of GIS and case-control studies.* J. Environ. Health **64**, 9–16; quiz 35–36.
- Spiekermann, K., et al., Tumorzentrum München, 2015. *Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien.* Zuckschwerdt, München [i.e.] Germering.
- Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017. *Mikrozensus 2003 bis 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, Tabelle 1 - Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index 2003-2017 nach Geschlecht und Altersgruppen.*
- Steiger, J.H., 1980. *Tests for comparing elements of a correlation matrix.* Psychological bulletin **87**, 245.
- Stelljes, M., et al., 2011. *Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial.* Haematologica **96**, 972–979.
- Stone, R.M., et al., 2017. *Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation.* N. Engl. J. Med. **377**, 454–464.
- Student, 1908. *The probable error of a mean.* Biometrika **1**–25.
- Wahl, S., et al., 2017. *Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity.* Nature **541**, 81–86.
- Walter, M.J., et al., 2012. *Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia.* N. Engl. J. Med. **366**, 1090–1098.

- Wenzell, C.M., et al., 2013. *Outcomes in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight*. *Am. J. Hematol.* **88**, 906–909.
- Winters, A.C. und Bernt, K.M., 2017. *MLL-Rearranged Leukemias—An Update on Science and Clinical Approaches*. *Front. Pediatr.* **5**, 4.
- World Health Organization (Ed.), 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation, WHO technical report series*. World Health Organization, Geneva.
- Yan, F., et al., 2017. *Fatty acid-binding protein FABP4 mechanistically links obesity with aggressive AML by enhancing aberrant DNA methylation in AML cells*. *Leukemia* **31**, 1434–1442.
- Yan, F., et al., 2018. *A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target*. *Leukemia* **32**, 865–873.
- Yates, J.W., et al., 1973. *Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia*. *Cancer Chemother. Rep.* **57**, 485–488.
- Ye, H., et al., 2016. *Leukemic Stem Cells Evade Chemotherapy by Metabolic Adaptation to an Adipose Tissue Niche*. *Cell Stem Cell* **19**, 23–37.