

Aus dem
Institut für Humangenetik und Anthropologie
der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Brigitte Royer-Pokora

Die Verwendung des CyDAS-Systems zur Analyse und
Klassifikation zytogenetischer Daten –
Testung an Datenbeständen von Patienten mit ALL

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Jens Melcher

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan
Referent: Univ.-Prof. Dr. Rieder
Korreferent: Prof. Dr. Germing

Meiner Großmutter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Historie	10
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Definition und Klinik	10
1.4 Therapie	11
1.5 Die Rolle der Zytogenetik	12
1.6 Datenanalyse in der Zytogenetik	14
1.7 Fragestellung	16
2. Material und Methoden	17
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2 Diagnostik und Stratifikation	17
2.3 Therapieprotokoll	19
2.4 Zytogenetische und immunologische Daten	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Entwicklung eines Schemas für unterschiedliche Klassifikationsalgorithmen	23
3.2 Anwendung unterschiedlicher Klassifikationsalgorithmen	42
3.2.1 GMALL-Klassifikationsalgorithmen	42
3.2.1.1 GMALL-Klassifikationsalgorithmus A	44
3.2.1.2 GMALL-Klassifikationsalgorithmus B	47
3.2.1.3 GMALL-Klassifikationsalgorithmus C	53
3.2.2 GIMEMA-Klassifikationsalgorithmus	58
3.2.3 MRC UKALL XA-Klassifikationsalgorithmus	61
3.2.4 MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationsalgorithmus	63
3.2.5 GFCH-Klassifikationsalgorithmen	64
3.2.6 CALGB-Klassifikationsalgorithmus	69
3.3 Immunphänotypisierung	72

4. Diskussion	74
4.1 Methodenkritik	74
4.1.1 Datenimport	74
4.1.2 SQL-Abfragen	74
4.1.3 Datenexport	75
4.1.4 Sortierung der GMALL-Aberrationsgruppen	75
4.1.5 Integration der Vergleichsstudien	79
4.2 Interpretation der Ergebnisse	79
4.2.1 Vergleich des GMALL-Patientenkollektivs mit anderen Studien	79
4.2.2 Vergleich der GMALL-Aberrationsgruppen mit anderen Studien	80
5. Zusammenfassung	93
6. Literaturverzeichnis	95
7. Anhang	105
7.1 Aberrationscodes aller Klassifikationssysteme	105
7.2 R-Skript	107
7.3 SQL-Abfragen	108
7.3.1 Aberrationsgruppen	108
7.3.2 Ausgabereihenfolge der Aberrationsgruppen	137
8. Lebenslauf	140

Abkürzungsverzeichnis

ABL1	v-abl Abelson murine Leukemia viral oncogene homolog 1
ALL	akute lymphatische Leukämie
BCR	Breakpoint Cluster Region
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CDB3	Custom Database #3
CKAS	Complex Karyotype Aberration Score
CR	complete remission
CyDAS	Cytogenetic Data Analysis System
GFCH	Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto
GMALL	German Multicenter ALL
HLA	humane Leukozytenantigene
HR	high risk
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
KM	Knochenmark
MLL	Myeloid/Lymphoid, or Mixed-Lineage Leukemia
MRC UKALLXII/ECOG	Medical Research Council United Kingdom ALL XII/ Eastern Cooperative Oncology Group
MRD	minimal residual disease
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
SAE	severe adverse event
SCCN	Simplified Computer readable Cytogenetic Notation
SR	standard risk
SQL	Structured Query Language
SWOG	Southwest Oncology Group
T-LBL	T-lymphoblastische Lymphome
VHR	very high risk
WBC	white blood count
XAMPP	X Apache MySQL PHP Perl
SZT	Stammzelltherapie

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellen

Tabelle 3-1:	Zusammenführung der Datenbanken	25
Tabelle 3-2:	GMALL-Klassifikationsalgorithmus A	31
Tabelle 3-3:	GMALL-Klassifikationsalgorithmus B	32
Tabelle 3-4:	GMALL-Klassifikationsalgorithmus C	33
Tabelle 3-5:	GIMEMA-Klassifikationsalgorithmus	35
Tabelle 3-6:	MRC UKALL XA-Klassifikationsalgorithmus	36
Tabelle 3-7:	MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationsalgorithmus	37
Tabelle 3-8:	GFCH-Klassifikationsalgorithmus (numerisch)	38
Tabelle 3-9:	GFCH-Klassifikationsalgorithmus (strukturell)	39
Tabelle 3-10:	CALGB-Klassifikationsalgorithmus	40
Tabelle 3-11:	Immunphänotypisierung der Aberrationsgruppen nach den GMALL-Klassifikationsalgorithmen	53
Tabelle 7.1:	Aberrationscodes aller Klassifikationssysteme	105

Abbildungen

Abbildung 2-1:	Entscheidungsbaum für die Risikostratifikation I	18
Abbildung 2-2:	Übersichtsplan des GMALL-Chemotherapieprotokolls für das erste Therapiejahr	20
Abbildung 3-1:	CyDAS-Tabellenstruktur	28
Abbildung 3-2:	Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus A	45
Abbildung 3-3:	Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus A	46
Abbildung 3-4:	Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus A	47
Abbildung 3-5:	Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B	48

Abbildung 3-6:	Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B	49
Abbildung 3-7:	Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B	50
Abbildung 3-8:	Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp und 9p-Aberrationen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B	51
Abbildung 3-9:	Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp und 9p-Aberrationen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B	52
Abbildung 3-10:	Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C	54
Abbildung 3-11:	Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C	55
Abbildung 3-12:	Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C	56
Abbildung 3-13:	Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten der 9p-Aberrationsgruppe nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C	57
Abbildung 3-14:	Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten der 9p-Aberrationsgruppe nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C	58
Abbildung 3-15:	Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GIMEMA-Klassifikationssystem	59
Abbildung 3-16:	Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. GIMEMA-Studie auf die Aberrationsgruppen	60
Abbildung 3-17:	Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach MRC UKALL XA-Klassifikationssystem	61
Abbildung 3-18:	Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. MRC UKALL XA-Studie auf die Aberrationsgruppen	62
Abbildung 3-19:	Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationssystem	63
Abbildung 3-20:	Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GFCH-Klassifikationssystem (numerisch)	65
Abbildung 3-21:	Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. GFCH-Studie auf die Aberrationsgruppen (numerisch)	66

Abbildung 3-22: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GFCH-Klassifikationssystem (strukturell)	67
Abbildung 3-23: Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. GFCH-Studie auf die Aberrationsgruppen (strukturell)	68
Abbildung 3-24: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach CALGB-Klassifikationssystem	70
Abbildung 3-25: Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. CALGB-Studie auf die Aberrationsgruppen	71

1. Einleitung

1.1 Historie

Obwohl Rudolf Virchow im November 1845 (1) seinen ersten Leukämiefall mit dem Begriff „Weisses Blut“ (2) publizierte, so wurde dieses Krankheitsbild jedoch schon 1827 von Velpeau beschrieben (3). Virchow erkannte allerdings als Erster, dass es sich hierbei um eine eigenständige Entität handelt (1), und nicht, wie zuvor diagnostiziert, um einen Infekt, Aszites oder eine Form der Anämie. Im Jahre 1847 benutzte Virchow den Begriff „Leukämie“ zum ersten Mal (4). Seit dieser Zeit sind sowohl in der Diagnostik, als auch in der Therapie der Leukämien große Fortschritte gemacht worden.

So werden die verschiedenen Leukämieformen, um eine Erfassung prognostisch relevanter Risikofaktoren zu gewährleisten, nicht nur morphologisch, histochemisch und immunologisch klassifiziert, sondern auch in ihren genetischen Eigenschaften erfasst (5-8).

1.2 Epidemiologie

Akute Leukämien treten in allen Altersgruppen auf. Während sie im Kindesalter über 30 % aller malignen Erkrankungen darstellen (9,10), so betreffen die akuten Leukämien weniger als 1 % der malignen Erkrankungen im Erwachsenenalter (11). Unter den verschiedenen Leukämieformen überwiegt die akute lymphatische Leukämie (ALL) mit ca. 80 % gegenüber anderen Leukämieformen im Kindesalter, wohingegen ihr Auftreten im Erwachsenenalter mit 15-20 % deutlich geringer ist (12,13). Die Inzidenz der ALL hat einen zweigipfligen Verlauf mit einem absoluten Häufigkeitsgipfel im Kindesalter unter fünf Jahren; hier beträgt sie etwa 4-5/100 000 (10,14). Danach fällt die Inzidenz mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab. Im Alter von 35 Jahren steigt sie erneut langsam an, um dann im Alter über 80 Jahren mit 2,3/100 000 das zweite Maximum zu erreichen (14).

1.3 Definition und Klinik

Die akute lymphatische Leukämie ist eine maligne Erkrankung des hämatopoetischen Systems, die durch die Proliferation und Akkumulation unreifer, lymphatisch differenzierter Zellen charakterisiert ist (15,16). Die normale Hämatopoese wird verdrängt, ein Zustand,

durch den es typischerweise zu Anämie, Thrombo- und Granulozytopenie mit entsprechenden klinischen Erscheinungen kommt (15,17). So weist etwa ein Drittel der Patienten bei Diagnosestellung manifeste Blutungen oder Infektionen auf (15).

Der Großteil der erwachsenen Patienten hat messbare extramedulläre Erscheinungen bei Diagnosestellung. So sind Lymphadenopathie, Hepatho- und Splenomegalie häufige Befunde. Patienten mit T-ALL weisen häufig einen Mediastinaltumor auf, während für die reife B-ALL größere extramedulläre Lymphome charakteristisch sind. Prinzipiell können aber nahezu alle Organe befallen sein und zu spezifischen Symptomen und klinischen Zeichen führen. Eine Beteiligung des ZNS jedoch wird zur Zeit der Diagnose eher selten beobachtet, und auch Knochenschmerzen treten bei der ALL des Erwachsenen nicht so häufig auf wie bei der kindlichen Form (15,17-19).

1.4 Therapie

Durch den Einsatz moderner Behandlungskonzepte und den kombinierten Einsatz von Chemotherapeutika können heute bei der ALL des Erwachsenen zwar Remissionsraten von über 90 % erreicht werden, jedoch befinden sich die Langzeitüberlebensraten mittlerweile auf einem Plateau von ca. 40 %. Ein Weg, die Überlebenschance zu verbessern, besteht darin, Patienten anhand klinischer und labordiagnostischer Parameter zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung haben und daher von neuen, experimentellen und auch risikoreicheren Behandlungen profitieren können.

Aus diesem Grund wird die Therapie der ALL immer komplexer durch den Einsatz von verschiedenen Therapieprotokollen, die in ihrem Gefährdungspotential für den Patienten an das Risiko der Erkrankung angepasst sind (20,21).

In Deutschland werden die akuten lymphatischen Leukämien nach den German Multicenter ALL (GMALL)-Protokollen behandelt. Hierbei erfolgt eine Stratifizierung der Patienten zu bestimmten Hauptgruppen mit teilweise mehreren Untergruppen, um eine möglichst individuelle und risikoadaptierte Therapie zu ermöglichen. So werden die Patienten, je nach immunologischer bzw. genetischer Konstellation in die Hauptgruppen *Alle Subtypen*, *B-Vorläufer ALL*, *PH+ALL/BCR-ABL*, *T-ALL/T-LBL* oder *Reife B-ALL/NHL* eingeteilt. Diese Hauptgruppen können jeweils aus bis zu fünf Untergruppen bestehen, nämlich *de novo/non-treated*, *rezidiert/refraktär*, *ZNS-Rezidiv*, *molekulares Rezidiv*, *Imatinib-Resistenz/-*

intoleranz und *alle Stadien/nicht spezifiziert*. Innerhalb dieser Untergruppen laufen dann die verschiedenen Studienprotokolle ab, nach denen die Patienten behandelt werden.

Als Beispiel sei hier nur das Protokoll *ALL GMALL Imatinib bei PH/BCR-ABL + ALL* erwähnt, bei dem Philadelphia-Chromosom-positive (Ph+) Patienten ab einem Alter von 15 Jahren mit Imatinib behandelt werden, die, nach vorangegangener Induktionstherapie oder Stammzelltransplantation, eine minimale Resterkrankung aufweisen (22).

1.5 Die Rolle der Zytogenetik

Zahlreiche Charakteristika haben sich als Hochrisikofaktoren bei der adulten ALL herausgestellt. Neben initial hohem white blood count (WBC), nicht-T-ALL-Subtyp, höherem Alter und verlängerter Zeit bis zum Erreichen einer vollständigen Remission (complete remission, CR) (23-25), konnte mit zunehmendem Ausmaß genetischer Analysen gezeigt werden, dass die Prognose der adulten ALL ganz entscheidend von den zugrunde liegenden genetischen Defekten bestimmt wird. Daher gelten zytogenetische Anomalien mittlerweile als unabhängiger prognostischer Faktor in der adulten ALL (26,27).

Den Anfang in der Entdeckung von bestimmten Chromosomenaberrationen machten Nowell und Hungerford 1960 bei einem Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie. Sie beschrieben ein verändertes Chromosom und benannten es, nach dem Ort der Erstbeschreibung, Philadelphia-Chromosom (Ph) (28). Nachdem sowohl Sandberg et al 1960 als auch Reisman et al 1964 einen von der normalen Chromosomenzahl abweichenden, aneuploiden Chromosomensatz bei ALL-Patienten entdeckten (29,30), wurde schließlich durch Propp und Lizzi 1970 bei einem Patienten mit ALL ein Ph-Chromosom beschrieben. Dies war der erste Hinweis für das Auftreten typischer Chromosomenaberrationen bei der ALL (31).

Im Jahre 1969 trat mit der Einführung der Chromosomenbanden-Darstellung durch Zech (32) eine Revolutionierung der Chromosomenanalyse ein, da von nun an einzelne Chromosomen und deren Abschnitte anhand charakteristischer Bandenmuster identifiziert, und Veränderungen der Anzahl wie auch der Struktur einzelner Chromosomen erfasst werden konnten. So bewies Rowley 1973 mit Hilfe von Bänderungstechniken, dass das Ph-Chromosom durch eine Verlagerung eines Teils des langen Armes eines Chromosoms 22 an den langen Arm eines Chromosoms 9 zustande kommt (33). 1979 deckten van den Berghe et

al eine ALL-spezifische Translokation auf, nämlich zwischen den langen Armen eines Chromosoms 4 und eines Chromosoms 11, Translokation $t(4;11)(q21;q23)$ (34).

Die beiden genannten Translokationen $t(9;22)(q34;q11)$ und $t(4;11)(q21;q23)$ gehören heutzutage in die Gruppe der strukturellen Aberrationen mit einer schlechten Prognose bei der ALL des Erwachsenen (20,26,35-40).

Die Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ führt dazu, dass Teile des v-abl Abelson murine Leukemia viral oncogene homolog 1 (ABL1)-Gens im Bereich 9q34 in Teile des Breakpoint Cluster Region (BCR)-Gens im Bereich 22q11 transloziert werden und über ein Fusionsgen, BCR-ABL, schließlich ein BCR-ABL-Fusionsprotein entsteht (41,42), das eine leukämische Wirkung entfaltet (43,44). Diese Translokation tritt mit einer Häufigkeit von 11-29 % auf und ist somit die häufigste chromosomale Aberration in der adulten ALL (18,26,35-40,45-48). Die mittlere Überlebensrate beträgt 13-16 Monate (26,49). Bei den Ph+- Patienten, die an der Medical Research Council United Kingdom ALL XII/Eastern Cooperative Oncology Group (MRC UKALLXII/ECOG) 2993-Studie teilgenommen hatten, betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate 20-25 % (20,38). In einer neueren Untersuchung von Moormann und Mitarbeitern wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 9 % beschrieben (39). Dies ähnelt der Rate (8%), die in der Southwest Oncology Group (SWOG) 9400-Studie ermittelt wurde (40).

Die Translokation $t(4;11)(q21;q23)$ gehört in die Gruppe der Translokationen, die das Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia (MLL)-Gen im Bereich 11q23 betreffen (50). Sie tritt mit einer Häufigkeit von 2-10 % auf (26,35-40,47). Die mittlere Überlebensrate liegt bei 7-13 Monaten (26,37,49). Die Patienten der MRC UKALLXII/ECOG-Studie erreichten eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 24 % (38). Für diese Aberration ermittelten Moormann und Mitarbeiter eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 33 % (39).

Die Häufigkeit der anderen 11q23-Aberrationen wird zusammengefasst mit 1-4 % angegeben (27,38,40) und bei der MRC UKALLXII/ECOG-Studie wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 33 % genannt (38).

Die Monosomie 7 und Trisomie 8, als Beispiele für numerische Aberrationen, werden mit Häufigkeiten von 2-6 bzw. 3-10 % angegeben und in einer älteren Studie ebenfalls als prognostisch ungünstig angesehen; hier betrug die mittleren Überlebensraten für beide

Aberrationen 16 Monate. In einer neueren Studie konnte dies allerdings nicht bestätigt werden, da in dieser Fünf-Jahres-Überlebensraten von 36 % für die Monosomie 7 und 22 % für die Trisomie 8 beschrieben wurden und diese Raten nicht signifikant schlechter waren, als die Raten der anderen Aberrationsgruppen (26,37,38).

Ein hypodiploider Karyotyp, also ein Karyotyp mit weniger als 46 Chromosomen, wird ebenfalls als prognostisch ungünstig in der Gruppe der numerischen Aberrationen aufgeführt. Die Hypodiploidie tritt mit einer Häufigkeit von 4-10 % auf (18,27,35,51), und die mittlere Überlebensrate liegt bei 33 Monaten (51).

Ein hoch-hyperdiploider Karyotyp mit einem Chromosomensatz, der mehr als 50 Chromosomen beinhaltet, gilt als ein Beispiel für numerische Aberrationen mit günstiger Prognose. In der Literatur wird die Häufigkeit des Auftretens mit 5-17 % (27,35-39,46,51) und die mittlere Überlebensrate mit 100 Monaten angegeben (51); Fünf-Jahres-Überlebensraten von 53-77 % sind beschrieben (38,39).

Die Deletion del(9)(p) als strukturelle Aberration betrifft ca. 0,7-10 % der adulten ALL-Patienten (35-38,40). In zwei Studien wurde dieser Deletion eine günstige Prognose zugeschrieben. In der MRC UKALLXII/ECOG-Studie gehörte diese Aberration mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 58 % sogar zu der Gruppe mit der günstigsten Prognose (36,38).

Inzwischen sind 134 Aberrationen bekannt, die bei der ALL auftreten. Von diesen Aberrationen treten viele auch bei anderen Leukämien auf, jedoch sind einige auch nur bei der ALL zu beobachten und können daher als spezifisch für diese Erkrankung angesehen werden (37).

1.6 Datenanalyse in der Zytogenetik

Die Beschreibung der menschlichen Chromosomen erfolgt nach der International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) (52). Um zytogenetische Daten computergestützt auswerten zu können, ist eine Schreibweise erforderlich, die chromosomale Verluste und Gewinne darstellen kann, welche nicht direkt aus dem ISCN-Code übertragbar sind. Bradtke et al entwickelten die simplified computer readable cytogenetic nomenclature (SCCN), die es

ermöglicht, diese in den Karyotypen enthaltene Metainformation sichtbar zu machen. Die SCCN stellt qualitative und quantitative Aberrationen getrennt voneinander und detailliert dar und ermöglicht so deren Einspeisung in Programme zur weiteren Auswertung. Ein in diesem Zuge ebenfalls erstelltes Hilfsmittel ist der complex karyotype aberration score (CKAS), ein Maß für die Veränderung, die ein Karyotyp aufweist, da die Anzahl der verschiedenen beschriebenen Aberrationen getrennt aufgezeigt wird (53).

Bisherige Programme zur automatisierten Analyse von ISCN-codierten Karyotypen waren entweder nicht in der Lage Zugewinne oder Verluste chromosomaler Fragmente zu erkennen, oder konnten komplexe chromosomale Aberrationen nicht korrekt verarbeiten. Desktop-Anwendungen waren ebenfalls nicht vorgesehen (54-57).

Auf der Basis der SCCN gelang es die Cytogenetic Data Analysis System (CyDAS)-Software zu entwickeln, die es erlaubt, die nach ISCN (1995)-Standard codierten Karyotypen und deren jeweilige Aberrationen zu lesen, statistisch auszuwerten und auch graphisch darzustellen. CyDAS kann als Desktop-, oder als Online-Anwendung genutzt werden. Durch CyDAS können sowohl einzelne Karyotypen, als auch große Datensätze analysiert werden. Die Analyse erfasst eine Vielzahl an Informationen, die aus der ISCN-Formel direkt oder nach Berechnung erhältlich sind (Metainformationen). Beispielfhaft sei hier eine balancierte Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ vorgestellt. Nach Eingabe des Karyotyps $46,XY,t(9;22)(q34;q11)$ in das Analysefeld stellt das Programm neben der Anzahl der Chromosomen (46), des Ploiditätsgrades (2), der Geschlechtschromosomen (XY) und der Anzahl der Aberrationen (1) zusammengefasst die Informationen Bruchpunkte (9q34,22q11), Strukturelle Aberrationen [$t(9)(q34),t(22)(q11)$], Quantitative Aberrationen (0), Fusionen [$(-)(9)(9q34)::(22)(22q11)(+),(+)(9)(9q34)::(22)(22q11)(-)$] und CKAS [(Ploidie/Numerisch/Balanciert/Unbalanciert/Unklassifiziert/Gesamt):0/0/1/0/0/1] zur Verfügung. In diesem Fall stellt also die balancierte Translokation die einzige Aberration dar. Auch komplexere Karyotypen können auf diese Art analysiert werden.

Bei Einspeisung von größeren Datensätzen ermöglicht CyDAS die Suche von wiederkehrenden chromosomalen Bruchpunkten, Zugewinnen und Verlusten. Eine ebenfalls etablierte Filterfunktion dient der gezielten Suche bestimmter Aberrationen oder Aberrationsgruppen. Nutzt man diese Funktion zum Beispiel für die zuvor genannte Translokation $t(9;22)(q34;q11)$, so werden alle diese Aberration beinhaltenden Karyotypen aus der Gesamtdatenmenge herausgesucht. Durch die zudem in der Software enthaltenen Visualisierungsmöglichkeiten, können die gewonnenen Informationen besser nachvollzogen werden. So zeichnet CyDAS beispielsweise Karyogramme, falls gewünscht auch mit

Darstellung der qualitativen und quantitativen Aberrationen, oder stellt Abhängigkeiten bestimmter Veränderungen zueinander graphisch dar (58).

1.7 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war zu prüfen, inwiefern das CyDAS-System genutzt werden kann, zytogenetische Datenbestände auf unterschiedliche zytogenetische Veränderungen zu analysieren und Patienten aufgrund der zytogenetischen Veränderungen zu klassifizieren. Hierzu sollten anhand von Datenbeständen von Patienten mit ALL folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche chromosomalen Aberrationen kommen vor und mit welcher Häufigkeit treten diese auf?

- Welche neuen, zuvor noch nicht beschriebenen Aberrationen bzw. Aberrationsgruppen können aufgezeigt werden?

- Wie können zytogenetische Klassifikationen generiert werden?

- Können die generierten Klassifikationen ggf. zur Prognoseforschung eingesetzt werden?

- Kann das System genutzt werden, um publizierte zytogenetische Klassifikationssysteme auf die eigenen Daten zu übertragen?

2. Material und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die in dieser Arbeit verwendeten zytogenetischen Daten stammen von Patienten, die an der GMALL 07/2003-Studie teilgenommen hatten. Diese *Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren mit Therapieoptimierung durch Evaluation der minimalen Resterkrankung* begann am 01. April 2003 mit der Patientenrekrutierung. Diese dauerte vier Jahre und endete am 31. März 2007. Die hierauf folgende Nachbeobachtung war auf zwei Jahre festgelegt und markierte mit dem 31. März 2009 das Ende der Studie.

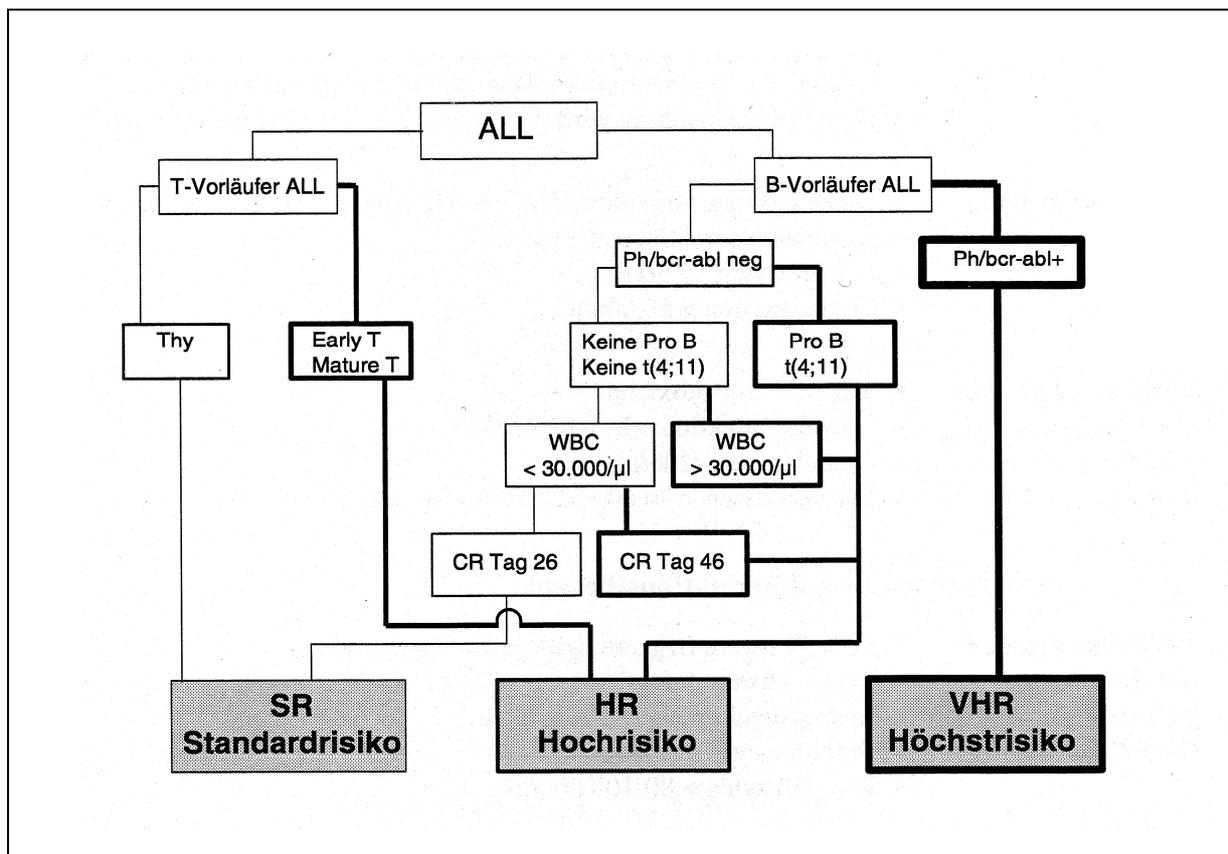
Alle teilnehmenden Patienten waren zwischen 15-65 Jahren alt, wobei die 55-65 Jährigen nur bei biologisch jüngeren Allgemeinzustand in die Studie aufgenommen werden konnten. Alternativ konnten diese in die GMALL-Studie für ältere ALL-Patienten eingebracht werden. Bis auf die reife B-ALL wurden alle Subtypen mit einbezogen.

Die Kriterien *schwerwiegende leukämiebedingte Komplikationen oder Zweiterkrankungen, Spätrezidiv einer kindlichen ALL oder aktives Zweitmalignom, zytostatische Vorbehandlung, Schwangerschaft, schwerwiegende psychiatrische Erkrankung und Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, die mit der Studientherapie interferiert*, führten zum Ausschluss aus der Studie.

2.2 Diagnostik und Stratifikation

Die für diese Studie geeigneten Patienten durchliefen eine zentrale Diagnostik, in der sie durch Bestimmung von Morphologie, Zytochemie, Immunphänotyp, Zytogenetik, Molekularbiologie und minimaler Resterkrankung (minimal residual disease, MRD), also der Nachweis vereinzelter residualer Leukämiezellen nach Erreichen einer kompletten Remission, charakterisiert wurden, um auf der Basis dieser Daten eine erste Risikostratifikation vorzunehmen. So wurden die Teilnehmer in standard risk (SR)-, high risk (HR)-, und very high risk (VHR)-Gruppen aufgeteilt (**Abbildung 2-1**). Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte dann noch eine zweite Risikostratifikation durch Bestimmung der MRD in Niedrig-, Intermediär-, und Hochrisikogruppen.

Außerdem wurde bei den Patienten noch eine klinikinterne Initialdiagnostik, bestehend aus Laboruntersuchung, sowie mikrobieller und physikalischer Untersuchung durchgeführt. Ferner fand eine humane Leukozytenantigene-Typisierung statt, da für Patienten aller Risikoarme eine Stammzelltherapie (SZT) in Frage kommen konnte.



Abkürzungen: Thy= Thymische T-ALL; Early T= Early T-ALL; Mature T= Mature T-ALL; Ph/bcr-abl neg= Philadelphia-Chromosom-negative All; Ph/bcr-abl+= Philadelphia-Chromosom-positive ALL; Pro B= Pro B-ALL; t(4;11)= Translokation t(4;11)(q21;q23); WBC= white blood count; CR= complete remission; SR= standard risk; HR= high risk; VHR= very high risk

Abbildung 2-1: Entscheidungsbaum für die Risikostratifikation I

ALL-Patienten wurden in T- und B-Vorläufer ALL differenziert. Thymische T-ALL charakterisierte SR-Patienten und Early T-ALL bzw. Mature T-ALL HR-Patienten. Bei Patienten mit B-Vorläufer ALL wurde unterteilt in Ph/bcr-abl neg und Ph/bcr-abl+. Bei Ph/bcr-abl neg bedeuteten die Merkmale Keine Pro B-ALL bzw. Keine Translokation t(4;11)(q21;q23), WBC <30.000/µl und CR an Tag 26 Zugehörigkeit zur SR-Gruppe, wogegen Patienten mit Pro B-ALL bzw. Translokation t(4;11)(q21;q23), WBC > 30.000/µl oder CR an Tag 46 der HR-Gruppe zugeteilt wurden. Ph/bcr-abl+ bedeutete VHR. [aus (59)].

2.3 Therapieprotokoll

Alle Studienteilnehmer erhielten bis Woche 13 zunächst sowohl eine einheitliche Induktionstherapie, bestehend aus Vorphase und Induktionsphase I und II, als auch die darauf folgende Konsolidation I mit Stammzellapherese für alle SR-Patienten und HR-, und VHR-Patienten ohne KM-Spender. Bei Erreichen einer CR nach der Induktionstherapie erfolgte die Stratifikation I nach Risikofaktoren. Gelang es nicht, eine CR zu erreichen, so wurde die weitere Therapie freigestellt und war nicht mehr Bestandteil des Therapieprotokolls.

SR-Patienten erhielten bis Woche 49 alternierende Chemotherapiezyklen, begleitet von fortlaufenden MRD-Kontrollen. Am Ende des ersten Jahres fand die Stratifikation II nach MRD statt. Bei Patienten mit MRD-Niedrigrisiko wurde die Therapie unter Fortsetzung der MRD-Kontrollen beendet, bei jenen mit MRD-Hochrisiko intensiviert; dies erfolgte entweder durch SZT, intensivierte Erhaltungstherapie oder subgruppenspezifischer Therapie im Rahmen von Begleitstudien. Patienten mit MRD-Intermediärrisiko erhielten eine intensivierte Erhaltungstherapie.

Die HR-Gruppe erhielt nach Konsolidation I eine allogene SZT durch Familien- oder Fremdspender. Patienten ohne Spender erhielten die nach immunologischen Subtyp unterschiedliche Konsolidation II und im Anschluss eine autologe SZT.

Patienten der VHR-Gruppe wurden prinzipiell wie solche der HR-Gruppe behandelt, jedoch konnte für diese, da bei ihnen ein besonders hohes Rückfallrisiko besteht, auch ein Abweichen vom Therapieprotokoll beschlossen werden, um eine Weiterbehandlung in anderen Therapiekonzepten zu ermöglichen.

HR- und VHR-Patienten, bei denen nach Konsolidation II keine SZT durchgeführt werden konnte, erhielten die weitere Chemotherapie nach dem SR-Arm mit den entsprechenden MRD-Kontrollen. Nach einem Jahr sollte dann erneut über die SZT-Indikation entschieden werden (**Abbildung 2-2**).

Die Dokumentation und Verlaufsbeobachtung der einzelnen Stufen des Therapieprotokolls erfolgte durch zehn standardisierte Dokumentationsbögen. Zusätzlich gab es noch gesonderte Nebenwirkungs- und severe adverse event-Bögen, die bei Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen innerhalb von drei Tagen an die Studienzentrale gesendet werden mussten.

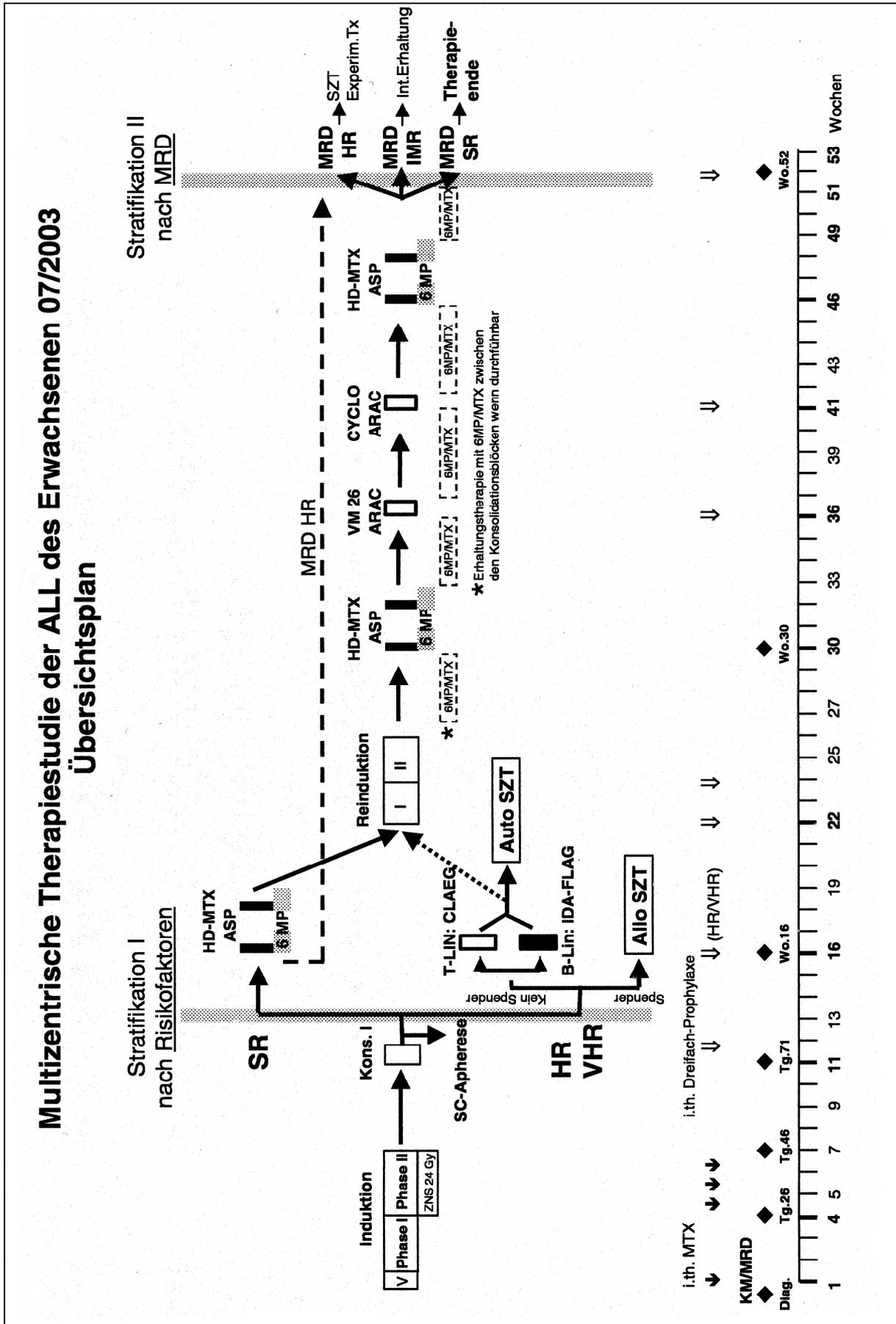


Abbildung 2-2 (Erläuterungen s. folgende Seite)

Abbildung 2-2: Übersichtsplan des GMALL-Chemotherapieprotokolls für das erste Therapiejahr [aus (59)] (s. vorherige Seite)

Abkürzungen: V= Vorphase; KM= Knochenmark; MRD= minimal residual disease; i.th.= intrathekal; MTX= Methotrexat; Kons. I= Konsolidation I; SC-Apherese= Stammzellapherese; SR= standard risk; HR= high risk; VHR= very high risk; HD-MTX= high dose-Methotrexat; ASP= Asparaginase; 6 MP= 6-Mercaptopurin; T-LIN= T-lineage ALL; B-LIN= B-lineage ALL; CLAEG= Cladribine, Etoposide, Cytarabin, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF); IDA-FLAG= Idarubicin, Fludarabin, Cytarabin, G-CSF; Auto SZT= Autologe Stammzelltherapie; Allo SZT= Allogene Stammzelltherapie; VM 26= Teniposid; ARAC= Cytarabin; CYCLO= Cyclophosphamid; Experim. Tx= subgruppenspezifische Therapie im Rahmen von Begleitstudien; Int. Erhaltung= intensivierete Erhaltungstherapie

Das Studienprotokoll wurde der Ethik-Kommission der Universität Frankfurt vorgelegt. Diese stellte weder berufsethische noch berufsrechtliche Bedenken gegen die beschriebene Studie fest.

2.4 Zytogenetische und immunologische Daten

Die zytogenetischen Daten entstammten aus vier unterschiedlichen Datenbanken. Die Auswertung der Chromosomen durch Chromosomenbandenanalyse an den Universitätskliniken Düsseldorf (Datenbank I) und Marburg (Datenbank II) erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Rieder und Mitarbeiter. Zusätzlich flossen die zytogenetischen Daten von Patienten ein, die im Rahmen der GMALL-Studie von Frau PD Dr. med. Haferlach untersucht wurden (Münchener Leukämie-Labor, Datenbank III / Ludwig-Maximilians-Universität München, Datenbank IV). Die Beschreibung der Karyotypen erfolgte nach der ISCN. Die Daten wurden pseudonymisiert bereitgestellt. Eine Reidentifizierung der Patienten anhand der Studiennummer konnte nur durch die Studienzentrale erfolgen (Herr Prof. Dr. med. Hoelzer, Frau Dr. med. Gökbüget, Universitätsklinikum Frankfurt).

Die immunologischen Daten wurden von der Studienzentrale zur Verfügung gestellt.

Für meine Arbeit standen die zytogenetischen und immunologischen Daten von 506 Patienten zur Verfügung.

Rechner

Alle Analysen erfolgten an einem konventionellen Personal Computer mit Microsoft Windows Betriebssystem (Windows XP Professional).

Programme

Die Bearbeitung der vier Datenbanken erfolgte mit Microsoft Access und Excel aus dem Microsoft Office 2003-Paket.

Die in den Datenbanken enthaltenen zytogenetischen Daten wurden mit Hilfe eines Skripts [geschrieben in der Programmiersprache R (www.r-project.org)] (60) in ein Format gebracht, das von CyDAS verarbeitet werden kann.

Für die Datenanalyse verwendete ich das Programm CyDAS in der Desktop-Applikation (www.cydias.org).

Die CyDAS-Software kann sowohl mit ACCESS-, als auch mit SQL-basierten Datenbanken arbeiten. Bei dieser Arbeit wurde die SQL-Version benutzt. Um den Umgang mit der SQL-Datenbank (Version 5.0.41) komfortabler zu gestalten, wurde die graphische Benutzeroberfläche PHPMYAdmin (Version 2.10.1) aus dem XAMPP Paket für Windows (Version 1.6.2) (61) verwendet. Auf diese Weise konnte die Datenbank bequem über einen Web-Browser bedient werden.

Kaplan-Meier-Analysen erfolgten durch die Studienzentrale

3. Ergebnisse

3.1 Entwicklung eines Schemas für unterschiedliche Klassifikationsalgorithmen

Um Patienten anhand ihrer zytogenetischen Veränderungen klassifizieren zu können, müssen deren Karyotypen nach Aberrationen aufgeschlüsselt dargestellt werden. Hierzu sollte das CyDAS-System eingesetzt werden.

Beim Importieren der Daten nach CyDAS kann man zwischen sechs verschiedenen Filtern wählen. Bei dieser Arbeit wurde der custom database #3 (CDB3)-Filter verwendet, der die Angaben Patientenschlüssel, Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnose, Fallnummer, Datum der Untersuchung, Alter, Material, Anzahl der Metaphasen, Anzahl der Modalchromosomen und die ISCN-Formeln aller Klone des Karyotyps bzw. ein leeres Feld erwartet, falls die jeweilige Angabe nicht verfügbar ist. Um den Filter nutzen zu können, musste zunächst allerdings eine Vereinheitlichung der Datenformate erfolgen, da die Daten in den jeweiligen Datenbanken unterschiedlich erfasst waren (**Tabelle 3-1**). Bei dieser Vereinheitlichung wurde sichergestellt, dass jedem für die spätere Auswertung wichtigen Rohwert eines Patienten das korrekte Feld aus jeder Datenbank entnommen und dem entsprechenden Feld des Filters zugeordnet wurde. Die Datenbanken I und II lagen im ACCESS-Format vor und stellten sich in ihrer Struktur als identisch dar. Da die Datenbanken III und IV jedoch aus zwei strukturell unterschiedlichen EXCEL-Formaten aufgebaut waren, wurden diese als ebenfalls im ACCESS-Format angelegte Datenbank V zusammengeführt. Während der Karyotyp in der Datenbank III bereits in seine einzelnen Klone mit der jeweiligen Anzahl ihrer Metaphasen aufgetrennt vorlag, war dieser in der Datenbank IV als ISCN-String codiert und musste daher noch auf die entsprechenden Felder der Datenbank V separiert werden. Die Daten für Geschlecht, Untersuchungsdatum, Alter, Untersuchungsmaterial, Anzahl der ausgewerteten Metaphasen und Anzahl der Modalchromosomen waren für Datenbank V nicht zu ermitteln. Die Untersuchungsnummer in den Datenbanken III und IV war nicht einheitlich definiert, sondern konnte in der zentralen Chromosomendatenbank der GMALL-Studien sowohl dem Feld *FALL_NR* als auch dem Feld *NR* entsprechen. Im Gegensatz zu den Datenbanken I und II wurde für Datenbank V die Anzahl der Metaphasen eines Klons nicht nach Untersuchungsmerkmal Knochenmark bzw. Blut aufgeschlüsselt, sondern nur gesamt dargestellt. Das Feld *Material* des CDB3-Filters war in den Datenbanken jeweils auf zwei Felder aufgeteilt, nämlich *Untersuchungsmaterial Knochenmark* und *Untersuchungsmaterial Blut*. In den Datenbanken wurden die Karyotypen der einzelnen Klone und die Anzahl ihrer

Metaphasen in separate Felder eingetragen und es wurde ebenfalls ein Feld für Patienten mit normalem Karyotyp erstellt. Bei dem CDB3-Filter wird hierfür nur ein Feld gefordert, in dem diese Daten als ISCN-String codiert werden.

Da sich die Struktur der Datenbanken I, II und V in den genannten Punkten von der Struktur des CDB3-Filters unterschied, wurde, zur Vermeidung einer zeitraubenden Umformatierung von Hand, ein Skript in der Programmiersprache R erstellt, das diesen Vorgang automatisierte. Um von dem Skript verarbeitet werden zu können, mussten die zu konvertierenden Datenbanken über eine Tabellenform als TAB-separiertes Textfile (cydas.csv) abgespeichert werden. Nach dem Start des Skripts wurde die komplette Tabelle zunächst in einer passenden Datenstruktur abgelegt (data.frame). Anschließend wurden die existierenden Tabellenspalten Zeile für Zeile in das benötigte Zielformat umgewandelt, wobei die einzelnen Felder bereits in der vom Cydas-Importformat geforderten Reihenfolge abgelegt wurden. Die Spalten *BLUT* und *KNOCHENM*, *KARYOTYPK1-4* und *KLONI-4_GESAMT* wurden, den Anforderungen des Cydas-Importformats entsprechend, zu jeweils einer Spalte zusammengefasst. Nach Durchlauf aller Quellzeilen wurde die so erzeugte Zieldatenstruktur schließlich als Import-Textdatei (Cydas_data.txt) gespeichert (s. Anhang 7.2).

Rohwerte des Patienten	I + II	III	IV	V	CyDAS-CDB3-Filter		
Patientenschlüssel	ID	ID	ID	ID	Patient identifier		
Geburtsdatum	GEBURTSDAT	Exam Pat Birthdate Iso	Geburtstag	GEBURTSDAT	Date of birth		
Geschlecht	GESCHLECHT	leer	leer	leer	Sex (m=male, f=female)		
Erstdiagnose	KLINDIAGN	Exam Diag Text Short	Diagnose	KLINDIAGN	Diagnosis (morphology)		
Untersuchungsnummer	FALL_NR	Exam No	Labnr Lfdnr	FALL_NR bzw. NR	Case number (ID of investigation/ examination)		
Untersuchungsdatum	ABNAHMEDAT	leer	leer	leer	Date of investigation/ examination		
Alter	ALTER	leer	leer	leer	Age		
Untersuchungsmaterial Knochenmark	KNOCHENM	leer	leer	leer	Sample/ topography		
Untersuchungsmaterial Blut	BLUT	leer	leer	leer			
Anzahl der ausgewerteten Metaphasen	AUSGEWMETA	leer	leer	leer	Total number of metaphases examined		
Anzahl der Modalchromosomen	MODALCHROM	leer	leer	leer	Number of modal chromosomes		
Karyotyp des 1.Klons	KARYOTYPK1	Cygh Caryotype1 Name	Karyotyp	KARYOTYPK1	ISCN formula of all clones of the karyotype (if there is more than one clone, the clones are separated by a "/"; clone sizes are optionally given in brackets "[]")		
Anzahl der Metaphasen des 1.Klons aus Knochenmark	KLON1_KM	Cygh Caryotype1 Cells		KLON1_GESAMT			
Anzahl der Metaphasen des 1.Klons aus Blut	KLON1_B			KARYOTYPK2			
Karyotyp des 2.Klons	KARYOTYPK2	Cygh Caryotype2 Name		KLON2_GESAMT			
Anzahl der Metaphasen des 2.Klons aus Knochenmark	KLON2_KM	Cygh Caryotype2 Cells		KARYOTYPK3			
Anzahl der Metaphasen des 2.Klons aus Blut	KLON2_B			KLON3_GESAMT			
Karyotyp des 3.Klons	KARYOTYPK3	Cygh Caryotype3 Name		KARYOTYPK4			
Anzahl der Metaphasen des 3.Klons aus Knochenmark	KLON3_KM	Cygh Caryotype3 Cells		KLON4_GESAMT			
Anzahl der Metaphasen des 3.Klons aus Blut	KLON3_B			KARYOTYPK4			
Karyotyp des 4.Klons	KARYOTYPK4	Cygh Caryotype4 Name		KLON4_GESAMT			
Anzahl der Metaphasen des 4.Klons aus Knochenmark	KLON4_KM	Cygh Caryotype4 Cells		KARYONORM			
Anzahl der Metaphasen des 4.Klons aus Blut	KLON4_B			leer			
Normaler Karyotyp	KARYONORM	leer		leer		leer	

I=Datenbank Düsseldorf; II=Datenbank Marburg; III=Datenbank München (Münchner Leukämie Labor);

IV=Datenbank München (Ludwig-Maximilians-Universität); V=Datenbanken III+IV nach Formatierung

Tabelle 3-1: Zusammenführung der Datenbanken (Erläuterungen s. folgende Seite)

Tabelle 3-1: Zusammenführung der Datenbanken (s. vorherige Seite)

Die Rohwerte der Patienten wurden den Datenbanken I-IV entnommen und den entsprechenden Feldern des CyDAS-CDB3-Filters zugeordnet. Die Datenbanken I und II stellten sich in Format und Struktur identisch dar; die Datenbanken III und IV mussten erst noch angepasst und zur Datenbank V zusammengeführt werden. Für Datenbank V war die Untersuchungsnummer nicht einheitlich definiert, sondern konnte in der zentralen Chromosomendatenbank der GMALL-Studien sowohl dem Feld *FALL_NR* als auch dem Feld *NR* entsprechen. Im Gegensatz zu den Datenbanken I und II wurde für Datenbank V die Anzahl der Metaphasen des jeweiligen Klons nicht nach Untersuchungsmerkmal Knochenmark bzw. Blut aufgeschlüsselt, sondern nur gesamt dargestellt. Die Daten für die Felder *leer* konnten nicht ermittelt werden. Das Feld *Material* des CDB3-Filters war in den Datenbanken jeweils auf zwei Felder aufgeteilt, nämlich *Untersuchungsmaterial Knochenmark* und *Untersuchungsmaterial Blut*. In den Datenbanken wurden die Karyotypen der einzelnen Klone und die Anzahl ihrer Metaphasen in separate Felder eingetragen und es wurde ebenfalls ein Feld für Patienten mit normalem Karyotyp erstellt. Bei dem CDB3-Filter wird hierfür nur ein Feld benötigt, in dem diese Daten als ISCN-String codiert werden.

Nach Analyse der vorkommenden Aberrationen durch CyDAS war ursprünglich geplant, das in der CyDAS-Software enthaltene *Classification*-Tool, das ein gezieltes Herausfiltern von bestimmten Aberrationsgruppen ermöglichen soll, zu verwenden. Bei diesem Tool sollen entweder einige vorgegebene Filter, oder selbst entworfene Abfragen gewählt werden können. Die Liste der bereits etablierten Filter ist für die Suche von weniger komplexen Aberrationsgruppen vorgesehen und kann auch genutzt werden, jedoch werden für komplexe Aberrationsgruppen selbst entworfene Abfragen gefordert. In diesem Punkt zeigte sich, dass das *Classification*-Tool nicht voll funktionstüchtig ist, da es die selbst erstellten Abfragen nicht verwerten kann. Aus diesem Grund wurde dann vollständig auf das Tool verzichtet und ein eigenes Klassifikationssystem entwickelt. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Aberrationsgruppen entworfen, die einem hierarchisch aufgebauten System folgten. In diesem System wurden die verschiedenen Aberrationen entsprechend ihres möglichen prognostischen Effekts eingeordnet und durch einen Aberrationscode eindeutig definiert. So erhielten weniger schwerwiegende Aberrationen, wie ein pseudodiploider Karyotyp, einen niedrigeren Stellenwert als Aberrationen mit bekannt schlechter Prognose, beispielsweise einer Translokation $t(4;11)(q21;q23)$. Da der Karyotyp eines Patienten mehrere Aberrationen mit unterschiedlichen Prognosen beinhalten kann, wurde festgelegt, dass die Aberration, die den potentiell bedeutendsten Einfluss auf die Prognose hat, die Position im Klassifikationssystem bestimmt. Mehrfachzuordnungen von Aberrationen waren nicht möglich.

Damit die einzelnen definierten Aberrationsgruppen aus dem gesamten Kollektiv herausgefiltert und deren Daten ausgewertet werden konnten, musste für jede Gruppe eine SQL-Abfrage geschaffen werden.

Aus den importierten Patientendaten konstruiert CyDAS in der Untergruppe *karyotype* der SQL-Datenbank unter anderem die Felder *ModalChromosomes* (Anzahl der Modalchromosomen), *SCCNQualitative* (Darstellung der qualitativen Aberrationen), *SCCNQuantitative* (Darstellung der quantitativen Aberrationen), *CKASBalanced* (Anzahl der balancierten Aberrationen), *CKASUnbalanced* (Anzahl der unbalancierten Aberrationen), *AberrationCount* (Anzahl aller Aberrationen) und *HasMarker* (Markerchromosom vorhanden oder nicht). Unter Verwendung dieser Felder als Restriktionsbedingungen war es möglich, die gewünschten SQL-Abfragen zu erzeugen.

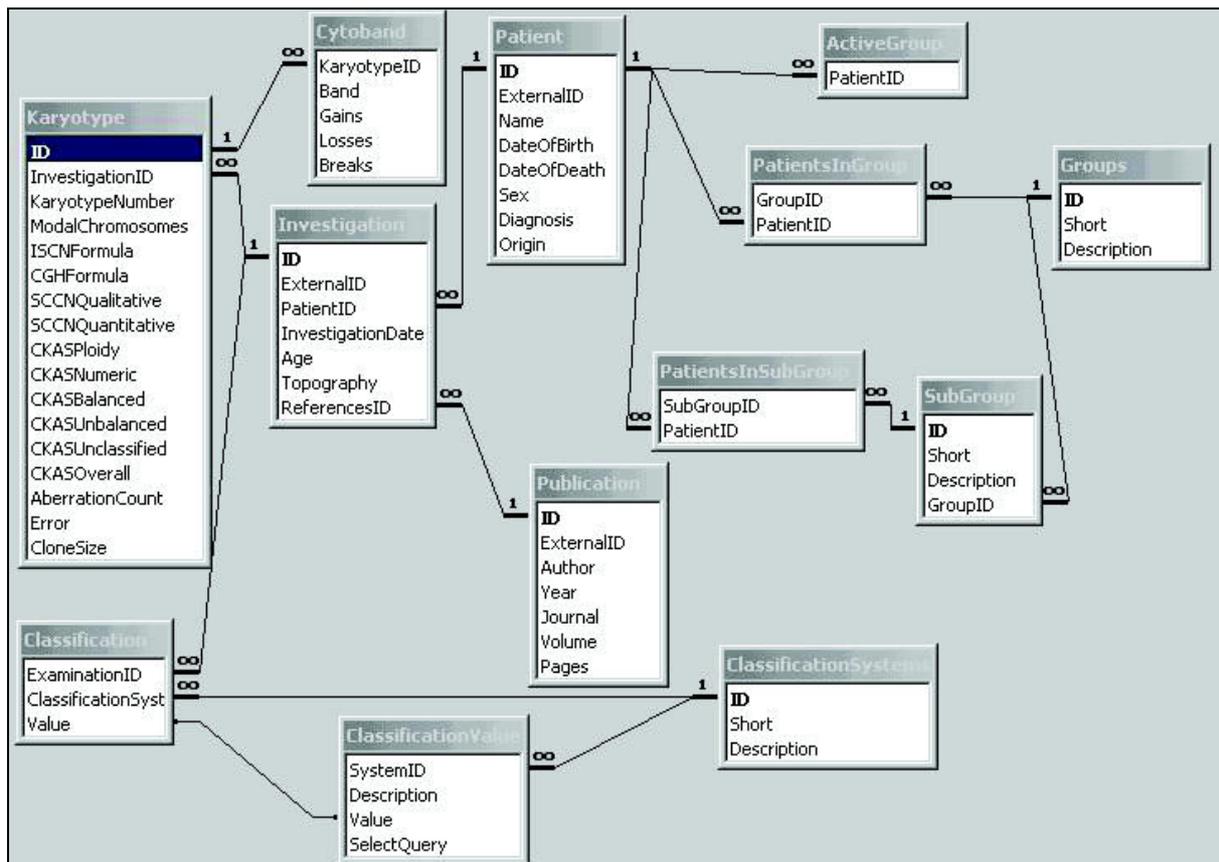


Abbildung 3-1: CyDAS-Tabellenstruktur [aus (58)]

Die Abbildung beschreibt die von CyDAS bereitgestellte Datenbankstruktur. Die Tabellen sind untereinander anhand ihrer funktionalen Abhängigkeiten verknüpft. Eine 1-∞-Beziehung bedeutet, dass genau einem Datensatz aus einer Tabelle beliebig viele Datensätze aus einer anderen Tabelle zugeordnet werden können. Andere Abhängigkeiten wurden nicht benutzt.

Die **Abbildung 3-1** veranschaulicht die funktionalen Abhängigkeiten der einzelnen SQL-Tabellen, die durch CyDAS zur Verfügung gestellt werden. Eine 1-∞-Beziehung bedeutet, dass beispielsweise genau einem Datensatz aus der Tabelle *Patient* beliebig viele Datensätze in der Tabelle *Investigation* zugeordnet werden können. Weitere Abhängigkeitstypen wurden hier nicht verwendet. Für das Klassifikationsalgorithmusschema wurden die Tabellen *Karyotype*, *Classification*, *Investigation*, *Patient*, *PatientsInSubGroup* und *SubGroup* verwendet.

Im Folgenden wird eine SQL-Abfrage exemplarisch dargestellt, um die interne Funktionsweise näher zu erläutern. Eine Abfrage besteht im Wesentlichen aus vier Blöcken, die im Einzelnen wie folgt aufgebaut sind:

Block eins:

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 94
WHERE classification2.examinationid IN (
```

Block eins dient dazu den Aberrationscode im Klassifikationsalgorithmus zu setzen. Der Aberrationscode wird nur für die Patienten gesetzt, die im zweiten und dritten Block selektiert werden.

Block zwei:

```
SELECT investigation.id
FROM patient
JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype, classification)
ON (classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
)
```

Block zwei beschreibt die Verknüpfungsbedingungen sämtlicher beteiligter Tabellen. Dabei werden sämtliche Daten bezüglich einer Untersuchung zusammengefasst.

Block drei:

```
WHERE subgroup.id =1
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(9)(q34)%"
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%"
AND ((karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%")
OR (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%")
OR (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9)(p%")
OR (karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(9)(p%"))
```

Block drei beschreibt die Restriktionsbedingungen, anhand derer die gewünschten Datensätze aus der Datenbank gefiltert werden. In diesem Fall fließen nur Patienten mit Ph-Chromosom sowie einer 9p-Aberration in die Ergebnisliste mit ein.

Block 4:

ORDER BY patient.id ASC);

Block vier sortiert die selektierten Datensätze aufsteigend anhand des eindeutigen Patientenschlüssels.

Alle Abfragen wurden nach diesem Schema aufgebaut, wobei sich im Kern nur Block drei änderte, da für jede Abfrage andere Restriktionsbedingungen notwendig waren.

So wurden innerhalb von Block drei für die Erstellung der Aberrationscodes 1, 5 und 10 die Felder *ModalChromosomes* und *AberrationCount*, für 15, 50, 55 und 58 das Feld *ModalChromosomes*, für 20, 22, 25, 94 und 95 die Felder *SCCNQualitative* und *SCCNQuantitative*, für 35 die Felder *AberrationCount*, *CKASBalanced* und *CKASUnbalanced*, für 36 die Felder *SCCNQualitative*, *SCCNQuantitative*, *AberrationCount*, *CKASBalanced* und *CKASUnbalanced*, für 40, 65, 70 und 80 das Feld *SCCNQualitative*, für 90 die Felder *SCCNQualitative*, *AberrationCount* und *ModalChromosomes*, für 92 und 93 die Felder *SCCNQualitative*, *AberrationCount*, *ModalChromosomes* und *CKASOverall* verwendet. Außer bei dem Aberrationscode 1 wurde das Feld *AberrationCount* immer mit dem Feld *HasMarker* kombiniert, da ein Markerchromosom in der Datenbank nicht als Aberration gerechnet wurde und es somit zu Fehlern durch die alleinige *AberrationCount*-Auswahl gekommen wäre. In ihrer Gesamtheit bildeten die auf diese Weise erstellten SQL-Abfragen schließlich den GMALL-Klassifikationsalgorithmus.

Patienten mit einer Translokation t(4;11)(q21;q23) oder t(9;22)(q34;q11) haben, wie schon in anderen Studien dargestellt (20,26,42,44,46,47,48), eine ungünstige Prognose und werden daher im GMALL-Studienprotokoll auch in der HR- bzw. VHR-Gruppe geführt. In dieser Arbeit wurde verstärkt auf eine zytogenetische Unterteilung der SR-Gruppe und in dieser vor allem auf Patienten mit 6q-, 12p- und 9p-Aberrationen und komplexem Karyotyp fokussiert, um einerseits eine genauere Charakterisierung dieser Aberrationen zu ermöglichen und andererseits die Flexibilität des Klassifikationssystems zu testen. Aus diesem Grund wurden drei Varianten des GMALL-Klassifikationsalgorithmus mit unterschiedlicher Anordnung dieser vier Aberrationsgruppen erstellt. (**Tabellen 3-2 bis 3-4**).

GMALL-Klassifikationsalgorithmus A		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY
5	Karyotyp pseudodiploid	46,XX bzw. 46,XY u. Zusatzaberrationen
10	Karyotyp hyperdiploid	47-50 Chromosomen
15	Karyotyp hypodiploid	<46 Chromosomen
20	abn(6)(q)	jede Aberration von 6q im ersten Klon
22	abn(12)(p)	jede Aberration von 12p im ersten Klon
25	abn(9)(p)	jede Aberration von 9p im ersten Klon
35	Karyotyp komplex	>2 Aberrationen u. davon min. 1 strukturell
40	dic(9)(p)/ idic(9)(p)	dizentrisches od. isodizentrisches 9p im ersten Klon
50	Karyotyp hoch-hyperdiploid	51-60 Chromosomen im ersten Klon
55	Karyotyp niedrig-hypodiploid/ nahezu triploid	<37 Chromosomen od. 61-80 Chromosomen
58	Karyotyp nahezu tetraploid	>80 Chromosomen im ersten Klon
65	t(1;19)(q23;p13)	Translokation zwischen 1q23 u. 19p13 im ersten Klon
70	abn(11)(q23)	jede Aberration von 11q23
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 u. 11q23 im ersten Klon
90	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 als Einzelaberration im ersten Klon
92	t(9;22)(q34;q11) + >50	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. >50 Chromosomen
93	t(9;22)(q34;q11) + < 51	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. < 51 Chromosomen
94	t(9;22)(q34;q11) + (-9)/ abn (9)(p)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. Monosomie 9 od. jede Aberration von 9p
95	t(9;22)(q34;q11) + (-7)/ del(7)(q)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. Monosomie 7 od. Deletion an 7q

Tabelle 3-2: GMALL-Klassifikationsalgorithmus A

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus 20 hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Jeder Patient besaß in seinem Karyotyp mindestens eine dieser Aberrationen. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein.

GMALL-Klassifikationsalgorithmus B		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY
5	Karyotyp pseudodiploid	46,XX bzw. 46,XY u. Zusatzaberrationen
10	Karyotyp hyperdiploid	47-50 Chromosomen
15	Karyotyp hypodiploid	<46 Chromosomen
20	abn(6)(q)	jede Aberration von 6q im ersten Klon
22	abn(12)(p)	jede Aberration von 12p im ersten Klon
25	abn(9)(p)	jede Aberration von 9p im ersten Klon
35	Karyotyp komplex	>2 Aberrationen u. davon min. 1 strukturell
36	Karyotyp komplex + abn(9)(p)	>2 Aberrationen u. davon min. 1 strukturell u. jede Aberration von 9p
40	dic(9)(p)/ idic(9)(p)	dizentrisches od. isodizentrisches 9p im ersten Klon
50	Karyotyp hoch-hyperdiploid	51-60 Chromosomen im ersten Klon
55	Karyotyp niedrig-hypodiploid/ nahezu triploid	<37 Chromosomen od. 61-80 Chromosomen
58	Karyotyp nahezu tetraploid	>80 Chromosomen im ersten Klon
65	t(1;19)(q23;p13)	Translokation zwischen 1q23 u. 19p13 im ersten Klon
70	abn(11)(q23)	jede Aberration von 11q23
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 u. 11q23 im ersten Klon
90	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 als Einzelaberration im ersten Klon
92	t(9;22)(q34;q11) + >50	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. >50 Chromosomen
93	t(9;22)(q34;q11) + < 51	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. < 51 Chromosomen
94	t(9;22)(q34;q11) + (-9)/ abn (9)(p)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. Monosomie 9 od. jede Aberration von 9p
95	t(9;22)(q34;q11) + (-7)/ del(7)(q)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. Monosomie 7 od. Deletion an 7q

Tabelle 3-3: GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus 21 hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Jeder Patient besaß in seinem Karyotyp mindestens eine dieser Aberrationen. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. Bei diesem Algorithmus wurde noch die Aberrationsgruppe *Karyotyp komplex + abn(9)(p)* hinzugefügt.

GMALL-Klassifikationsalgorithmus C		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY
5	Karyotyp pseudodiploid	46,XX bzw. 46,XY u. Zusatzaberrationen
10	Karyotyp hyperdiploid	47-50 Chromosomen
15	Karyotyp hypodiploid	<46 Chromosomen
35	Karyotyp komplex	>2 Aberrationen u. davon min. 1 strukturell
20	abn(6)(q)	jede Aberration von 6q im ersten Klon
22	abn(12)(p)	jede Aberration von 12p im ersten Klon
25	abn(9)(p)	jede Aberration von 9p im ersten Klon
40	dic(9)(p)/ idic(9)(p)	dizentrisches od. isodizentrisches 9p im ersten Klon
50	Karyotyp hoch-hyperdiploid	51-60 Chromosomen im ersten Klon
55	Karyotyp niedrig-hypodiploid/ nahezu triploid	<37 Chromosomen od. 61-80 Chromosomen
58	Karyotyp nahezu tetraploid	>80 Chromosomen im ersten Klon
65	t(1;19)(q23;p13)	Translokation zwischen 1q23 u. 19p13 im ersten Klon
70	abn(11)(q23)	jede Aberration von 11q23
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 u. 11q23 im ersten Klon
90	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 als Einzelaberration im ersten Klon
92	t(9;22)(q34;q11) + >50	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. >50 Chromosomen
93	t(9;22)(q34;q11) + < 51	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. < 51 Chromosomen
94	t(9;22)(q34;q11) + (-9)/ abn (9)(p)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. Monosomie 9 od. jede Aberration von 9p
95	t(9;22)(q34;q11) + (-7)/ del(7)(q)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. Monosomie 7 od. Deletion an 7q

Tabelle 3-4: GMALL-Klassifikationsalgorithmus C

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus 20 hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Jeder Patient besaß in seinem Karyotyp mindestens eine dieser Aberrationen. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. Bei diesem Algorithmus standen die Aberrationsgruppen *abn(6)(q)*, *abn(12)(p)* und *abn(9)(p)* in der Rangfolge höher als die Aberrationsgruppe *Karyotyp komplex*.

In anderen Studien wurden ebenfalls Klassifikationssysteme genutzt, um den prognostischen Effekt der verschiedenen chromosomalen Aberrationen zu bestimmen. Hierzu gehören die Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8461-, die Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique (GFCH)-, die Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) 0496-, die Medical Research Council United Kingdom ALL (MRC UKALL) XA- und die MRC UKALLXII/ECOG 2993-Studie (26,27,35,36,38). Die aus den entworfenen Klassifikationsalgorithmen ermittelten Ergebnisse der GMALL-Patienten wurden mit den Ergebnissen der anderen genannten Studien verglichen. Um die zytogenetischen Daten der GMALL-Patienten mit den Klassifikationssystemen der anderen Studien analysieren zu können, wurden für die vorgegeben Aberrationsgruppen der verschiedenen Studien wiederum SQL-Abfragen entworfen und diese dann auf das GMALL-Kollektiv angewandt. Bei der GIMEMA-, der MRC UKALL XA-, und der MRC UKALLXII/ECOG-Studie wurde ebenfalls mit hierarchisch aufgebauten Klassifikationssystemen gearbeitet, die aus neun (**Tabelle 3-5**), 14 (**Tabelle 3-6**) und 23 (**Tabelle 3-7**) Aberrationsgruppen bestanden. Um für diese Gruppen die entsprechenden SQL-Abfragen zu erstellen, wurde wie bei dem GMALL-Klassifikationsalgorithmus vorgegangen.

GIMEMA-Klassifikationsalgorithmus		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY im ersten Klon
100	gemischt	strukturelle Aberrationen bei 45-47 Chromosomen
26	del(9)(p)	Deletion an 9p im ersten Klon
21	del(6)(q)	Deletion an 6q im ersten Klon
101	numerisch	nur numerische Aberrationen
91	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 im ersten Klon
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 u. 11q23 im ersten Klon
65	t(1;19)(q21;p13)	Translokation zwischen 1q21 u. 19p13 im ersten Klon
84	t(8;14)(q24;q32)/ t(8;22)(q24;q11)/ t(2;8)(p12;q24)	Translokation zwischen 8q24 u. 14q32 im ersten Klon od. zwischen 8q24 u. 22q11 im ersten Klon od. zwischen 2p12 u. 8q24 im ersten Klon
0	andere	alle nicht klassifizierten Aberrationen

Tabelle 3-5: GIMEMA-Klassifikationsalgorithmus

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus neun hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Den Aberrationscode 0 erhielten Patienten, die keiner Aberrationsgruppe zugeteilt werden konnten. Patienten mit reifer B-ALL wurden mit dem Aberrationscode 84 versehen und von der Auswertung ausgeschlossen. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. [modifiziert nach (36)]

MRC UKALL XA-Klassifikationsalgorithmus		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY im ersten Klon
5	Karyotyp pseudodiploid	46,XX bzw. 46,XY und Zusatzaberrationen
16	Karyotyp hypodiploid	34-45 Chromosomen
11	Karyotyp hyperdiploid	47-49 Chromosomen
51	Karyotyp hoch-hyperdiploid	50-60 Chromosomen im ersten Klon
61	Karyotyp triploid/tetraploid	>60 Chromosomen im ersten Klon
25	abn(9)(p)	jede Aberration von 9p im ersten Klon
22	abn(12)(p)	jede Aberration von 12p im ersten Klon
21	del(6)(q)	Deletion an 6q im ersten Klon
65	t(1;19)(q23;p13)	Translokation zwischen 1q21 und 19p13 im ersten Klon
30	abn(11)(q)	jede Aberration von 11q im ersten Klon
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 und 11q23 im ersten Klon
91	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 und 22q11 im ersten Klon
84	t(8;14)(q24;q32)/ t(8;22)(q24;q11)/ t(2;8)(p12;q24)	Translokation zwischen 8q24 u. 14q32 im ersten Klon od. zwischen 8q24 u. 22q11 im ersten Klon od. zwischen 2p12 u. 8q24 im ersten Klon

Tabelle 3-6: MRC UKALL XA-Klassifikationsalgorithmus

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus 14 hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Patienten mit reifer B-ALL wurden mit dem Aberrationscode 84 versehen und von der Auswertung ausgeschlossen. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. [modifiziert nach (35)]

MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationsalgorithmus		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY im ersten Klon
59	Karyotyp tetraploid	>79 Chromosomen im ersten Klon
52	Karyotyp hoch-hyperdiploid	51-65 Chromosomen im ersten Klon
56	Karyotyp niedrig-hypodiploid/ nahezu triploid	30-39 Chromosomen oder 60-78 Chromosomen
37	Karyotyp komplex	>4 Aberrationen
28	del(17)(p)	Deletion an 17p im ersten Klon
29	-13/del(13)(q)	Monosomie 13 oder Deletion an 13q im ersten Klon
23	del(12)(p)	Deletion an 12p im ersten Klon
30	abn(11)(q)	jede Aberration von 11q
26	del(9)(p)	Deletion an 9p im ersten Klon
102	+X	zusätzliches X-Chromosom im ersten Klon
103	+8	Trisomie 8 im ersten Klon
104	-7	Monosomie 7 im ersten Klon
31	del(7)(p)	Deletion an 7p im ersten Klon
21	del(6)(q)	Deletion an 6q im ersten Klon
81	t(14)(q32)	Translokation mit 14q32
82	t(14)(q11)/ t(7)(p14~15)/ t(7)(q34~36)	Translokation mit 14q11 od. mit 7p14~15 od. mit 7q34~36
83	t(10;14)(q24;q11)	Translokation zwischen 10q24 u. 14q11 im ersten Klon
84	t(8;14)(q24;q32)/ t(8;22)(q24;q11)/ t(2;8)(p12;q24)	Translokation zwischen 8q24 u. 14q32 im ersten Klon od. zwischen 8q24 u. 22q11 im ersten Klon od. zwischen 2p12 u. 8q24 im ersten Klon
65	t(1;19)(q21;p13)	Translokation zwischen 1q21 u. 19p13 im ersten Klon
71	t(11)(q23)	Translokation mit 11q23
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 u. 11q23 im ersten Klon
91	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 im ersten Klon
0	andere	alle bisher nicht klassifizierten Aberrationen

Tabelle 3-7: MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationsalgorithmus

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus 23 hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Den Aberrationscode 0 erhielten Patienten, die andere als die aufgelisteten Aberrationen besaßen. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. [modifiziert nach (38)]

Die GFCH- und die CALGB-Studie basierten ursprünglich nicht auf hierarchisch aufgebauten Klassifikationssystemen. Aus diesem Grund wurden hierfür die Klassifikationsalgorithmen nach den Ergebnissen der Studien erstellt, das heißt die Rangfolge der Aberrationsgruppen erfolgte nach der prognostischen Wertigkeit der jeweiligen Aberration. Auf diese Weise erhielten chromosomale Veränderungen mit schlechterem Ergebnis im Hinblick auf Überleben einen höheren Stellenwert, als solche mit günstigerem Ergebnis in den Studien. Für die GFCH-Studie mussten zwei Algorithmen erstellt werden, weil bei den Studienergebnissen numerische und strukturelle Aberrationen nicht getrennt ausgewertet worden waren und daher eine genaue Aufschlüsselung der Patienten nicht möglich war. So erfolgte sowohl eine Einteilung in die numerischen Gruppen, als auch eine hierarchische Klassifizierung der strukturellen Aberrationen. Auf diese Weise entstanden bei der GFCH-Studie sieben numerische bzw. zwölf strukturelle Aberrationsgruppen (**Tabellen 3-8 & 3-9**). Das CALGB-Klassifikationssystem bestand aus elf Aberrationsgruppen (**Tabelle 3-10**). Bei beiden Studien erfolgte die Erstellung der SQL-Abfragen wie bei dem GMALL-Klassifikationsalgorithmus.

GFCH-Klassifikationsalgorithmus (numerisch)		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY im ersten Klon
5	Karyotyp pseudodiploid	46,XX bzw. 46,XY und Zusatzaberrationen
15	Karyotyp hypodiploid	<46 Chromosomen
10	Karyotyp hyperdiploid	47-50 Chromosomen
53	Karyotyp hoch-hyperdiploid	>50 Chromosomen im ersten Klon
57	Karyotyp nahezu triploid	66-78 Chromosomen
60	Karyotyp nahezu tetraploid	92-97 Chromosomen im ersten Klon

Tabelle 3-8: GFCH-Klassifikationsalgorithmus (numerisch)

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus sieben Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen numerischen Aberration klassifiziert. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. [modifiziert nach (27)]

GFCH-Klassifikationsalgorithmus (strukturell)		
Aberrationscode	Aberration	Definition
83	t(10;14)(q24;q11)	Translokation zwischen 10q24 u. 14q11 im ersten Klon
32	abn(14)(q11)	jede Aberration von 14q11 (83 wird nicht überschrieben)
20	abn(6)(q)	jede Aberration von 6q im ersten Klon (83 wird nicht überschrieben)
70	abn(11)(q23)	jede Aberration von 11q23
25	abn(9)(p)	jede Aberration von 9p im ersten Klon (83 wird nicht überschrieben)
22	abn(12)(p)	jede Aberration von 12p im ersten Klon (83 wird nicht überschrieben)
85	t(1;11)(p34~35;p11~12)	Translokation zwischen 1p34~35 u. 11p11~12
86	t(1;7)(q11~21;q35~36)	Translokation zwischen 1q11~21 u. 7q35~36
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 u. 11q23 im ersten Klon
65	t(1;19)(q23;p13)	Translokation zwischen 1q23 u. 19p13 im ersten Klon
91	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 im ersten Klon
84	t(8;22)(q24;q11) t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24)	Translokation zwischen 8q24 u. 22q11 im ersten Klon od. zwischen 8q24 u. 14q32 im ersten Klon od. zwischen 2p12 u. 8q24 im ersten Klon
0	andere	alle nicht klassifizierten Aberrationen

Tabelle 3-9: GFCH-Klassifikationsalgorithmus (strukturell)

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus zwölf hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Den Aberrationscode 0 erhielten Patienten, die keiner Aberrationsgruppe zugeteilt werden konnten. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. [modifiziert nach (27)]

CALGB-Klassifikationsalgorithmus		
<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
33	abn(14)(q11~q13)	jede Aberration von 14q11~13
24	del(12)(p)/t(12)(p)	Deletion an 12p od. Translokation mit 12p im ersten Klon
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY im ersten Klon
105	+21	Trisomie 21 im ersten Klon
27	del(9)(p)/t(9)(p)	Deletion an 9p od. Translokation mit 9p im ersten Klon
104	-7	Monosomie 7 im ersten Klon
103	+8	Trisomie 8 im ersten Klon
91	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 im ersten Klon
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 u. 11q23 im ersten Klon
54	Karyotyp hoch- hyperdiploid (num.)	>50 Chromosomen ohne strukturelle Aberrationen
84	t(8;14)(q24;q32)/ t(8;22)(q24;q11)/ t(2;8)(p12;q24)	Translokation zwischen 8q24 u. 14q32 im ersten Klon od. zwischen 8q24 u. 22q11 im ersten Klon od. zwischen 2p12 u. 8q24 im ersten Klon
0	andere	alle nicht klassifizierten Aberrationen

Tabelle 3-10: CALGB-Klassifikationsalgorithmus

Der Klassifikationsalgorithmus bestand aus elf hierarchisch geordneten Aberrationsgruppen, die durch einen Aberrationscode eindeutig definiert waren. Alle Patienten durchliefen den gesamten Algorithmus von oben nach unten und wurden nach der in ihrem Karyotyp vorhandenen Aberration klassifiziert. Patienten, bei denen mehrere der aufgelisteten Aberrationen vorhanden waren, wurden der nach der Rangfolge höchsten Aberrationsgruppe zugeteilt. Den Aberrationscode 0 erhielten Patienten, die keiner Aberrationsgruppe zugeteilt werden konnten. Patienten mit reifer B-ALL wurden mit dem Aberrationscode 84 versehen und von der Auswertung ausgeschlossen. Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein. [modifiziert nach (26)]

Bei der GIMEMA-, der MRC UKALL XA- und der CALGB-Studie erhielten Patienten mit reifer B-ALL (Aberrationscode 84) die höchste Position innerhalb der Klassifikationsalgorithmen, da dieser Immunphänotyp nach den Studiendesigns ein Ausschlusskriterium darstellte.

In die Klassifikationsalgorithmen, die auf den zytogenetischen Daten der jeweils anderen Studien erstellt wurden, musste noch die Aberrationsgruppe *andere* eingeführt werden, in der alle die Patienten der GMALL-Studie erfasst wurden, die andere als die gelisteten Aberrationen besaßen. Bei der MRC UKALLXII/ECOG-Studie war diese Aberrationsgruppe bereits im Studienprotokoll etabliert.

In der GMALL-Datenbank wiesen Patienten teilweise bis zu fünf Klone auf. Deshalb musste festgelegt werden, in welchem dieser Klone die Aberrationen vorliegen mussten, um in dem hierarchischen Klassifikationssystem eingeordnet zu werden. Alle Primäraberrationen mussten im ersten Klon vorzufinden sein, wohingegen zusätzliche Aberrationen als Sekundäraberration in allen Klonen auftauchen durften.

Mit Ausnahme des GMALL-Klassifikationsalgorithmus musste bei allen anderen Klassifikationsalgorithmen bei der Gruppe *Karyotyp normal* ebenfalls der erste Klon als Kriterium ausgewählt werden, weil bei vielen GMALL-Patienten mit mehreren Klonen auch häufig ein Klon mit unauffälligem Karyotyp vorhanden war. Da nun bei den anderen Klassifikationsalgorithmen der normale Karyotyp entweder nicht den Aberrationscode 1 bekam oder nicht alle Patienten klassifiziert werden konnten, wären zuvor niedriger codierte oder unklassifizierte Patienten überschrieben worden, falls unter deren möglichen Klonen zwei bis fünf einer mit normalem Karyotyp vorhanden gewesen wäre.

Die Verteilung der Aberrationscodes für die Aberrationsgruppen aller Studien erfolgte nach einem gemeinsamen System. Ausgehend von dem GMALL-Klassifikationsalgorithmus als Basis für eine einheitliche Codierung wurden die Aberrationscodes der anderen Studien so angepasst, dass ähnliche Aberrationstypen durch möglichst fortlaufende Zahlenwerte charakterisiert waren. So sind beispielsweise alle Aberrationsgruppen mit den Aberrationscodes 90-95 Ph+ (s. Anhang 7.1). Auf diese Weise waren die Gruppen eindeutig definiert. Durch einfaches Aufzählen der Aberrationsgruppen innerhalb jedes Klassifikationssystems wäre dies nicht gewährleistet gewesen und hätte möglicherweise zu

Verwechslungen bei der Auswertung geführt. Diese Art der Codierung ermöglichte es außerdem, für den GMALL-Klassifikationsalgorithmus eine größere Flexibilität im Hinblick auf zukünftige Analysen zytogenetischer Anomalien zu schaffen. Da die Aberrationsgruppen nämlich nicht einer einfachen Aufzählung folgten, können leicht noch zusätzliche Gruppen in das System integriert werden, ohne den gesamten Algorithmus ändern zu müssen.

3.2 Anwendung unterschiedlicher Klassifikationsalgorithmen

In dieser Arbeit wurden die Karyotypen von 506 adulten ALL-Patienten nach chromosomalen Aberrationen aufgeschlüsselt und in verschiedene Klassifikationssysteme integriert. Das Verhältnis männliche zu weiblichen Patienten betrug 308 (61 %) zu 198 (39 %) und der Altersdurchschnitt lag bei 38,3 Jahren. 182 (36 %) Patienten besaßen einen normalen Karyotyp, die restlichen Patienten zeigten mindestens eine Chromosomenaberration.

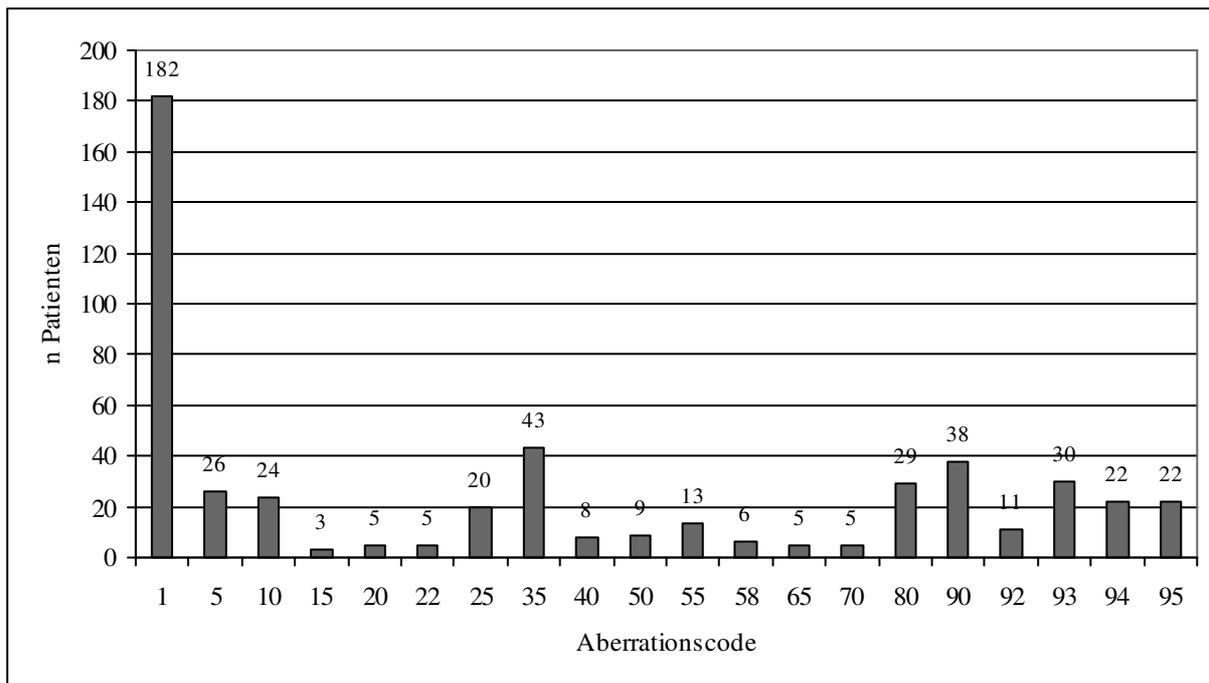
3.2.1 GMALL-Klassifikationsalgorithmen

Die GMALL-Klassifikationsalgorithmen unterschieden sich bei den Aberrationscodes 20,22, 25, 35 und 36 in der Anzahl ihrer jeweiligen Patienten. Die Anzahl der Patienten in den übrigen Aberrationsgruppen war bei den drei Algorithmen identisch (**Abbildungen 3-2, 3-5, 3-10**). So fanden sich bei 26 (5,1%) Patienten pseudodiploide, bei 24 (4,7%) Patienten hyperdiploide und bei drei (0,6%) Patienten hypodiploide Karyotypen. Innerhalb der hyperdiploiden Gruppe war ein zusätzliches Chromosom 21 (6x) am häufigsten vorzufinden. Eine dic(9)(p)/idic(9)(p)-Aberration trat in acht (1,6%) Fällen auf. Innerhalb dieser Gruppe zeigte ein Patient ebenfalls eine abn(6)(q)-Aberration. Bis auf einen Patienten mit einem hyperdiploiden Karyotyp wiesen alle Patienten dieser Gruppe hypodiploide Karyotypen auf. Im Bereich der weiteren numerischen Aberrationen zeigte sich bei neun (1,8%) Patienten ein hoch-hyperdiploider, bei 13 (2,6%) Patienten ein niedrig-hypodiploider und bei sechs (1,2%) Patienten ein nahezu tetraploider Chromosomensatz. Sowohl in der hoch-hyperdiploiden (1x), als auch in der niedrig-hypodiploiden/nahezu triploiden (3x) Gruppe traten abn(6)(q)-Aberrationen auf. In beiden Aberrationsgruppen fanden sich bei nur jeweils zwei Patienten weitere strukturelle Aberrationen. Die am häufigsten auftretenden zusätzlichen Chromosomen im hoch-hyperdiploiden Bereich waren die Chromosomen X, 10, 21 (jeweils 7x), 4, 6, 14 (jeweils 6x) und 11, 17, 18 (jeweils 4x). Bei der Aberrationsgruppe niedrig-hypodiploid/nahezu triploid war ein Verlust der Chromosomen 7 (8x), 13 (7x), 3, 4, 15, 16,

17 (jeweils 6x), 5, 14 (jeweils 5x) und 2, 9, 20 (jeweils 4x) am häufigsten vorzufinden. Die Aberrationsgruppen niedrig-hypodiploid/nahezu triploid und nahezu tetraploid wiesen jeweils einen Patienten mit $abn(9)(p)$ -Aberration auf. Sowohl eine Translokation $t(1;19)(q23;p13)$, als auch 11q23-Aberrationen waren jeweils fünfmal (1%) zu beobachten. Beide Aberrationsgruppen beinhalteten einen Patienten mit einer $abn(9)(p)$ -Aberration; ein Translokation $t(1;19)(q23;p13)$ -Patient zeigte zusätzlich einen hoch-hyperdiploiden Karyotyp. In 29 (5,7%) Fällen trat eine Translokation $t(4;11)(q21;q23)$ auf, wobei sich nur in vier Fällen zusätzliche Aberrationen darstellten. Von diesen vier Fällen zeigten zwei einen hyperdiploiden Karyotyp. Bei 38 (7,5%) Patienten war eine Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ ohne Zusatzaberrationen zu beobachten. In elf (2,2%) Fällen zeigte sich eine Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ und Chromosomen >50 , wobei an zusätzlichen Chromosomen gehäuft die Chromosomen X, 6, 21 (jeweils 9x), 2, 18 (jeweils 6x) und 4, 14 (jeweils 8x) auftraten. Ein Derivat-Chromosom $der(22)t(9;22)(q24;q11)$ fand sich in zehn Fällen. Bei drei Patienten dieser Gruppe traten weitere einzelne strukturelle Aberrationen auf. 30 (5,9%) Patienten wiesen eine Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ und Chromosomen <51 auf; hier waren diverse zusätzliche strukturelle Aberrationen zu verzeichnen, jedoch traten diese fast ausschließlich einmalig auf. Jeweils einmal fand sich eine $abn(6)(q)$ - und $abn(12)(p)$ -Aberration. Lediglich ein Derivat-Chromosom $der(22)t(9;22)(q34;q11)$ war in vier Fällen zu beobachten. Bei jeweils 22 (4,3%) Patienten war eine Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ mit Monosomie 9/ $abn(9)(p)$ -Aberration und eine Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ mit Monosomie 7/ $del(7)(q)$ zu beobachten. Innerhalb der ersten Gruppe zeigte sich zweimal eine Monosomie 9 und 19-mal eine $abn(9)(p)$ -Aberration. Ferner fanden sich $abn(6)(q)$ - (2x) und $abn(12)(p)$ - (1x) Aberrationen. Ein Patient zeigte eine $dic(9)(p)/idic(9)(p)$ -Aberration. Die Derivat-Chromosomen $der(22)t(9;22)(q34;q11)$ (16x) und $der(9)t(9;22)(q34;q11)$ (7x) traten gehäuft auf. In drei Fällen war der Karyotyp hyperdiploid, in vier Fällen hypodiploid und jeweils in einem Fall hoch-hyperdiploid bzw. nahezu triploid. Bei der zweiten Gruppe war eine Monosomie 7 14-mal und eine Deletion $del(7)(q)$ achtmal vorzufinden. Bei drei Patienten zeigte sich eine $abn(12)(p)$ -Aberration. Weiterhin traten Monosomie 9 (6x), $abn(9)(p)$ -Aberrationen (5x) und ein Derivat-Chromosom $der(22)t(9;22)(q34;q11)$ (7x) vermehrt auf. Bei den numerischen Aberrationen fanden sich hyperdiploide (1x), hypodiploide (15x) und hoch-hyperdiploide (2x) Karyotypen.

3.2.1.1 GMALL-Klassifikationsalgorithmus A

Der GMALL-Klassifikationsalgorithmus A zeigte fünf (1%) Patienten mit einer 6q-, fünf (1%) Patienten mit einer 12p- und 20 (4,0%) Patienten mit einer 9p-Aberration und 43 (8,5%) Patienten mit komplexem Karyotyp (**Abbildung 3-2**). Innerhalb der 6q-Gruppe traten drei Deletionen del(6)(q) und zwei Translokationen t(6)(q) auf. Die 12p-Gruppe beinhaltete drei Deletionen del(12)(p) und jeweils ein Derivat-Chromosom der(12)(p) und ein dizentrisches Chromosom dic(12)(p). Sowohl eine 6q-Aberration, als auch ein hypodiploider Karyotyp traten einmal auf. In der 9p-Gruppe zeigte sich zehnmal eine Deletion del(9)(p), viermal ein Isochromosom i(9)(q10), dreimal eine Translokation t(9)(p) und jeweils einmal eine Addition add(9)(p), eine Monosomie 9 und ein Derivat-Chromosom der(9)(p). Bei einem Patienten der 9p-Aberrationsgruppe fand sich zusätzlich eine 6q-Aberration. In drei Fällen war ein hypodiploider und in zwei Fällen ein hyperdiploider Karyotyp zu finden. Innerhalb der Patientengruppe mit komplexem Karyotyp gab es einen Patienten mit einer 6q-, vier Patienten mit 12p- und 13 Patienten mit 9p-Aberrationen. Bei fünf Patienten fanden sich 6q- und 9p-Aberrationen. Jeweils ein Patient zeigte 9p- und 12p- bzw. 6q- und 12p-Aberrationen. Ein hypodiploider Karyotyp tauchte in acht und ein hyperdiploider Karyotyp in 15 Fällen auf. Die Verteilung der strukturellen und quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus A veranschaulichen kumuliert die **Abbildungen 3-3** und **3-4**.



Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 10=Karyotyp hyperdiploid; 15=Karyotyp hypodiploid; 20=abn(6)(q); 22=abn(12)(p); 25=abn(9)(p); 35=komplexer Karyotyp; 40=dic(9)(p)/idic(9)(p); 50=Karyotyp hoch-hyperdiploid; 55=Karyotyp niedrig-hypodiploid/nahezu triploid; 58=Karyotyp nahezu tetraploid; 65=t(1;19)(q23;p13); 70=abn(11)(q23); 80=t(4;11)(q21;q23); 90=t(9;22)(q34;q11); 92=t(9;22)(q34;q11) + >50; 93=t(9;22)(q34;q11) + <=50; 94=t(9;22)(q34;q11) + (-9)/abn(9)(p); 95=t(9;22)(q34;q11) + (-7)/del(7)(q)

Abbildung 3-2: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus A

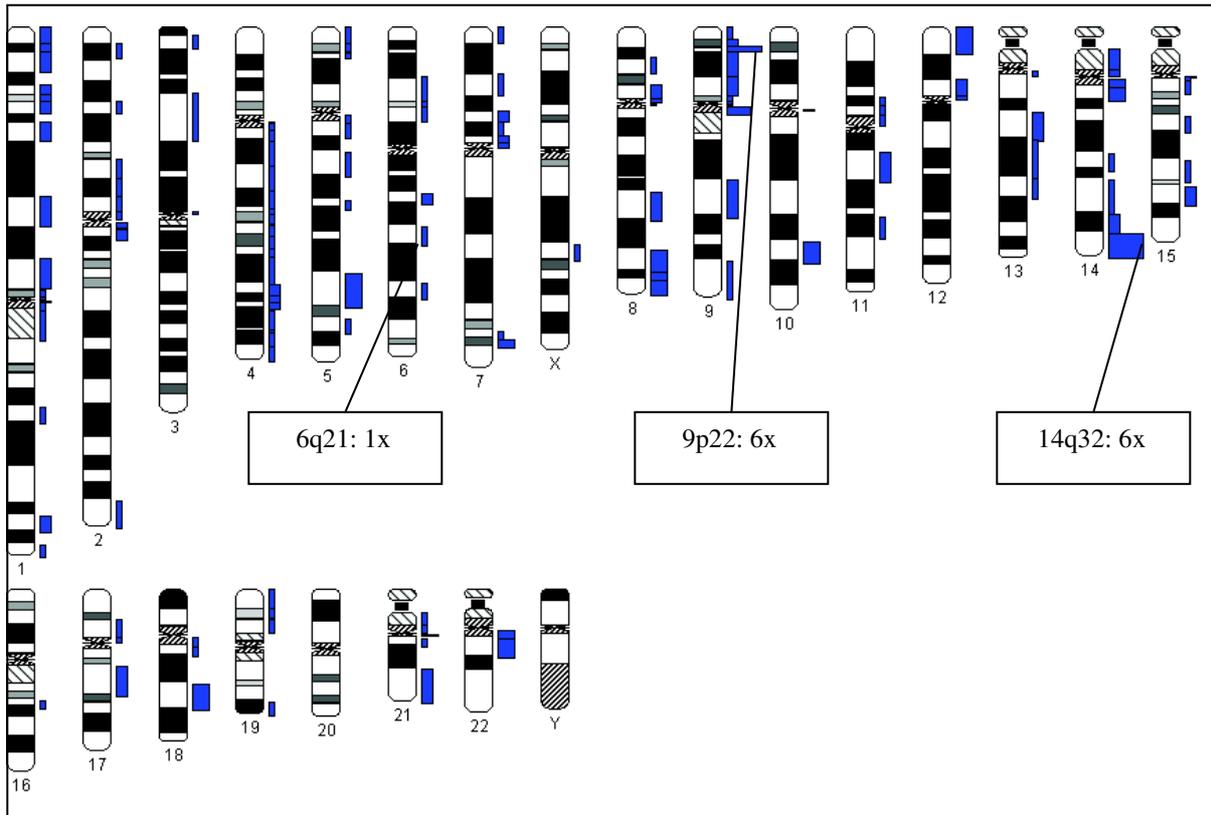


Abbildung 3-3: Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus A

In dem Karyogramm sind Bruchpunkte und Anzahl der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp innerhalb des Klassifikationsalgorithmus A kumuliert dargestellt. Die Breite des Balkens rechts neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich strukturelle Aberrationen in den Bereichen 9p22 und 14q32 mit jeweils sechs Funden am häufigsten; im Bereich 6q21 fand sich beispielsweise nur eine Aberration.

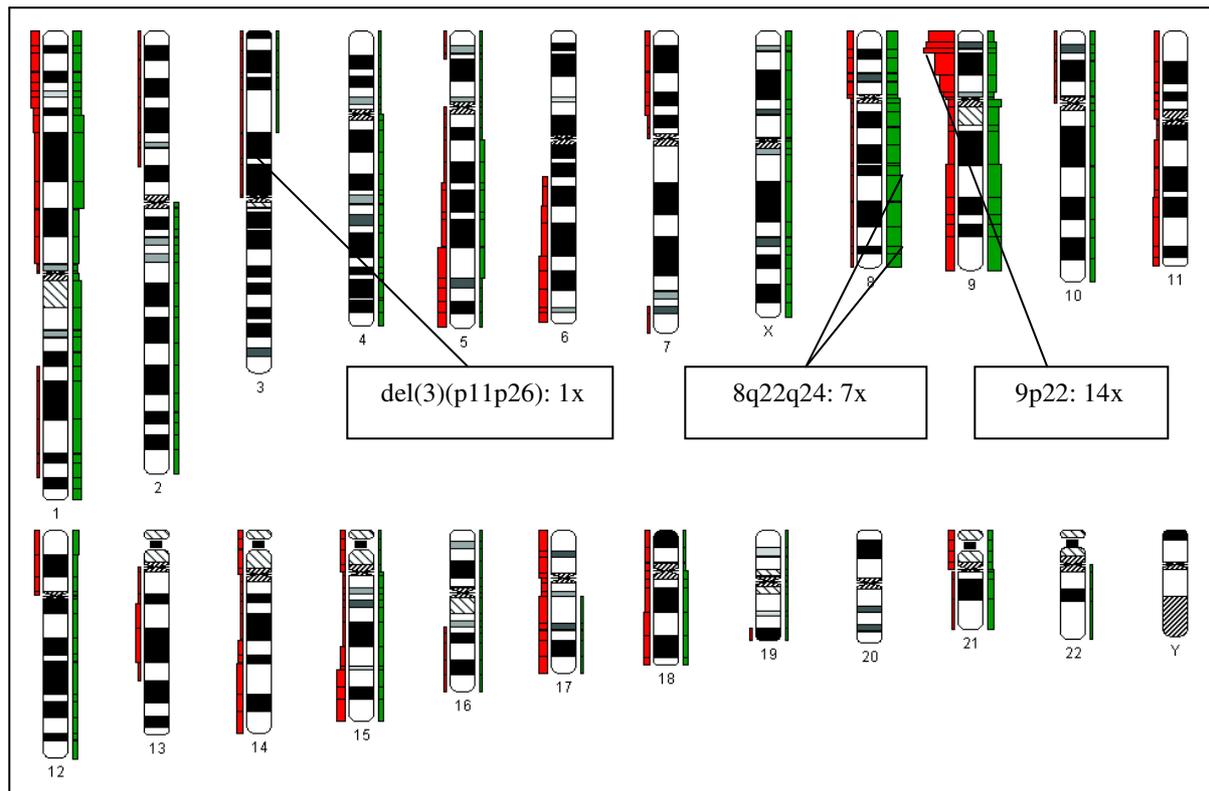


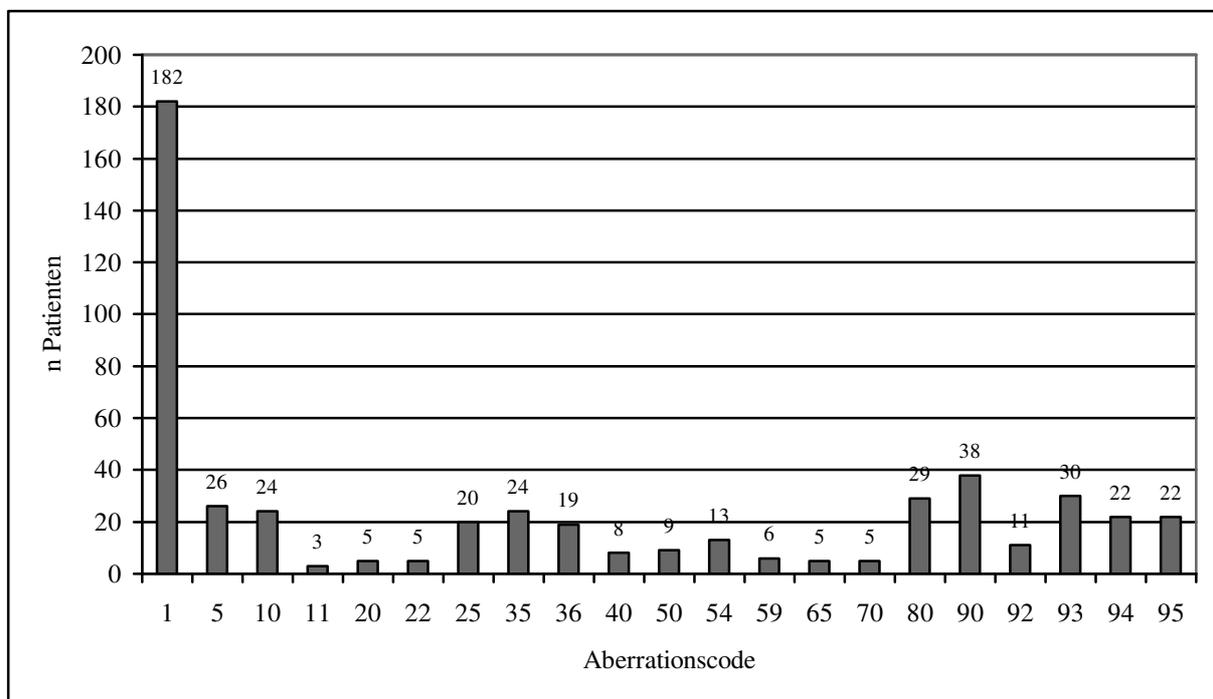
Abbildung 3-4: Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus A

In dem Karyogramm sind chromosomale Verluste und Zugewinne bei Patienten mit komplexem Karyotyp innerhalb des Klassifikationsalgorithmus A kumuliert dargestellt (rechts Zugewinne, links Verluste). Die Breite des Balkens neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich Verluste im Bereich 9p22 mit 14 Funden und Zugewinne im Bereich 8q22q24 mit sieben Funden am häufigsten. Ein Verlust des kurzen Armes von Chromosom 3 trat beispielsweise nur einmal auf [$\text{del}(3)(\text{p}11\text{p}26)$].

3.2.1.2 GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

Der GMALL-Klassifikationsalgorithmus B zeigte bei den Aberrationscodes 20, 22 und 25 dieselben Patienten wie der Algorithmus A. Ein komplexer Karyotyp fand sich bei 24 (4,7 %) und ein komplexer Karyotyp mit einer 9p-Aberration bei 19 (3,8%) Patienten (**Abbildung 3-5**). In der komplexen Gruppe zeigte sich bei jeweils einem Patient eine 6q- bzw. eine 6q- und 12p-Aberration; vier Patienten zeigten 12p-Aberrationen. Ein hypodiploider Karyotyp war viermal und ein hyperdiploider Karyotyp zehnmal auffällig. Die Verteilung der strukturellen und quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-

Klassifikationsalgorithmus B veranschaulichen kumuliert die **Abbildungen 3-6** und **3-7**. Die 9p-Aberrationen beinhalteten acht Deletionen $\text{del}(9)(p)$, fünf Derivat-Chromosomen $\text{der}(9)(p)$, zwei Isochromosomen $\text{i}(9)(q10)$, zwei Monosomien 9, eine Addition $\text{add}(9)(p)$ und eine Translokation $\text{t}(9)(p)$. Fünf Patienten besaßen ebenfalls 6q- und ein Patient eine 12p-Aberration. In vier Fällen trat ein hypodiploider und in fünf Fällen ein hyperdiploider Karyotyp auf. Die Verteilung der strukturellen und quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp und 9p-Aberrationen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B veranschaulichen kumuliert die **Abbildungen 3-8** und **3-9**.



Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 10=Karyotyp hyperdiploid; 11=Karyotyp hypodiploid; 20= $\text{abn}(6)(q)$; 22= $\text{abn}(12)(p)$; 25= $\text{abn}(9)(p)$; 35=komplexer Karyotyp; 36=komplexer Karyotyp + $\text{abn}(9)(p)$; 40= $\text{dic}(9)(p)/\text{idic}(9)(p)$; 50=Karyotyp hoch-hyperdiploid; 54=Karyotyp niedrig-hypodiploid/nahezu triploid; 59=Karyotyp nahezu tetraploid; 65= $\text{t}(1;19)(q23;p13)$; 70= $\text{abn}(11)(q23)$; 80= $\text{t}(4;11)(q21;q23)$; 90= $\text{t}(9;22)(q34;q11)$; 92= $\text{t}(9;22)(q34;q11) + >50$; 93= $\text{t}(9;22)(q34;q11) + \leq 50$; 94= $\text{t}(9;22)(q34;q11) + (-9)/\text{abn}(9)(p)$; 95= $\text{t}(9;22)(q34;q11) + (-7)/\text{del}(7)(q)$

Abbildung 3-5: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

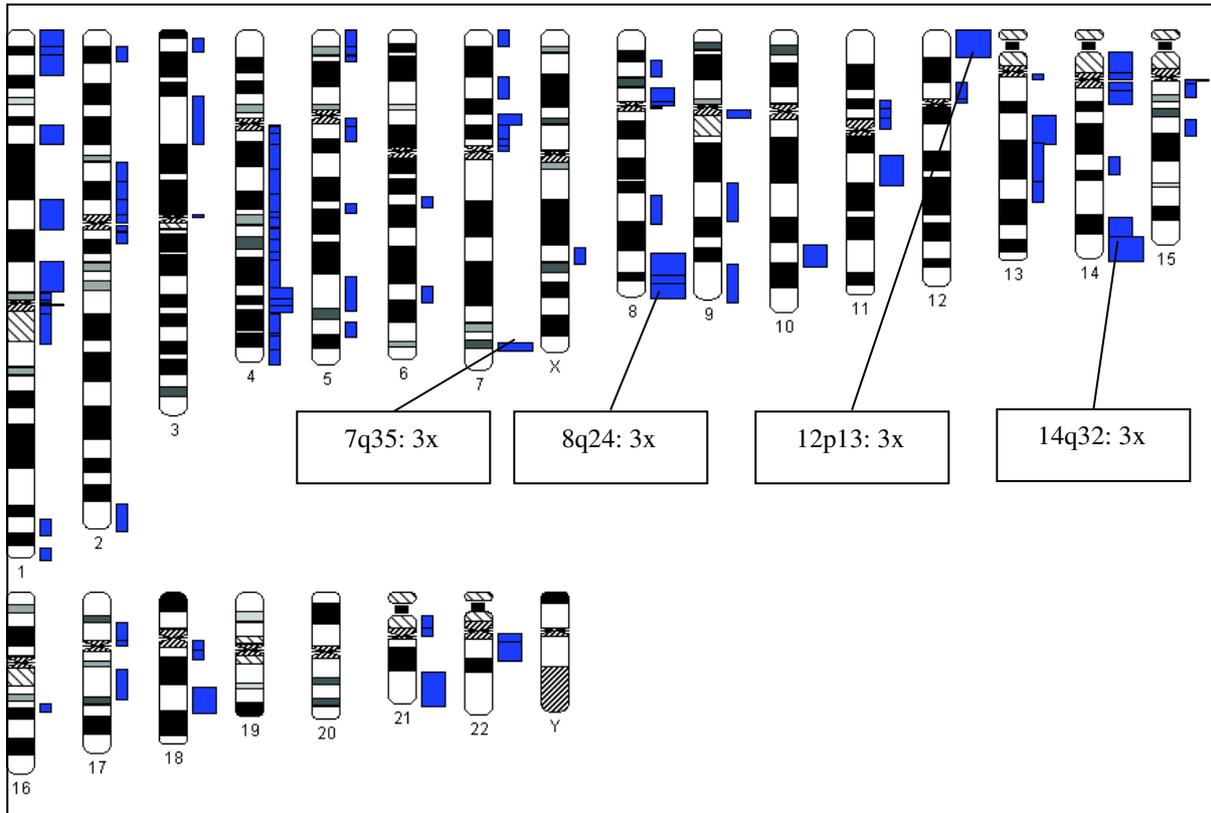


Abbildung 3-6: Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

In dem Karyogramm sind Bruchpunkte und Anzahl der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp innerhalb des Klassifikationsalgorithmus B kumuliert dargestellt. Die Breite des Balkens rechts neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich strukturelle Aberrationen in den Bereichen 7q35, 8q24, 12p13 und 14q32 mit jeweils drei Funden am häufigsten.

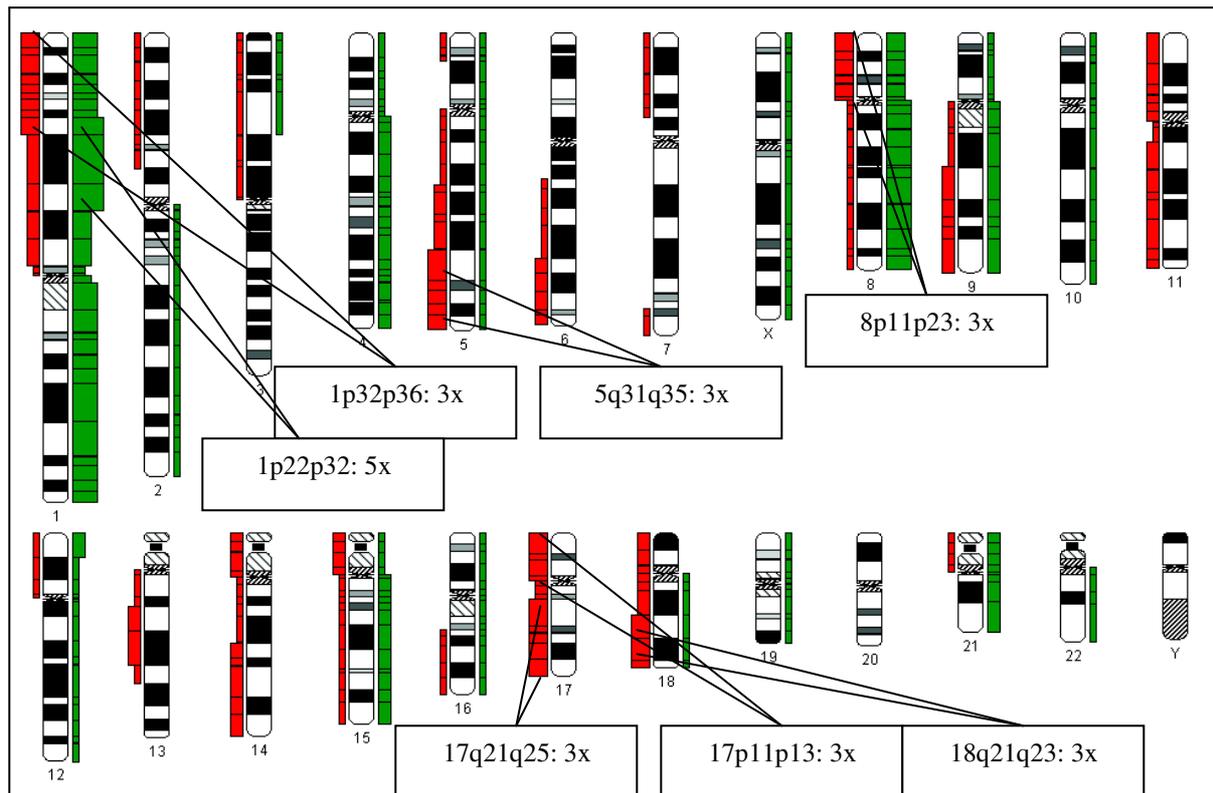


Abbildung 3-7: Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

In dem Karyogramm sind chromosomale Verluste und Zugewinne bei Patienten mit komplexem Karyotyp innerhalb des Klassifikationsalgorithmus B kumuliert dargestellt (rechts Zugewinne, links Verluste). Die Breite des Balkens neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich Verluste in den Bereichen 1p32p36, 5q31q35, 8p11p23, 17p11p13, 17q21q25 und 18q21q23 mit jeweils drei Funden und Zugewinne im Bereich 1p22p32 mit fünf Funden am häufigsten.

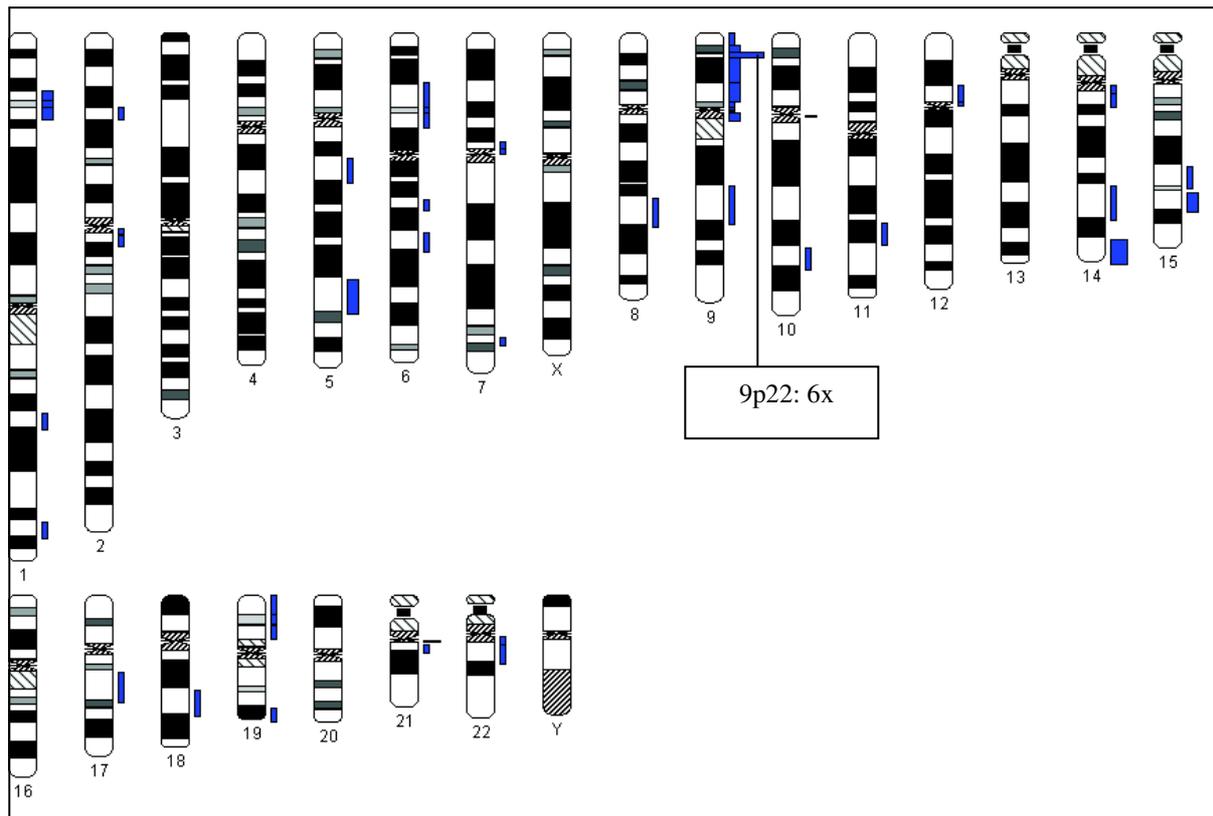


Abbildung 3-8: Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp und 9p-Aberrationen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

In dem Karyogramm sind Bruchpunkte und Anzahl der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp und 9p-Aberrationen innerhalb des Klassifikationsalgorithmus B kumuliert dargestellt. Die Breite des Balkens rechts neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich strukturelle Aberrationen im Bereich 9p22 mit sechs Funden am häufigsten.

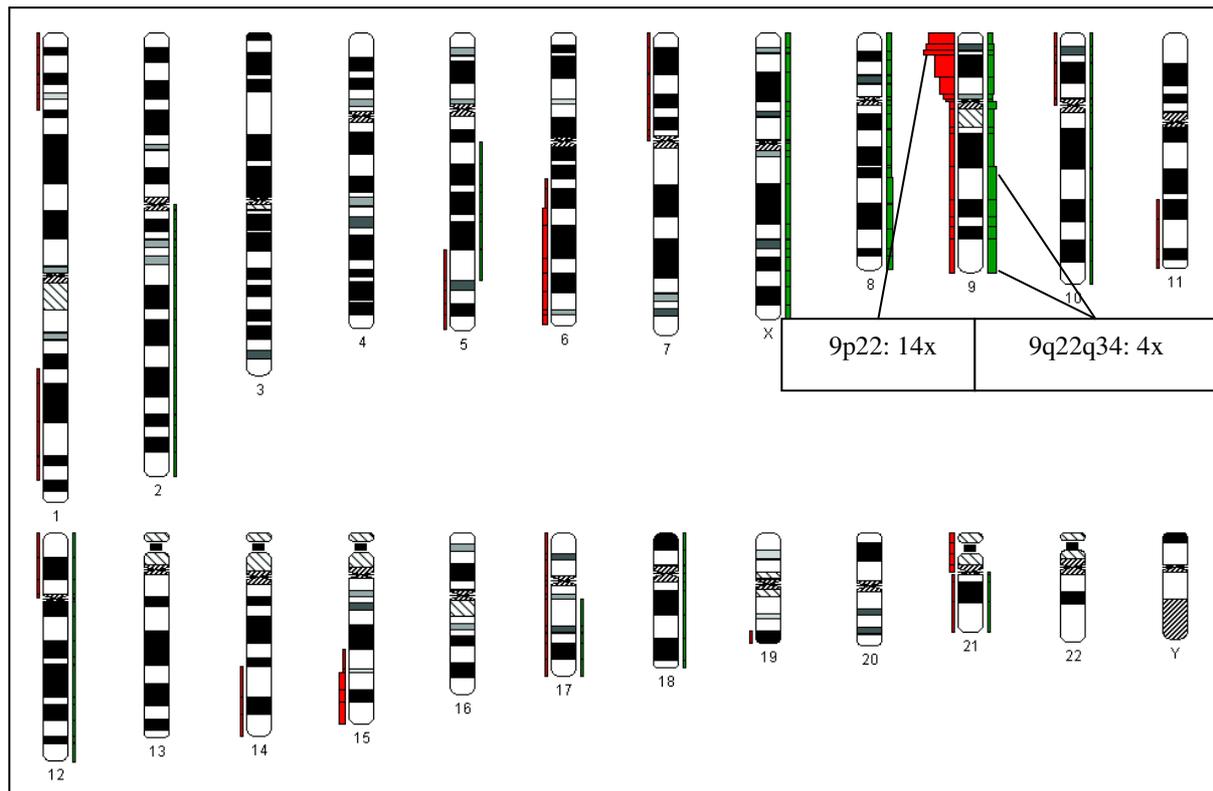
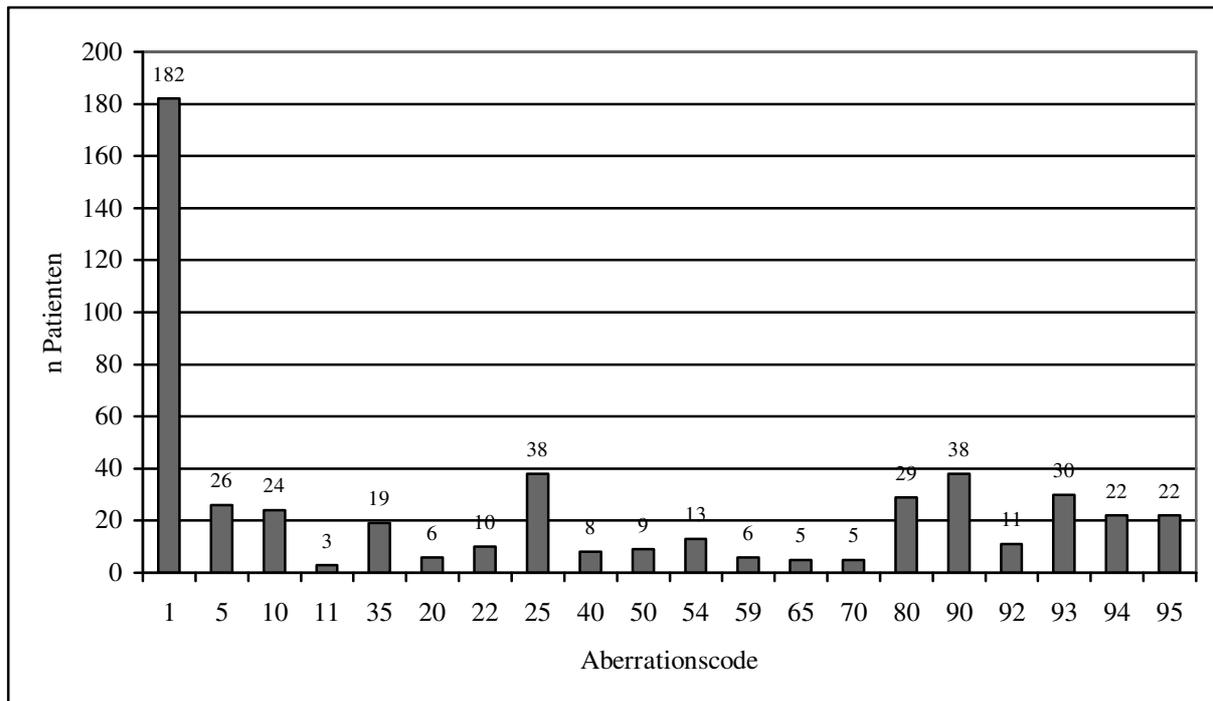


Abbildung 3-9: Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp und 9p-Aberrationen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

In dem Karyogramm sind chromosomale Verluste und Zugewinne bei Patienten mit komplexem Karyotyp und 9p-Aberrationen innerhalb des Klassifikationsalgorithmus B kumuliert dargestellt (rechts Zugewinne, links Verluste). Die Breite des Balkens neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich Verluste im Bereich 9p22 mit 14 Funden und Zugewinne im Bereich 9q22q34 mit vier Funden am häufigsten.

3.2.1.3 GMALL-Klassifikationsalgorithmus C

Beim GMALL-Klassifikationsalgorithmus C imponierten 19 (3,8%) Patienten mit komplexem Karyotyp, sechs (1,2%) Patienten mit einer 6q-, zehn (2%) Patienten mit einer 12p- und 38 (7,5%) Patienten mit einer 9p-Aberration (**Abbildung 3-10**). Die Differenz zum Klassifikationsalgorithmus B, bei dem 39 Patienten eine 9p-Aberration besaßen (Aberrationscodes 25 + 36), resultierte daher, dass sich die 9p-Aberration bei einem Patienten im zweiten Klon befand. In den Klassifikationsabfragen werden Primäraberrationen jedoch im ersten Klon gefordert. Die Aberrationsgruppe mit komplexem Karyotyp zeigte zweimal einen hypodiploiden und neunmal einen hyperdiploiden Karyotyp. Die Verteilung der strukturellen und quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp veranschaulichen kumuliert die **Abbildungen 3-11** und **3-12**. Innerhalb der 6q-Gruppe traten vier Deletionen del(6)(q) und zwei Translokationen t(6)(q) auf. Die 12p-Gruppe beinhaltete drei Deletionen del(12)(p), drei Derivat-Chromosom der(12)(p), zwei Translokationen t(12)(p) und jeweils ein dizentrisches Chromosom dic(12)(p) und eine Insertion ins(12)(p). Bei einem Patienten zeigte sich eine 6q-Aberration. Ein hypodiploider Karyotyp war dreimal und ein hyperdiploider Karyotyp zweimal zu finden. In der 9p-Gruppe zeigte sich 17-mal eine Deletion del(9)(p), jeweils sechsmal ein Isochromosom i(9)(q10) und ein Derivat-Chromosom der(9)(p), viermal eine Translokation t(9)(p), dreimal eine Monosomie 9 und zweimal eine Addition add (9)(p). Bei fünf Patienten der 9p-Aberrationsgruppe fand sich zusätzlich eine 6q- und bei einem Patienten eine 12p-Aberration. In sieben Fällen war ein hypodiploider und in fünf Fällen ein hyperdiploider Karyotyp zu finden. Die Verteilung der strukturellen und quantitativen Aberrationen bei den Patienten der 9p-Aberrationsgruppe veranschaulichen kumuliert die **Abbildungen 3-13** und **3-14**.



Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 10=Karyotyp hyperdiploid; 11=Karyotyp hypodiploid; 20=abn(6)(q); 22=abn(12)(p); 25=abn(9)(p); 35=komplexer Karyotyp; 40=dic(9)(p)/idic(9)(p); 50=Karyotyp hoch-hyperdiploid; 54=Karyotyp niedrig-hypodiploid/nahezu triploid; 59=Karyotyp nahezu tetraploid; 65=t(1;19)(q23;p13); 70=abn(11)(q23); 80=t(4;11)(q21;q23); 90=t(9;22)(q34;q11); 92=t(9;22)(q34;q11) + >50; 93=t(9;22)(q34;q11) + <=50; 94=t(9;22)(q34;q11) + (-9)/abn(9)(p); 95=t(9;22)(q34;q11) + (-7)/del(7)(q)

Abbildung 3-10: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C

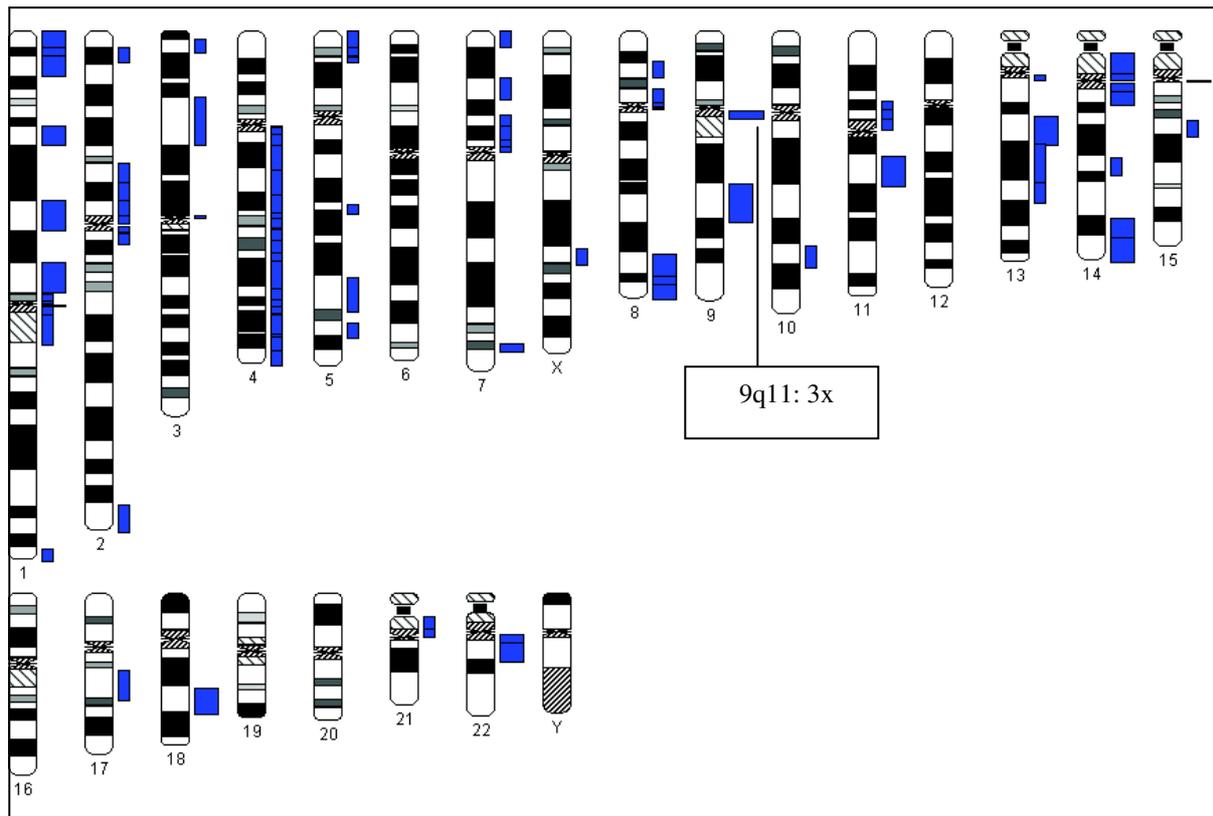


Abbildung 3-11: Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C

In dem Karyogramm sind Bruchpunkte und Anzahl der strukturellen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp innerhalb des Klassifikationsalgorithmus C kumuliert dargestellt. Die Breite des Balkens rechts neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich strukturelle Aberrationen im Bereich 9q11 mit drei Funden am häufigsten.

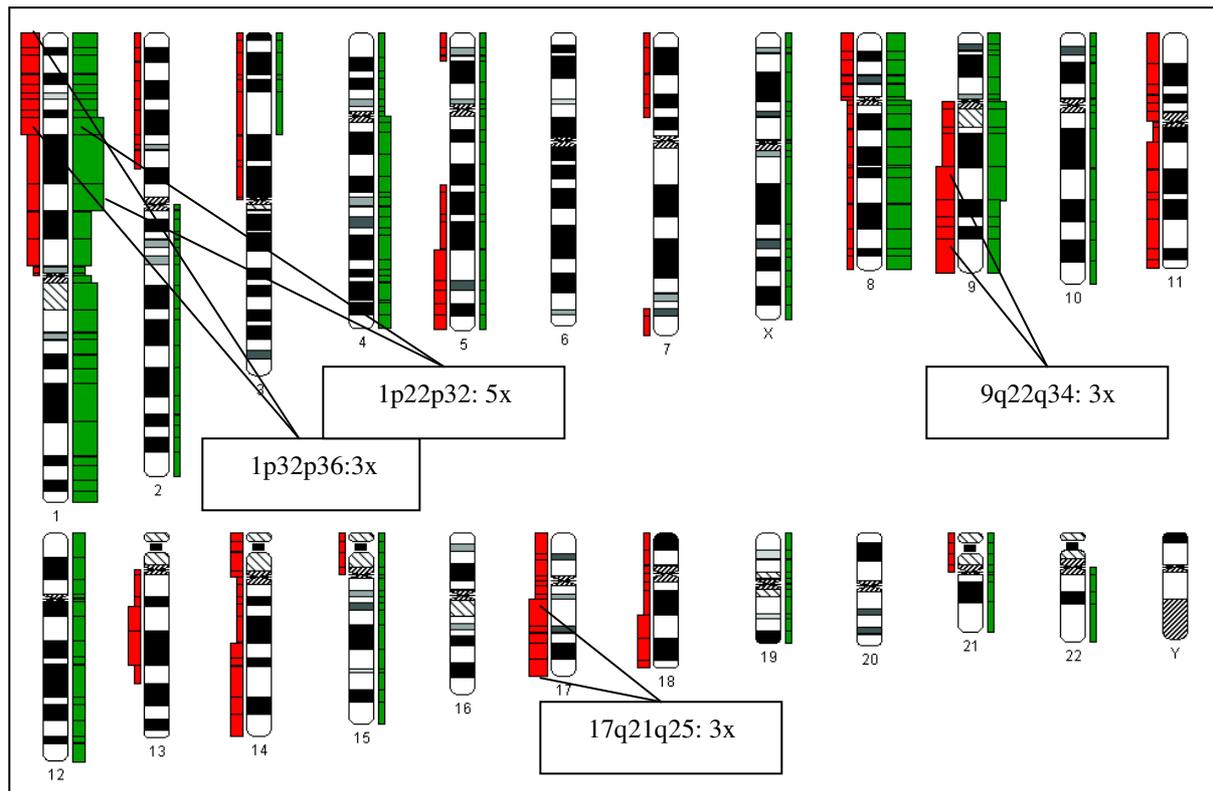


Abbildung 3-12: Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten mit komplexem Karyotyp nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C

In dem Karyogramm sind chromosomale Verluste und Zugewinne bei Patienten mit komplexem Karyotyp innerhalb des Klassifikationsalgorithmus C kumuliert dargestellt (rechts Zugewinne, links Verluste). Die Breite des Balkens neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich Verluste in den Bereichen 1p32p36, 9q22q34, 17q21q25 mit jeweils drei Funden und Zugewinne im Bereich 1p22p32 mit fünf Funden am häufigsten.

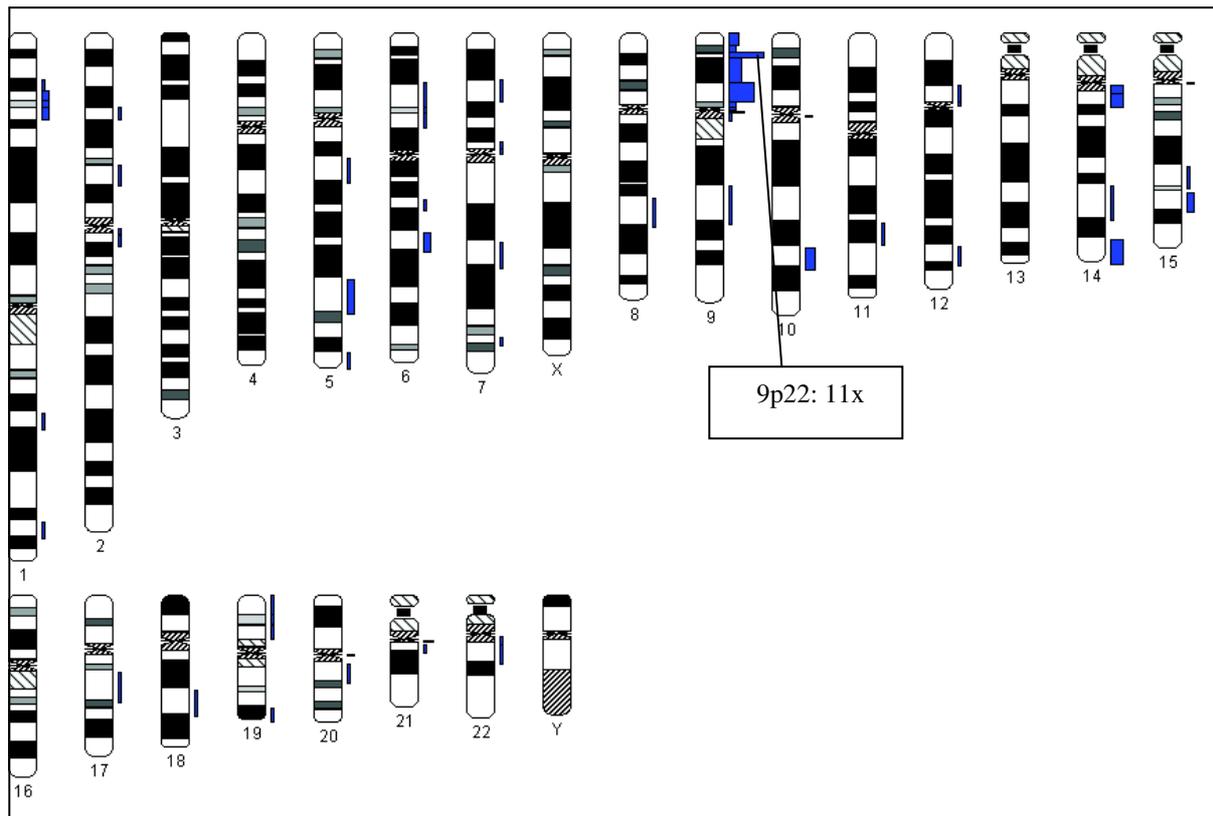


Abbildung 3-13: Verteilung der strukturellen Aberrationen bei Patienten der 9p-Aberrationsgruppe nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C

In dem Karyogramm sind Bruchpunkte und Anzahl der strukturellen Aberrationen der 9p-Aberrationsgruppe innerhalb des Klassifikationsalgorithmus C kumuliert dargestellt. Die Breite des Balkens rechts neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich strukturelle Aberrationen im Bereich 9p22 mit elf Funden am häufigsten.

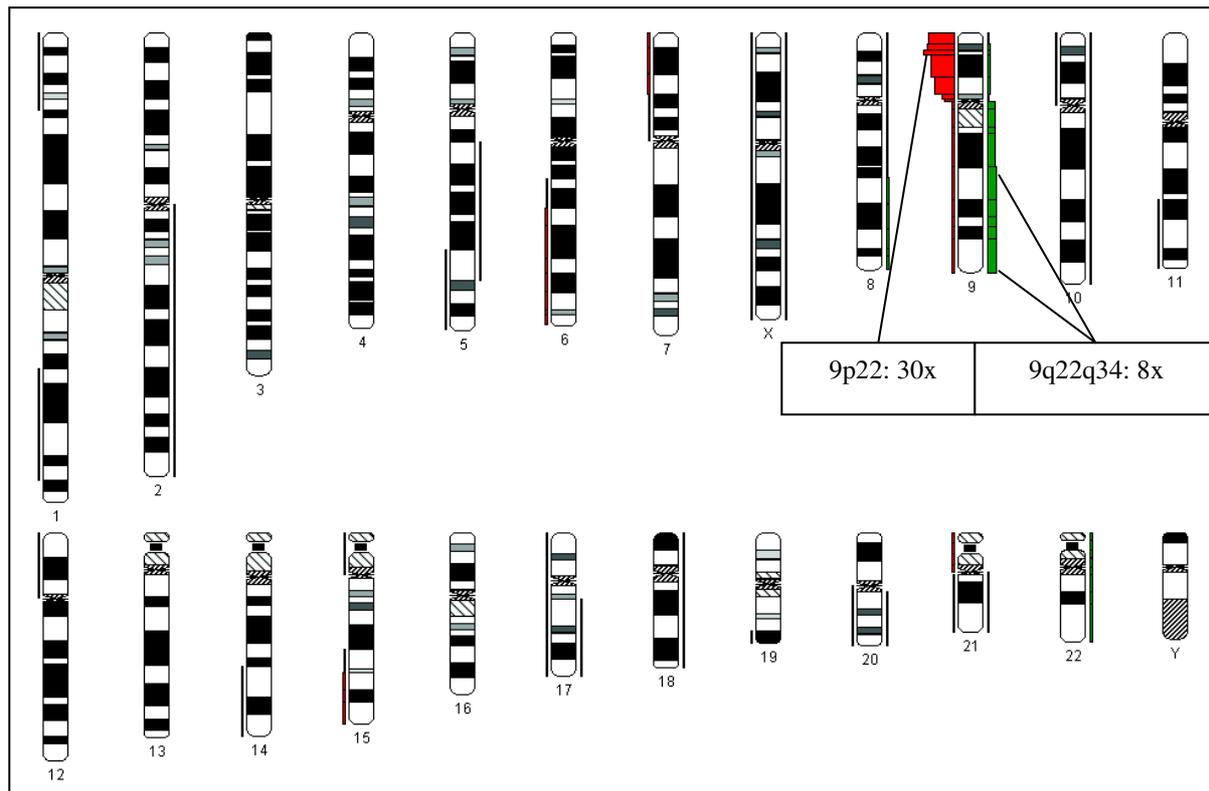


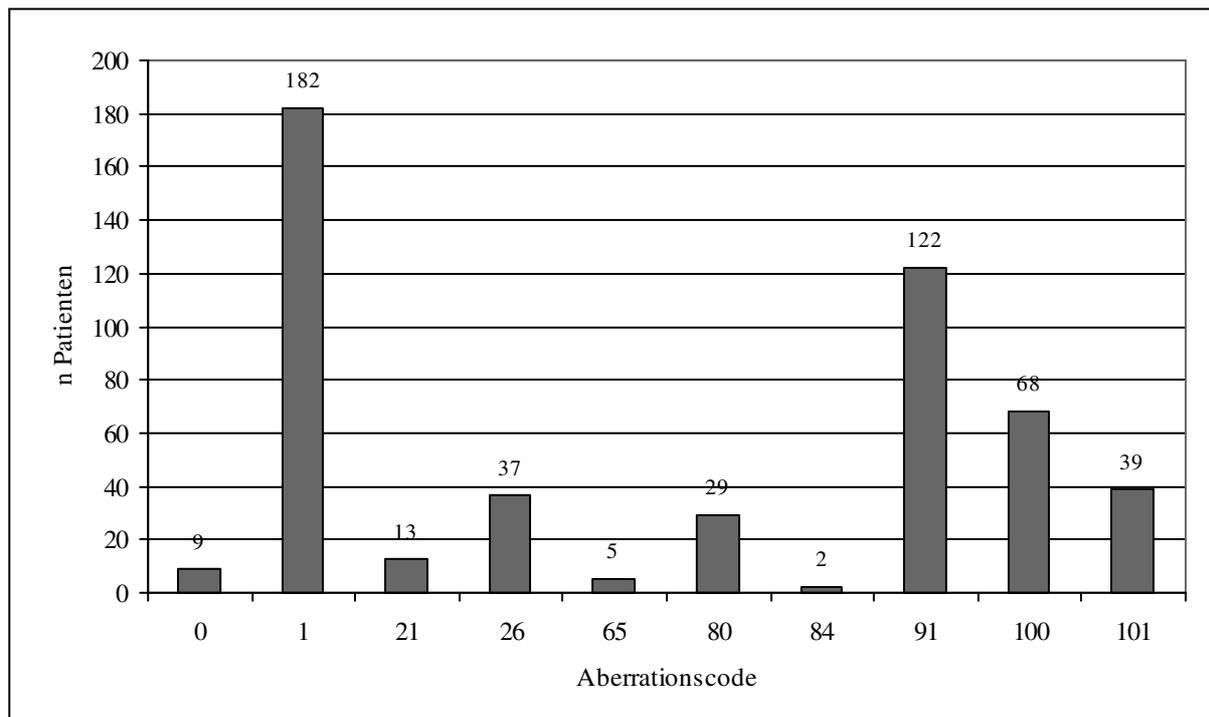
Abbildung 3-14: Verteilung der quantitativen Aberrationen bei Patienten der 9p-Aberrationsgruppe nach GMALL-Klassifikationsalgorithmus C

In dem Karyogramm sind chromosomale Verluste und Zugewinne bei Patienten der 9p-Aberrationsgruppe innerhalb des Klassifikationsalgorithmus C kumuliert dargestellt (rechts Zugewinne, links Verluste). Die Breite des Balkens neben der entsprechenden Bande gibt deren Häufigkeit an. So zeigten sich Verluste im Bereich 9p22 mit 30 Funden und Zugewinne im Bereich 9q22q34 mit acht Funden am häufigsten.

3.2.2 GIMEMA-Klassifikationsalgorithmus

Bei Verwendung des GIMEMA-Klassifikationssystems für unser Patientenkollektiv konnten neun Patienten nicht klassifiziert werden. Diese Patienten besaßen alle sowohl strukturelle, als auch numerische Aberrationen in ihrem Karyotyp. Allerdings war deren Chromosomenanzahl <45 bzw. >47 und entsprach somit nicht den Vorgaben des GIMEMA-Protokolls (**Abbildung 3-15**). Beim Vergleich mit den Ergebnissen der GIMEMA-Studie stellte sich heraus, dass bei dem Patientenkollektiv der GIMEMA-Studie alle Aberrationen bis auf Deletion $\text{del}(9)(p)$ und Translokation $\text{t}(9;22)(q34;q11)$ prozentual häufiger auftraten. Die größten prozentualen Unterschiede zwischen den beiden Studien fanden sich bei den Aberrationscodes 26

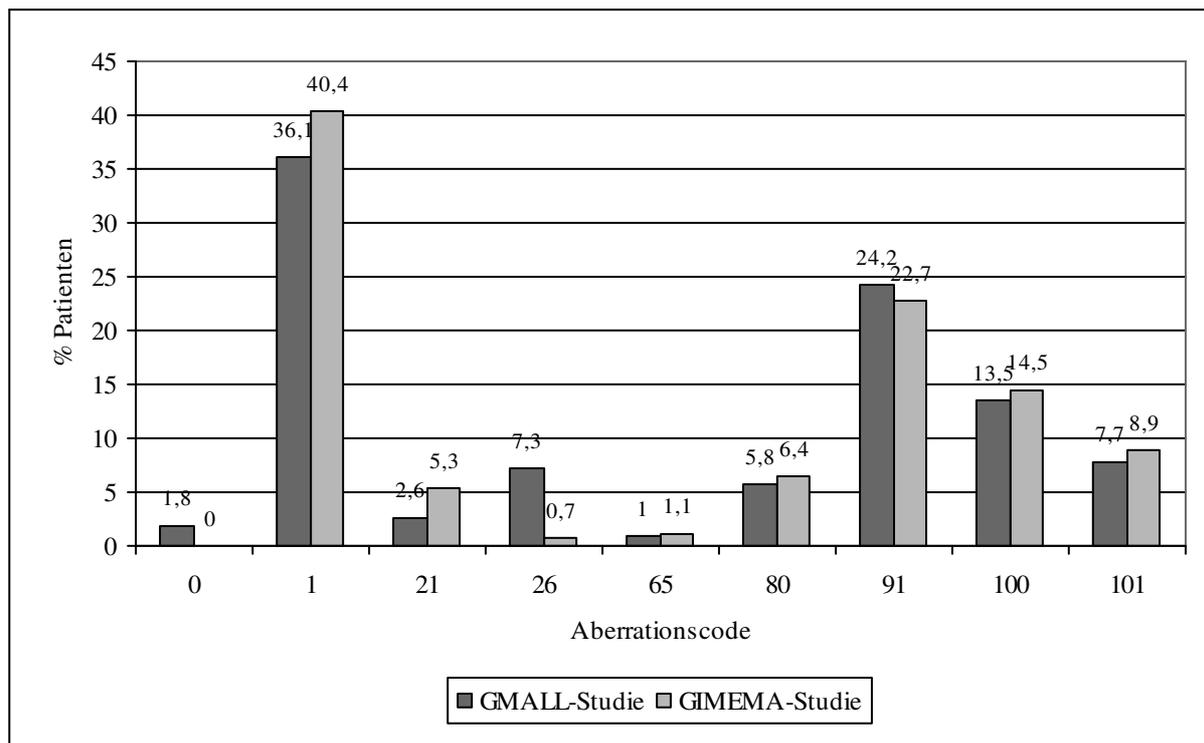
[del(9)(p)] (6,8%) und 1 (Karyotyp normal) (4,3%). Für den Vergleich mit der GIMEMA-Studie mussten die beiden Patienten der Aberrationsgruppe 84 aus dem GMALL-Kollektiv von der Auswertung ausgeschlossen werden, da das GIMEMA-Studiendesign reife B-ALL-Charakteristika nicht erlaubte (**Abbildung 3-16**).



Aberrationscode: 0=andere; 1=Karyotyp normal; 21= del(6)(q); 26=del(9)(p); 65=t(1;19)(q21;p13); 80=t(4;11)(q21;q23); 84=t(8;14)(q24;q32)/ t(8;22)(q24;q11)/ t(2;8)(p12;q24); 91=t(9;22)(q34;q11); 100=gemischt; 101=numerisch

Abbildung 3-15: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GIMEMA-Klassifikationssystem

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des GIMEMA-Klassifikationssystems für die Patienten der GMALL-Studie. Patienten mit Aberrationscode 0 konnten nicht klassifiziert werden. Zwei Patienten zeigten reife B-ALL-Charakteristika (Aberrationscode 84).



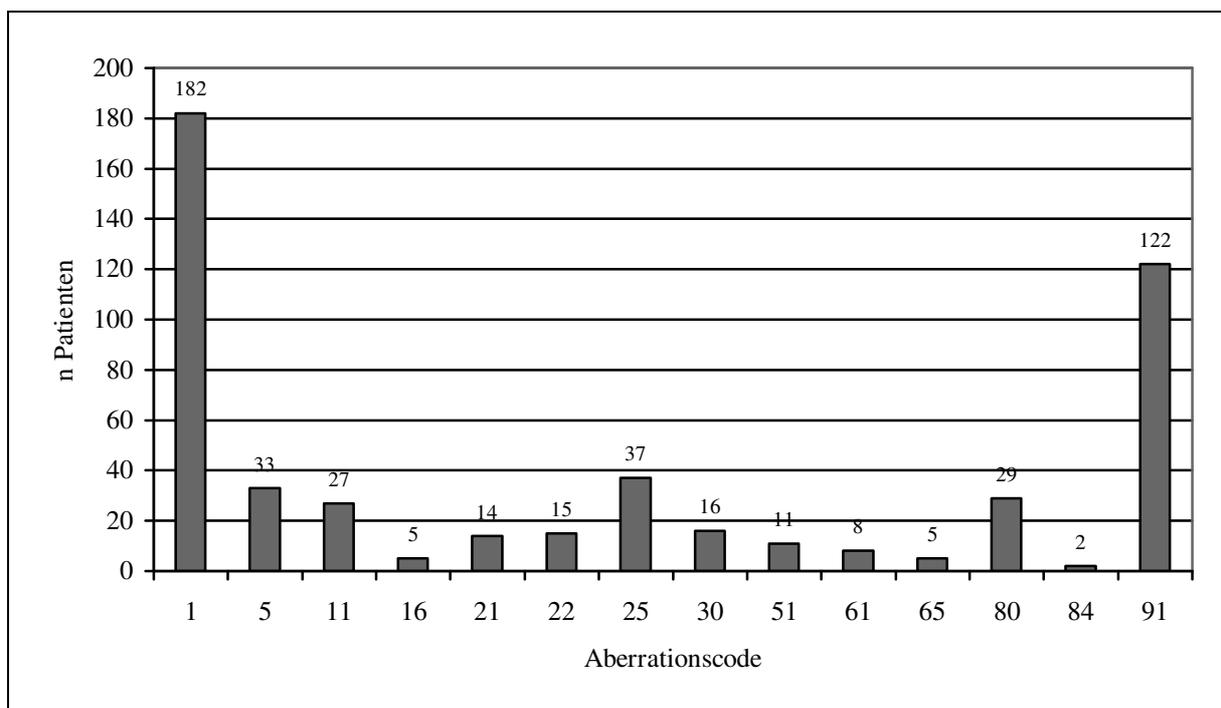
Aberrationscode: 0=andere; 1=Karyotyp normal; 21= del(6)(q); 26=del(9)(p); 65=t(1;19)(q21;p13); 80=t(4;11)(q21;q23); 91=t(9;22)(q34;q11); 100=gemischt; 101=numerisch

Abbildung 3-16: Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. GIMEMA-Studie auf die Aberrationsgruppen

Die Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- und der GIMEMA-Studie auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des GIMEMA-Klassifikationssystems. Bis auf Deletion del(9)(p) und Translokation t(9;22)(q34;q11) traten alle Aberrationen prozentual häufiger bei den Patienten der GIMEMA-Studie auf. Bei 1,8 % der GMALL-Patienten konnte keine Klassifizierung erfolgen. Patienten mit reifer B-ALL (Aberrationsgruppe 84) wurden ausgeschlossen.

3.2.3 MRC UKALL XA-Klassifikationsalgorithmus

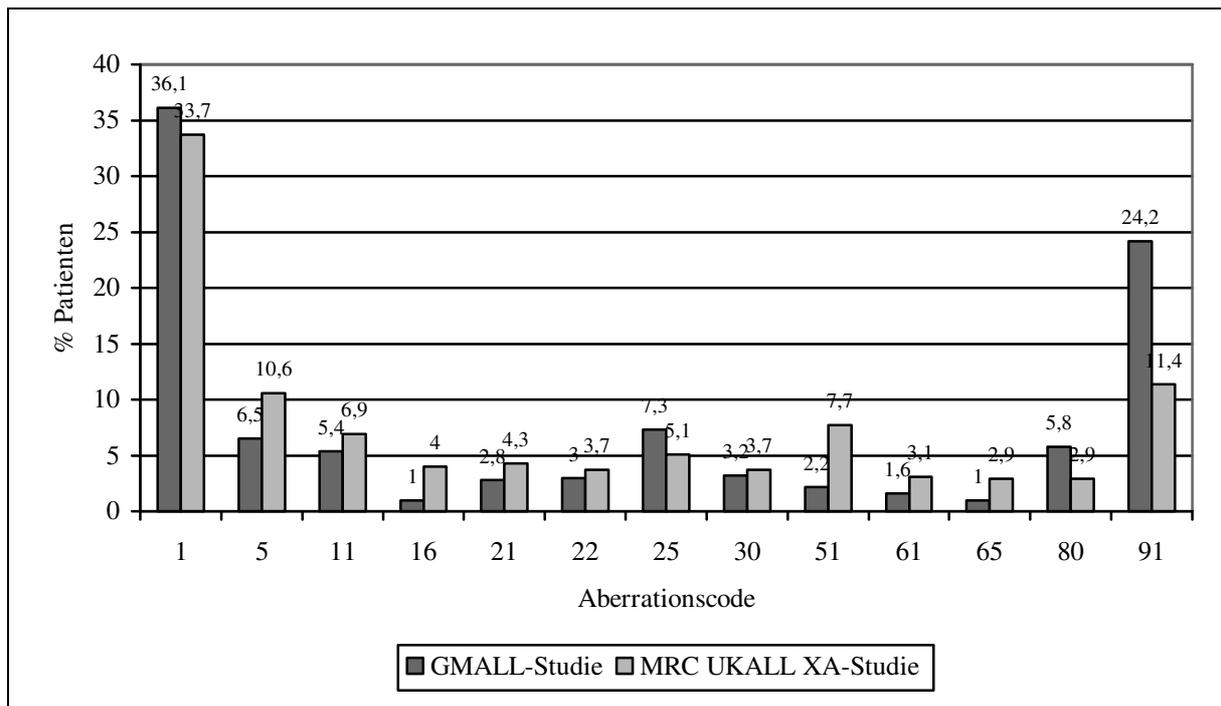
Mit dem MRC UKALL XA-Klassifikationssystem war es möglich, alle GMALL-Patienten zu klassifizieren. Beim Vergleich der Studienergebnisse zeigte sich, dass die Aberrationsgruppen 1 (Karyotyp normal), 25 [abn(9)(p)], 80 [t(4;11)(q21;q23)] und 91 [t(9;22)(q34;q11)] prozentual mehr GMALL- als MRC UKALL XA-Patienten enthielten. Alle übrigen Aberrationen fanden sich prozentual häufiger bei der MRC UKALL XA-Studie. Die größten Differenzen zwischen den beiden Untersuchungen bestanden bei den Aberrationscodes 91 [t(9;22)(q34;q11)] mit 12,8 % und 51 (Karyotyp hoch-hyperdiploid) mit 5,5 %. Für den Vergleich mit der MRC UKALL XA-Studie mussten die beiden Patienten der Aberrationsgruppe 84 aus dem GMALL-Kollektiv von der Auswertung ausgeschlossen werden, da das MRC UKALL XA-Studiendesign reife B-ALL-Charakteristika nicht erlaubte (**Abbildung 3-17** und **3-18**).



Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 11=Karyotyp hyperdiploid; 16=Karyotyp hypodiploid; 21=del(6)(q); 22=abn(12)(p); 25=abn(9)(p); 30=abn(11)(q); 51=Karyotyp hoch-hyperdiploid; 61=Karyotyp triploid/tetraploid; 65=t(1;19)(q23;p13); 80=t(4;11)(q21;q23); 84=t(8;14)(q24;q32)/t(8;22)(q24;q11)/t(2;8)(p12;q24); 91=t(9;22)(q34;q11)

Abbildung 3-17: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach MRC UKALL XA-Klassifikationssystem

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des MRC UKALL XA-Klassifikationssystems für die Patienten der GMALL-Studie. Zwei Patienten zeigten reife B-ALL-Charakteristika (Aberrationscode 84).



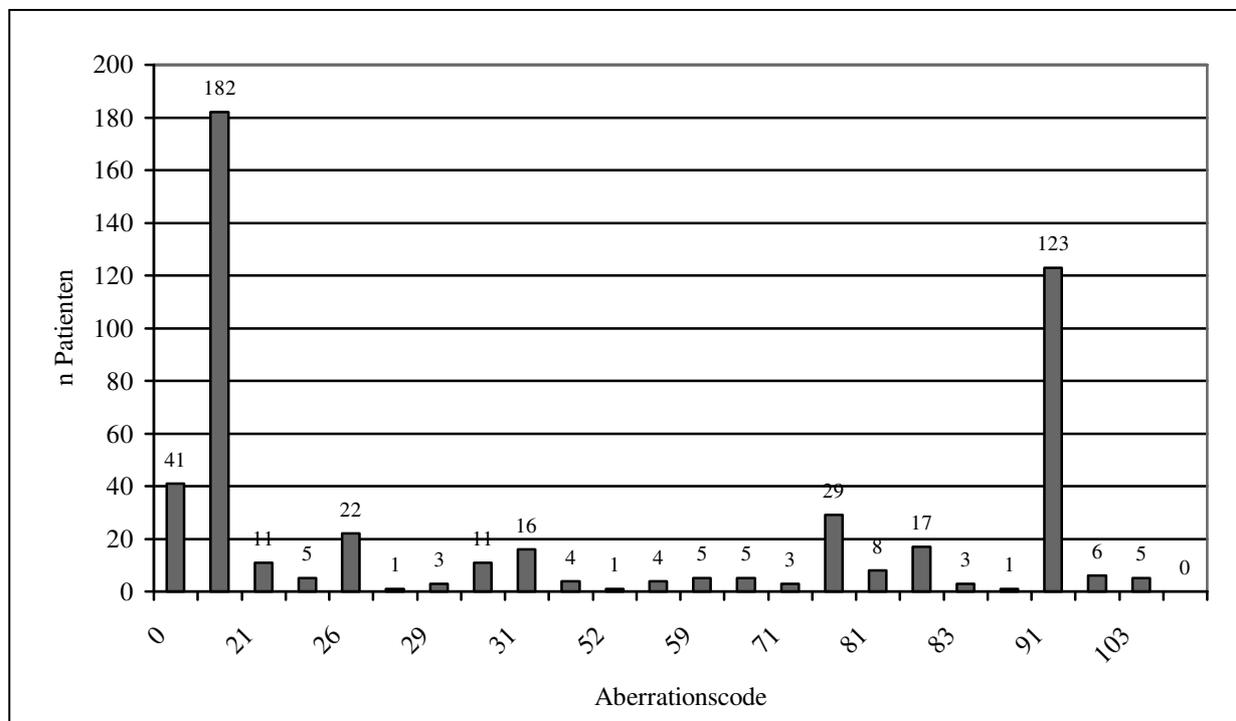
Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 11=Karyotyp hyperdiploid; 16=Karyotyp hypodiploid; 21=del(6)(q); 22=abn(12)(p); 25=abn(9)(p); 30=abn(11)(q); 51=Karyotyp hoch-hyperdiploid; 61=Karyotyp triploid/tetraploid; 65=t(1;19)(q23;p13); 80=t(4;11)(q21;q23); 91=t(9;22)(q34;q11)

Abbildung 3-18: Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. MRC UKALL XA-Studie auf die Aberrationsgruppen

Die Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- und der MRC UKALL XA-Studie auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des MRC UKALL XA-Klassifikationssystems. Mit Ausnahme der Aberrationsgruppen 1, 25, 80 und 91 fanden sich alle Aberrationen prozentual häufiger bei den MRC UKALL XA-Patienten. Patienten mit reifer B-ALL (Aberrationsgruppe 84) wurden ausgeschlossen.

3.2.4 MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationsalgorithmus

Indem man das MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationssystem auf die GMALL-Patienten anwandte, zeigte sich, dass zwar alle Patienten klassifiziert werden konnten, da es bei diesem System die Aberrationsgruppe *andere* gab, jedoch keine Patienten der Aberrationsgruppe 104 (Monosomie 7) zugeteilt werden konnten (**Abbildung 3-19**). Innerhalb der Gruppe *andere* befanden sich 22 Patienten mit pseudodiploidem, 17 Patienten mit hyperdiploidem und zwei Patienten mit hypodiploidem Karyotyp. Ein Vergleich der beiden Patientenkollektive war nicht möglich, da die vorgeschlagene Hierarchie bei der MRC UKALLXII/ECOG-Studie keinen algorithmischen Charakter besaß und es somit in der Auswertung zu Mehrfachnennungen kam.



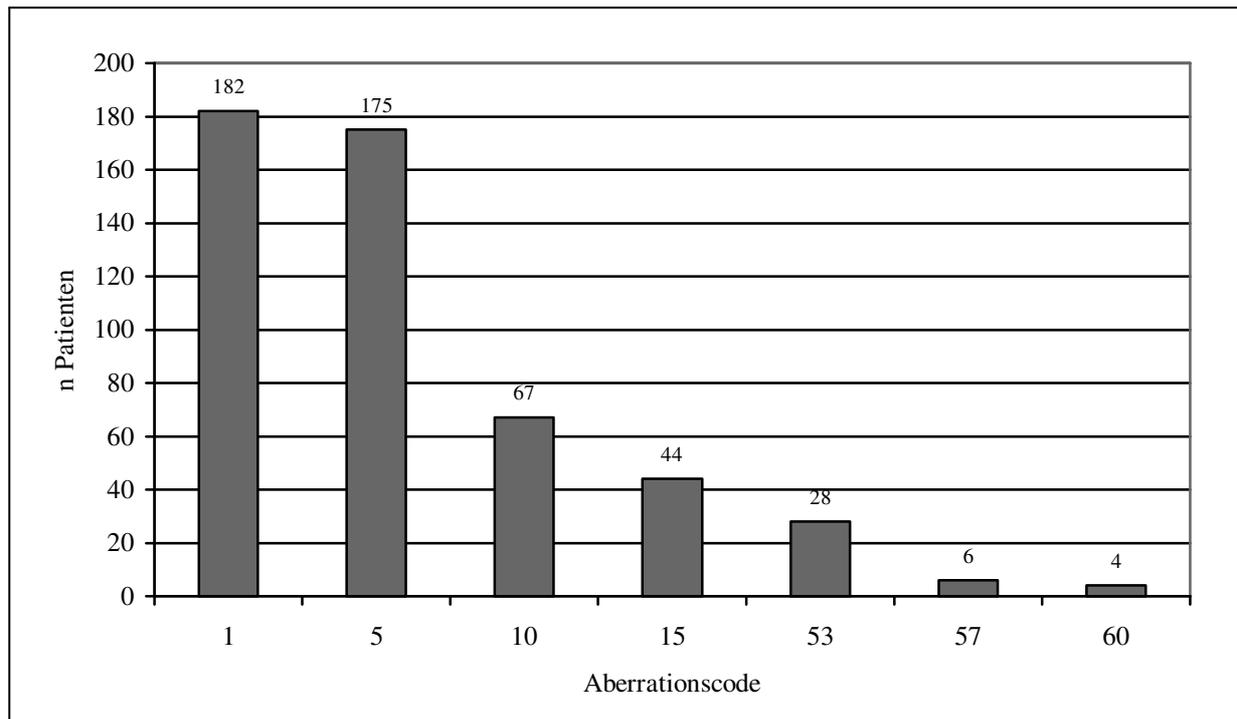
Aberrationscode: 0=*andere*; 1=Karyotyp normal; 21=del(6)(q); 23=del(12)(p); 26=del(9)(p); 28=del(17)(p); 29=-13/del(13)(q); 30=abn(11)(q); 31=del(7)(p); 37=komplexer Karyotyp; 52=Karyotyp hoch-hyperdiploid; 56=Karyotyp niedrig-hypodiploid/nahezu triploid; 59=Karyotyp tetraploid; 65=t(1;19)(q21;p13); 71=t(11)(q23); 80=t(4;11)(q21;q23); 81=t(14)(q23); 82=t(14)(q11)/t(7)(p14~15)/t(7)(q34~36); 83=t(10;14)(q24;q11); 84=t(8;14)(q24;q32)/t(8;22)(q24;q11)/t(2;8)(p12;q24); 91=t(9;22)(q34;q11); 102=+X; 103=+8; 104=-7

Abbildung 3-19: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationssystem

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationssystems für die Patienten der GMALL-Studie. Patienten mit Aberrationscode 0 zeigten andere Aberrationen als die gelisteten. Es konnten keine Patienten mit dem Aberrationscode 104 klassifiziert werden.

3.2.5 GFCH-Klassifikationsalgorithmen

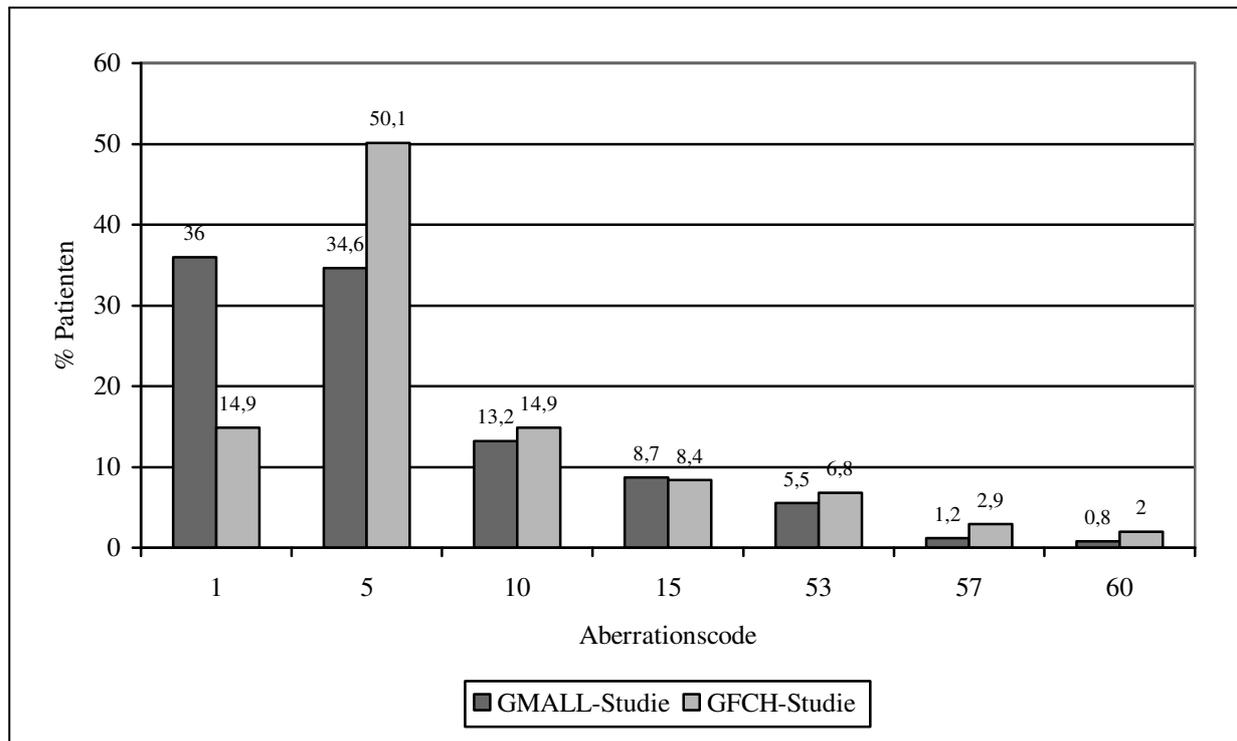
Bei Verwendung des numerischen GFCH-Klassifikationssystems für das GMALL-Kollektiv zeigte sich, dass mit Ausnahme der normalen und hyperdiploiden Karyotypen alle numerischen Aberrationen prozentual häufiger bei den Patienten der GFCH-Studie auftraten. Die größten Unterschiede zwischen den beiden Studien fanden sich bei den Aberrationsgruppen 1 (Karyotyp normal) und 5 (Karyotyp pseudodiploid). So hatten 21,1 % mehr GMALL-Patienten einen normalen Karyotyp bzw. 15,5 % mehr GFCH-Patienten einen pseudodiploiden Karyotyp (**Abbildung 3-20 & 3-21**). Das strukturelle Klassifikationssystem zeigte, dass 262 GMALL-Patienten nicht klassifiziert werden konnten. Den größten Anteil der unklassifizierten Patienten machte die Gruppe mit normalem Karyotyp (182 Patienten) aus, gefolgt von 31 Patienten mit pseudodiploidem und 28 Patienten mit hyperdiploidem Karyotyp. Einen kleinen Anteil machten die hoch-hyperdiploiden (zehn Patienten), hypodiploiden (fünf Patienten) und nahezu triploiden bzw. nahezu tetraploiden (jeweils drei Patienten) Gruppen aus. Durch die GFCH-Studie nicht definierte strukturelle Aberrationen waren auf alle numerischen Aberrationsgruppen verteilt. Die 28% unklassifizierten GFCH-Patienten beinhalteten 66 Patienten mit normalem Karyotyp und 58 Patienten mit numerischen und nicht definierten strukturellen Aberrationen, wobei eine genaue Aufschlüsselung durch die GFCH-Studienergebnisse hier nicht möglich war. Mit Ausnahme der Translokation $t(4;11)(q21;q23)$ fanden sich alle definierten Aberrationen häufiger bei dem GFCH-Kollektiv. Die größten prozentualen Unterschiede zwischen den beiden Studien zeichneten sich bei den Aberrationscodes 20 $[(abn(6)(q)]$ (4,3%), 84 $[t(8;22)(q24;q11)/t(8;14)(q24;q32)/t(2;8)(p12;q24)]$ (4,3%), und 91 $[t(9;22)(q34;q11)]$ (4,6%) ab. In dem GMALL-Kollektiv waren keine Patienten mit den Aberrationscodes 85 $[t(1;11)(p34\sim35;p11\sim12)]$ oder 86 $[t(1;7)(q11\sim21;q35\sim36)]$. Laut GFCH-Studienergebnissen zeigten zwei Patienten eine Translokation $t(1;7)(q11\sim21;q35\sim36)$. Da diese beiden Patienten ebenfalls eine Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ aufwiesen, wurden sie mit dem Aberrationscode 91 $[t(9;22)(q34;q11)]$ versehen. Ein Ph+-Patient erhielt, bedingt durch die Hierarchie, den Aberrationscode 84 $[t(8;22)(q24;q11)/t(8;14)(q24;q32)/t(2;8)(p12;q24)]$ (**Abbildung 3-22 & 3-23**).



Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 10=Karyotyp hyperdiploid; 15=Karyotyp hypodiploid; 53=Karyotyp hoch hyperdiploid; 57=Karyotyp nahezu triploid; 60=Karyotyp nahezu tetraploid

Abbildung 3-20: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GFCH-Klassifikationssystem (numerisch)

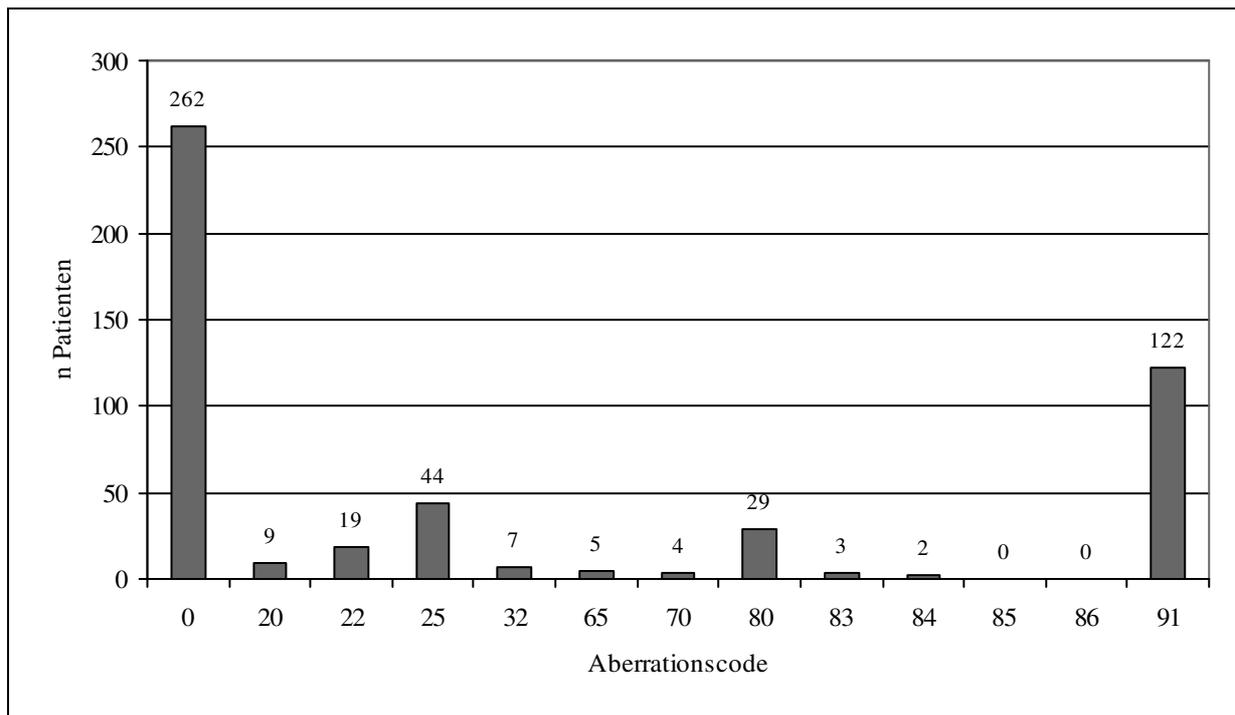
Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des GFCH-Klassifikationssystems (numerisch) für die Patienten der GMALL-Studie.



Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 10=Karyotyp hyperdiploid; 15=Karyotyp hypodiploid; 53=Karyotyp hoch hyperdiploid; 57=Karyotyp nahezu triploid; 60=Karyotyp nahezu tetraploid

Abbildung 3-21: Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. GFCH-Studie auf die Aberrationsgruppen (numerisch)

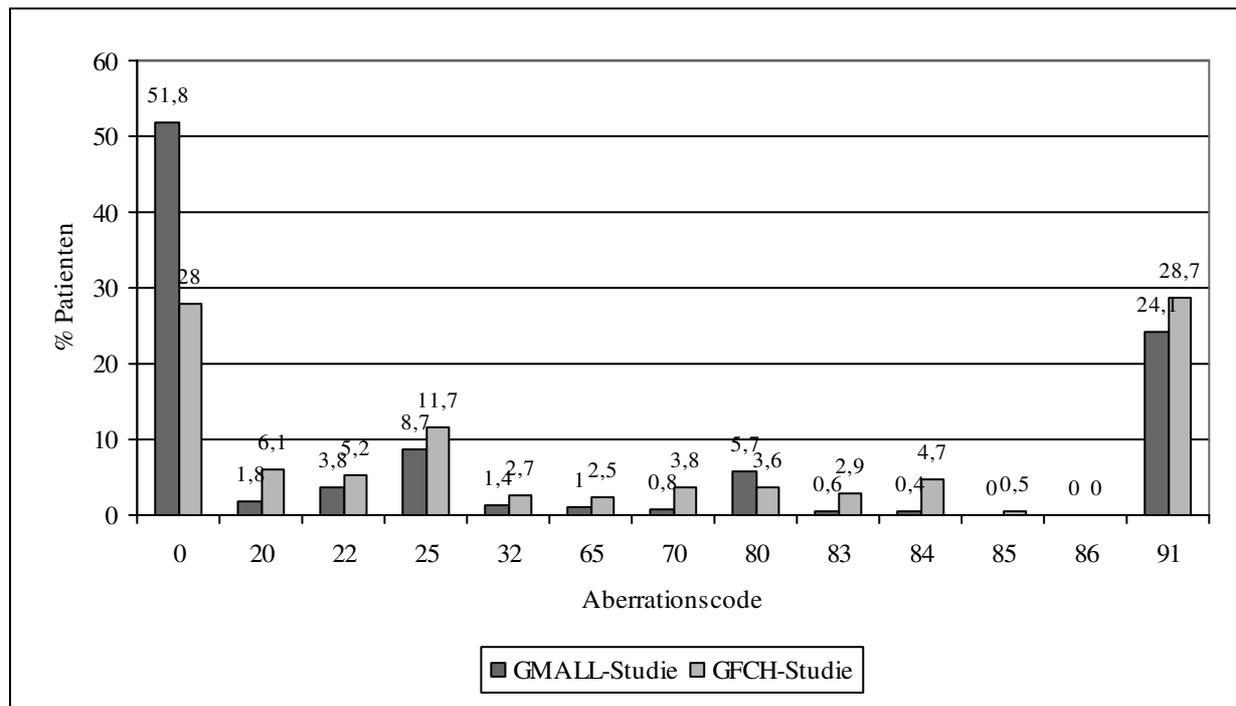
Die Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- und der GFCH-Studie auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des GFCH-Klassifikationssystems (numerisch). Normale und hypodiploide Karyotypen fanden sich prozentual häufiger bei den GMALL-Patienten, bei den übrigen Aberrationsgruppen war der prozentuale Anteil der GFCH-Patienten größer.



Aberrationscode: 0=andere; 20=abn(6)(q); 22=abn(12)(p); 25=abn(9)(p); 32=abn(14)(q11);
 65=t(1;19)(q23;p13); 70=abn(11)(q23); 80=t(4;11)(q21;q23); 83=t(10;14)(q24;q11);
 84=t(8;22)(q24;q11)/t(8;14)(q24;q32)/t(2;8)(p12;q24); 85=t(1;11)(p34~35;p11~12); 86=t(1;7)(q11~21;q35~36);
 91=t(9;22)(q34;q11)

Abbildung 3-22: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach GFCH-Klassifikationssystem (strukturell)

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des GFCH-Klassifikationssystems (strukturell) für die Patienten der GMALL-Studie. Patienten mit Aberrationscode 0 konnten nicht klassifiziert werden. In dem GMALL-Kollektiv fanden sich keine Patienten mit den Aberrationscodes 85 oder 86.



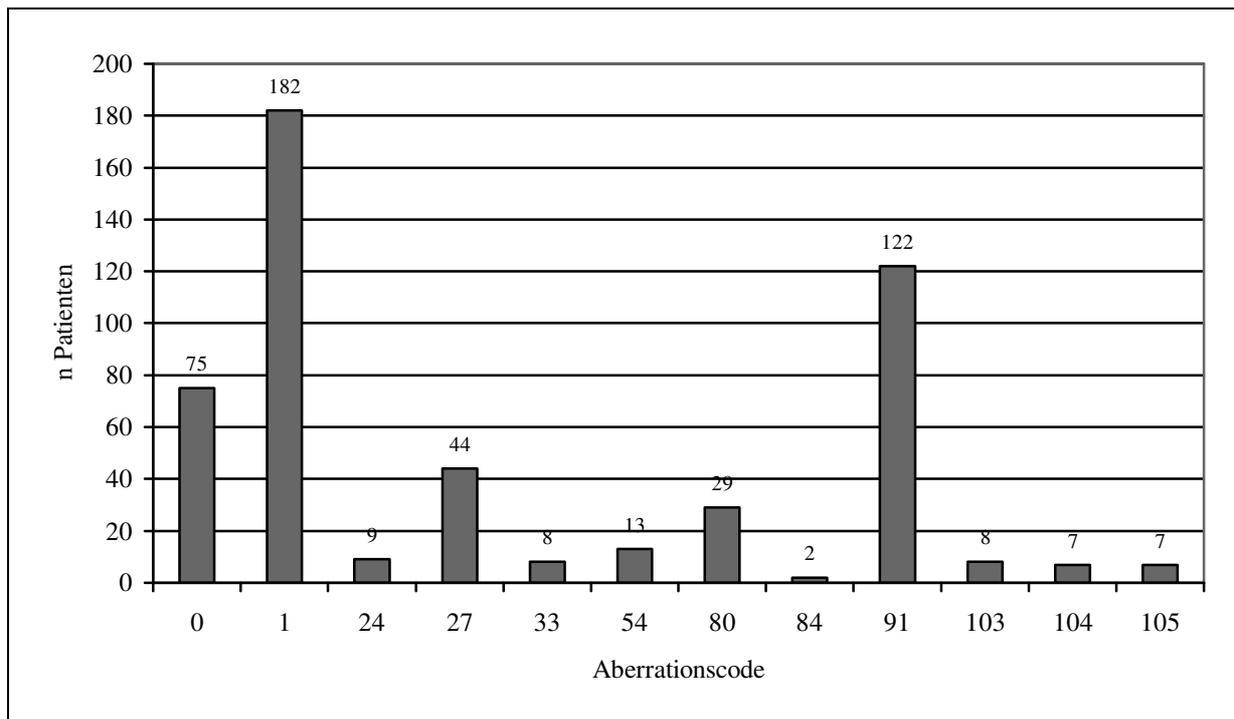
Aberrationscode: 0=andere; 20=abn(6)(q); 22=abn(12)(p); 25=abn(9)(p); 32=abn(14)(q11); 65=t(1;19)(q23;p13); 70=abn(11)(q23); 80=t(4;11)(q21;q23); 83=t(10;14)(q24;q11); 84=t(8;22)(q24;q11)/t(8;14)(q24;q32)/t(2;8)(p12;q24); 85=t(1;11)(p34~35;p11~12); 86=t(1;7)(q11~21;q35~36); 91=t(9;22)(q34;q11)

Abbildung 3-23: Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. GFCH-Studie auf die Aberrationsgruppen (strukturell)

Die Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- und der GFCH-Studie auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des GFCH-Klassifikationssystems (strukturell). Mit Ausnahme der Translokation t(4;11)(q21;q23) fanden sich alle definierten Aberrationen häufiger bei dem GFCH-Kollektiv. In dem GMALL-Kollektiv fanden sich keine Patienten mit den Aberrationscodes 85 oder 86. Laut GFCH-Studienergebnissen zeigten zwei Patienten eine Translokation t(1;7)(q11~21;q35~36). Da diese beiden Patienten ebenfalls eine Translokation t(9;22)(q34;q11) aufwiesen, wurden sie mit dem Aberrationscode 91 versehen. 51,8 % der GMALL-Patienten bzw. 28 % der GFCH-Patienten konnten nicht klassifiziert werden.

3.2.6 CALGB-Klassifikationsalgorithmus

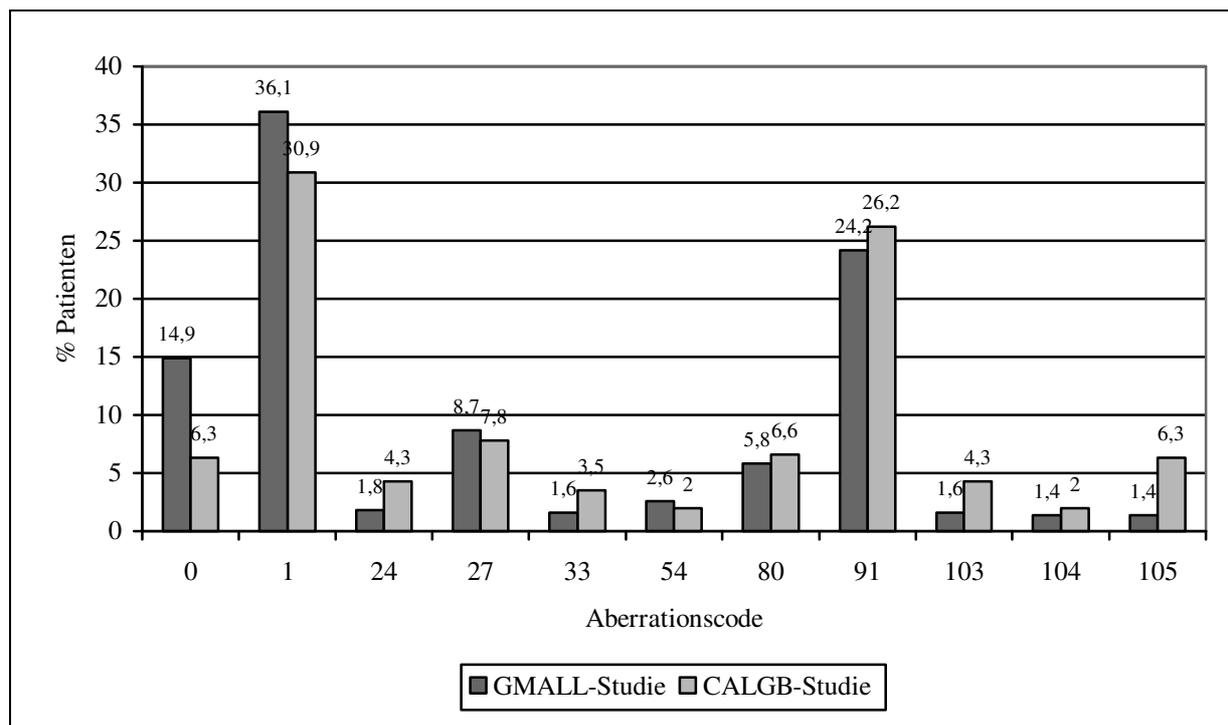
Mit dem CALGB-Klassifikationssystem konnten nicht alle Patienten klassifiziert werden. Innerhalb dieses Klassifikationssystems waren noch zwei weitere Aberrationen gelistet, nämlich Translokationen t(14)(q32) mit Ausschluss von Burkitt-spezifischen Translokationen und Deletion del(6)(q). Da jedoch bei den CALGB-Studienergebnissen für diese beiden Aberrationen keine Prognose angegeben worden war, konnten sie nicht in den Klassifikationsalgorithmus integriert, sondern mussten in der Aberrationsgruppe *andere* geführt werden. Dies betraf 6,3 % der CALGB-Patienten. Von den 75 unklassifizierten GMALL-Patienten besaßen 44 einen pseudodiploiden und sechs einen hypodiploiden Karyotyp. Die 25 hyperdiploiden Patienten dieser Aberrationsgruppe zeigten entweder eine Chromosomenzahl kleiner 50 oder noch zusätzlich strukturelle Aberrationen, so dass keine Zuordnung in die hyperdiploide Gruppe erfolgen konnte. Bis auf die Gruppen 1 (Karyotyp normal), 27 [del(9)(p)/t(9)(p)] und 54 [Karyotyp hoch-hyperdiploid (num.)] traten alle definierten Aberrationen prozentual häufiger in der CALGB-Studie auf. Die größten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven fanden sich bei den Aberrationsgruppen 1 (Karyotyp normal) und 105 (Trisomie 21). So zeigten 5,2 % mehr Patienten des GMALL-Kollektivs einen normalen Karyotyp bzw. 4,9 % mehr Patienten des CALGB-Kollektivs eine Trisomie 21. Für den Vergleich mit der CALGB-Studie mussten die beiden Patienten der Aberrationsgruppe 84 aus dem GMALL-Kollektiv von der Auswertung ausgeschlossen werden, da das CALGB-Studiendesign Burkitt-spezifische Translokationen nicht erlaubte (**Abbildung 3-24** und **3-25**).



Aberrationscode: 0=andere; 1=Karyotyp normal; 24=del(12)(p)/t(12)(p); 27=del(9)(p)/t(9)(p); 33=abn(14)(q11~q13); 54=Karyotyp hoch-hyperdiploid (num.); 80=t(4;11)(q21;q23); 84=t(8;14)(q24;q32)/t(8;22)(q24;q11)/t(2;8)(p12;q24); 91=t(9;22)(q34;q11); 103=+8; 104=-7; 105=+21

Abbildung 3-24: Anzahl der Patienten in den Aberrationsgruppen nach CALGB-Klassifikationssystem

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des CALGB-Klassifikationssystems für die Patienten der GMALL-Studie. Patienten mit Aberrationscode 0 konnten nicht klassifiziert werden. Die Aberrationsgruppe 91 beinhaltet einen Patienten weniger als bei den anderen Klassifikationssystemen, da dieser, dem Algorithmus entsprechend, der Gruppe 84 zugeteilt wurde.



Aberrationscode: 0=andere; 1=Karyotyp normal; 24=del(12)(p)/t(12)(p); 27=del(9)(p)/t(9)(p); 33=abn(14)(q11~q13); 54=Karyotyp hoch-hyperdiploid (num.); 80=t(4;11)(q21;q23); 91=t(9;22)(q34;q11); 103=+8; 104=-7; 105=+21

Abbildung 3-25: Prozentuale Verteilung der Patienten der GMALL- bzw. CALGB-Studie auf die Aberrationsgruppen

Die Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten der CALGB- und der GMALL-Studie auf die Aberrationsgruppen bei Verwendung des CALGB-Klassifikationssystems. Bis auf die Aberrationsgruppen 1, 27 und 54 fanden sich alle definierten Aberrationen prozentual häufiger in dem CALGB-Kollektiv. 14,9 % der GMALL-Patienten konnten nicht klassifiziert werden. Die 6,3 % unklassifizierten CALGB-Patienten besaßen entweder Translokationen t(14)(q32) ohne Burkitt-spezifische Translokationen, oder eine Deletion del(6)(q). Ohne prognostische Angabe bei den CALGB-Studienergebnissen konnten diese beiden Aberrationsgruppen nicht in den Algorithmus integriert werden. Patienten mit reifer B-ALL (Aberrationsgruppe 84) wurden ausgeschlossen.

3.3 Immunphänotypisierung

Bei der Immunphänotypisierung zeigte sich, dass 386 (76,3 %) (pro-B-ALL: 49, prä-B/common-ALL: 337) Patienten zur B- und 119 (23,5 %) (prä-T-ALL: 37, thymische-T-ALL: 57, reife-T-ALL: 20, keine genauere Differenzierung möglich: 5) Patienten zur T-Zell-Reihe gehörten. Ein Patient (0,2 %) zeigte akute myeloische Leukämie (AML)-Merkmale. Die Verteilung innerhalb der einzelnen Aberrationsgruppen bei den GMALL-Klassifikationsalgorithmen veranschaulicht die **Tabelle 3-11**.

Aberrationscode	pro-B-ALL	prä-B-/c-ALL	prä-T-ALL	thy-T-ALL	reife-T-ALL	T-ALL (k.Diff.)	AML	Gesamt
	1	18	116	11	29	7	1	182
	5	2	9	4	6	4	1	26
	10		14	5	4	1		24
	15		2	1				3
A	20		1	2	2			5
	22		3	2				5
	25		12		7	1		20
	35	3	18	9	7	4	2	43
B	20		1	2	2			5
	22		3	2				5
	25		12		7	1		20
	35	3	7	7	3	3	1	24
	36		11	2	4	1	1	19
C	35	3	6	6	2	1	1	19
	20		1	2	3			6
	22		5	3		2		10
	25		22	3	10	2	1	38
	40		6		2			8
	50		9					9
	55	1	12					13
	58	1	1	1	1	2		6
	65		5					5
	70	1	3				1	5
	80	22	7					29
	90		37			1		38
	92		11					11
	93	1	27	1			1	30
	94		22					22
95		22					22	
Gesamt (A/B/C)	49	337	37	57	20	5	1	506

Aberrationscode: 1=Karyotyp normal; 5=Karyotyp pseudodiploid; 10=Karyotyp hyperdiploid; 15=Karyotyp hypodiploid; 20=abn(6)(q); 22=abn(12)(p); 25=abn(9)(p); 35=komplexer Karyotyp; 40=dic(9)(p)/idic(9)(p); 50=Karyotyp hoch-hyperdiploid; 55=Karyotyp niedrig-hypodiploid/nahezu triploid; 58=Karyotyp nahezu tetraploid; 65=t(1;19)(q23;p13); 70=abn(11)(q23); 80=t(4;11)(q21;q23); 90=t(9;22)(q34;q11); 92=t(9;22)(q34;q11) + >50; 93=t(9;22)(q34;q11) + <=50; 94=t(9;22)(q34;q11) + (-9)/abn(9)(p); 95=t(9;22)(q34;q11) + (-7)/del(7)(q); prä-B/c-ALL=prä-B/common-ALL; thy-T-ALL=thymische T-ALL; T-ALL(k.Diff.)=T-ALL ohne genauere Differenzierung; AML=akute myeloische Leukämie
A, B, C=GMALL-Klassifikationsalgorithmen

Tabelle 3-11: Immunphäotypisierung der Aberrationsgruppen nach den GMALL-Klassifikationsalgorithmen

Die Abbildung zeigt wie viele Patienten innerhalb jeder Aberrationsgruppe nach den GMALL-Klassifikationsalgorithmen die Differenzierungsgrade pro-B-ALL, prä-B/common-ALL, prä-T-ALL, thymische T-ALL, reife T-ALL, T-ALL ohne genauere Differenzierung und akute myeloische ALL (AML) aufwiesen. Unterschiede zwischen den Algorithmen fanden sich nur bei den Aberrationsgruppen 20, 22, 25, 35 und 36. Diese Gruppen wurden daher für jeden Algorithmus gesondert dargestellt.

4. Diskussion

Durch die Nutzung der CyDAS-Software gelang es, die zytogenetischen Daten der GMALL-Patienten zu analysieren und in verschiedene Klassifikationssysteme zu integrieren. Hierzu wurden sowohl bereits beschriebene Klassifikationssysteme verwendet, als auch ein neues System zur Klassifizierung von chromosomalen Aberrationen geschaffen. Wichtige Attribute dieses Klassifikationssystems waren, neben einer vollständigen Erfassung aller Patienten, größtmögliche Flexibilität und einfache Handhabung, so dass auch große Patientenkollektive unproblematisch analysiert werden können.

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Datenimport

Die Analyse durch CyDAS verlangte ein spezielles Format der einzulesenden Daten. Falls die Rohdaten dieses Format nicht aufwiesen, war eine relativ zeitraubende Formatierung der Daten notwendig; für unsere Patienten wurde ein Skript erstellt, das diesen Vorgang automatisierte. Bei Formatfehlern der Daten oder Fehlern innerhalb des Karyotyps konnte der entsprechende Patient nicht von CyDAS gelesen werden, und der Datenimport wurde abgebrochen. Nachdem der entsprechende Fehler gefunden und korrigiert worden war, konnte nicht sofort ein neuer Importversuch begonnen werden, sondern musste zunächst die gesamte bereits geladene Datenbank gelöscht und ein komplett neuer Importversuch gestartet werden. Bei großen Patientenzahlen und mehreren Datenbankfehlern ist dies ein zeitraubender Prozess.

4.1.2 SQL-Abfragen

Nach erfolgreicher Importierung der Daten nach CyDAS sollten bestimmte zu untersuchende Aberrationen herausgefiltert werden. CyDAS bot hierzu ein Tool an, welches nicht voll funktionstüchtig war und nur für einfache Aberrationen genutzt werden konnte. Bei dieser Arbeit wurden die Aberrationen deshalb mit Hilfe von SQL-Abfragen herausgefiltert. Die einzelnen Aberrationsabfragen konnten variabel untereinander verschoben werden, so dass verschiedene Aberrationen genauer herausgearbeitet werden konnten. Dieses wurde beispielsweise für die 6q-, 9p-, 12p- und Karyotyp komplex-Aberrationsgruppe innerhalb des

GMALL-Klassifikationssystem genutzt. Die Abfragen sollten alle nach demselben Prinzip und bei der eigentlichen Filterstelle möglichst flexibel aufgebaut sein. Diese beiden Kriterien konnten realisiert werden, so dass die entwickelte Methode auch für andere Klassifikationssysteme genutzt werden konnte. Eine Abfrage bestand immer aus vier Blöcken und Block drei stellte den eigentlichen Filter dar. Teilweise waren bei komplexeren Abfragen mehrzeilige Blöcke drei notwendig, um alle Abfragekriterien zu erfassen bzw. unerwünschte Kriterien auszuschließen. So genügte bereits ein in den Abfragekriterien nicht erfasstes Zeichen und der entsprechende Patient wurde unter Umständen nicht adäquat klassifiziert. Als Beispiel dient hier die Klassifikation 94 (Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ mit Monosomie 9 oder 9p-Aberration), bei der ein Fragezeichen mit in den Block drei integriert werden musste, da der Karyotyp eines Patienten dieses Zeichen beinhaltete. Hier war bei der Auswertung der Chromosomen nicht genau feststellbar, ob es sich sicher um eine Monosomie 9 handelte.

4.1.3 Datenexport

Mit den entwickelten GMALL-Klassifikationsalgorithmen konnten alle Patienten unseres Kollektivs eindeutig klassifiziert werden. Ein Problem zeigte sich jedoch bei der eigentlichen Ausgabe der Daten, da die SQL-Abfragen die Patienten zwar hierarchisch klassifizierten, die Patienten aber nach der Nummer des Aberrationscodes angezeigt wurden. So wurden Patienten nach der Höhe ihrer Codes dargestellt, obwohl ein niedrigerer Code durchaus einem höheren übergeordnet sein konnte. Dies traf vor allem bei den auf den anderen Studien basierenden Klassifikationssystemen zu. Um die korrekte Klassifizierung der Patienten optisch besser nachvollziehen zu können, wurde noch ein weiteres SQL-Skript verfasst, das die dem jeweiligen Klassifikationsalgorithmus entsprechende Ausgabe der Patienten unter Umgehung der numerischen Reihenfolge ermöglichte (s. Anhang 7.3.2). Für die vollständige Datenausgabe waren daher zwei hintereinander geschaltete Klassifikationsabläufe notwendig.

4.1.4 Sortierung der GMALL-Aberrationsgruppen

Um die GMALL-Klassifikationsalgorithmen zu erstellen, wurden die einzelnen Aberrationsgruppen hierarchisch sortiert. Aberrationen mit geringem Einfluss auf die Prognose bzw. solche, die nicht explizit analysiert werden sollten, wurden entsprechend niedrig klassifiziert. Aberrationen, deren prognostisch negativer Effekt bekannt ist, wie die Translokationen $t(4;11)(q21;q23)$ oder $t(9;22)(q24;q11)$ (20,26,35-40), wurden in den

Algorithmen höherwertig eingeteilt. Auf diese Art wurde auch bereits in anderen Studien verfahren (35,36).

Bei Aberrationen, deren Effekt auf die Prognose nicht vollständig geklärt ist, wie beispielsweise 9p-Aberrationen (26,27,35,36,38,62), erfolgte die Positionierung teilweise willkürlich bzw. so, dass bestimmte Gruppen herausgearbeitet werden konnten. Als Beispiel sei hier die Gruppe $\text{dic}(9)(p)/\text{idic}(9)(p)$ genannt, die hierarchisch über der $\text{abn}(9)(p)$ -Gruppe angelegt wurde, um nicht durch die zweit genannte überschrieben zu werden. In einer Untersuchung von Behrendt et al. wurde einer $\text{dic}(9;12)$ -Aberration eine exzellente Prognose zugeschrieben (63). Smith und Mitarbeiter berichteten über variable Überlebensraten bei Patienten mit $\text{dic}(7;9)$ -Aberration als jeweils einzige Aberration (64). In einer Arbeit von Pan et al wird eine isolierte $\text{dic}(7;9)$ -Aberration als prognostisch deutlich günstiger dargestellt als eine $\text{dic}(7;9)$ -Zusatzaberration bei $\text{Ph}+$ -Karyotyp (65). Song et al. postulierten, dass die prognostische Bedeutung von $\text{dic}(9;20)$ -Aberrationen bei erwachsenen ALL-Patienten weiter untersucht werden sollte (66). Ein weiteres Beispiel für diese Art der Gliederung war die Position der Translokation $\text{t}(4;11)(q21;q23)$, die der Gruppe $\text{abn}(11)(q23)$ voranging, um gesondert ausgewertet werden zu können. Die GFCH (27) bescheinigte Patienten mit einer 11q23-Aberration eine identisch schlechte Prognose wie Patienten mit einer Translokation $\text{t}(4;11)(q21;q23)$. Moorman und Mitarbeiter zeigten jedoch, dass die Prognose von Patienten mit Translokation $\text{t}(4;11)(q21;q23)$ schlechter war, als bei Patienten mit anderen 11q23-Translokationen (38).

Die Möglichkeit einer flexiblen Einordnung bestimmter Aberrationsgruppen war andererseits auch gewünscht, um Patienten, die mehrere der gelisteten Aberrationen aufwiesen, verschiedenen Gruppen zuteilen zu können. Somit kann der Effekt der Einzelaberration besser bestimmt werden. Realisiert wurde dies in den GMALL-Klassifikationsalgorithmen A-C für die Aberrationsgruppen $\text{abn}(6)(q)$, $\text{abn}(9)(p)$, $\text{abn}(12)(p)$ und komplexer Karyotyp. Wie bei den 9p-Aberrationen, so ist die prognostische Relevanz der 6q- und 12p-Aberrationen bisher nicht exakt definiert. In einer Untersuchung von Mancini und Mitarbeitern wurde ein eher negativer Effekt einer Deletion $\text{del}(6)(q)$ beschrieben (67). Diese Ansicht wurde aber in einer darauf folgenden Studie revidiert (36). Amare et al. erkannten keine signifikante Differenz bezüglich Überleben bei Patienten mit und ohne Deletion $\text{del}(6)(q)$ (68). Secker-Walker et al. hingegen zeigten eine ungünstige Prognose für Patienten mit Deletion $\text{del}(6)(q)$ auf; Patienten mit $\text{abn}(12)(p)$ -Aberration hatten die beste Prognose von allen definierten Aberrationsgruppen (35). In zwei weiteren Arbeiten wurde einer Deletion $\text{del}(12)(p)$ eine sehr gute (26) bzw. einer Deletion $\text{del}(12)(p)$ oder Translokation $\text{t}(12)(p)$ eine zumindest nicht negative Prognose (38)

bescheinigt. Patienten mit komplexem Karyotyp zeigten in zwei Studien mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 28 % (38) bzw. 20 % (39) eine ungünstige Prognose für diese Aberration.

Unproblematisch war die Hierarchie bei Gruppen, die sich gegenseitig ausschlossen, wie rein numerische Aberrationsgruppen untereinander oder strukturelle Aberrationsgruppen mit zusätzlichem numerischen Charakter, z.B. $t(9;22)(q34;q11) + >50$ und $t(9;22)(q34;q11) + <51$. Bei der exakten Positionierung der numerischen Aberrationsgruppen innerhalb der GMALL-Klassifikationsalgorithmen musste ein Kompromiss gefunden werden. Secker-Walker et al. beschrieben einen günstigen Effekt eines hoch-hyperdiploiden Karyotyps (35). In zwei Studien von Moorman und Mitarbeitern konnte wiederholt ein positiver (Karyotyp hoch-hyperdiploid) bzw. negativer (Karyotyp niedrig-hypodiploid/ nahezu triploid) Effekt auf Überleben festgestellt werden. In einer der beiden Studien wurde noch gesondert ein tetraploider Chromosomensatz untersucht; Patienten mit dieser Aberration zeigten die beste Prognose von allen Aberrationsgruppen (38,39). Um diese Ergebnisse zu berücksichtigen, erfolgte die Positionierung dieser Gruppen über den prognostisch nicht eindeutigen Gruppen. Ein eventueller Patientenverlust für die untergeordneten Aberrationsgruppen musste dafür in Kauf genommen werden. Die übrigen rein numerischen Aberrationsgruppen bekamen einen untergeordneten Rang im Algorithmus. In der Literatur werden ein pseudo- und ein hypodiploider Karyotyp nicht als prognostisch günstig angesehen. Für einen hyperdiploiden Karyotyp finden sich divergierende Angaben (35,51). Bei diesen drei Gruppen erfolgte die niedrige Positionierung im Klassifikationsalgorithmus sowohl wegen der nicht ausreichend aussagekräftigen Datenlage, als auch um mehr Patienten für die $abn(6)(q)$ -, $abn(12)(p)$ -, $abn(9)(p)$ -, und Karyotyp komplex-Gruppe zu generieren. Diese Patienten wären anderenfalls größtenteils durch die numerischen Gruppen überschrieben worden.

Der Translokation $t(1;19)(q23;p13)$ wurde ein hoher Rang innerhalb der Klassifikationsalgorithmen zugeteilt, um möglichst viele Patienten mit dieser Aberration zu erhalten. In mehreren Studien wurde versucht, die Prognose dieser Translokation zu ermitteln. Problematisch war die meist nur geringe Fallzahl. In einer Studie von Moorman et al. mit 24 Fällen zeigte sich eine mittelmäßige Prognose (38), wohingegen der Autor in einer späteren Untersuchung mit sechs Fällen dieser Aberration eine gute Prognose bescheinigte (39). Sowohl ein positiver (35), als auch ein negativer (27,36) Einfluss auf Überleben wurde dieser Translokation in anderen Studien zugeteilt; die Patientenzahl betrug hier zwischen drei und elf. Sharma und Mitarbeiter fanden in ihrer Arbeit zwei erwachsene Patienten mit einer

Translokation $t(1;19)(q23;p13)$ und forderten größere Patientenzahlen um signifikante Aussagen machen zu können (69).

Wie zuvor erwähnt, ist der negative Effekt einer Ph-Translokation bekannt. Im Hinblick auf die Prognose zusätzlicher Aberrationen ist die bisherige Datenlage jedoch gering. Aus diesem Grund wurden für die 123 Ph+-Patienten sowohl numerische, als auch strukturelle Untergruppen geschaffen. Auf diese Weise sollte der mögliche Effekt einer Zusatzaberration besser bestimmbar gemacht werden.

Die Aberrationsgruppe Translokation $t(9;22)(q34;q11) + (-7)/del(7q)$ bekam den höchsten Rang innerhalb der GMALL-Klassifikationsalgorithmen, da eine Monosomie 7 bzw. eine Deletion $del(7)(q)$ bei Ph+-Patienten häufig auftritt und zumindest bei den Myodysplastischen Syndromen und den akuten nicht-lymphatischen Leukämien für eine schlechte Prognose bekannt ist (37). Bei der adulten ALL ist die bisherige Datenlage widersprüchlich. Sowohl Rieder et al (70) als auch Wetzler et al (71) zeigten niedrige Remissionsraten für Ph+-Patienten mit zusätzlicher Monosomie 7; allerdings beschränkte sich die zweite Arbeit auf Patienten mit Monosomie 7 als einzige Zweitaberration. Zwei weitere Untersuchungen konnten jedoch keinen zusätzlichen negativen Effekt einer Monosomie 7 bei Ph+-Patienten feststellen (72,73). Die Anzahl der Patienten in den vier genannten Arbeiten betrug jedoch nur drei bis elf. In einer Arbeit von Dabaja et al wurden neun Patienten mit Ph-Translokation und zusätzlicher Aberration an Chromosom 5 bzw. 7 untersucht. Allerdings fehlte dort die explizite Trennung der beiden Chromosomen in der Auswertung und es fand auch kein Vergleich zwischen Ph+-Patienten mit und ohne dieser Zusatzaberration statt (74).

Die Aberrationsgruppe Translokation $t(9;22)(q34;q11)+(-9)/abn(9)(p)$ wurde der zuvor genannten Gruppe untergeordnet, jedoch ist deren prognostische Aussagekraft ebenfalls nicht hinreichend geklärt. Sowohl eine negative (70), als auch eine unveränderte (72) Prognose wurde Ph+-Patienten mit zusätzlicher 9p-Aberration gegenüber Patienten ohne diese Zweitaberration bescheinigt. Primo und Mitarbeiter postulierten, dass eine Deletion $del(9)(p21)$ bei Ph+-Patienten der stärkste unabhängige prognostische Faktor für das Rückfallrisiko wäre. Im Hinblick auf absolutes Überleben konnte diese Aussage durch diese Arbeit jedoch nicht gestützt werden (75).

Die beiden numerischen Untergruppen wurden hierarchisch nachrangig eingegliedert, um mehr Patienten für die definierten strukturellen Aberrationsgruppen zu erhalten. Für Ph+-Patienten mit hoch-hyperdiploidem Karyotyp konnten Rieder und Mitarbeiter eine bessere Prognose gegenüber allen anderen Ph+-Patienten mit Zusatzaberrationen aufzeichnen (70).

Dies wurde bis dato nicht erneut untersucht. Eine weitere Bestimmung des numerischen Einflusses innerhalb des Ph+-Kollektivs ist daher anzustreben.

4.1.5 Integration der Vergleichsstudien

Die GIMEMA- und die MRC UKALL XA-Studie verwendeten ebenfalls hierarchisch aufgebaute Klassifikationssysteme. Diese Hierarchien wurden für das GMALL-Kollektiv übernommen. Bei der MRC UKALLXII/ECOG-Studie wurde auch eine Aberrationshierarchie vorgeschlagen, diese jedoch bei der Auswertung nicht berücksichtigt; Patienten wurden keiner Aberrationsgruppe fest zugeordnet und so kam es zu Mehrfachnennungen. Ein Vergleich mit dieser Arbeit war daher nicht möglich. Bei der CALGB- und der GFCH-Studie wurden die Patienten auf andere Art eingeteilt. Um einen Vergleich zwischen diesen Studien und der GMALL-Studie zu ermöglichen, mussten Wertigkeiten der Einzelaberrationen festgelegt werden. Nur so konnten Patienten einer bestimmten Gruppe zugeteilt und Doppelzählungen vermieden werden. Um die Wertigkeit und somit die Rangfolge der entsprechenden Aberration im Klassifikationssystem festzulegen, wurde daher die in der jeweiligen Studie ermittelte Prognose für diese Aberration als Indikator für deren Rang genommen. Problematisch zeigte sich dies vor allem bei der GFCH-Studie, da hier numerische und strukturelle Aberrationen getrennt voneinander ausgewertet worden waren und somit keine eindeutige Aussage über den prognostischen Effekt der Einzelaberration gemacht werden konnte. Um dennoch einen Vergleich zwischen GFCH- und GMALL-Kollektiv zu ermöglichen, wurden ein numerischer und ein struktureller Klassifikationsalgorithmus erstellt. Für die jüngste Untersuchung von Moorman et al und für die SWOG-Studie wurden keine Klassifikationsabfragen entworfen. Moorman verwendete nur acht definierte Aberrationsgruppen, die bereits alle in anderen Klassifikationssystemen vorgekommen waren; die SWOG-Studie bediente sich des Klassifikationssystems der MRC UKALLXII/ECOG-Studie.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Vergleich des GMALL-Patientenkollektivs mit anderen Studien

Lediglich eine multizentrische Studie der letzten Jahre wies ein größeres Patientenkollektiv als die GMALL-Studie auf. Die MRC UKALLXII/ECOG 2003-Studie präsentierte die

zytogenetischen Daten von 991 Patienten. Die Darstellung der dort ermittelten Ergebnisse war allerdings nur schwer nachvollziehbar (38). In der vorhergehenden Untersuchung, MRC UKALL XA, wurden 350 Patienten untersucht (35). Sowohl die GIMEMA 0496- (282 Patienten), die GFCH- (443 Patienten), die CALGB 8461 (256 Patienten)-, als auch die SWOG-9400- (140 Patienten) Studie zeigten geringere Fallzahlen (26,27,36,40). In der jüngsten Untersuchung von Moormann et al wurden die Karyotypen von 236 Patienten analysiert (39). Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten im GMALL-Kollektiv betrug 61 : 39 %, Werte, die in sechs der sieben oben genannten Studien nahezu identisch waren (26,27,35,36,38,40). Moormann und Mitarbeiter zeigten ein Verhältnis von 53 : 47 % auf (39). Der GMALL-Altersdurchschnitt lag bei 38,3 Jahren; Durchschnitte von 31-45,4 Jahren wurden in Vergleichsuntersuchungen angegeben (26,27,36,39,40). Von den GMALL-Patienten zeigten 76,3 % B-Vorläufer-ALL-Eigenschaften; dieser Prozentsatz liegt im Angabenbereich anderer Arbeiten (64-82 %) (26,35,36).

4.2.2 Vergleich der GMALL-Aberrationsgruppen mit anderen Studien

Karyotyp normal

Ein normaler Karyotyp wurde in 36 % der Fälle gefunden. Der Anteil der Patienten ohne chromosomale Aberrationen variierte stark in anderen Studien; Angaben von 15 bis 40,4 % wurden gemacht (26,27,35,36,38-40). Der Großteil der Patienten (74 %) zeigte B-Vorläufer-ALL-Eigenschaften. Andere Studien beschrieben keinen so hohen Anteil; dort besaßen 51 bis 68,3 % der Patienten B-Vorläufer-ALL-Charakteristika (26,35).

Von den Vergleichsstudien in dieser Arbeit beinhaltete nur die GIMEMA-Studie mehr Patienten mit normalem Karyotyp als die GMALL-Studie.

Karyotyp pseudodiploid

In der GMALL-Studie zeigten 5,1 % der Patienten einen pseudodiploiden Karyotyp. Hier überwog die T-Zell-Reihe mit 57,7 % der Patienten; unter Ausschluss der reifen Formen, waren alle Differenzierungsgrade sowohl der B-, als auch der T-ALL vertreten. Die 10,6 % der Patienten mit pseudodiploidem Karyotyp aus der MRC UKALL XA-Studie zeigten T-Zell-Eigenschaften in 24,3 % der Fälle (35).

Im Vergleich gehörten 4,1 % mehr MRC UKALL XA-, als GMALL-Patienten zu dieser Gruppe. Unter Nutzung des numerischen GFCH-Klassifikationssystems wurde gezeigt, dass im GFCH-Kollektiv 15,5 % mehr Patienten einen pseudodiploiden Karyotyp aufwiesen als im GMALL-Kollektiv. Die übrigen in dieser Arbeit verwendeten Vergleichsstudien hatten keine solche Aberrationsgruppe.

Eine 14q-Aberration war innerhalb der GMALL-Gruppe am häufigsten vorzufinden (7x); ein Patient zeigte eine Translokation t(8;14)(q24;q11). Hierauf folgten 1p-Aberrationen (5x). Identische Translokationen oder andere etablierte strukturelle Aberrationen traten nicht wiederholt auf. Erst durch die Etablierung einer pseudodiploiden Gruppe auch in anderen großen hierarchisch aufgebauten Studien wird es möglich sein, Vergleiche zu ziehen und diese inhomogene Gruppe besser zu charakterisieren.

Karyotyp hyperdiploid

Der in dieser Arbeit ermittelte Prozentsatz von 4,7 für Patienten mit hyperdiploidem Karyotyp ist nahezu identisch mit den Daten einer anderen Studie (40). In der GIMEMA-Studie wurde ein Prozentsatz von 5,7 erreicht (36). Secker-Walker et al gaben 6,9 % und einen B-Vorläufer-ALL-Anteil von 62,5 % für diese Aberration an (35); bei uns betrug der Anteil der Patienten mit B-Vorläufer-ALL 58,3 %. Der größere Prozentsatz in der Untersuchung von Secker-Walker und Mitarbeitern wurde erreicht, obwohl die Einschlusskriterien für diese Aberrationsgruppe dort restriktiver gesetzt waren. Die hyperdiploide Gruppe beinhaltete Karyotypen mit 47 bis 49 Chromosomen und nicht wie in der GIMEMA-, SWOG-, und GMALL-Studie 47 bis 50 Chromosomen (36,40).

Der direkte Vergleich der beiden Kollektive bestätigte den größeren Prozentsatz in der MRC UKALL XA-Untersuchung (MRC UKALL XA 6,9 %; GMALL 5,4 %). Die GIMEMA-Patienten mit hyperdiploidem (5,7 %) und hoch-hyperdiploidem (3,2 %) Karyotyp waren in der numerischen Gruppe zusammengefügt. Laut GIMEMA-Studienprotokoll wurden aber alle Patienten mit numerischen und ohne strukturelle Aberrationen dieser Gruppe zugeschrieben. Daher befanden sich unter Nutzung des GIMEMA-Klassifikationsalgorithmus auch GMALL-Patienten mit hypodiploidem, niedrig-hypodiploidem/nahezu triploidem und nahezu tetraploidem Karyotyp in dieser Aberrationsgruppe. Bei Verwendung des GFCH-Klassifikationsalgorithmus zeigte sich ein Verhältnis von 13,2 (GMALL) zu 14,9 (GFCH) % für Patienten mit hyperdiploidem Karyotyp.

Karyotyp hypodiploid

Hypodiploidie fand sich in dieser Arbeit in 0,6 % der Fälle mit einem B-Vorläufer-ALL-Anteil von 66,7 %. Ein Vergleich war nur mit der MRC UKALL XA-Studie möglich; hier zeigten 4 % der Patienten einen hypodiploiden Karyotyp mit einem B-Vorläufer-ALL-Anteil von 71,4 % (35). Allerdings bestand bei dieser Aberrationsgruppe wiederum das Problem der Einschlusskriterien, da die MRC UKALL XA-Studie Karyotypen mit 34 bis 45 Chromosomen für diese Gruppe festsetzte. GMALL-Patienten galten als hypodiploid, wenn ihr Karyotyp weniger als 46 und mehr als 36 Chromosomen beinhaltete.

Dass in der MRC UKALL XA-Gruppe auch unabhängig von den Einschlusskriterien prozentual mehr Patienten einen hypodiploiden Karyotyp aufwiesen, konnte durch den Einsatz des MRC UKALL XA-Klassifikationssystems für das GMALL-Kollektiv gezeigt werden (MRC UKALL XA 4,0 %; GMALL 1,0 %). Bei Verwendung des GFCH-Klassifikationssystems wurde zwischen GMALL- und GFCH-Patienten nur ein marginaler Häufigkeitsunterschied festgestellt. (GMALL 8,7 %; GFCH 8,4 %). Für den Vergleich zwischen GIMEMA- und GMALL-Kollektiv nach GIMEMA-Klassifikationssystem sind die Ausführungen für die hyperdiploide Gruppe zu beachten.

Abn(6)(q)-Aberration

In vergleichbaren Untersuchungen wurde das Auftreten einer Deletion del (6)(q) mit 4,3 bis 5,3 % angegeben; T-Zell-Status lag in 33,3 bis 57 % der Fälle vor (35,36). In dieser Arbeit fand sich eine 6q-Aberration in 1 % (GMALL-Klassifikationsalgorithmus A, B) bzw. 1,2 % (GMALL-Klassifikationsalgorithmus C) der Fälle. Der T-ALL-Anteil lag bei 80 % (A, B) bzw. 83,3 % (C). Eine Deletion del(6)(q) fand sich nur bei 0,6 % (A, B) bzw. 0,8 % (C) der Patienten. Eine Erklärung für den insgesamt geringen Anteil an Patienten mit 6q-Aberrationen in dieser Arbeit war die niedrige hierarchische Platzierung. Selbst im Klassifikationsalgorithmus C, in dem die abn(6)(q)-Gruppe über der Karyotyp komplex-Gruppe positioniert wurde, konnte nur ein weiterer Patient generiert werden. Der Grund war, dass die übrigen sechs Patienten mit einer 6q-Aberration innerhalb der Karyotyp komplex-Gruppe ebenfalls eine 9p-Aberration (5x) bzw. 12p-Aberration (1x) in ihrem Karyotyp aufwiesen und somit diesen beiden Aberrationsgruppen zugeteilt wurden. Sowohl in der abn(12)(p)-, als auch in der abn(9)(p)-Gruppe befand sich ein weiterer abn(6)(q)-Patient. In der GIMEMA-Studie war die Deletion del(6)(q) zwar mit Platz sechs von acht niedrig

positioniert, jedoch konnten möglicherweise aufgrund der geringen Anzahl an Aberrationsgruppen relativ viele Patienten mit dieser Aberration generiert werden (36).

Die zweite Erklärung insbesondere für den geringen Deletion del(6)(q)-Patientenanteil in dem GMALL-Klassifikationssystem fand sich durch Nutzung der anderen Klassifikationssysteme. Hier wird deutlich, dass sowohl im GIMEMA-, als auch im MRC UKALL XA-Kollektiv prozentual einfach mehr Patienten eine solche Aberration aufwiesen. So zeigen 2,6 % der GMALL-Patienten gegenüber 5,3 % der GIMEMA-Patienten bzw. 2,8 % der GMALL-Patienten gegenüber 4,3 % der MRC UKALL XA-Patienten eine Deletion del (6)(q). In der GFCH-Studie wurden 4,3 % mehr Patienten als in der GMALL-Studie mit einer 6q-Aberration klassifiziert. In den Aberrationsgruppen 40 bis 95 des GMALL-Klassifikationssystems befanden sich nur noch acht weitere Patienten mit 6q-Aberrationen, d.h. im gesamten GMALL-Kollektiv waren insgesamt 22 Patienten mit 6q-Aberrationen zu finden. Bei höchster hierarchischer Positionierung dieser Aberrationsgruppe im GMALL-Klassifikationssystem wäre also ein Patientenanteil von maximal 4,3 % bestimmbar gewesen.

Abn(12)(p)-Aberration

Secker-Walker und Mitarbeiter beschrieben das Auftreten einer 12p-Aberration mit 3,7 % (35). Eine weitere Untersuchung zeigte 4,3 % auf, allerdings inkludierte diese nur Deletionen del(12)(p) und Translokationen t(12)(p) (26). T-Zell-Status wurde mit 15,4 % angegeben (35). Das GMALL-Klassifikationssystem ermittelte eine 12p-Aberration in 1 % (GMALL-Klassifikationsalgorithmus A, B) bzw. 2 % (GMALL-Klassifikationsalgorithmus C) der Fälle. Der T-ALL-Anteil lag bei 40 % (A, B) bzw. 30 % (C). Eine Deletion del (12)(p) zeigten 0,6 % (A, B, C) und eine Translokation t(12)(p) 0,4 % (C) der Patienten.

Das zuvor für die abn(6)(q)-Gruppe genannte Argument der niedrigen hierarchischen Platzierung lässt sich für die abn(12)(p)-Gruppe nicht verwenden. Durch den GMALL-Klassifikationsalgorithmus C konnten fünf weitere Patienten mit einer 12p-Aberration generiert werden; ein Patient innerhalb der Karyotyp komplex-Gruppe besaß ebenfalls eine 9p-Aberration und wurde daher nicht für diese Aberrationsgruppe klassifiziert. In der abn(9)(p)-Gruppe war kein Patient mit einer 12p-Aberration eingeschlossen.

Wie sich unter Nutzung der anderen Klassifikationssysteme herausstellte, war der prozentuale Anteil der GMALL-Patienten in den entsprechenden Aberrationsgruppen geringer als bei den Vergleichsstudien. Deletionen del(12)(p) bzw. Translokationen t(12)(p) fanden sich in 1,8 % (GMALL) und 4,3 % (CALGB) der Fälle. Eine 12p-Aberration besaßen 3,8 % der GMALL-

Patienten gegenüber 5,2 % der GFCH-Patienten. Im Vergleich zwischen MRC UKALL XA- und GMALL-Studie bestand eine Differenz von 0,7 % (MRC UKALL XA 3,7 %; GMALL 3,0 %).

In den Aberrationsgruppen 40 bis 95 des GMALL-Klassifikationssystems befanden sich nur noch neun weitere Patienten mit 12p-Aberrationen [dic(9;12)-Aberrationen eingeschlossen], d.h. im gesamten GMALL-Kollektiv waren insgesamt 20 Patienten mit 12p-Aberrationen zu finden. Bei höchster hierarchischer Positionierung dieser Aberrationsgruppe im GMALL-Klassifikationssystem wäre also ein Patientenanteil von maximal 4,0 % bestimmbar gewesen.

Abn(9)(p)-Aberration

Für eine Deletion del(9)(p) finden sich Häufigkeitsangaben von 0,7 bis 2,1 % in ähnlichen Studien (36,40). Wetzler et al konnten bei 7,8 % ihrer Patienten eine Deletion del(9)(p) bzw. Translokation t(9)(p) aufzeigen (26). Secker-Walker und Mitarbeiter bezogen in ihre Untersuchung alle Patienten mit 9p-Aberrationen mit ein und erreichten einen Wert von 5,1 % (35). Bei unseren Patienten wurde in 4 % (GMALL-Klassifikationsalgorithmus A, B) bzw. 7,5 % (GMALL-Klassifikationsalgorithmus C) der Fälle eine 9p-Aberration auffällig. B-Vorläufer-Zell-Status trat in 60 % (A, B) bzw. 57,9 % (C) der Fälle auf. Dies deckt sich mit den Angaben von Secker-Walker et al (35). Mancini und Mitarbeiter berichteten über 100 % B-Vorläufer-ALL-Eigenschaften für diese Aberrationsgruppe, jedoch bestand diese nur aus zwei Patienten (36). Eine Deletion del(9)(p) zeigte sich bei 2 % (A, B) bzw. 3,4 % (C) und eine Translokation t(9)(p) bei 0,6 % (A, B) bzw. 0,8 % (C) der GMALL-Patienten.

Obwohl die Deletion del(9)(p) in dem GIMEMA-Klassifikationssystem die vorletzte Position besetzte, war dies nicht der Grund für die geringe Patientenzahl in dieser Aberrationsgruppe. Mit dem GIMEMA-Klassifikationssystem ließen sich nämlich 6,6 % mehr GMALL- als GIMEMA-Patienten mit einer Deletion del(9)(p) klassifizieren. Auch die MRC UKALL XA-Patienten wiesen einen niedrigeren abn(9)(p)-Anteil als die GMALL-Patienten auf (GMALL 7,3 % vs. MRC UKALL XA 5,1 %). Unter Nutzung des CALGB-Klassifikationssystems zeigte sich ein geringer Überschuss (0,9 %) an GMALL-Patienten mit einer Deletion del(9)(p) bzw. Translokation (9)(p) gegenüber CALGB-Patienten. Allein im GFCH-Kollektiv waren prozentual mehr Patienten mit einer 9p-Aberration zu finden als im GMALL-Kollektiv (GFCH 11,7 %; GMALL 8,7 %).

In den Aberrationsgruppen 40 bis 95 des GMALL-Klassifikationssystems befanden sich noch 50 weitere Patienten mit 9p-Aberrationen [dic(9)(p)-Aberrationen eingeschlossen]. Hiervon

gehörten allerdings 33 Patienten zu den Ph⁺-Gruppen. Unter Ausschluss der Ph⁺-Patienten wäre also bei höchster hierarchischer Positionierung der abn(9)(p)-Gruppe im GMALL-Klassifikationssystem ein Patientenanteil von maximal 10,9 % bestimmbar gewesen.

Karyotyp komplex/Karyotyp komplex + abn(9)(p)-Aberration

In anderen Untersuchungen wurde ein komplexer Karyotyp mit einer Häufigkeit von 6,4 bis 8,6 % der Fälle angegeben (39,40). Je nach Klassifikationsalgorithmus zeigte sich ein komplexer Karyotyp bei 8,5 % (A), 4,7 % (B) oder 3,8 % (C) der GMALL-Patienten. Der T-ALL-Anteil lag bei 51,2 % (A), 58,3 % (B) und 52,6 % (C). Die GMALL-Studie unterschied sich von den anderen Studien hinsichtlich der Einschlusskriterien, da mehr als drei Aberrationen in einem Karyotyp ausreichten, um als komplex klassifiziert zu werden. Die anderen Studien setzten mehr als vier Aberrationen pro Karyotyp an.

Durch die genauere Untersuchung und graphische Darstellung der häufigsten strukturellen und numerischen Aberrationen der Patienten mit komplexen Karyotypen in den GMALL-Klassifikationsalgorithmen A-C sollte ein besserer Abgleich mit kommenden Studien ermöglicht werden. Definitive Aussagen über die in den komplexen Karyotypen vorkommenden Aberration wurden in den anderen Studien nämlich nicht gemacht.

Ein komplexer Karyotyp kombiniert mit einer 9p-Aberration wurde bei 3,8 % der Patienten in dieser Arbeit gefunden; T-ALL-Charakteristika zeigten sich bei 42,1 % der Fälle. Diese Aberrationsgruppe konnte mit keiner anderen Studie verglichen werden.

Inwieweit eine zusätzliche 9p-Aberration einen additiven Effekt hinsichtlich der Prognose bei Patienten mit komplexem Karyotyp ausübt, kann nun exakter bestimmt werden.

Ferner können durch die GMALL-Klassifikationsalgorithmen A und C Patienten mit 6q-, 12p- und 9p-Aberrationen und Patienten mit komplexem Karyotyp getrennt voneinander ausgewertet und der Effekt der Einzelaberration besser dargestellt werden. Eine vollständige Trennung der abn(6)(q)-, abn(12)(p)- und abn(9)(p)-Gruppen ist, bedingt durch die Hierarchie, mit den entwickelten Klassifikationsalgorithmen jedoch nicht gelungen, da beispielsweise Patienten mit einer 9p-Aberration auch 6q- oder 12p-Aberrationen beinhalten konnten.

Dic(9)(p)/idic(9)(p)-Aberration

In dem GMALL-Kollektiv ließen sich 1,6 % der Patienten mit einer dic(9)(p)/idic(9)(p)-Aberration klassifizieren. Von den acht Patienten dieser Gruppe zeigten vier Patienten eine dic(9;12)-, zwei Patienten eine dic(7;9)- und jeweils ein Patient eine dic(9;13) bzw. dic(4;9)-Aberration. Der B-Vorläufer-ALL-Anteil betrug 75 %. Adäquate Vergleiche in großen Studien waren nicht zu finden, jedoch werden dieser Aberration hauptsächlich B-Vorläufer-ALL-Eigenschaften zugeschrieben (37). In den Aberrationsgruppen 40 bis 95 des GMALL-Klassifikationssystems befand sich nur noch ein weiterer Patient mit einer dic(9)(p)/idic(9)(p)-Aberration, d.h. im gesamten GMALL-Kollektiv waren insgesamt neun Patienten mit dieser Aberration zu verzeichnen. Bei höchster hierarchischer Positionierung dieser Gruppe im GMALL-Klassifikationssystem wäre also ein Patientenanteil von maximal 1,8 % bestimmbar gewesen.

Erst die Etablierung dieser Aberration als eigenständige Gruppe in kommenden multizentrischen Untersuchungen kann Vergleiche ermöglichen.

Karyotyp hoch-hyperdiploid

Die 1,8 % der GMALL-Patienten mit hoch-hyperdiploidem Karyotyp gehörten ausschließlich der prä-B- bzw. c-ALL an. Dies wurde bereits beschrieben (35,37). Moorman et al zeigte für diese Aberrationsgruppe ebenfalls ausschließlich B-Vorläufer-ALL-Eigenschaften, spezifizierten allerdings nicht genauer (39). Das häufige Auftreten der Extrachromosomen 4, 6, 10, 14, 18 und 21 wurde zuvor in der Literatur beschrieben (37). Ferner fanden sich in der GMALL-Studie die zusätzlichen Chromosomen X, 11 und 17 gehäuft. Der prozentuale Anteil der GMALL-Patienten war jedoch nicht mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar, da die Einschlusskriterien von 51 bis 60 Chromosomen dort nicht verwendet worden waren. In zwei Arbeiten wurde eine Chromosomenzahl von 51 bis 65 für diese Aberrationsgruppe vorgesehen. Der Patientenanteil belief sich auf 0,7 bis 7,2 % (39,40). Die MRC UKALL XA-Untersuchung setzte Karyotypen mit 50 bis 60 Chromosomen fest und erreichte einen Prozentsatz von 7,7. Dieser hohe Wert ist erstaunlich, da die hoch-hyperdiploide Aberrationsgruppe hier an Position neun von 13 gesetzt wurde (35). Dieser Befund konnte jedoch durch die Verwendung des entsprechenden Klassifikationssystems für das GMALL-Kollektiv bestätigt werden. Hier zeigte sich nämlich ein Unterschied zwischen GMALL- und MRC UKALL XA-Kollektiv von 2,1 % (MRC UKALL XA 4,3 %; GMALL 2,2 %). Sowohl

die GIMEMA- als auch die CALGB-Studie schlossen alle Patienten mit Chromosomenzahlen größer 50 in diese Aberrationsgruppe ein. Dort betragen die Patientenanteile 3,2 bzw. 2,0 % (36,26). Für den Vergleich zwischen GIMEMA- und GMALL-Kollektiv nach GIMEMA-Klassifikationssystem sind die Ausführungen für die hyperdiploide Gruppe zu beachten. Bei Nutzung des CALGB-Klassifikationssystems für die GMALL-Patienten war nur eine geringe prozentuale Differenz auszumachen (GMALL 2,6 %; CALGB 2,0 %). Allerdings befanden sich bedingt durch die Einschlusskriterien auch Patienten mit nahezu triploidem und nahezu tetraploidem Karyotyp in der GMALL-Gruppe. Inwieweit dies auch für die CALGB-Gruppe zutrifft, konnte aus den CALGB-Studienergebnissen nicht ermittelt werden. Bei Verwendung des GFCH-Klassifikationssystems fanden sich bei 5,5 % der GMALL- und 6,8 % der GFCH-Patienten hoch-hyperdiploide Karyotypen.

Karyotyp niedrig-hypodiploid/nahezu triploid

Bei 2,6 % der Patienten in dieser Arbeit fand sich ein niedrig-hypodiploider bzw. nahezu triploider Karyotyp; alle Patienten gehörten der B-Vorläufer-Zell-Reihe an. Moorman und Mitarbeiter ermittelten in ihrer Untersuchung einen Wert von 3 % für diese Patientengruppe und keinen T-, oder reifen B-ALL-Anteil (39). Wie schon bei der hoch-hyperdiploiden Gruppe wurde in der SWOG-Studie nur ein Patient (0,7 %) mit dieser Aberration klassifiziert (40). In den beiden genannten Studien galten Karyotypen mit 30 bis 39 bzw. 60 bis 78 Chromosomen als niedrig-hypodiploid bzw. nahezu triploid; in der GMALL-Studie betragen die Einschlusskriterien weniger als 37 bzw. 61 bis 80 Chromosomen.

Unter Nutzung des entsprechenden Klassifikationssystems zeigte sich, dass im GFCH-Kollektiv prozentual mehr Patienten mit einem niedrig-hypodiploiden bzw. nahezu triploiden Karyotyp klassifiziert werden konnten als im GMALL-Kollektiv; die Differenz betrug 1,7 %. Für die Vergleiche zwischen GIMEMA- und GMALL-, bzw. CALGB- und GMALL-Kollektiv nach den jeweiligen Klassifikationssystemen sind die Ausführungen für die hyperdiploide bzw. hoch-hyperdiploide Gruppe zu beachten.

Karyotyp nahezu tetraploid

Secker-Walker et al fanden bei 3,1 % ihrer Patienten einen Chromosomensatz größer 60 und schlossen damit die triploide und tetraploide Gruppe zusammen. Der T-ALL-Anteil lag bei 18,2 % (35). Unter anderen Einschlusskriterien (Chromosomen >80) zeigten in dieser Arbeit

1,2 % der Patienten nahezu tetraploide Karyotypen. Im direkten Vergleich der beiden Kollektive, bei Verwendung des MRC UKALL XA-Klassifikationssystems, variierte das Ergebnis geringfügig (MRC UKALL XA 3,1 %; GMALL 1,6 %). Beim Vergleich der GMALL- und GFCH-Kollektive nach GFCH-Klassifikationssystem besaßen 1,2 % mehr GFCH-Patienten einen nahezu tetraploiden Chromosomensatz. Problematisch bei diesem Klassifikationssystem war, dass eine Lücke zwischen nahezu triploid und nahezu tetraploid bestand, d.h. Patienten mit Chromosomenzahlen zwischen 79 und 91 konnten nicht bzw. nur inkorrekt klassifiziert werden. So wurde ein GMALL-Patient mit einem 91 Chromosomen beinhaltenden Karyotyp der hoch-hyperdiploiden Gruppe zugeteilt. Für die Vergleiche zwischen GIMEMA- und GMALL-, bzw. CALGB- und GMALL-Kollektiv nach den jeweiligen Klassifikationssystemen sind die Ausführungen für die hyperdiploide bzw. hoch-hyperdiploide Gruppe zu beachten.

Translokation t(1;19)(q23;p13)

Eine Translokation t(1;19)(q23;p13) trat in 1 % der Fälle auf. In anderen Arbeiten wurden Angaben von 1,1 bis 5,0 % gemacht (27,35,36,39,40). Die GMALL-Patienten zeigten ausnahmslos prä-B- bzw. c-ALL-Charakteristika. Dies zeigte auch die GFCH-Studie (27) und ebenfalls, bis auf eine Ausnahme (pro-B-ALL), die UKALL XA-Studie (35). Über T-ALL-Fälle wurde auch von Mancini und Mitarbeitern nicht berichtet (36).

Trotz der annähernd gleichen hierarchischen Positionierung dieser Aberrationsgruppe in den anderen Studien, fanden sich dort prozentual mehr Patienten mit einer Translokation t(1;19)(q23;p13).

Bei Verwendung der jeweiligen Klassifikationssysteme der Vergleichsstudien in dieser Arbeit zeigte sich erneut, dass nicht die Hierarchie den Einfluss ausübte, sondern dass in den Kollektiven der anderen Studien prozentual einfach mehr Patienten diese Aberration besaßen. Obwohl die Translokation t(1;19)(q23;p12) den höchsten hierarchischen Platz belegte, war die Differenz bei der GIMEMA-Studie nur gering (GMALL 1,0 %; GIMEMA 1,1 %).

In den Aberrationsgruppen 40-95 waren keine weiteren Patienten mit dieser Translokation zu finden. Mit dieser Arbeit war es nicht möglich, ein größeres Kollektiv an Patienten zu generieren, als bisher beschrieben.

Translokation t(4;11)(q23;p13)

Das GMALL-Kollektiv beinhaltete 5,7 % Patienten mit einer Translokation t(4;11)(q21;q23); Angaben von 2,9 bis 6,6 % wurden für diese Aberration gemacht (26,27,35,36,40). Bei 75,9 % der GMALL-Patienten fanden sich pro-B-ALL-Eigenschaften, bei der GFCH-Studie waren es sogar 94 % (27). T-ALL-Charakteristika wurden nicht beobachtet; dies stand in Einklang mit anderen Ergebnissen (27,35,36). Mit Ausnahme der GIMEMA-Studie war die Positionierung der Aberrationsgruppe in den anderen hierarchisch aufgebauten Klassifikationssystemen identisch mit der des GMALL-Systems. Bei der GIMEMA-Studie wurde diese Translokation zwar ebenfalls an zweit höchste Stelle gesetzt, jedoch unter der Translokation t(1;19)(q23;p13) und nicht wie bei den restlichen Klassifikationssystemen unter der Translokation t(9;22)(q34;q11).

Bei Verwendung der jeweiligen Klassifikationssysteme für das GMALL-Kollektiv zeigten sich im Vergleich mit der MRC UKALL XA- und GFCH-Studie prozentual mehr GMALL-Patienten mit einer Translokation t(4;11)(q21;q23) (GMALL 5,8 %; MRC UKALL XA 2,9 % bzw. GMALL 5,7 %; GFCH 3,6 %). Sowohl bei der GIMEMA-, als auch bei der CALGB-Studie wurden prozentual mehr Patienten mit dieser Aberration klassifiziert, als bei der GMALL-Studie (GIMEMA 6,4 %; GMALL 5,8 % bzw. CALGB 6,6 %; GMALL 5,8 %). Die GMALL-Differenz von 0,1 % beim GFCH-Klassifikationssystem resultierte aus dem Ausschluss von 2 Patienten mit reifer B-ALL bei allen übrigen Klassifikationssystemen.

Abn(11)(q23)-Aberration

Weitere 11q23-Aberrationen zeigten sich in dieser Arbeit bei 1 % der Patienten mit einem B-Vorläufer-ALL-Anteil von 80 %. Einen ähnlichen Wert erreichte die GFCH-Studie mit einem B-ALL-Anteil von 76,5 % bei 3,8 % an Patienten in dieser Aberrationsgruppe (27). Die SWOG-Studie fand bei 1,4 % der Patienten weitere Translokationen t(11)(q23) (40).

Durch den Gebrauch des GFCH-Klassifikationssystems konnte festgestellt werden, dass prozentual weniger GMALL-Patienten eine Translokation t(11)(q23) besaßen als die Patienten der Vergleichsstudie (GFCH 3,8 %; GMALL 0,8 %).

Translokation t(9;22)(q34;q11)

Eine Translokation t(9;22)(q34;q11) ohne Zusatzaberrationen zeigte sich bei 7,5 % der GMALL-Patienten mit prä-B-, bzw. c-ALL-Eigenschaften in 97,4 % der Fälle. Ein Patient gehörte zur reifen-T-ALL. Die Häufigkeit dieser Translokation als Einzelaberration lag in anderen Untersuchungen bei 3,9 bis 13,1 %. T-ALL-Fälle wurden nicht berichtet (26,27,35,36). Die Hierarchie des GIMEMA-Klassifikationssystems war ungewöhnlich, als dass die Ph-Translokation nicht die höchste Position beanspruchte.

Nach den Klassifikationssystemen der Vergleichsstudien zeigten sich bei der GIMEMA-Untersuchung prozentual weniger Ph+-Patienten als bei der GMALL-Studie (GMALL 24,2 %; GIMEMA 22,7 %). Bei der MRC UKALL XA-Untersuchung war der Unterschied besonders deutlich (GMALL 24,2 %; MRC UKALL XA 11,4 %). Im Gegensatz dazu waren in den Kollektiven der GFCH- und CALGB-Studie prozentual mehr Patienten mit einer Translokation t(9;22)(q34;q11) vorhanden als im GMALL-Kollektiv (GFCH 28,7 %; GMALL 24,1 % bzw. CALGB 26,2 %; GMALL 24,2 %).

Ein Vergleich der Aberrationscodes 92 [t(9;22)(q34;q11) + >50], 93 [t(9;22)(q34;q11) + <51] und 94 [t(9;22)(q34;q11) + (-9)/abn(9)(p)] mit anderen Arbeiten war nicht möglich, da dort keine weitere hierarchische Klassifizierung der Ph+-Gruppe erfolgt worden war. Sowohl die Codes 92 als auch 94 zeigten ausnahmslos prä-B-, bzw. c-ALL-Eigenschaften. In der Aberrationsgruppe 93 gehörten 90 % der Patienten der prä-B-, bzw. c-ALL-Reihe an; ein Patient zeigte T-ALL-Merkmale. Durch Festlegung der Translokation t(9;22)(q34;q11) mit Monosomie 7 oder Deletion an 7q als hierarchisch höchste Gruppe auch in den anderen Studien, konnte hier jedoch ein Vergleich mit der GMALL-Studie erstellt werden. Bei 4,3 % der GMALL-Patienten fand sich diese Aberration; alle Patienten zeigten prä-B-, bzw. c-ALL-Charakteristika. In anderen Untersuchungen konnten 0,3 bis 4,7 % an Patienten mit dieser Aberration ermittelt werden (26,27,35). Der T-ALL-Anteil betrug unter 0,3 % (35).

Auffällig war der hohe Anteil an zusätzlichen Ph-Chromosomen unter den Ph+-Patienten in dieser Arbeit. Mit 8,7 % (35,8 % der Ph+-Patienten) lag dieser deutlich über den Daten anderer Arbeiten mit 2 bis 4,7 % (12,5-17,5 % der Ph+-Patienten) (27,35,36).

Einzelne Untersuchungen haben bereits versucht, den Effekt von Zusatzaberrationen bei Ph+-Karyotyp genauer zu bestimmen. Eine feinere hierarchische Einteilung der Ph+-Patienten in weitere Aberrationsuntergruppen war in anderen großen Studien bis dato nicht erfolgt. So

könnte die bekannt schlechte Prognose der Translokation t(9;22)(q34;q11) anhand ihrer Zusatzaberrationen in Zukunft noch präziser bestimmt werden.

Mit drei der fünf Vergleichsklassifikationssysteme konnten nicht alle GMALL-Patienten klassifiziert werden. Lediglich mit den beiden MRC UKALL-Systemen gelang eine vollständige Klassifizierung. Bei dem MRC UKALLXII/ECOG-System war dies allerdings nur möglich, weil das Studiendesign hier die Aberrationsgruppe *andere* eingefügt hatte. Problematisch bei den Vergleichsstudien für das GMALL-Kollektiv war einerseits das Fehlen einer pseudodiploiden Gruppe, und andererseits die nicht ausreichende Etablierung numerischer Aberrationsgruppen. Sowohl bei der GIMEMA-, als auch bei der CALGB-Studie wurde nur eine rein numerische Aberrationsgruppe verwendet. Während bei der erstgenannten Untersuchung durch die Gruppe *gemischt* nur 2 % der Patienten nicht klassifiziert werden konnten, waren es bei der zweitgenannten 14,9 %. Die unklassifizierten GMALL-Patienten des CALGB-Systems besaßen in 58,7 % der Fälle einen pseudodiploiden und in 41,3 % der Fälle einen hypo-, bzw. hyperdiploiden Karyotyp. Die meisten GMALL-Patienten der Aberrationsgruppe *andere* des MRC UKALLXII/ECOG-Klassifikationssystems zeigten ebenfalls einen pseudodiploiden Karyotyp (53,7 %), gefolgt von numerischen Aberrationen (46,3 %). In dieser Studie erfolgte zwar eine sehr genaue Unterteilung struktureller Aberrationen, jedoch waren die vorgeschlagenen numerischen Gruppen nicht ausreichend für das GMALL-Kollektiv. Die GFCH-Untersuchung nahm eine Sonderrolle ein, da strukturelle und numerische Aberrationen nicht getrennt ausgewertet worden waren und somit die Erstellung eines einheitlichen Klassifikationssystems nicht möglich war. Das strukturelle GFCH-System verdeutlichte jedoch, dass ein Verzicht auf numerische Aberrationsgruppen problematisch für eine vollständige Patientenerfassung ist. Bei 30,5 % der unklassifizierten GMALL-Patienten zeigte sich ein pseudodiploider bzw. numerisch-aberranter Karyotyp.

Ausgehend hiervon wird es auch in kommenden großen Untersuchungen notwendig sein, in hierarchisch aufgebauten Klassifikationssystemen numerische Gruppen zu verwenden. Wie sich in dieser Arbeit herausstellte, ist ein in diesem Kontext auftretendes Problem, die exakte und einheitliche Definition einer numerischen Aberration hinsichtlich ihrer Chromosomenzahl. Nur dann sind adäquate Vergleiche zwischen verschiedenen Studien möglich. Das GMALL-Klassifikationssystem stellt eine Kombination aus strukturellen und numerischen Aberrationsgruppen dar. Hiermit gelang es zwar, alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten zu klassifizieren, jedoch enthielten einige GMALL-Gruppen nur sehr wenige Patienten. Der hohe Anteil an Ph⁺-Patienten und Patienten mit normalem Karyotyp trug maßgeblich zu diesem Befund bei. Bei Addition dieser beiden Gruppen erreichte nur die

GIMEMA-Studie einen höheren Prozentsatz an Patienten als die GMALL-Studie (GIMEMA 63,1 %; GMALL 60,3 %). Ein Kompromiss zwischen einer möglichst exakten Charakterisierung der Karyotypen und der Größe des Patientenkollektivs ist daher unumgänglich. Inwieweit das GMALL-Klassifikationssystem universell einsetzbar zur vollständigen Patientenklassifizierung anderer großer Studien ist, bleibt abzuwarten. Durch die Verwendung der anderen Klassifikationssysteme für das GMALL-Kollektiv konnte nämlich gezeigt werden, dass das Auftreten und die Verteilung von chromosomalen Aberrationen selbst in Studien mit großen Patientenzahlen sehr verschieden sein kann. Beispielhaft sei hier die Gruppe 26 [del(9)(p)] der GIMEMA- und die Gruppe 91 [t(9;22)(q34;q11)] der MRC UKALL XA-Studie genannt. Die unterschiedlichen Charakteristika von Patientenkollektiven müssen demnach bei der Entwicklung von Klassifikationssystemen berücksichtigt werden. Durch den einheitlichen Aufbau der GMALL-Klassifikationsabfragen und die Möglichkeit einer flexiblen Anordnung der Aberrationsgruppen sollte das in dieser Arbeit entworfene Klassifikationssystem jedoch gegebenenfalls unkompliziert an andere Patientengruppen angepasst werden können.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das CyDAS-System ein geeignetes Instrument ist, um zytogenetische Daten zu analysieren und zu klassifizieren. Um eine adäquate Auswertung mittels CyDAS zu ermöglichen, wurde ein Klassifikationssystem entwickelt und auf Patienten mit ALL angewandt. Durch den hierarchischen Aufbau des Klassifikationssystems werden Mehrfachnennungen von Patienten vermieden; ein flexibles Grundgerüst ermöglicht eine präzisere Analyse einzelner chromosomaler Aberrationen. Dies wurde, unter Verwendung von drei Subgruppen, für Patienten mit 6q-, 9p- und 12p-Aberrationen und Patienten mit komplexem Karyotyp erfolgreich getestet. Auf diese Weise kann das System auch zur Prognoseforschung genutzt werden. Allerdings wurde hierbei auch deutlich, dass eine uneingeschränkte Differenzierung von Einzelaberrationen innerhalb eines Karyotyps bei hierarchischer Gliederung nicht immer realisierbar ist.

Weitere Charakteristika des Klassifikationssystems sind eine feinere Unterteilung der Patienten mit einer Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ in fünf Subgruppen und die Etablierung der Aberrationsgruppe Karyotyp komplex mit 9p-Aberration. Eine $dic(9)(p)/idic(9)(p)$ -Aberration wurde bereits zuvor beschrieben, jedoch nicht in großen Studien als eigene Aberrationsgruppe verwendet. Hier können erst zukünftige Untersuchungen Vergleiche ermöglichen. Dies gilt auch für die pseudodiploiden und komplexen Karyotypen, deren Aberrationen bisher nicht exakter klassifiziert sind. Einige der in dieser Arbeit verwendeten Aberrationsgruppen beinhalteten nur geringe Patientenzahlen. Ein Kompromiss zwischen einer möglichst exakten Analyse der Karyotypen und der Beachtung der Patientencharakteristika ist daher bei der Entwicklung von zukünftigen Klassifikationssystemen anzustreben.

Verschiedene publizierte zytogenetische Klassifikationssysteme konnten mit Hilfe des CyDAS-Systems auf die eigenen Daten angewandt und somit Vergleiche zwischen Patientenkollektiven hergestellt werden. Die meisten, der in dieser Arbeit untersuchten Aberrationen, traten mit in anderen Studien vergleichbarer Frequenz auf. Bei den durch Subgruppen genauer analysierten Aberrationen des eigenen Kollektivs war der prozentual geringe Anteil an Patienten mit 6q-Aberrationen auffällig; 9p-Aberrationen zeigten sich vergleichsweise häufig. Unter den Philadelphia-positiven Patienten in dieser Arbeit trat überdurchschnittlich häufig ein weiteres Philadelphia-Chromosom auf. Ferner zeigte der Studienvergleich, dass ein vollständiges Klassifikationssystem eine Kombination aus strukturellen und numerischen Aberrationsgruppen beinhalten muss. Die exakte und

einheitliche Charakterisierung einer numerischen Aberration ist hierbei für zukünftige Auswertungen essentiell.

CyDAS ermöglicht auch bei umfangreichen Datenmengen eine zeitsparende und flexible Untersuchung und stellt somit ein wertvolles Werkzeug in der Zytogenetik dar. Eine Optimierung im Umgang mit komplexen chromosomalen Aberrationen kann gegebenenfalls die Handhabung des Programms in Zukunft noch vereinfachen.

.

Literaturverzeichnis

- (1) Seufert W: Deutschlands Anteil an der Klärung von Ursache und Wesen der Leukämie. Medizinische Dissertation. Medizinische Akademie in Düsseldorf 1938.
- (2) Stransky E: Essays on the history of haematology. Milano 1971.
- (3) Velpeau A: Rev Med 1827, 2, 218.
- (4) Henderson E S: History of leukemia. In: Henderson E S, Lister T A, Greaves M F (Hg.): Leukemia, Seventh Edition. Philadelphia, Pennsylvania 2002, 1-7.
- (5) Sallan E, Ritz J, Pesando J, Gelber R, O'Brian C, Hitchcock S, Coral F, Schlossman S F: Cell Surface Antigens: Prognostic implications in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1980, 55: 395-402.
- (6) Linker C A, Levitt L J, O'Donnell M, Forman S J, Ries C A: Treatment of acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. Blood 1991, 78: 2814-2822.
- (7) De Zen L, Bicciato S, te Kronnie G, Basso G: Computational analysis of flow-cytometry antigen expression profiles in childhood acute lymphoblastic leukemia: an MLL/AF4 identification. Leukemia 2003, 17: 1557-1565.
- (8) Zangrando A, Luchini A, Buldini B, Rondelli R, Pession A, Bicciato S, te Kronnie G, Basso G: Immunophenotype signature as a tool to define prognostic subgroups in childhood acute myeloid leukemia. Leukemia 2006, 20: 888-891.
- (9) Pendergrass T W: Epidemiology of acute lymphoblastic leukemia. In: Seminars in oncology 1985, 12: 80-91.
- (10) Deutsches Kinderkrebsregister. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de/>. Stand: Juni 2010.

-
- (11) Krebsregister Schleswig-Holstein. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/>. Stand: April 2010.
- (12) Rowe J M: Acute lymphocytic leukemia. In: Rowe J M, Liesveld J L: Diagnosis and therapy of acute leukaemia in adults. In: Polliack A (Hg.): Advances in blood disorders. Singapore 1995, 1: 65-82.
- (13) Lai R, Hirsch-Ginsberg C F, Bueso-Ramos C: Pathologic diagnosis of acute lymphocytic leukemia. In: Hematology/Oncology Clinics of North America. Advances in the treatment of adult lymphocytic leukemia, part 1. Philadelphia, Pennsylvania 2000, 14: 1209-1235.
- (14) Feuring-Buske M, Hiddemann W, Buske C: Pathogenese und Biologie der Leukämien. Internist 2002, 43: 1179-1189.
- (15) Gökbuget N, Hoelzer D: Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. Onkologe 1998, 4: 778-790.
- (16) Fischer T, Theobald M, Heimpel H, Huber C: Neoplasien der Hämatopoese. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Hg.): Die Innere Medizin. Stuttgart 2007, 11: 35-53.
- (17) Liesveld J L: Clinical features. In: Rowe J M, Liesveld J L: Diagnosis and therapy of acute leukemia in adults. In: Polliack A (Hg.): Advances in blood disorders. Singapore 1995, 1: 7-26.
- (18) Kantarjian H M, O'Brien S, Smith T L, Cortes J, Giles F J, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha C S, Keating M J, Murphy S, Freireich E J: Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology 2000, 18: 547-561.
- (19) Hoelzer D, Arnold R, Bartram C R, Böhme A, Freund M, Ganser A, Kneba M, Lipp T, Ludwig W D, Maschmeyer G, Rieder H, Thiel E, Messerer D, Weiss A, Gökbuget N:

- Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen - Diagnostik, Risikogruppen und Therapie. Internist 2002, 43: 1212-1227.
- (20) Rowe J M, Buck G, Burnett A K, Chopra R, Wiernik P H, Richards S M, Lazarus H M, Franklin I M, Litzow M R, Ciobanu N, Prentice H G, Durrant J, Tallman M S, Goldstone A H: Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005, 106: 3760-3767.
- (21) Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, Böttcher S, Horst H-A, Kneba M, Hoelzer D, Brüggemann M: Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL06/99 and 07/03 trials. Blood 2007, 109: 910-915.
- (22) Kompetenznetz Leukämien. URL: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de>. Stand: November 2009.
- (23) Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bene M-C, Bernard A, Campos L, Jouault H, Sigaux F, Lepage E, Herve P, Fiere D: Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukaemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). Blood 1994, 84: 1603-1612.
- (24) Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Büchner T, Ganser A, Heil G, Koch P, Freund M, Diedrich H, Rühl H, Maschmeyer G, Lipp T, Nowroussian M R, Burkert M, Gerecke D, Pralle H, Müller U, Lunscken C, Fülle H, Ho A D, Küchler R, Busch F W, Schneider W, Görg C, Emmerich B, Braumann D, Vaupel H A, von Paleske A, Bartels H, Neiss A, Messerer D: Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988, 71: 123-131.
- (25) Taylor P R A, Reid M M, Bown N, Hamilton P J, Proctor S J: Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. Blood 1992, 80: 1813-1818.

-
- (26) Wetzler M, Dodge R K, Mrozek K, Carroll A J, Tantravahi R, Block A W, Pettenati M J, Le Beau M, Frankel S R, Stewart C C, Szatrowski T P, Schiffer C A, Larson R A, Bloomfield C D: Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood* 1999, 93: 3983-3993.
- (27) Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings and outcome. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 1996, 87: 3135-3142.
- (28) Nowell P C, Hungerford D A: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960, 132: 1497.
- (29) Sandberg A A, Ishihara T, Miwa T, Hauschka T S: The in vivo chromosome constitution of marrow from 34 human leukemias and 60 nonleukemik controls. *Cancer Research* 1961, 21: 678-689.
- (30) Reisman L E, Mitani M, Zuelzer W W: Chromosome studies in leukaemia - I. Evidence for the origin of leukemic stem lines from aneuploid mutants. *New England Journal of Medicine* 1964, 270: 591-597.
- (31) Propp S, Lizzi F A: Philadelphia chromosome in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1970, 36: 353-360.
- (32) Zech L: Investigation of metaphase chromosomes with DNA-binding fluorochromes. *Experimental Cell Research* 1969, 58: 463.
- (33) Rowley J D: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature* 1973, 243: 290-293.
- (34) Van den Berghe H, David G, Broeckaert-Van Orshoven A, Louwagie A, Verwilgen R, Casteels-Van Daele M, Eggermont E, Eeckels R: A new chromosome anomaly in acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Human Genetics* 1979, 46: 173-180.

- (35) Secker-Walker L M, Prentice H G, Durrant J, Richards S, Hall E, Harrison G: Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. *British Journal of Haematology* 1997, 96: 601-610.
- (36) Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, Nanni M, Derme V, Elia L, Tafuri A, Vignetti M, Vitale A, Cuneo A, Castoldi G, Saglio G, Pane F, Mecucci C, Camera A, Specchia G, Tedeschi A, Di Raimondo F, Fioritoni G, Fabbiano F, Marmont F, Ferrara F, Cascavilla N, Todeschini G, Nobile F, Kropp M G, Leoni P, Tabilio A, Luppi M, Annino L, Mandelli F, Foa R: A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005, 105: 3434-3441.
- (37) The Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. URL: <http://atlasgeneticsoncology.org//index.html>. Stand: März 2010.
- (38) Moorman A V, Harrison C J, Buck G A N, Richards S M, Secker-Walker L M, Martineau M, Vance G H, Cherry A M, Higgins R R, Fielding A K, Foroni L, Paietta E, Tallman M S, Litzow M R, Wiernik P H, Rowe J M, Goldstone A H, Dewald G W: Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007, 109: 3189-3197.
- (39) Moormann A V, Chilton L, Wilkinson J, Ensor H M, Bown N, Proctor S J: A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 2010, 115: 206-214.
- (40) Pullarkat V A, Slovak M L, Kopecky K J, Forman S J, Appelbaum F R: Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group study SWOG-9400. *Blood* 2008, 111: 2563-2572.
- (41) Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G: Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. *Nature* 1985, 315: 758-761.

- (42) Stam K, Heisterkamp N, Grosveld G, de Klein A, Verma R S, Coleman M, Dosik H, Groffen J: Evidence of a new chimeric bcr/c-abl mRNA in patients with chronic myelocytic leukemia and the Philadelphia chromosome. *New England Journal of Medicine* 1985, 313: 1429-1433.
- (43) Lugo T G, Pendergast A M, Muller A J, Witte O N: Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990, 247: 1079-1082.
- (44) Heisterkamp N, Jenster G, ten Hoeve J, Zovich D, Pattengale P K, Groffen J: Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice. *Nature* 344: 251-253.
- (45) Annino L, Vegna M L, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, Ferrara F, Peta A, Ciolli S, Deplano W, Fabbiano F, Sica S, Di Raimondo F, Cascavilla N, Tabilio A, Leoni P, Invernizzi R, Baccarani M, Rotoli B, Amadori S, Mandelli F: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002, 99: 863-871.
- (46) Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia: clinical significance of chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1980, 4: 111-137.
- (47) Tien H-F, Wang C-H, Lee F-Y, Liu M-C, Chuang S-M, Chen Y-C, Shen M-C, Lin D-T, Lin K-H, Chuu W-M: Cytogenetic study of acute lymphoblastic leukemia and its correlation with immunophenotype and genotype. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1992, 59: 191-198.
- (48) Bseiso A W, Kantarjian H M, Guo J Q, Cortes J, Talpaz M, Koller C, Al Bitar M, Keating M, Arlinghaus R: Analysis of the BCR-ABL protein in Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997, 11: 1583-1587.
- (49) Ribera J-M, Ortega J-J, Oriol A, Granada I, Hernandez-Rivas J-M, Parody R, Bethencourt C, Rivas C, Bastida P, Del Potro E, Gonzalez-Valentin M-E, Moreno M-J, Besalduch J, Fernandez-Calvo J, Tormo M, Arias J, Molines A, Angel Sanz M,

- Maldonado J, Milla F, Feliu E, San Miguel J-F: Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2002, 87: 154-166.
- (50) Ziemin-van der Poel S, McCabe N R, Gill H J, Espinosa III R, Patel Y, Harden A, Rubinelli P, Smith S D, LeBeau M M, Rowley J D, Diaz M O: Identification of a gene, MLL, that spans the breakpoint in 11q23 translocations associated with human leukemias. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991, 88: 10735-10739.
- (51) Ramos M L M, Palacios J J L, Lopez J M, Rodriguez M J G, Izquiero A M, Miranda E B: Karyotype and prognosis in adult Spanish acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2001, 86: 438-439.
- (52) ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. In: Mitelman F (Hg.). Basel 1995.
- (53) Bradtke J, Balz H, Fonatsch C, Heinze B, Jauch A, Mohr B, Schoch C, Rieder H: Computer aided analysis of additional chromosome aberrations in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia using a simplified computer readable cytogenetic notation. *BMC Bioinformatics* 2003, 4: 4.
- (54) Kamada N, Yamamoto H, Tanaka K, Ohtaki M, Ueoka H, Munaka M, Kuramoto A: Analysis and rearrangement of human karyotypes by computer. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1983, 10: 17-22.
- (55) Hashimoto T, Kamada N, Yamamoto H, Munaka M: A computer program for analysis of chromosome abnormalities. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1989, 52: 38-48.
- (56) Liang P: KaryoReader. 2004.
- (57) Baudis M: Karyotype cytoband table converter. 2004.

-
- (58) Hiller B, Bradtke J, Balz H and Rieder H: CyDAS: A cytogenetic data analysis system. *Bioinformatics* 2005, 21: 1282-1283.
- (59) Therapieprotokoll: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren GMALL 07/2003. Therapieoptimierung durch Evaluation der minimalen Resterkrankung. Stand: 3. April 2003.
- (60) The R Project for Statistical Computing. URL: <http://www.r-project.org/index.html>. Stand: 28. Juni 2007.
- (61) XAMPP für Windows 1.6.2. URL: <http://www.apachefriends.org/de/xampp-windows.html>. Stand: 15. Juni 2007.
- (62) Nahi H, Hägglund H, Ahlgren T, Bernell P, Hardling M, Karlsson K, Lazarevic V L, Linderholm M, Smedmyr B, Aström M, Hallböök H: An investigation into whether deletions in 9p reflect prognosis in adult precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a multi-center study of 381 patients. *Haematologica* 2008, 93: 1734-1738.
- (63) Behrendt H, Charrin C, Gibbons B, Harrison C J, Hawkins J M, Heerema N A, Horschler-Bötel B, Huret J L, Lai J L, Lampert F, et al: Dicentric (9;12) in acute lymphocytic leukaemia and other haematological malignancies: report from a dic(9;12) study group. *Leukemia* 1995, 9: 102-106.
- (64) Smith A, Das P, O'Reilly J, Patsouris C, Campbell L J: Three adults with acute lymphoblastic leukaemia and dic(7;9)(p11.2;p11). *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2006, 166: 86-88.
- (65) Pan J, Xue Y, Wu Y, Wang Y, Shen J: Dcentric (7;9)(p11;p11) is a rare but recurrent abnormality in acute lymphoblastic leukemia: a study of 7 cases. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2006, 169: 159-163.

- (66) Song X, Gong S, Yang J, Wang J: Clinical and molecular cytogenetic characteristics of dic(9;20) in adult acute lymphoblastic leukaemia: a case report of three patients. *Annals of Hematology* 2007, 86: 347-351.
- (67) Mancini M, Vegna M L, Castoldi G L, Mecucci C, Spirito F, Elia L, Tafuri A, Annino L, Pane F, Rege-Cambrin G, Gottardi M, Leoni P, Gallo E, Camera A, Luciano L, Specchia G, Torelli G, Sborgia M, Gabbas A, Tedeschi A, Della Starza I, Cascavilla N, Di Raimondo F, Mandelli F, Foa R: Partial deletions of long arm of chromosome 6: biologic and clinical implications in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2002, 16: 2055-2061.
- (68) Amare P, Gladstone B, Varghese C, Pai S, Advani S: Clinical significance of cytogenetic findings at diagnosis and in remission in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia: experience from India. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1999, 110: 44-53.
- (69) Sharma P, Watson N, Sartor M, McCowage G, Smith A: Fifteen cases of t(1;19)(q23;p13.3) identified in an Australian series of 122 children and 80 adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2001, 124: 132-136.
- (70) Rieder H, Ludwig W D, Gassmann W, Maurer J, Janssen J W, Gökbuget N, Schwartz S, Thiel E, Löffler H, Bartram C R, Hoelzer D, Fonatsch C: Prognostic significance of additional chromosome abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* 1996, 95: 678-691.
- (71) Wetzler M, Dodge R K, Mrozek K, Stewart C C, Carroll A J, Tantravahi R, Vardiman J W, Larson R A, Bloomfield C D: Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *British Journal of Haematology* 2004, 124: 275-288.
- (72) Ko B-S, Tang J-L, Lee F-Y, Liu M-C, Tsai W, Chen Y-C, Wang C-H, Sheng M-C, Lin D-T, Lin K-H, Tien H-F: Additional chromosomal abnormalities and variability of BCR breakpoints in Philadelphia chromosome/BCR-ABL-positive acute

- lymphoblastic leukemia in Taiwan. *American Journal of Hematology* 2002, 71: 291-299.
- (73) Kus A W, Robak T, Pluta A, Zwolinska M, Wawrzyniak E, Wierzbowska A, Skotnicki A, Jakubas B, Holowiecki J, Nowak K, Kuliczowski K, Mazur G, Haus O, Dmoszynska A, Adamczyk-Cioch M, Jedrzejczak W W, Paluszewska M, Konopka L, Palynyczko G: Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive and/or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia - retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Annals of Hematology* 2006, 85: 366-373.
- (74) Dabaja B S, Faderl S, Thomas D, Cortes J, O'Brien S, Nasr F, Pierce S, Hayes K, Glassmann A, Keating M, Kantarjian H M: Deletions and losses in chromosomes 5 or 7 in adult acute lymphocytic leukemia: incidence, associations and implications. *Leukemia* 1999, 13: 869-872.
- (75) Primo D, Tabernero M D, Perez J J, Rasillo A, Sayagues J M, Espinosa A B, Lopez-Berges M C, Garcia-Sanz R, Gutierrez N C, Hernandez J M, Romero M, Osuna C S, Giralt M, Barbon M, San Miguel J F, Orfao A: Genetic heterogeneity of BCR-ABL+ adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: impact on the clinical, biological and immunophenotypical disease characteristics. *Leukemia* 2005, 19: 713-720.

7. Anhang

7.1 Aberrationscodes aller Klassifikationssysteme

<u>Aberrationscode</u>	<u>Aberration</u>	<u>Definition</u>
1	Karyotyp normal	46,XX bzw. 46,XY im ersten Klon
5	Karyotyp pseudodiploid	46,XX bzw. 46,XY und Zusatzaberrationen
10	Karyotyp hyperdiploid	47-50 Chromosomen
11	Karyotyp hyperdiploid	47-49 Chromosomen
15	Karyotyp hypodiploid	<46 Chromosomen
16	Karyotyp hypodiploid	34-45 Chromosomen
20	abn(6)(q)	jede Aberration von 6q im ersten Klon
21	del(6)(q)	Deletion an 6q im ersten Klon
22	abn(12)(p)	jede Aberration von 12p im ersten Klon
23	del(12)(p)	Deletion an 12p im ersten Klon
24	del(12)(p)/t(12)(p)	Deletion an 12p od. Translokation mit 12p im ersten Klon
25	abn(9)(p)	jede Aberration von 9p im ersten Klon
26	del(9)(p)	Deletion an 9p im ersten Klon
27	del(9)(p)/t(9)(p)	Deletion an 9p od. Translokation mit 9p im ersten Klon
28	del(17)(p)	Deletion an 17p im ersten Klon
29	-13/del(13)(q)	Monosomie 13 od. Deletion an 13q im ersten Klon
30	abn(11)(q)	jede Aberration von 11q im ersten Klon
31	del(7)(p)	Deletion an 7p im ersten Klon
32	abn(14)(q11)	jede Aberration von 14q11
33	abn(14)(q11~13)	jede Aberration von 14q11~13
35	Karyotyp komplex	>2 Aberrationen u. davon min. 1 strukturell
36	Karyotyp komplex +abn(9)(p)	>2 Aberrationen u. davon min. 1 strukturell u. jede Aberration von 9p
37	Karyotyp komplex	>4 Aberrationen
40	dic(9)(p)/idic(9)(p)	dizentrisches od. isodizentrisches 9p im ersten Klon
50	Karyotyp hoch-hyperdiploid	51-60 Chromosomen im ersten Klon
51	Karyotyp hoch-hyperdiploid	50-60 Chromosomen im ersten Klon
52	Karyotyp hoch-hyperdiploid	51-65 Chromosomen im ersten Klon
53	Karyotyp hoch-hyperdiploid	>50 Chromosomen im ersten Klon
54	Karyotyp hoch-hyperdiploid (num.)	>50 Chromosomen ohne strukturelle Aberrationen
55	Karyotyp niedrig-hypodiploid/	<37 Chromosomen
	nahezu triploid	od. 61-80 Chromosomen
56	Karyotyp niedrig-hypodiploid/	30-39 Chromosomen
	nahezu triploid	od. 60-78 Chromosomen
57	Karyotyp nahezu triploid	66-78 Chromosomen
58	Karyotyp nahezu tetraploid	>80 Chromosomen im ersten Klon
59	Karyotyp tetraploid	>79 Chromosomen im ersten Klon
60	Karyotyp nahezu tetraploid	92-97 Chromosomen im ersten Klon
61	Karyotyp triploid/tetraploid	>60 Chromosomen im ersten Klon

Tabelle 7-1: Aberrationscodes aller Klassifikationssysteme (Fortsetzung & Erläuterungen s. folgende Seite)

65	t(1;19)(q23;p13)	Translokation zwischen 1q21 und 19p13 im ersten Klon
70	abn(11)(q23)	jede Aberration von 11q23
71	t(11)(q23)	Translokation mit 11q23
80	t(4;11)(q21;q23)	Translokation zwischen 4q21 und 11q23 im ersten Klon
81	t(14)(q32)	Translokation mit 14q32
82	t(14)(q11)/ t(7)(p14~15)/ t(7)(q34~36)	Translokation mit 14q11 od. mit 7p14~15 od. mit 7q34~36
83	t(10;14)(q24;q11)	Translokation zwischen 10q24 u. 14q11 im ersten Klon
84	t(8;14)(q24;q32)/ t(8;22)(q24;q11)/ t(2;8)(p12;q24)	Translokation zwischen 8q24 u. 14q32 im ersten Klon od. zwischen 8q24 u. 22q11 im ersten Klon od. zwischen 2p12 u. 8q24 im ersten Klon
85	t(1;11)(p34~35;p11~12)	Translokation zwischen 1p34~35 u. 11p11~12
86	t(1;7)(q11~21;q35~36)	Translokation zwischen 1q11~21 u. 7q35~36
90	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 als Einzelaberration im ersten Klon
91	t(9;22)(q34;q11)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 im ersten Klon
92	t(9;22)(q34;q11) + >50	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. >50 Chromosomen
93	t(9;22)(q34;q11) + < 51	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. < 51 Chromosomen
94	t(9;22)(q34;q11) + (-9)/ abn (9)(p)	Translokation zwischen 9q34 u. 22q11 u. Monosomie 9 od. jede Aberration von 9p
95	t(9;22)(q34;q11) + (-7)/ del(7)(q)	Translokation zwischen 9q34 und 22q11 im ersten Klon u. Monosomie 7 od. Deletion an 7q
100	gemischt	strukturelle Aberrationen bei 45-47 Chromosomen
101	numerisch	nur numerische Aberrationen
102	+X	zusätzliches X-Chromosom im ersten Klon
103	+8	Trisomie 8 im ersten Klon
104	-7	Monosomie 7 im ersten Klon
105	+21	Trisomie 21 im ersten Klon
0	andere	alle (bisher) nicht klassifizierten Aberrationen

Tabelle 7-1: Aberrationscodes aller Klassifikationssysteme (Beginn s. vorherige Seite)

Die Tabelle zeigt alle in dieser Arbeit verwendeten Aberrationsgruppen. Ausgehend von dem GMALL-Klassifikationssystem als Basis für eine einheitliche Codierung wurden die Aberrationscodes der GIMEMA-, MRC UKALL XA-, MRC UKALLXII/ECOG-, GFCH- und CALGB-Studie so angepasst, dass ähnliche Aberrationstypen durch möglichst fortlaufende Zahlenwerte charakterisiert waren.

7.2 R-Skript

```
data <- read.table("cydas.csv", header=TRUE, sep="\t", quote="", as.is=TRUE, comment.char="")
klon.data <- data[, paste("KLON", 1:5, "_GESAMT", sep="")]
klon.data[is.na(klon.data)] <- "0"
data[, paste("KLON", 1:5, "_GESAMT", sep="")] <- klon.data

import <- data.frame(rbind(1:13))
for (i in 1:nrow(data)) {
  x <- data[i, ]
  for (c in 1:5) {
    if (x[paste("KLON", c, "_GESAMT", sep="")] == "0") break
    record <- c(as.character(x$KOOB), as.character(x$GEBURTSDAT), as.character(x$GESCHLECHT),
as.character(x$KLINDIAGN), as.character(x$FALL_NR), as.character(x$ABNAHMEDAT),
as.character(x$ALTER), as.character(paste(ifelse(x$KNOCHENM=="WAHR", "KNOCHENMARK", ""),
ifelse(x$KNOCHENM=="WAHR"&x$BLUT=="WAHR", "+", ""), ifelse(x$BLUT=="WAHR", "BLUT", ""),
sep="")), as.character(x$AUSGEWMETA), "1", as.character(x$MODALCHROM),
as.character(x[paste("KARYOTYPK", c, sep="")])), as.character(x[paste("KLON", c, "_GESAMT", sep=""])))
    import <- rbind(import, record)
  }
}

write.table(import[2:nrow(import), ], file="Cydas_data.txt", quote=FALSE, sep="|", row.names=FALSE,
col.names=FALSE
```

7.3 SQL-Abfragen

7.3.1 Aberrationsgruppen

GMALL-Klassifikationsalgorithmus B

(beispielhaft für alle GMALL-Algorithmen)

/ Klassifikation initialisieren */*

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 0
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
ORDER BY patient.id ASC);
```

/ Aberrationscode 1: Karyotyp normal */*

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 1
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND karyotype.ModalChromosomes = 46
  AND karyotype.AberrationCount = 0
ORDER BY patient.id ASC);
```

/ Aberrationscode 5: Karyotyp pseudodiploid */*

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 5
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND karyotype.ModalChromosomes = 46
  AND (karyotype.AberrationCount > 0 OR
  karyotype.hasMarker = "Y")
ORDER BY patient.id ASC);
```

/ Aberrationscode 10: Karyotyp hyperdiploid
(47-50 Chromosomen) */*

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 10
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
```

```

AND karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 47 AND 50      (
AND (karyotype.AberrationCount > 0 OR                SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    karyotype.hasMarker = "Y")                       GROUP BY investigationid
ORDER BY patient.id ASC);                             )
)
)

/* Aberrationscode 15: Karyotyp hypodiploid           );
    (<46 Chromosomen) */

UPDATE classification2                                /* Aberrationscode 22: abn(12)(p) im 1.Klon */
SET classification2.value = 15
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM patient
    JOIN (
        patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
        classification)
    ON (classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    )
    WHERE subgroup.id = 1
    AND karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 1 AND 45
ORDER BY patient.id ASC);

/* Aberrationscode 20: abn(6)(q) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 20
WHERE classification2.examinationid IN
(
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
    AND classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    AND subgroup.id = 1
    AND karyotype.id IN
    (
        SELECT id FROM karyotype
        WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6)(q%"
        OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6),%"
        OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?6),%"
        OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(6)(q%"
        AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
            SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
            GROUP BY investigationid
        )
    )
);

/* Aberrationscode 25: abn(9)(p) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 25
WHERE classification2.examinationid IN
(
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id

```

```

AND classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9)(p%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(9)(p%"
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
)
);

```

/* Aberrationscode 35: Karyotyp komplex (>2 Aberrationen u.
davon min. 1 strukturell) */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 35
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
WHERE subgroup.id = 1
AND (karyotype.AberrationCount >=3
OR karyotype.AberrationCount >=2 AND
  karyotype.hasMarker = "Y")
AND (karyotype.CKASBalanced >0 OR
  karyotype.CKASUnbalanced >0)
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 36: Karyotyp komplex (>2 Aberrationen u.
davon min. 1 strukturell) +
abn(9)(p) */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 36
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
WHERE subgroup.id = 1
AND (karyotype.AberrationCount >=3
OR karyotype.AberrationCount >=2 AND
  karyotype.hasMarker = "Y")
AND (karyotype.CKASBalanced >0 OR
  karyotype.CKASUnbalanced >0)
AND (karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(9)(p%"
OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9)(p%"
OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%"
OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%"
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 40: Dizentrisches dic(9)(p) od.
Isodizentrisches idic(9)(p) im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 40
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation.patientsinsubgroup,
  subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE karyotype.SCCNQualitative LIKE "%dic(9)(p%"
    OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%idic(9)(p%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype

```

```

        GROUP BY investigationid
    )
)
);

/* Aberrationscode 50: Karyotyp hoch-hyperdiploid
   (51-60 Chromosomen) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 50
WHERE classification2.examinationid IN
(
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
         subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
    AND classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    AND subgroup.id = 1
    AND karyotype.id IN
    (
        SELECT id FROM karyotype
        WHERE karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 51
              AND 60
        AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
            SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
            GROUP BY investigationid
        )
    )
);

/* Aberrationscode 55: Karyotyp niedrig-hypodiploid
   (<35 Chromosomen) bzw. nahezu
   triploid (61-80 Chromosomen) im
   1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 55
WHERE classification2.examinationid IN
(
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
         subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
    AND classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    AND subgroup.id = 1
    AND karyotype.id IN
    (
        SELECT id FROM karyotype
        WHERE karyotype.ModalChromosomes <= 36
        OR karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 61 AND
              80
        AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
            SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
            GROUP BY investigationid
        )
    )
);

/* Aberrationscode 58: Karyotyp nahezu tetraploid
   (>80 Chromosomen) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 58
WHERE classification2.examinationid IN
(
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
         subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
    AND classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    AND subgroup.id = 1
    AND karyotype.id IN
    (
        SELECT id FROM karyotype
        WHERE karyotype.ModalChromosomes > 80
        AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
            SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
            GROUP BY investigationid
        )
    )
);

```

```
/* Aberrationscode 65: Translokation t(1;19)(q23;p13) im
1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 65
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE karyotype.ISCNFormula LIKE
          "%t(1;19)(q23;p13)%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);
```

```
/* Aberrationscode 70: abn(11)(q23) */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 70
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(11)(q23%"
ORDER BY patient.id ASC);
```

```
/* Aberrationscode 80: Translokation t(4;11)(q21;q23) im
1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 80
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
          "%t(4;11)(q21;q23)%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);
```

```
/* Aberrationscode 90: Translokation t(9;22)(q34;q11) als
Einzelaberration im 1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 90
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(9)(q34)%"
```

```

AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%"
AND karyotype.ModalChromosomes = 46
AND (karyotype.AberrationCount =1 OR
     karyotype.hasMarker = "Y")
AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
);

```

/* Aberrationscode 92: Translokation t(9;22)(q34;q11) u. >50
Chromosomen */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 92
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
      AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
      AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
      AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
      AND investigation.patientid = patient.id
  )
WHERE subgroup.id =1
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(9)(q34)%"
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%"
AND karyotype.ModalChromosomes > 50
AND (karyotype.AberrationCount > 1 OR
     karyotype.hasMarker = "Y" OR
     karyotype.CKASOverall >= 2)
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 93: Translokation t(9;22)(q34;q11) u. <51
Chromosomen */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 93
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id

```

```

AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
)
WHERE subgroup.id =1
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(9)(q34)%"
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%"
AND karyotype.ModalChromosomes <= 50
AND (karyotype.AberrationCount > 1 OR
     karyotype.hasMarker = "Y" OR
     karyotype.CKASOverall >= 2)
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 94: Translokation t(9;22)(q34;q11) u.
Monosomie 9 od. abn(9)(p) */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 94
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
      AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
      AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
      AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
      AND investigation.patientid = patient.id
  )
WHERE subgroup.id =1
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(9)(q34)%"
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%"
AND ((karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%" )
OR (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%" )
OR (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9)(p%" )
OR (karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(9)(p%" ))
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 95: Translokation t(9;22)(q34;q11) u.
Monosomie 7 od. Deletion del(7)(q) */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 95
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,

```

```

classification)
ON (classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
)
WHERE subgroup.id = 1
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(9)(q34)%"
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%"
AND ((karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(7),%")
OR (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?7),%")
OR (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(7)(q%)"))
ORDER BY patient.id ASC);

```

GIMEMA-Klassifikationsalgorithmus

/ Klassifikation initialisieren */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 0
WHERE classification2.examinationid IN (
SELECT investigation.id
FROM patient
JOIN (
patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
classification)
ON (classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
)
WHERE subgroup.id = 1
ORDER BY patient.id ASC);

```

/ Aberrationscode 1: Karyotyp normal im 1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 1
WHERE classification2.examinationid IN
(
SELECT investigation.id
FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
subgroup,classification
WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
AND classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid

```

```

AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
SELECT id FROM karyotype
WHERE (karyotype.ModalChromosomes = 46
AND karyotype.AberrationCount = 0)
AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
(
SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
GROUP BY investigationid
)
)
);

```

/ Aberrationscode 100: gemischte strukturelle Aberrationen
(45-47 Chromosomen) */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 100
WHERE classification2.examinationid IN (
SELECT investigation.id
FROM patient
JOIN (
patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
classification)
ON (classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
)
WHERE subgroup.id = 1
AND (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 45 AND
47
AND (karyotype.CKASBalanced >0 OR
karyotype.CKASUnbalanced >0))
ORDER BY patient.id ASC);

```

/ Aberrationscode 26: Deletion del(9)(p) im 1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 26
WHERE classification2.examinationid IN
(
SELECT investigation.id
FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
subgroup,classification

```

```

WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
AND classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-
          (9)(p%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%")
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
)
);

```

/* Aberrationscode 21: Deletion del(6)(q) im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 21
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6)(q%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6),%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?6),%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
)
);

```

/* Aberrationscode 101: nur numerische Aberrationen */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 101
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula NOT LIKE
          "%46<2n>,XY%"
    AND karyotype.ISCNFormula NOT LIKE
          "%46<2n>,XX%"
    OR karyotype.ModalChromosomes = 46 AND
          karyotype.hasMarker = "Y")
    AND karyotype.CKASBalanced = 0 AND
          karyotype.CKASUnbalanced = 0
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

/* Aberrationscode 91: Translokation t(9;22)(q34;q11) im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 91
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id

```

```

AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQualitative LIKE
        "%t(9)(q34)%")
  AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%")
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 80: Translokation t(4;11)(q21;q23) im
      1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 80
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
          "%t(4;11)(q21;q23)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 65: Translokation t(1;19)(q23;p13) im
      1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 65

```

```

WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
          "%t(1;19)(q23;p13)%")
    OR karyotype.ISCNFormula LIKE
          "%der(1;19)(q23;p13)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
)
);

```

MRC UKALL XA-Klassifikationsalgorithmus

```

/* Klassifikation initialisieren */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 0
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 1: Karyotyp normal im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 1
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ModalChromosomes = 46
    AND karyotype.AberrationCount = 0)
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

/* Aberrationscode 5: Karyotyp pseudodiploid */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 5
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND karyotype.ModalChromosomes = 46
  AND (karyotype.AberrationCount > 0 OR
  karyotype.hasMarker = "Y")
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 16: Karyotyp hypodiploid
(34-45 Chromosomen) */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 16
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 34 AND 45
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 11: Karyotyp hyperdiploid
(Modalchromosomen 47-49) */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 11
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 47 AND
  49
ORDER BY patient.id ASC);

```

/* Aberrationscode 51: Karyotyp hoch-hyperdiploid
(50-60 Chromosomen) im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 51
WHERE classification2.examinationid IN (

```

```

SELECT investigation.id
FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
      subgroup,classification
WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
AND classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 50
        AND 60
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
)
);

/* Aberrationscode 61: Karyotyp triploid/tetraploid
   (>60 Chromosomen) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 61
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE karyotype.ModalChromosomes > 60
      AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
          SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
          GROUP BY investigationid
        )
    )
)
);

/* Aberrationscode 25: abn(9)(p) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 25
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9)(p%"
            OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%"
            OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%"
            OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(9)(p%"
            AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
              (
                SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
                GROUP BY investigationid
              )
            )
    )
)
);

/* Aberrationscode 22: abn(12)(p) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 22
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1

```

```

AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12)(p%)"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?12),%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(12)(p%)")
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
)
);

```

/ Aberrationscode 21: Deletion del(6)(q) im 1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 21
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6)(q%)"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6),%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?6),%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
)
);

```

/ Aberrationscode 65: Translokation t(1;19)(q23;p13) im
1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 65
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE karyotype.ISCNFormula LIKE
          "%t(1;19)(q23;p13)%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
)
);

```

/ Aberrationscode 30: abn(11)(q) */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 30
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id=1
  AND (karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(11)(q%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(11)(q%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(11),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?11),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(11)%")
  ORDER BY patient.id ASC);

```

```
/* Aberrationscode 80: Translokation t(4;11)(q21;q23) im
```

```
1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 80
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
           "%t(4;11)(q21;q23)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);
```

```
/* Aberrationscode 91: Translokation t(9;22)(q34;q11) im
```

```
1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 91
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
```

```
WHERE (karyotype.SCCNQualitative LIKE
       "%t(9)(q34)%")
  AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%")
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
);
```

MRC UKALLXII/ECOG- Klassifikationsalgorithmus

```
/* Klassifikation initialisieren */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 0
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id=1
ORDER BY patient.id ASC);
```

```
/* Aberrationscode 1: Karyotyp normal im 1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 1
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
```

```

AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.ModalChromosomes = 46
  AND karyotype.AberrationCount = 0)
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 59: Karyotyp tetraploid
(>79 Chromosomen) im 1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 59
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
  subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE karyotype.ModalChromosomes > 80
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
)
);

```

```

/*Aberrationscode 52: Karyotyp hoch-hyperdiploid
(51-65 Chromosomen) im 1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 52
WHERE classification2.examinationid IN
(

```

```

SELECT investigation.id
FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
subgroup,classification
WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
AND classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 51
  AND 65
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 56: Karyotyp niedrig-hypodiploid
(30-39 Chromosomen)/nahezu
triploid (60-78 Chromosomen) */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 56
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
  subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 60
    AND 78
    OR karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 30 AND
    39)
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype

```

```

        GROUP BY investigationid
    )
)
);

/* Aberrationscode 37:Karyotyp komplex (>4 Aberrationen) */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 37
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM patient
    JOIN (
        patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
        classification)
    ON (classification.ExaminationID = investigation.id
        AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
        AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
        AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
        AND investigation.patientid = patient.id
    )
    WHERE subgroup.id = 1
        AND ((karyotype.AberrationCount >= 5)
            OR (karyotype.AberrationCount >= 4 AND
                karyotype.hasMarker = "Y"))
    ORDER BY patient.id ASC);

/* Aberrationscode 28: Deletion del(17)(p) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 28
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
        AND classification.ExaminationID = investigation.id
        AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
        AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
        AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
        AND investigation.patientid = patient.id
        AND subgroup.id = 1
        AND karyotype.id IN (
            SELECT id FROM karyotype
            WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(17)(p%"
                OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(17),%"
                OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?17),%"
                AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
                    (
                        SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
                        GROUP BY investigationid
                    )
                )
            )
);

/* Aberrationscode 29: Monosomie 13 od. Deletion del(13)(q)
im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 29
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
        AND classification.ExaminationID = investigation.id
        AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
        AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
        AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
        AND investigation.patientid = patient.id
        AND subgroup.id = 1
        AND karyotype.id IN (
            SELECT id FROM karyotype
            WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(13),%"
                OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?13),%"
                OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(13)(q%"
                AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
                    (
                        SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
                        GROUP BY investigationid
                    )
                )
            )
);

/* Aberrationscode 23: Deletion del(12)(p) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 23
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
        AND classification.ExaminationID = investigation.id
        AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid

```

```

AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12)(p%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?12),%")
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
)
);

/* Aberrationscode 30: abn(11)(q)-Aberrationen */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 30
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id=1
  AND (karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(11)(q%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(11)(q%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(11),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?11),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(11)%")
ORDER BY patient.id ASC);

/* Aberrationscode 26: Deletion del(9)(p) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 26
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
    subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE ((karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(X),%"
      OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(?X),%")
      AND NOT (karyotype.ModalChromosomes > 80)
      AND NOT (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 51
        AND 65)
      AND Not (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 60
        AND 78
      OR karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 30 AND
        39))
      AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN

```

```

(
  SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
  GROUP BY investigationid
)
);

/* Aberrationscode 103: Trisomie 8 im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 103
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE ((karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(8),%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(?8),%")
    AND NOT (karyotype.ModalChromosomes > 80)
    AND NOT (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 51
              AND 65)
    AND Not (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 60
              AND 78
    OR karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 30 AND
              39))
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

/* Aberrationscode 104: Monosomie 7 im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 104
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id

```

```

FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
      subgroup,classification
WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
AND classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE ((karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(7),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?7),%"
  AND NOT (karyotype.ModalChromosomes > 80)
  AND NOT (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 51
            AND 65)
  AND Not (karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 60
            AND 78
  OR karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 30 AND
            39))
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
);

```

/* Aberrationscode 31: Deletion del(7)(p) im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 31
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(7)(p%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(7),%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?7),%")

```

```

AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
(
  SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
  GROUP BY investigationid
)
);

```

/ Aberrationscode 21: Deletion del(6)(q) im 1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 21
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6)(q%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6),%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?6),%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
      (
        SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
        GROUP BY investigationid
      )
    )
  )
);

```

/ Aberrationscode 81: Translokation t(14)(q32) */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 81
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id

```

```

AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
)
WHERE subgroup.id = 1
AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(14)(q32%"
ORDER BY patient.id ASC);

```

/ Aberrationscode 82: Translokation t(14)(q11)/
t(7)(p14-15)/t(7)(q34-36) */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 82
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND (karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(14)(q11%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(7)(p14%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(7)(p15%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(7)(q34%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(7)(q35%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(7)(q36%"
  )
  ORDER BY patient.id ASC);

```

/ Aberrationscode 83: Translokation t(10;14)(q24;q11) im
1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 83
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id

```

```

AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
        "%t(10;14)(q24;q11)%")
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 84: Translokation t(8;22)(q24;q11)/
t(8;14)(q24;q32)/t(2;8)(p12;q24) im
1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 84
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
            "%t(8;22)(q24;q11)%")
      OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(8;14)(q24;q32)%"
      OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(2;8)(p12;q24)%")
      AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
          SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
          GROUP BY investigationid
        )
    )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 65: Translokation t(1;19)(q23;p13) im
1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 65
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
            "%t(1;19)(q23;p13)%")
      AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
          SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
          GROUP BY investigationid
        )
    )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 71: Translokation t(11)(q23) */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 71
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id=1
  AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(11)(q23%"
ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 80: Translokation t(4;11)(q21;q23) im
1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 80
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
           "%t(4;11)(q21;q23)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

```

/* Aberrationscode 91: Translokation t(9;22)(q34;q11) im
   1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 91
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQualitative LIKE
           "%t(9)(q34)%")
    AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN

```

```

(
  SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
  GROUP BY investigationid
)
);

```

GFCH-Klassifikationsalgorithmus (numerisch)

```

/* Klassifikation initialisieren */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 0
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id=1
ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/*Aberrationscode 1: Karyotyp normal im 1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 1
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ModalChromosomes = 46

```

```

AND karyotype.AberrationCount = 0)
AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
(
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
)
);

/* Aberrationscode 5: Karyotyp pseudodiploid */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 5
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM patient
    JOIN (
        patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
        classification)
    ON (classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    )
    WHERE subgroup.id = 1
    AND karyotype.ModalChromosomes = 46
    AND (karyotype.AberrationCount > 0 OR
        karyotype.hasMarker = "Y")
ORDER BY patient.id ASC);

/* Aberrationscode 15: Karyotyp hypodiploid
(<46 Chromosomen) */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 15
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM patient
    JOIN (
        patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
        classification)
    ON (classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    )
    WHERE subgroup.id = 1
    AND karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 1 AND 45
ORDER BY patient.id ASC);

/* Aberrationscode 10: Karyotyp hyperdiploid
(47-50 Chromosomen) */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 10
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM patient
    JOIN (
        patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
        classification)
    ON (classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    )
    WHERE subgroup.id = 1
    AND karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 47 AND 50
    AND (karyotype.AberrationCount > 0 OR
        karyotype.hasMarker = "Y")
ORDER BY patient.id ASC);

/* Aberrationscode 53: Karyotyp hoch-hyperdiploid
(>50 Chromosomen) im 1.Klon */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 53
WHERE classification2.examinationid IN
(
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
    AND classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    AND subgroup.id = 1
    AND karyotype.id IN
    (
        SELECT id FROM karyotype
        WHERE karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 51
            AND 91
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
        SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype

```

```

        GROUP BY investigationid
    )
)
);

```

```

/* Aberrationscode 57: Karyotyp nahezu triploid
   (66-78 Chromosomen) */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 57
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM patient
    JOIN (
        patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
        classification)
    ON (classification.ExaminationID = investigation.id
        AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
        AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
        AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
        AND investigation.patientid = patient.id
    )
    WHERE subgroup.id = 1
    AND karyotype.ModalChromosomes BETWEEN 66 AND 78
ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 60: Karyotyp nahezu tetraploid
   (92-97 Chromosomen) im 1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 61
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
    AND classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    AND subgroup.id = 1
    AND karyotype.id IN
    (
        SELECT id FROM karyotype
        WHERE karyotype.ModalChromosomes Between 92 AND
            97
        AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (

```

```

SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
GROUP BY investigationid
)
)
);

```

GFCH-Klassifikationsalgorithmus (strukturell)

```

/* Klassifikation initialisieren */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 0
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM patient
    JOIN (
        patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
        classification)
    ON (classification.ExaminationID = investigation.id
        AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
        AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
        AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
        AND investigation.patientid = patient.id
    )
    WHERE subgroup.id = 1
ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 83: Translokation t(10;14)(q24;q11) im
   1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 83
WHERE classification2.examinationid IN (
    SELECT investigation.id
    FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
    WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
    AND classification.ExaminationID = investigation.id
    AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
    AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
    AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
    AND investigation.patientid = patient.id
    AND subgroup.id = 1
    AND karyotype.id IN
    (
        SELECT id FROM karyotype
        WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE

```

```

"%t(10;14)(q24;q11%")
AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
(
  SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
  GROUP BY investigationid
)
);

```

```

/* Aberrationscode 32: abn(14)(q11)-Aberrationen
   (überschreibt Aberrationscode 83 nicht) */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 32
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND (karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(14)(q11%")
  AND NOT karyotype.ISCNFormula LIKE
    "%t(10;14)(q24;q11%")
  ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 20: abn(6)(q)-Aberrationen im 1.Klon
   (überschreibt Aberrationscode 83 nicht) */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 20
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
    subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN

```

```

(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6)(q%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(6),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?6),%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(6)(q%")
  AND NOT karyotype.ISCNFormula LIKE
    "%t(10;14)(q24;q11%")
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
  )
);

```

```

/* Aberrationscode 70: abn(11)(q23)-Aberrationen */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 70
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id = 1
  AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(11)(q23%"
  AND NOT karyotype.ISCNFormula LIKE
    "%t(10;14)(q24;q11%")
  ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 25: abn(9)(p)-Aberrationen im 1.Klon
   (überschreibt Aberrationscode 83 nicht) */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 25
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
    subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id

```

```

AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9)(p%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%"
  OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(9)(p%"
  AND NOT karyotype.ISCNFormula LIKE
    "%t(10;14)(q24;q11)%"
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
)
);

/* Aberrationscode 22: abn(12)(p)-Abberationen im 1.Klon
(überschreibt Aberrationscode 83 nicht) */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 22
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
    subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12)(p%"
      OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12),%"
      OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?12),%"
      OR karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(12)(p%"
      AND NOT karyotype.ISCNFormula LIKE
        "%t(10;14)(q24;q11)%"
      AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
          SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
          GROUP BY investigationid
        )
    )
);

GROUP BY investigationid
)
);

/* Aberrationscode 85: Translokation t(1;11)(p34~35;p11~12) */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 85
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
)
  WHERE subgroup.id =1
  AND (karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;11)(p34;p11)%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;11)(p34;p12)%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;11)(p35;p11)%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;11)(p35;p12)%"
  ORDER BY patient.id ASC);

/* Aberrationscode 86: Translokation t(1;7)(q11~21;q35~36) */

UPDATE classification2
SET classification2.value = 86
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
)
  WHERE subgroup.id =1
  AND (karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q11;q35)%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q11;q36)%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q12;q35)%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q12;q36)%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q13;q35)%"

```

```

OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q13;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q14;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q14;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q15;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q15;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q16;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q16;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q17;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q17;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q18;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q18;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q19;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q19;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q20;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q20;q36)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q21;q35)%"
OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(1;7)(q21;q36)%"
ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 80: Translokation t(4;11)(q21;q23) im
      1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 80
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
           "%t(4;11)(q21;q23)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

```

/* Aberrationscode 65: Translokation t(1;19)(q23;p13) im
      1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 65
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
           "%t(1;19)(q23;p13)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

```

/* Aberrationscode 91: Translokation t(9;22)(q34;q11) im
      1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 91
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQualitative LIKE
           "%t(9)(q34)%")
    AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%")
  )
);

```

```

AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
(
  SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
  GROUP BY investigationid
)
);

```

```

/* Aberrationscode 84: Translokation t(8;22)(q24;q11)/
t(8;14)(q24;q32)/t(2;8)(p12;q24) im
1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 84
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
  subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
      "%t(8;22)(q24;q11)%"
    OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(8;14)(q24;q32)%"
    OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(2;8)(p12;q24)%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
      (
        SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
        GROUP BY investigationid
      )
    )
  )
);

```

CALGB-Klassifikationsalgorithmus

```

/* Klassifikation initialisieren */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 0
WHERE classification2.examinationid IN (

```

```

SELECT investigation.id
FROM patient
JOIN (
  patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
  classification)
ON (classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
)
WHERE subgroup.id =1
ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 33: abn(14)(q11~13)-Aberrationen */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 33
WHERE classification2.examinationid IN (
  SELECT investigation.id
  FROM patient
  JOIN (
    patientsinsubgroup, subgroup, investigation, karyotype,
    classification)
  ON (classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  )
  WHERE subgroup.id =1
  AND ( karyotype.SCCNQualitative LIKE "%(14)(q11%"
  OR Karyotype.SCCNQualitative Like "%(14)(q12%"
  OR Karyotype.SCCNQualitative Like "%(14)(q13%"
  ORDER BY patient.id ASC);

```

```

/* Aberrationscode 24: Deletion del(12)(p) od. Translokation
t(12)(p) im 1.Klon */

```

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 24
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
  subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID

```

```

AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12)(p%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(12)(p%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(12;%(p%"
  OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(%;12)(%;p%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(12),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?12),%"
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
)
);

```

/* Aberrationscode 1: Karyotyp normal im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 1
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE (karyotype.ModalChromosomes = 46
      AND karyotype.AberrationCount = 0)
      AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
          SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
          GROUP BY investigationid
        )
    )
)
);

```

/* Aberrationscode 105: Trisomie 21 im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 105
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(21),%"
      OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(?21),%")
      AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
        (
          SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
          GROUP BY investigationid
        )
    )
)
);

```

/* Aberrationscode 27: Deletion del(9)(p) od. Translokation t(9)(p) im 1.Klon */

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 27
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
        subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
    (
      SELECT id FROM karyotype
      WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9)(p%"
      OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(9)(p%"
      OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(9;%(p%"
      OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(%;9)(%;p%"

```

```

OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(9),%"
OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?9),%"
AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
(
  SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
  GROUP BY investigationid
)
);

```

/ Aberrationscode 104: Monosomie 7 im 1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 104
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
  subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(7),%"
    OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%-(?7),%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

/ Aberrationscode 103: Trisomie 8 im 1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 103
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
  subgroup,classification

```

```

WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
AND classification.ExaminationID = investigation.id
AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
AND investigation.patientid = patient.id
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(8),%"
  OR karyotype.SCCNQuantitative LIKE "%+(?8),%"
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
);

```

/ Aberrationscode 91: Translokation t(9;22)(q34;q11) im 1.Klon */*

```

UPDATE classification2
SET classification2.value = 91
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
  subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.SCCNQualitative LIKE
    "%t(9)(q34)%"
    AND karyotype.SCCNQualitative LIKE "%t(22)(q11)%"
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);

```

```
/* Aberrationscode 80: Translokation t(4;11)(q21;q23) im
    1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 80
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
           "%t(4;11)(q21;q23)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);
```

```
/* Aberrationscode 54: Karyotyp hoch-hyperdiploid
    (>50 Chromosomen ohne
    strukturelle Aberrationen im 1.Klon) */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 54
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
```

```
AND subgroup.id = 1
AND karyotype.id IN
(
  SELECT id FROM karyotype
  WHERE (karyotype.ModalChromosomes > 50)
  AND (karyotype.CKASBalanced =0 AND
       karyotype.CKASUnbalanced =0)
  AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
  (
    SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
    GROUP BY investigationid
  )
);
```

```
/* Aberrationscode 84: Translokation t(8;22)(q24;q11)/
    t(8;14)(q24;q32)/t(2;8)(p12;q24) im
    1.Klon */
```

```
UPDATE classification2
SET classification2.value = 84
WHERE classification2.examinationid IN
(
  SELECT investigation.id
  FROM karyotype,patient,investigation,patientsinsubgroup,
       subgroup,classification
  WHERE karyotype.investigationid = investigation.id
  AND classification.ExaminationID = investigation.id
  AND patient.id = patientsinsubgroup.patientid
  AND subgroup.id = patientsinsubgroup.SubGroupID
  AND investigation.id = karyotype.InvestigationID
  AND investigation.patientid = patient.id
  AND subgroup.id = 1
  AND karyotype.id IN
  (
    SELECT id FROM karyotype
    WHERE (karyotype.ISCNFormula LIKE
           "%t(8;22)(q24;q11)%")
    OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(8;14)(q24;q32)%")
    OR karyotype.ISCNFormula LIKE "%t(2;8)(p12;q24)%")
    AND (karyotype.id,karyotype.investigationid) IN
    (
      SELECT MIN(id),investigationid FROM karyotype
      GROUP BY investigationid
    )
  )
);
```

7.3.2 Ausgabereihenfolge der Aberrationsgruppen

CALGB-Klassifikationsalgorithmus

(beispielhaft für alle Klassifikationsalgorithmen)

DROP VIEW view8;

CREATE VIEW view8 AS

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 33
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 24
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 1
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 105
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 27
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 104
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 103
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id
AND classification2.value = 91
```

UNION

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup
WHERE patient.id = investigation.patientId
AND investigation.id = classification2.examinationid
AND karyotype.investigationid = investigation.id
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id
```

```
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id  
AND classification2.value = 80
```

```
UNION
```

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative  
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup  
WHERE patient.id = investigation.patientId  
AND investigation.id = classification2.examinationid  
AND karyotype.investigationid = investigation.id  
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id  
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id  
AND classification2.value = 54
```

```
UNION
```

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative  
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup  
WHERE patient.id = investigation.patientId  
AND investigation.id = classification2.examinationid  
AND karyotype.investigationid = investigation.id  
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id  
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id  
AND classification2.value = 84
```

```
UNION
```

```
SELECT patient.id, patient.dateofbirth, patient.externalId, classification2.value, karyotype.iscnformula, karyotype.sccnqualitative  
FROM patient, investigation, classification2, karyotype, patientsinsubgroup, subgroup  
WHERE patient.id = investigation.patientId  
AND investigation.id = classification2.examinationid  
AND karyotype.investigationid = investigation.id  
AND patientsinsubgroup.patientid = patient.id  
AND patientsinsubgroup.subgroupid = subgroup.id  
AND classification2.value = 0
```

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Melcher
Vorname: Jens
Geburtsdatum: 10.05.1981
Geburtsort: Solingen

Schullaufbahn

1987-1991 Grundschule Yorckstrasse, Solingen
09/1991-06/2000 Gymnasium August-Dicke-Schule, Solingen
06/2000 Abitur

Studium

10/2001-11/2008 Medizinstudium Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
08/2003 Ärztliche Vorprüfung
11/2008 Ärztliche Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

seit 03/2009 Assistenzarztausbildung Helios Klinikum Wuppertal-Barmen,
Abteilung für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/ Kopf-, Halschirurgie

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Harald Rieder für die Vergabe des Themas meiner Promotionsarbeit und die stets freundliche und konstruktive Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn M. Sc. Robin Küppers für seine wertvolle Unterstützung.

Für ihre Hilfe und Unterstützung gilt mein Dank ebenfalls Herrn Dipl.-Ing. Manfred Beier und meiner Familie.