

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Haas

**Validierung der WHO-Klassifikation 2008 für Patienten mit
Myelodysplastischen Syndromen mit niedrigem Risiko**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Anna Maaßen

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan
Referent: Prof. Dr. med. Ulrich Germing
Korreferent: Prof. Dr. med. Martin Anlauf

Meinen Eltern und meiner Schwester

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Maassen A, Strupp C, Giagounidis A, Kündgen A, Nachtkamp K, Hildebrandt B, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U (2013): Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. *Leukemia Research* 37: 64-70

INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	1
	1.1 Grundlagen der Myelodysplastischen Syndrome	1
	1.1.1 Definition	1
	1.1.2 Epidemiologie	1
	1.1.3 Ätiologie	2
	1.1.4 Diagnostik	
	1.2 MDS-Klassifikationen	3
	1.2.1 FAB-Klassifikation	3
	1.2.2 WHO-Klassifikation	4
	1.2.2.1 WHO-Klassifikation 2001	4
	1.2.2.2 WHO-Klassifikation 2008	7
	1.3 Prognoseparameter und Prognosescores	11
	1.3.1 Prognoseparameter	11
	1.3.2 Prognosescores	12
	1.3.2.1 IPSS-Score	13
	1.3.2.2 WPSS-Score	14
	1.3.2.3 Düsseldorf-Score	15
II	Fragestellung	16
III	Methoden	17
	3.1 Patientenrekrutierung	17
	3.2 Dokumentation	17
	3.3 Morphologische Diagnostik	18
	3.4 Zytogenetische Untersuchungen	20
	3.5 Statistische Methoden	21
IV	Ergebnisse	
	4.1 Patientengut	22
	4.1.1 WHO-Klassifikation 2008	22
	4.1.2 Geschlecht	24
	4.1.3 Erkrankungsalter bei Erstdiagnose	25
	4.1.4 Hämatologische, morphologische und klinisch-chemische Parameter	26
	4.1.5 Überleben und AML-Übergang	29
	4.1.5.1 Überleben	29
	4.1.5.2 AML-Risiko	33
	4.1.5.3 Überleben und AML-Risiko von MDS-U PB	34
	4.1.5.4 Neuer Klassifikationsvorschlag unter Berücksichtigung der Prognose	36
	4.1.6 Todesursachen	39
	4.1.7 Zytopenien	41
	4.1.8 Karyotyp	46
	4.1.9 Prognosescores	49
	4.1.9.1 IPSS-Score	49
	4.1.9.2 WPSS-Score	50

4.1.9.3	Düsseldorf-Score	52
4.2	Univariate Analyse der Prognosefaktoren	54
4.2.1	WHO-Klassifikation 2008	54
4.2.2	Geschlecht	55
4.2.3	Alter bei Erstdiagnose	55
4.2.4	Hämatologische und klinisch-chemische Parameter	56
4.2.5	Medulläre und periphere Blasten	59
4.2.6	Zytopenien	60
4.2.7	Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose	61
4.2.8	Karyotyp	61
4.2.9	IPSS-Score	63
4.2.10	Düsseldorf-Score	63
4.2.11	WPSS-Score	63
4.3	Multivariate Analyse	65
V	Diskussion	67
VI	Zusammenfassung	79
VII	Literaturverzeichnis	80
VIII	Veröffentlichungen und Auszeichnungen	86

I EINLEITUNG

1.1 Grundlagen der Myelodysplastischen Syndrome

1.1.1 Definition

Die Myelodysplastischen Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe von erworbenen Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle. Die Ausreifung und Funktion der Hämatopoese sind gestört, in deren Folge es zu Dysplasien in mindestens einer der drei myeloischen Zellreihen (Hämatopoese, Thrombopoese, Granulopoese) im Knochenmark kommt und Zytopenien (Uni-, Bi- oder Panzytopenie) im peripheren Blut auftreten. Das Risiko der Transformation in eine akute myeloische Leukämie (AML) ist erhöht.

1.1.2 Epidemiologie

Die Myelodysplastischen Syndrome sind eine der häufigsten Knochenmarkerkrankungen und weisen eine ähnlich hohe Prävalenz wie die AML auf [AUL 1992]. Bei MDS handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem leichten Überwiegen des männlichen Geschlechts. Nach einer epidemiologischen Studie von Germing et al. betrug die jährliche Inzidenz in der Gesamtbevölkerung 5/100000, bei den über 70-Jährigen lag sie bei 20-40/100000. Die zunehmende Inzidenz im Alter zeigte sich besonders in der männlichen Bevölkerung. Das mediane Erkrankungsalter bei Erstdiagnose betrug 72 Jahre (20–93 Jahre) [Germing 2004]. In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2011 konnte die jährliche Inzidenz in der Gesamtbevölkerung mit 4,15/100000 angegeben werden [Neukirchen 2011]. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse vorangegangener Langzeitstudien [Aul 1992, Radlund 1995, Maynadie 1996].

1.1.3 Ätiologie

Bei den Myelodysplastischen Syndromen handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um idiopathische Erkrankungen. Ätiologisch wird zwischen den primären und sekundären Myelodysplastischen Syndromen unterschieden. Bei den primären, *de novo* entstandenen

Myelodysplastischen Syndromen, die ungefähr 90% aller MDS-Formen ausmachen, lässt sich meistens keine auslösende Ursache ermitteln. Demgegenüber handelt es sich in 5-10% der Fälle um sekundäre Myelodysplastische Syndrome, die entweder therapieassoziiert durch Bestrahlung, Chemotherapie, kombinierte Radiochemotherapie oder langjährige Immunsuppression oder toxisch durch die Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln entstanden sind.

1.1.4 Diagnostik

Viele Patienten sind zu Beginn ihrer MDS-Erkrankung symptomlos. Ungefähr die Hälfte der Myelodysplastischen Syndrome wird nach einer Routineblutuntersuchung entdeckt [Germing 2002]. Bei Patienten, die klinisch auffällig sind, stehen Symptome bedingt durch die vorliegende Zytopenie im Vordergrund. Bei Anämie leiden die Patienten unter Müdigkeit, Leistungsminderung und Dyspnoe, bei Thrombozytopenie unter Blutungskomplikationen und bei Leukozytopenie unter erhöhter Infektanfälligkeit. Die Diagnose liefert meistens bereits die zytomorphologische Untersuchung von Blut und Knochenmark nach Ausschluss anderer hämatologischer Erkrankungen. Anamnestisch ausgeschlossen werden müssen insbesondere MDS-ähnliche Knochenmarkveränderungen durch Noxen wie Alkohol, Medikamente und organische Lösungsmittel sowie durch einen Vitamin B12- oder Folsäuremangel. Daneben fordert die weitere Diagnostik eine Knochenmarkhistologie sowie eine Chromosomenanalyse.

1.2. MDS-Klassifikationen

1.2.1 FAB-Klassifikation

1976 wurden erstmalig durch eine Gruppe von französisch-amerikanisch-britischen (FAB) Hämatologen im Rahmen der Klassifizierung der akuten Leukämien die Myelodysplastischen Syndrome mit der Definition zweier Subgruppen bedacht, der Refraktären Anämie mit Blastenexzess (RAEB) sowie der Chronisch myelomonozytären Leukämie (CMML). Beiden Gruppen gemeinsam waren ein nicht zwangsläufiger Übergang in eine akute myeloische Leukämie (AML) [Bennett 2006].

1982 veröffentlichte die gleiche Gruppe von Hämatologen ein erweitertes Klassifikationssystem zur Einteilung der Myelodysplastischen Syndrome, die FAB-Klassifikation, basierend auf Knochenmark- und peripheren Blutaussstrichen.

Unter Berücksichtigung des Blastenanteils im Knochenmark und im peripheren Blut, des Vorhandenseins von Ringsideroblasten und Auerstäbchen im Knochenmark und der Anzahl an Monozyten im peripheren Blut ließen sich 5 verschiedene Subgruppen klassifizieren (Tabelle 1). Mit der FAB-Klassifikation stand fortan ein Instrument zur Verfügung, die Myelodysplastischen Syndrome anhand einheitlicher Kriterien zu definieren.

FAB-Klassifikation	Blut	Knochenmark
Refraktäre Anämie (RA)	<1% Blasten	<5% Blasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	<1% Blasten	<5% Blasten >15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB)	<5% Blasten	5-19% Blasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T)	<20% Blasten	20-29% Blasten Auerstäbchen fakultativ
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	<5% Blasten >1000 Monozyten/ μ l	<20% Blasten

Tabelle 1 FAB-Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome

1.2.2. WHO-Klassifikation

1.2.2.1 WHO-Klassifikation 2001

Fast 2 Jahrzehnte lang diente die FAB-Klassifikation als Grundlage für die Diagnose der Myelodysplastischen Syndrome. Trotz ihrer guten prognostischen Aussagekraft verdeutlichten Studien aus den darauffolgenden Jahren, dass bestimmte Verbesserungen noch vorzunehmen waren. Gattermann et al. konnten zeigen, dass die Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten mit unterschiedlicher Prognose einhergeht abhängig davon, ob es sich um eine unilineäre Dysplasie der Erythropoese handelt oder um eine multilineäre Dysplasie von zwei oder drei der hämatopoetischen Zellreihen [Gattermann 1990]. Später lieferten weitere Studien vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Refraktären Anämie, in deren Konsequenz die Aufspaltung der Refraktären Anämie analog der Refraktären Anämie mit Ringsideroblasten gefordert wurde [Rosati 1996, Matsuda 1998]. Bereits 1989 konnten Sanz et al. zeigen, dass eine weitere Unterteilung des Blastenanteils im Knochenmark in <5%, 5% bis 10% sowie 11% bis 30% von hohem prognostischen Nutzen bezüglich der Vorhersage von Überlebenswahrscheinlichkeit und AML-Transformation ist. In der gleichen Studie konnte gezeigt werden, dass RAEB-T mit einer Blastenzahl im Knochenmark >20% mit einer AML-Übergangswahrscheinlichkeit von 100% einhergeht [Sanz 1989]. Zusätzlich stand die Chronische myelomonozytäre Leukämie in der Diskussion, da sie sowohl Charakteristika der Myelodysplastischen Syndrome als auch dementsprechende einer myeloproliferativen Erkrankung aufweist [Michaux 1993, Germing 1998].

1997 reagierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf die publizierten Forschungsergebnisse und veröffentlichte im Jahre 1999 einen Vorschlag für ein neues Klassifikationssystem für Myelodysplastische Syndrome, die WHO-Klassifikation, die 2001 unter dem Titel „*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*“ publiziert wurde [Jaffe 2001]. Ausgehend von der FAB-Klassifikation dienten neben dem medullären sowie peripheren Blastenanteil jetzt auch zytogenetische Befunde und das Ausmaß der Dysplasie im Knochenmark als Definitionskriterien.

Die Refraktäre Anämie wurde in 2 Gruppen aufgetrennt, in die Refraktäre Anämie (RA) mit $\geq 10\%$ dysplastischen Zellen der Erythropoese und die Refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien (RCMD) mit jeweils $\geq 10\%$ dysplastischen Zellen in mindestens 2 der 3 myeloischen Zellreihen. Unter den gleichen Definitionskriterien wurde die

Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten ohne multilineäre Dysplasien (RARS) von der Refraktären Anämie mit Ringsideroblasten mit multilineären Dysplasien (RSCMD) getrennt. Knochenmarkbefunde mit unilineären Dysplasien von $\geq 10\%$ in der Neutropoese oder Thrombopoese wurden in der neu geschaffenen Gruppe MDS unclassifiable (MDS-U) zusammengefasst. Die Refraktäre Anämie mit Blastenexzess wurde in die Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB I) mit einem medullären Blastenanteil von 5% bis 9% und die Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB II) mit einem Blastenanteil von 10% bis 19% im Knochenmark unterteilt. Die Aussagekraft von Auerstäbchen, die in der FAB-Klassifikation als prognostischer Marker für eine Transformation in eine AML galten, wurde anhand mehrerer Studien untersucht und in Frage gestellt [Germinig 2000]. Dennoch bleiben Auerstäbchen in der WHO-Klassifikation als Definitionskriterium erhalten und sprechen bei ihrem Auftreten unabhängig von der Anzahl der medullären sowie peripheren Blasten für das Vorliegen einer RAEB II. Mit der Integration des 5q- Syndroms erhielten erstmals zytogenetische Befunde Einzug in die Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome [Steensma 2009]. Diese Gruppe enthält eine isolierte 5q- Anomalie, einen medullären sowie peripheren Blastenanteil $< 5\%$, normale oder erhöhte Thrombozytenwerte im Blut und normale oder erhöhte hypolobulierte Megakaryozytenzahlen im Knochenmark. Sie geht mit einer guten Prognose bezüglich Überleben und AML-Entwicklungswahrscheinlichkeit einher. Die Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T) war nicht mehr Bestandteil der WHO-Klassifikation, da Myelodysplastische Syndrome mit einem medullären Blastenanteil von $> 20\%$ mit einer der AML vergleichbaren Prognose einhergehen [Germinig 2000]. Der Grenzwert für einen AML-Übergang wurde daher von vormals 30% auf 20% herabgesetzt. Die Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) und unter Vorbehalt („*provisional entity*“) die Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) mit einer Thrombozytenzahl $\geq 600000/\mu\text{l}$ wurden den Myelodysplastisch/ Myeloproliferativen Erkrankungen zugeteilt (Tabelle 2).

WHO-Klassifikation 2001	Blut	Knochenmark
Refraktäre Anämie ohne multilineäre Dysplasie (RA)	<1% Blasten	<5% Blasten
Refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	<1% Blasten	<5% Blasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten ohne multilineäre Dysplasie (RARS)	<1% Blasten	<5% Blasten >15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten mit multilineären Dysplasien (RSCMD)	<1% Blasten	<5% Blasten >15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB I)	<5% Blasten	5-9% Blasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB II)	<20% Blasten	10-19% Blasten Auerstäbchen fakultativ
MDS unclassifiable (MDS-U)	<5% Blasten	<1% Blasten
5q-Syndrom	<5% Blasten	<5% Blasten

Tabelle 2 WHO-Klassifikation 2001 der Myelodysplastischen Syndrome

1.2.2.2 WHO-Klassifikation 2008

In den darauffolgenden Jahren musste sich die WHO-Klassifikation der Prüfung ihrer Validität durch zahlreiche Studien unterziehen. Germing et al konnten bereits im Jahr 2000 in einer retrospektiven Studie mit über 1600 Patienten zeigen, dass die neu definierten Gruppen sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeit und dem Risiko der Entwicklung einer AML signifikant unterscheiden. Eine Ausnahme bildeten die RCMD mit und ohne Ringsideroblasten, so dass seitens der Arbeitsgruppe der Vorschlag aufkam, beide Gruppen unter der Kategorie der Refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien zusammenzufassen [Germing 2000]. Zwar lieferten weitere Studien in kleinerem Umfang vergleichbare Ergebnisse bezüglich der prognostischen Relevanz und der verbesserten Homogenität der einzelnen Gruppen [Breccia 2005], dennoch gab es auch Kritik. Die Eliminierung der RAEB-T sowie der CMML von den Myelodysplastischen Syndromen wurde fortlaufend diskutiert. Germing et al. schlugen vor, nur die myeloproliferativen Fälle der CMML auszuschließen und die myelodysplastischen Formen der CMML auf die anderen MDS-Gruppen aufzuteilen, da sie abhängig vom Blastenanteil bezüglich ihrer Prognose große Ähnlichkeit zur RA bzw. RAEB aufweisen [Germing 2000]. RARS-T wurde in der WHO-Klassifikation als provisorische Gruppe den Myelodysplastisch/Myeloproliferativen Erkrankungen zugesprochen, da sie sowohl myelodysplastische als auch myeloproliferative Eigenschaften aufweist [Yin 2010]. Es bleibt ungeklärt, ob RARS-T eine eigenständige Krankheitsform darstellt, da sie einerseits die morphologischen Kriterien der MDS-Kategorie RARS erfüllt und andererseits durch Thrombozytose gepaart mit abnormen Megakaryozyten die gleichen Eigenschaften aufweist wie die BCR-ABL1 negativen Myeloproliferativen Syndrome Essentielle Thrombozythämie (ET) und Osteomyelofibrose (OMF) im Anfangsstadium [Swerdlow 2008]. Neben der Deletion von 5q wurde keine weitere Karyotypveränderung in der WHO-Klassifikation 2001 berücksichtigt, obwohl Studien zeigen konnten, dass Chromosomenanomalien von hohem prognostischem Nutzen sind [Haase 2007]. Das Ausmaß der Myelofibrose sowie der Zellularität war ebenfalls nicht Bestandteil der WHO-Klassifikation.

2008 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation eine überarbeitete Fassung der WHO-Klassifikation 2001. Die neu definierte Gruppe der Refraktären Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD) beinhaltet neben der Refraktären Anämie (RA) mit Dysplasien in der Erythropoese die Refraktäre Neutropenie (RN) mit Dysplasien in der Granulopoese sowie die Refraktäre Thrombopenie (RT) mit Dysplasien in der

Thrombopoese. Eine relevante Dysplasie der Erythropoese und Granulopoese liegt vor, sobald $\geq 10\%$ ihrer Vorläuferzellen dysplastisch sind. Eine relevante Dysplasie der Megakaryopoese liegt vor, sobald bei einer Inspektion von mindestens 30 Megakaryozyten $\geq 10\%$ dieser Zellen Dysplasien aufweisen [Swerdlow 2008]. Laut WHO-Klassifikation korrespondiert der Typ der Zytopenie im peripheren Blut mit der dysplastischen myeloischen Zellreihe. Folglich liegt eine Anämie bei Dysplasien der Erythropoese vor, eine Thrombozytopenie bei Dysplasien der Thrombopoese und eine Neutropenie bei Dysplasien der Granulopoese [Swerdlow 2008]. RN und RT gehörten in der WHO-Klassifikation 2001 noch der Gruppe der MDS unclassifiable an. Unter der Gruppe der Refraktären Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD) wurden fortan Myelodysplastische Syndrome mit multilineären Dysplasien unabhängig von der Anzahl der Ringsideroblasten geführt, da sich RCMD und RSCMD prognostisch nicht signifikant unterscheiden [Germing 2000]. RAEB I und RAEB II wurden in der WHO-Klassifikation beibehalten. Das Auftreten von Auerstäbchen besteht weiterhin als Definitionskriterium für RAEB II unabhängig vom medullären sowie peripheren Blastenanteil [Hebeda 2009]. Eine wesentliche Neuerung war die überarbeitete Definition der MDS unclassifiable (MDS-U), einer heterogenen Gruppe, die sich fortan aus 3 verschiedenen MDS-Subgruppen zusammensetzt. (1) RCUD mit Panzytopenie sollte den MDS unclassifiable zugerechnet werden. Sie werden im folgenden Teil der Arbeit mit MDS-U Pan bezeichnet. (2) RCUD und RCMD mit 1 peripherem Blasten im Blut bildeten die zweite Gruppe der MDS unclassifiable. Bisher wurde ein peripherer Blastenanteil von 1% bei gleichzeitig bestehendem medullären Blastenanteil $< 5\%$ weder in der FAB-Klassifikation noch in der WHO-Klassifikation 2001 berücksichtigt. Knipp et al. konnten zeigen, dass das Auftreten von 1% Blasten im peripheren Blut die Prognose der Patienten in Hinblick auf Überleben und das Risiko der AML-Entwicklung signifikant verschlechtert [Knipp 2008]. In der vorliegenden Arbeit wird diese Gruppe als MDS-U PB bezeichnet. (3) Patienten mit refraktärer Zytopenie, einem Blastenanteil medullär $< 5\%$ und peripher $< 1\%$, Dysplasien in weniger als 10% in mindestens einer der drei myeloischen Zellreihen, aber mit MDS-spezifischen chromosomalen Aberrationen, bildeten die dritte Gruppe der MDS unclassifiable [Vardiman 2009]. Die WHO-Klassifikation 2008 leistete hiermit der Kritik des Fehlens von „*minimal diagnostic criteria*“ zur Diagnosestellung eines MDS seitens der WHO-Klassifikation 2001 Folge [Germing 2006]. Diese Gruppe wird im weiteren Verlauf der Arbeit als MDS-U nach minimal diagnostischen Kriterien bezeichnet. Die WHO schlägt vor, Patienten mit MDS-U weiter zu beobachten und bei Übergang in einen

spezifischeren MDS-Typ zu reklassifizieren [Swerdlow 2008]. Das ehemals 5q- Syndrom wurde in MDS del(5q) umbenannt und der Grenzwert der peripheren Blasten von ehemals <5% auf <1% herabgesetzt. Erstmals wurde zunächst noch unter Vorbehalt („*provisional entity*“) eine Gruppe eigens für Myelodysplastische Syndrome bei Kindern, die Refraktäre Zytopenie im Kindesalter, in ein MDS-Klassifikationssystem integriert. Hiermit wurde der Tatsache Rechnung getragen, dass sich gerade die MDS-Formen ohne Blastenerhöhung bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich präsentieren. Kinder weisen häufiger Bi- oder Panzytopenien besonders in Form von Thrombozytopenien und Leukozytopenien auf. Ein hypozelluläres Knochenmark wird ebenfalls häufiger bei Kindern beobachtet [Hebeda 2009]. Die Definitionskriterien für die Refraktäre Zytopenie im Kindesalter sind ein medullärer Blastenanteil <5% sowie ein peripherer Blastenanteil <2% und $\geq 10\%$ dysplastische Zellen in mindestens einer der drei myeloischen Zellreihen. Kinder mit einem Blastenanteil medullär von 5% bis 19% sowie peripher von 2% bis 19% werden nach den Definitionskriterien für Erwachsene als RAEB klassifiziert (Tabelle 3).

WHO-Klassifikation 2008	Blut	Knochenmark
Refraktäre Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD) <ul style="list-style-type: none"> • Refraktäre Anämie (RA) • Refraktäre Neutropenie(RN) • Refraktäre Thrombozytopenie (RT) 	<1% Blasten Unizytopenie oder Bizytopenie	<5% Blasten <15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	0% Blasten Anämie	<5% Blasten ≥15% Ringsideroblasten
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	<1% Blasten Zytopenie(n)	<5% Blasten ±15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB I)	<5% Blasten Zytopenie(n) Keine Auerstäbchen	5-9% Blasten Keine Auerstäbchen
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB II)	5-19% Blasten Auerstäbchen fakultativ	10-19% Blasten Auerstäbchen fakultativ
MDS unclassifiable (MDS-U) <ul style="list-style-type: none"> • MDS-U mit Panzytopenie (MDS-U Pan) • MDS-U mit peripheren Blasten (MDS-U PB) • MDS-U nach minimal diagnostischen Kriterien 	≤1% Blasten Zytopenie(n)	<5% Blasten
MDS del(5q)	<1% Blasten Anämie Thrombozyten normal oder erhöht	<5% Blasten Isolierte 5q- Deletion

Tabelle 3 WHO-Klassifikation 2008 der Myelodysplastischen Syndrome

1.3. Prognoseparameter und Prognosescores

1.3.1 Prognoseparameter

Sowohl die FAB-Klassifikation als auch die WHO-Klassifikation haben eine gute prognostische Aussagekraft bezüglich der Überlebenszeit und der Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs. Dennoch gibt es innerhalb der einzelnen Gruppen Unterschiede bezüglich des klinischen Verlaufs der Erkrankung. Während einige Patienten symptomfrei über mehrere Jahre leben, sterben andere schon früh innerhalb von Wochen an den Folgen der ineffektiven Hämatopoese oder einer AML [Valent 2007]. Daher wurden in zahlreichen Studien unter der Anwendung univariater sowie multivariater Analysen weitere Prognosefaktoren ermittelt, anhand derer der klinische Verlauf der Erkrankung vorhersagbarer gemacht werden konnte [Sanz 1989, Germing 2002]. Man unterscheidet zwischen klinischen, hämatologischen, morphologischen und zytogenetischen Prognoseparametern.

Zu den klinischen Prognosefaktoren, die mit einer schlechten Prognose bezüglich der Überlebenszeit einhergehen, gehören hohes Lebensalter, Hepatomegalie, Lymphknotenvergrößerungen, Anämiesymptome, Infekte, Blutungen, Fieber sowie schlechter Allgemeinzustand. Für die Entwicklung einer AML dienen hohes Lebensalter und Blutungen als Prognosefaktoren [Germing 2002].

Bei den hämatologischen Prognosefaktoren liefern erhöhte LDH-Werte, erniedrigte Hämoglobin-, Thrombozyten- sowie Leukozytenwerte, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und erhöhte Thymidinkinasewerte eine negative Vorhersage bezüglich der Überlebenszeit. Ein erhöhtes AML-Risiko liegt sowohl bei erhöhten als auch bei erniedrigten Leukozytenwerten, bei erniedrigter Thrombozytenzahl und bei erhöhten LDH-Werten vor.

Der bedeutendste morphologische Prognosefaktor sowohl für eine verkürzte Überlebenszeit als auch für ein erhöhtes Risiko einer AML-Entwicklung ist ein erhöhter medullärer Blastenanteil.

Sowohl diagnostisch als auch prognostisch hat sich die zytogenetische Untersuchung des Knochenmarkmaterials als besonders wichtig erwiesen. Ungefähr die Hälfte der MDS-Patienten weist einen pathologischen Karyotyp auf [Haase 2008]. Die einzelnen Chromosomenanomalien gehen mit einer unterschiedlichen Prognose bezüglich der Überlebenszeit sowie dem Risiko einer AML-Entwicklung einher. Diese zytogenetischen

Prognosefaktoren konnten von Greenberg et al. in insgesamt drei Risikogruppen unterteilt werden [Greenberg 1997]. In der *low risk* Gruppe befinden sich Patienten mit normalem Karyotyp, dem Verlust eines Y-Chromosoms sowie den Deletionen 5q und 20q. In die *high risk* Gruppe gehören Patienten mit Veränderungen an Chromosom 7 sowie einem komplexen Karyotyp mit ≥ 3 Anomalien. In der *intermediate risk* Gruppe befinden sich alle anderen Chromosomenanomalien. Mit zunehmendem Risikograd der einzelnen Gruppen sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit und erhöht sich das AML-Risiko signifikant.

1.3.2 Prognosescores

Prognosescores sollen dabei helfen, die Überlebenszeit sowie das Risiko einer AML-Transformation für MDS-Patienten ohne Behandlung zu bestimmen. Sie bedienen sich prognostischer Einzelfaktoren, die durch Kombination und anschließender mathematischer Wichtung die Patienten in Risikogruppen einteilen. Neben der prognostischen Aussagekraft sollen sie auch zur Entscheidungsfindung für ein geeignetes Therapieverfahren beitragen. Im Laufe der Jahre sind zahlreiche solcher Scoring-Systeme entwickelt worden. Die meisten dieser Prognosescores bedienen sich den vorangegangenen beschriebenen klinischen, hämatologischen, morphologischen sowie zytogenetischen Prognoseparametern, wobei der medulläre Blastenanteil von fast allen Scoring-Systemen verwendet wird [Germinig 2002]. Neben dem IPSS-Score haben sich besonders der WPSS- sowie der Düsseldorf-Score im klinischen Alltag durchsetzen können.

1.3.3.1 IPSS-Score

1997 wurde das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) aus der Analyse der Daten von sieben vorangegangenen Studien, die voneinander unabhängige Prognosescores beinhalteten, entwickelt. Von entscheidender prognostischer Aussagekraft sowohl für die Überlebenszeit als auch die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs stellten sich die Anzahl der Knochenmarkblasten, der Karyotyp sowie die Anzahl der Zytopenien dar. Mittels des IPSS-Scores lassen sich 4 unterschiedliche Risikogruppen ermitteln, die sich bezüglich der Überlebenszeit und der AML-Entwicklungswahrscheinlichkeit signifikant voneinander unterscheiden [Greenberg 1997]. Der IPSS-Score ist sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf der Erkrankung anwendbar [Germinig 2009].

Es bleibt festzuhalten, dass der IPSS-Score zu Zeiten der FAB-Klassifikation entwickelt wurde und somit noch einen Knochenmarkblastenanteil von 21-30% enthält. Dieser gilt nach WHO-Klassifikation als Definitionskriterium für eine AML und wird somit nicht mehr von MDS-Patienten erreicht (Tabelle 4).

Scorewert	0	0,5	1	1,5	2
Knochenmarkblasten in %	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp¹	günstig	intermediär	schlecht	-	-
Anzahl Zytopenien²	0/1	2/3	-	-	-
Risikogruppe Niedriges Risiko (<i>low risk</i>) Intermediäres Risiko I (<i>intermediate risk I</i>) Intermediäres Risiko II (<i>intermediate risk II</i>) Hohes Risiko (<i>high risk</i>)	Score 0 0,5-1 1,5-2 ≥2,5				
⁽¹⁾ günstig: normaler Karyotyp, -Y, del(5q), del(20q); schlecht: komplexer Karyotyp (≥3 Anomalien) oder Veränderungen an Chromosom 7; intermediär: alle anderen Anomalien ⁽²⁾ Hämoglobin <10 g/dl, Thrombozyten <100000/μl, Granulozyten <1800/μl					

Tabelle 4 IPSS-Score

1.3.2.2 WPSS-Score

Das *WHO-classification based prognostic scoring system* (WPSS) wurde 2007 von Malcovati et al. entwickelt [Malcovati 2007]. Neben der WHO-Klassifikation und dem Karyotyp nach IPSS beinhaltet der WPSS-Score den Transfusionsbedarf des Patienten. Dieser hatte sich bereits in einer vorangegangenen Studie aus dem Jahr 2005 als guter prognostischer Marker gezeigt [Malcovati 2005]. Insgesamt ergeben sich 5 Risikogruppen, die sich signifikant bezüglich Überlebenszeit und AML-Risiko unterscheiden [Malcovati 2007]. Der WPSS-Score lässt sich sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf der Erkrankung erheben. Bei Progression der Erkrankung werden die Patienten reevaluiert und gegebenenfalls einer neuen Risikogruppe zugeteilt. Als dynamisches Prognosesystem kann der WPSS-Score im Verlauf der Erkrankung zur Therapieentscheidung beitragen [Malcovati 2007] (Tabelle 5).

Scorewert	0	1	2	3
WHO-Klassifikation	RA, RARS, MDS del(5q)	RCMD	RAEB-I	RAEB-II
Karyotyp¹	günstig	intermediär	schlecht	-
Transfusionsbedarf²	nein	ja	-	-
Risikogruppe			Score	
Sehr niedriges Risiko (<i>very low risk</i>)			0	
Niedriges Risiko (<i>low risk</i>)			1	
Intermediäres Risiko (<i>intermediate risk</i>)			2	
Hohes Risiko (<i>high risk</i>)			3-4	
Sehr hohes Risiko (<i>very high risk</i>)			5-6	
⁽¹⁾ günstig: normaler Karyotyp, -Y, del(5q), del(20q); schlecht: komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien) oder Veränderungen an Chromosom 7; intermediär: alle anderen Anomalien ⁽²⁾ Transfusionsbedarf: mindestens 1 Transfusion alle 8 Wochen über mindestens 3 Monate				

Tabelle 5 WPSS-Score

1.3.2.3 Düsseldorf-Score

1992 wurde seitens der Düsseldorfer Arbeitsgruppe der Vorschlag für ein neues Scoring-System gemacht, welches sich nur klinischer und morphologischer Prognosefaktoren bedient. Neben dem Hämoglobinwert, der Thrombozytenzahl und dem medullären Blastenanteil dient auch der LDH-Wert der Risikobestimmung. Es ergeben sich insgesamt drei Risikogruppen, die sich signifikant bezüglich Überlebenszeit und AML-Risiko unterscheiden [Aul 1992]. Der Düsseldorf-Score verzichtet auf die Bestimmung des Karyotyps und kann daher im klinischen Alltag eine größere Zahl von Patienten klassifizieren, als dies durch den IPSS- sowie WPSS-Score möglich ist (Tabelle 6).

	Grenzwert	Scorewert
Hämoglobin	<9 g/dl	1
Thrombozyten	<100000/ μ l	1
LDH	erhöht	1
Knochenmarkblasten	>5%	1
Risikogruppe		Score
Niedriges Risiko (<i>low risk</i>)		0
Intermediäres Risiko (<i>intermediate risk</i>)		1-2
Hohes Risiko (<i>high risk</i>)		3-4

Tabelle 6 Düsseldorf-Score

II FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht die Validität der WHO-Klassifikation 2008 für Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit niedrigem Risiko. Ihnen gemeinsam ist ein Anteil der Knochenmarkblasten <5%.

Hierunter fallen die unilineären Dysplasien RA, RT und RN sowie RARS, die multilineäre Dysplasie RCMD, MDS unclassifiable mit MDS-U Pan, MDS-U PB sowie MDS-U nach minimal diagnostischen Kriterien und MDS del(5q). RARS-T, den Myelodysplastisch/Myeloproliferativen Erkrankungen als provisorische Kategorie zugehörig, ist ebenfalls Bestandteil der vorliegenden Studie.

Untersucht wird mittels einer zum Teil retrospektiven sowie zum Teil prospektiven Studie die prognostische Aussagekraft der WHO-Klassifikation in Hinsicht auf Überleben und AML-Übergang. Es ist von besonderem Interesse, ob die WHO-Klassifikation durch die Integration der neuen Gruppen der unilineären Dysplasien sowie MDS unclassifiable an zusätzlichem prognostischem Nutzen gewinnen kann. Es soll weiterhin untersucht werden, nach welchen Definitionskriterien die unilineären Dysplasien einzuteilen sind. Laut WHO-Klassifikation 2008 entspricht der Typ der Zytopenie der durch Dysplasie betroffenen myeloischen Zellreihe. RA geht folglich mit einer Anämie und Dysplasien der Erythropoese, RT mit einer Thrombozytopenie und Dysplasien der Thrombopoese und RN mit einer Neutropenie und Dysplasien der Granulopoese einher. Es ist zu überprüfen, ob die hämatologischen Definitionskriterien mit den morphologischen Definitionskriterien übereinstimmen.

III METHODEN

3.1 Patientenrekrutierung

Die Arbeit umfasst die teils retrospektive sowie teils prospektive Analyse der Daten von an Myelodysplastischen Syndromen erkrankten Patienten, die im MDS-Register der Universität Düsseldorf erfasst sind. Da nur Patienten mit niedrigem Risiko untersucht werden sollten, galt ein Blastenanteil im Knochenmark von $\geq 5\%$ als Ausschlusskriterium. Insgesamt 2032 Patienten erfüllten die Kriterien eines Niedrig-Risiko MDS.

Ein Teil der Patienten wird in der hämatologischen Ambulanz oder auf den hämatologischen Stationen des Universitätsklinikums Düsseldorf betreut, ein anderer von peripheren Krankenhäusern oder niedergelassenen Hämatologen und Hausärzten. Die überwiegende Zahl der Patienten stammt aus dem Rheinland. Durch die Kooperation mit peripheren Krankenhäusern konnten dennoch Patienten aus vielen Teilen Deutschlands rekrutiert werden.

3.2 Dokumentation

Das MDS-Register der Universität Düsseldorf wurde im Jahr 1982 nach der Veröffentlichung der FAB-Klassifikation gegründet.

Es besteht zum einen aus standardisierten Dokumentationsbögen und zum anderen aus einer Computer-gestützten Datenbank. Die Dokumentationsbögen enthalten Informationen über Patientendaten, den Diagnosezeitpunkt und Daten weiterer Knochenmarkpunktionen, die Einteilung nach der FAB- sowie WHO-Klassifikation, Vorerkrankungen und Komorbiditäten sowie die eingesetzten Therapieverfahren. Des Weiteren wird der Krankheitsverlauf mit einer möglichen Progression sowie gegebenenfalls dem Todeszeitpunkt und der Todesursache festgehalten. Den Dokumentationsbögen beigelegt sind zytologische sowie histologische Befunde über stattgefundenene Knochenmarkpunktionen, zytogenetische Berichte über durchgeführte Chromosomenanalysen, Laborergebnisse über hämatologische Untersuchungen sowie Arztbriefe über stattgefundenene Arztkonsultationen oder Krankenhausaufenthalte. In der Computer-gestützten Datenbank werden neben den Daten aus den Dokumentationsbögen zusätzliche Informationen wie Prognosescorewerte und Therapiekonzepte festgehalten.

Alle im MDS-Register erfassten Patienten werden in regelmäßigen Abständen bis zu ihrem Tod nachprotokolliert, so dass Therapieergebnisse, der Krankheitsverlauf sowie das Versterben der Patienten ermittelt werden können. Patienten, bei denen eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich ist, werden als „*lost to follow-up*“ protokolliert.

Alle im MDS-Register erfassten Niedrig-Risiko MDS wurden anhand ihrer Knochenmark-Morphologiebefunde auf ihre Klassifikation überprüft und den entsprechenden WHO-Gruppen der Klassifikation 2008 neu zugeordnet.

Um prognostische Aussagen machen zu können, wurden alle noch lebenden Patienten bis zum 31.12.2010 nachbeobachtet und gegebenenfalls das Todesdatum sowie das Datum einer AML-Progression ermittelt. Hierfür wurde neben der Recherche im Archiv der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie sowie im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Düsseldorf Kontakt zu den weiterbehandelnden Hämatologen und Hausärzten oder Klinikärzten der peripheren Krankenhäuser aufgenommen. Führte dies nicht zum Erfolg, wurden Auskünfte über einen möglichen Todeszeitpunkt von Einwohnermeldeämtern eingeholt. Weitere im Register fehlende Angaben wurden unter Zuhilfenahme selbiger Quellen nachgetragen. Als Diagnosezeitpunkt gilt das Datum der ersten zur Diagnose führenden Knochenmarkpunktion.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf liegt unter der Studiennummer 3008 vor.

3.3 Morphologische Diagnostik

Alle Knochenmark- sowie peripheren Blutaussstriche wurden seitens Herrn Prof. Dr. Germing aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf oder Herrn Prof. Dr. Aul aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie des St. Johannes Hospital Duisburg untersucht, um eine einheitliche Diagnosestellung zu gewährleisten. Als Grundlage der Befundung dienen sowohl die FAB- als auch die WHO-Klassifikation.

Für die Erstellung eines Differentialblutbildes wurden 200 Leukozyten ausgezählt. Hierfür wurde der Blutaussstrich mittels panoptischer Färbung nach Pappenheim (May-Grünwald-Giemsa) gefärbt. Neben der Bestimmung der Zellzahlen und dem möglichen Nachweis von peripheren Blasten konnten durch zytomorphologische Begutachtung Dysplasiezeichen in allen drei Zellreihen (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten) gefunden werden. Bei den

Erythrozyten handelte es sich um Dysplasiezeichen in Form von Dimorphismus mit hypochromen und normochromen Formen, kernhaltigen Vorstufen, Anisozytose, Poikilozytose und Makrozytose. Bei den Leukozyten fanden sich Pseudo-Pelger Formen, nukleäre Hypo- und Hypersegmentierung, Myeloperoxidasemangel, Hypo- sowie selten Hypergranulierung und Linksverschiebung. Bei den Dysplasiezeichen der Thrombozyten handelte es sich um Thrombozytenanisometrie und den Nachweis von Riesenthrombozyten.

Zur Beurteilung der Einzelzellmorphologie wurden die Knochenmarkausstriche mittels panoptischer Färbung nach Pappenheim angefärbt. Dysplasiezeichen konnten in allen drei Zellreihen (Erythropoese, Megakaryopoese, Granulopoese) auftreten. Für die Analyse der Erythropoese und Granulopoese wurden mindestens 400 Zellen ausgezählt, für die Analyse der Megakaryopoese mindestens 25 Zellen. Eine Zellreihe galt als dysplastisch, wenn mindestens 10% der ausgezählten Zellen typische Dysplasiezeichen aufwiesen. Bei der Erythropoese handelte es sich um einen erhöhten Erythroblastenanteil, megaloblastäre Transformation, Mehrkernigkeit, Kernabsprengungen und Kernfaltungen, Kernbrückenbildung, atypische Mitosen, Vakuolisierung des Zytoplasmas und Ringsideroblasten, für deren Nachweis eine Berliner-Blau Färbung angefertigt wurde. Dabei konnten gleichzeitig der Sideroblastenanteil sowie der retikuläre Eisenspeicher beurteilt werden. Der Sideroblastenanteil galt als erhöht, wenn mindestens 60% der Erythroblasten Eisengranula aufwiesen. Mittels Perjodsäure-Schiff (PAS)-Färbung konnten atypische Vorstufen der Erythropoese beurteilt werden. Die zytomorphologischen Dysplasiezeichen der Granulopoese waren Linksverschiebung, Hypogranulation von Promyelozyten und Myelozyten, Hypersegmentierung der Granulozytenkerne, Pseudo-Pelger-Zellen sowie ein Myeloperoxidasedefekt, der mittels Peroxidase (POX)-Färbung nachgewiesen werden konnte. Ein Myeloperoxidasedefekt lag vor, wenn mindestens 10 von 100 Granulozyten eine negative oder geringe Farbreaktion in ihrem Zytoplasma zeigten. Das Auftreten von einem Auerstäbchen war ausreichend für die Diagnose einer RAEB II. Die Dysplasiezeichen der Megakaryopoese waren Reifungsstörungen, Mikromegakaryozyten, mononukleäre oder hypersegmentierte Megakaryozyten und der Nachweis von multiplen Kernsegmenten.

Für die Bestimmung des medullären Blastenanteils wurden mindestens 500 durch Yamshidi-Punktion gewonnene kernhaltige Knochenmarkzellen ausgezählt.

Die Zellularität des Knochenmarks wurde in hypozellulär, normozellulär und hyperzellulär eingestuft.

3.4 Zytogenetische Untersuchungen

Die Chromosomenanalyse der Knochenmarkzellen erfolgte durch Frau Dr. rer. nat. Hildebrandt am Institut für Humangenetik der Universität Düsseldorf. Das Ausgangsmaterial bildeten 5-10 ml Knochenmark, welches mit Heparin Novo (5000 IE Natrium-Heparin und max. 1 mg Natriumdisulfid/ml) antikoaguliert wurde. Insgesamt wurden 4 Kulturen angesetzt, je 2 Kurzzeitkulturen mit einer Inkubationszeit von 24 Stunden und je 2 Langzeitkulturen mit einer Inkubationszeit von 48–72 Stunden. Variiert wurde hierbei das Kulturmedium, da zum einen RPMI 1640-Medium mit einem Zusatz von 20% FKS und 1% Glutamin und zum anderen Chromosomenmedium M verwendet wurden. 60-120 Minuten vor Beendigung der Inkubationszeit wurde den Kulturansätzen Colcemid (1 µg/10 ml) zugegeben, um die mitotischen Zellen in der Metaphase zu arretieren. Nach Zentrifugation mit anschließendem Verwerfen des Überstandes erfolgte eine Hypotoniebehandlung für 25 Minuten mit Hapes-Puffer bzw. für 10 Minuten mit Kaliumchloridlösung (5 ml 0,075 M KCl=0,56%). Hierdurch wurde ein Anschwellen der Zellen mit Auseinanderweichen der Metaphasechromosomen induziert. Nach erneuter Zentrifugation mit Verwerfen des Überstandes erfolgte die Fixierung der Zellen. Die Fixierlösung bestand aus konzentrierter Essigsäure sowie reinem Methanol in einem Mischungsverhältnis von 3:1. Nach Zugabe der Fixierlösung mussten die Zellen für mindestens 1 Stunde bei -20 °C ruhen, um dann nach wiederholter Zentrifugation mit Verwerfen des Überstandes als Zellsuspension erneut mit Fixierlösung versetzt zu werden. Dieser Vorgang wurde je nach Verunreinigung des Materials zwei- bis fünfmal wiederholt. Die Zellsuspensionen wurden anschließend auf feuchte Objektträger aufgetropft, welche daraufhin zur Optimierung der Spreitung durch die Flamme eines Bunsenbrenners gezogen wurden. Die Objektträger trockneten für 16 Stunden bei 60 °C. Zur Erstellung von Chromosomenbanden wurde die GTG-Technik (*G-bands by trypsin using Giemsa*) angewendet. Mindestens 2 verschiedene Untersucher strebten die Analyse von 20 Metaphasen an. Es wurden sowohl Einzelaberrationen als auch klonale Aberrationen festgehalten. Letztere lagen vor, wenn mindestens 2 Zellen ein identisches Rearrangement oder Extrachromosom zeigten oder mindestens 3 Zellen ein Fehlen desselben Chromosoms aufwiesen. Der Karyotyp wurde nach der Nomenklatur für internationale Humane Zytogenetik (ISCN 1991) beschrieben und die Klassifizierung der chromosomalen Aberrationen erfolgte nach internationalen Richtlinien (*FOURTH INTERNATIONAL WORKSHOP ON CHROMOSOMS IN LEUKEMIA*, 1984) [Germing 1992, Haase 2005].

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Datenanalyse erfolgte mittels des Computer-gestützten Programmsystems SPSS (Norman Nie 1983). Die Unabhängigkeitstestung zweier Variablen erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test. Mittels Zweistichproben-t-Test wurden die Mittelwerte zweier Variablen auf Gleichheit überprüft. Für die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der AML-Transformationswahrscheinlichkeit wurde der Kaplan-Meier-Schätzer angewendet. Für die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde ausschließlich der Todeszeitpunkt gewertet. Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten oder deren Nachbeobachtung bis zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich war und als „*lost-to-follow-up*“ gelistet waren, wurden zensiert. Für die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden Patienten, die allogene Stammzelltransplantiert wurden, nicht berücksichtigt. Der Logrank-Test diente sowohl dem Vergleich der Überlebenszeiten als auch der AML-Transformationsraten. Die mittels dieser univariaten Analyse als signifikant getesteten Variablen für die Prognose des Überlebens und der AML-Transformation wurden mittels dem Cox-Regressionsmodell („*proportional-hazard-Regressionsmodell*“) in einer multivariaten Analyse getestet. Für alle angewendeten Testverfahren galt ein Signifikanzniveau von $p=0,05$.

IV ERGEBNISSE

4.1 Patientengut

Das Patientenkollektiv des MDS-Registers mit niedrigem Risiko umfasste nach WHO-Klassifikation 2008 insgesamt 2032 Patienten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 06.01.1970 bis zum 31.12.2010.

4.1.1. WHO-Klassifikation 2008

Die größte Gruppe bildete die RCMD mit 1280 Patienten (63,0%). Sie enthielt die 2001 noch als eigenständige Gruppe klassifizierte RSCMD mit einem Ringsideroblastenanteil >15% mit insgesamt 339 Patienten. Mit 219 Patienten (10,8%) bildete RARS die zweitstärkste Fraktion. Die 2008 neu geschaffene Gruppe der unilineären Dysplasien umfasste insgesamt 196 Patienten (9,6%). Nach streng morphologischen Definitionskriterien fielen darunter 168 Patienten mit ausschließlich Dysplasien der Erythropoese (RA), 11 Patienten mit ausschließlich Dysplasien der Thrombopoese (RT) und 17 Patienten mit ausschließlich Dysplasien der Granulopoese (RN). Nach streng hämatologischen Definitionskriterien wiesen 54 Patienten eine isolierte Anämie (RA) auf, 11 Patienten hatten eine isolierte Thrombozytopenie (RT) und 26 der Erkrankten zeigten eine isolierte Granulozytopenie (RN). 105 Patienten wiesen nach WHO-Empfehlung (Hämoglobin <10 g/dl, Granulozyten <1800/μl, Thrombozyten <100000/μl) keine Zytopenie auf oder waren bitytopen und wurden in den folgenden Analysen als RCUD zusammengefasst. Der Vergleich der morphologischen mit der hämatologischen Einteilung zeigte, dass eine Dysplasie der Erythropoese in 29% der Fälle mit einer isolierten Anämie einherging und in der Mehrzahl der Fälle (54%) eine RCUD vorlag, bei der 41% der Patienten keine Zytopenie und 59% der Patienten eine Bitytopenie aufwiesen. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die nach morphologischen Kriterien definierten Gruppen RT und RN. Eine Dysplasie der Thrombopoese zeigte in 9% der Fälle eine isolierte Thrombozytopenie und in 73% der Fälle eine RCUD, bei der 33% der Patienten keine Zytopenie zeigten und 67% der Patienten bitytopen waren. Eine Dysplasie der Granulopoese zeigte in 24% der Fälle eine isolierte Granulozytopenie und in 35% der Fälle eine RCUD mit ausschließlich bitytopenen Patienten (Tabelle 7).

			Hämatologie				Gesamt
			RCUD	RA	RT	RN	
Morphologie	RA	Anzahl	91	48	7	22	168
		% innerhalb Morphologie	54,2%	28,6%	4,2%	13,1%	100,0%
		% innerhalb Hämatologie	86,7%	88,9%	63,6%	84,6%	85,7%
	RT	Anzahl	8	2	1	0	11
		% innerhalb Morphologie	72,7%	18,2%	9,1%	0,0%	100,0%
		% innerhalb Hämatologie	7,6%	3,7%	9,1%	0,0%	5,6%
	RN	Anzahl	6	4	3	4	17
		% innerhalb Morphologie	35,3%	23,5%	17,6%	23,5%	100,0%
		% innerhalb Hämatologie	5,7%	7,4%	27,3%	15,4%	8,7%
Gesamt	Anzahl	105	54	11	26	196	
	% innerhalb Morphologie	53,6%	27,6%	5,6%	13,3%	100,0%	
	% innerhalb Hämatologie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 7 Unilineäre Dysplasien nach morphologischen und hämatologischen Definitionskriterien

Im angewendeten Chi-Quadrat-Test konnte kein Zusammenhang zwischen der Einteilung der unilineären Dysplasien nach morphologischen Definitionskriterien und der Einteilung der unilineären Dysplasien nach hämatologischen Definitionskriterien festgestellt werden ($\chi^2=10,401$; $p=0,109$).

136 Patienten (6,7%) erfüllten die Kriterien von MDS del (5q) und 76 Patienten (3,7%) gehörten RARS-T an. Die zahlenmäßig kleinste Gruppe der Myelodysplastischen Syndrome bildete die 2008 neu definierte Gruppe MDS unclassifiable mit insgesamt 125 Patienten (6,1%), wovon 98 Patienten MDS-U PB, 26 Patienten MDS-U Pan und nur ein Patient MDS-U mit weniger als 10% dysplastischen Zellen im Knochenmark aber mit zytogenetischen MDS-typischen Aberrationen angehörten. Die zuletzt genannte Gruppe der MDS-U wurde aufgrund ihrer geringen Patientenzahl (1 Patient) von den folgenden Analysen ausgeschlossen.

4.1.2 Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis aller Patienten mit Niedrig-Risiko MDS zeigte sich zugunsten des männlichen Geschlechts. Im Patientenkollektiv waren 52,5% der Erkrankten männlich und 47,5% der Erkrankten weiblich. Dies spiegelte sich in der morphologisch definierten RA mit einem Anteil von 52,4%, in der hämatologisch definierten RCUD mit einem Anteil von 55,2%, in der RCMD mit einem Anteil von 56,3% und in MDS-U PB mit einem Anteil von 57,9% der männlichen Patienten wider. Bei den nicht genannten MDS-Gruppen überwog der Anteil des weiblichen Geschlechts. Besonders deutlich wurde dies bei RN sowohl morphologisch definiert mit 70,6% als auch hämatologisch definiert mit 65,4% und MDS del(5q) mit 68,1% weiblichen Erkrankten (Tabelle 8).

WHO-Klassifikation	Geschlecht	
	Männlich	Weiblich
Morphologie		
RA	52,4%	47,6%
RT	45,5%	54,5%
RN	29,4%	70,6%
Hämatologie		
RCUD	55,2%	44,8%
RA	48,1%	51,9%
RT	45,5%	54,5%
RN	34,6%	65,4%
RARS	47,9%	52,1%
MDS-U Pan	46,2%	53,8%
MDS-U PB	55,1%	44,9%
RCMD	56,4%	43,6%
RARS-T	43,4%	56,6%
MDS del(5q)	31,6%	68,4%
Gesamt	52,5%	47,5%

Tabelle 8 Geschlechterverhältnis der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

4.1.3 Erkrankungsalter bei Erstdiagnose

Das mediane Erkrankungsalter lag bei Erstdiagnose für das gesamte Patientenkollektiv bei 71 Jahren mit einer Spannbreite von 64 Jahren bei Patienten mit morphologisch definierter RT und 74 Jahren bei Patienten mit morphologisch definierter RA. Eine ähnlich große Spannbreite mit unterschiedlicher Altersverteilung zeigte die Gruppe der unilineären Dysplasien. Nach morphologischen Definitionskriterien war das mediane Erkrankungsalter bei RT mit 64 Jahren am niedrigsten, gefolgt von RA mit 70 Jahren und RN mit 72 Jahren. Nach hämatologischen Definitionskriterien hingegen zeigte RN das niedrigste mediane Erkrankungsalter mit 67 Jahren, gefolgt von RT mit 68 Jahren, RCUD mit 70 Jahren und RA mit 74 Jahren. RARS und RARS-T zeigten beide ein medianes Erkrankungsalter von 73 Jahren, bei MDS-U Pan lag dieses bei 70 Jahren. Bei RCMD und MDS-U PB war das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose im Median mit 72 Jahren (RCMD) und 71 Jahren (MDS-U PB) ähnlich hoch. Patienten mit MDS del(5q) zeigten mit 67 Jahren ein eher niedriges Erkrankungsalter (Tabelle 9).

WHO-Klassifikation	Medianes Erkrankungsalter bei Erstdiagnose in Jahren
Morphologie	
RA	70 (7-90)
RT	64 (47-91)
RN	72 (40-89)
Hämatologie	
RCUD	70 (7-89)
RA	74 (41-90)
RT	68 (41-91)
RN	67 (21-82)
RARS	73 (16-89)
MDS-U Pan	70 (19-91)
MDS-U PB	71 (17-89)
RCMD	72 (1-94)
RARS-T	73 (33-95)
MDS del(5q)	67 (32-90)
Gesamt	71 (1-95)

Tabelle 9 Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

4.1.4 Hämatologische, morphologische und klinisch-chemische Parameter

Die Laborergebnisse der Blutuntersuchung sowie die zytologische Analyse des Anteils an Blasten im Knochenmark sind in Tabelle 10 dargestellt.

Die Hämoglobinwerte lagen mit Ausnahme der RCUD sowie der morphologisch als auch hämatologisch definierten RN und RT im Median unterhalb der Zytopeniegrenze von 10 g/dl.

Bei der Anzahl der Thrombozyten lagen nur die hämatologisch definierte RT und MDS-U Pan, welche als einzige Gruppen der Myelodysplastischen Syndrome eine Thrombozytopenie als Diagnosekriterium voraussetzen, sowie die morphologisch definierte RN im Median unterhalb der Zytopeniegrenze von 100000 Thrombozyten/ μ l. Eine vergleichbare Situation zeigte sich bei der Anzahl der Granulozyten. Es befanden sich nur die Gruppen, die eine Granulozytopenie als gruppenspezifisches Merkmal fordern, folglich die hämatologisch definierte RN sowie MDS-U Pan, unterhalb der Zytopeniegrenze von 1800 Granulozyten/ μ l.

Der Blastenanteil im Knochenmark lag im Median bei 1% bzw. 2% (Bereich 0 bis 4). Die Anzahl der peripheren Blasten im Blut befand sich bei allen Gruppen im Median bei 0 (Bereich 0 bis 1).

Der Median der LDH-Werte erstreckte sich von 174 U/l bei RARS bis zu 228 U/l bei RCUD. Der Bereich der LDH-Werte zeigte eine große Spannbreite und erstreckte sich von minimal 63 U/l bis 2500 U/l bei der RCMD.

WHO-Klassifikation		Leukozyten (/µl)	HB- Wert (g/dl)	Thrombozy- ten (/µl)	Granulozy- tenzahl	Blasten KM	Blasten peripher	LDH (U/l)
Morphologie								
RA	Median	4300	9,8	150500	2652	2	0	200
	Minimum	900	3,4	2000	125	0	0	106
	Maximum	22300	15,9	975000	16279	4	0	1551
RT	Median	4655	11,6	102000	2840	2	0	180
	Minimum	2000	8,6	19000	806	1	0	138
	Maximum	9800	13,4	850000	6958	4	0	476
RN	Median	3530	10,3	92000	2190	2	0	180
	Minimum	1900	4,8	15000	513	0	0	113
	Maximum	12600	13,9	352000	8307	4	0	448
Hämatologie								
RCUD	Median	4100	10,3	119000	2175	2	0	228
	Minimum	900	3,4	200	135	0	0	113
	Maximum	22300	15,9	975000	16279	4	0	1406
RA	Median	6300	8,4	241500	3876	1	0	202
	Minimum	2100	4,8	100000	1824	0	0	106
	Maximum	14300	9,9	510000	10000	4	0	1551
RT	Median	4300	11,5	46000	2916	2	0	178
	Minimum	2500	10,4	18000	1850	0	0	138
	Maximum	12600	13,2	92000	8424	4	0	448
RN	Median	2650	12,1	137500	1310	2	0	179
	Minimum	1850	10,1	104000	125	0	0	129
	Maximum	4800	15	377000	1775	4	0	294
RARS	Median	5300	9,5	266500	3162	1	0	176
	Minimum	1000	3,6	36000	64	0	0	86
	Maximum	19000	13,7	450000	14450	4	0	1100
MDS-U Pan	Median	2140	8,5	44000	737	1	0	199
	Minimum	600	4,6	3000	230	0	0	129
	Maximum	3200	9,8	92000	1734	4	0	410
MDS-U PB	Median	3890	9,4	120500	2200	1	1	209
	Minimum	900	5,8	4000	2	0	1	96
	Maximum	32500	16,9	1012000	16460	4	1	1650
RCMD	Median	3800	9,3	134500	2051	2	0	192
	Minimum	4	2,2	1000	47	0	0	63
	Maximum	46000	16,6	1540000	26220	4	0	2500
RARS-T	Median	7140	9,1	584000	4728	2	0	194
	Minimum	1680	5,1	218000	391	0	0	80
	Maximum	20300	13,1	2101000	17484	4	1	366
MDS del (5q)	Median	4130	9,3	258000	2300	2	0	182
	Minimum	1800	4,3	16000	414	0	0	108
	Maximum	16000	12,8	919000	10600	4	1	433
Gesamt	Median	4200	9,4	160500	2320	2	0	190
	Minimum	4	2,2	1000	2	0	0	63
	Maximum	46000	16,9	2101000	26220	4	1	2500

Tabelle 10 Hämatologische, morphologische und klinisch-chemische Parameter der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

WHO-Klassifikation	LDH (U/l)	
	normal (<200)	erhöht (≥200)
Morphologie		
RA	50,8%	49,2%
RT	57,1%	42,9%
RN	53,8%	46,2%
Hämatologie		
RCUD	44,0%	56,0%
RA	50,0%	50,0%
RT	55,6%	44,4%
RN	77,3%	22,7%
RARS	71,8%	28,2%
MDS-U Pan	50,0%	50,0%
MDS-U PB	46,5%	53,5%
RCMD	55,7%	44,3%
RARS-T	55,6%	44,4%
MDS del (5q)	71,6%	28,4%
Gesamt	57,4%	42,6%

Tabelle 11 LDH-Werte der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

Tabelle 11 zeigt den Anteil der LDH-Werte unter- bzw. oberhalb eines Wertes von 200 U/l. Insgesamt lag der LDH-Wert bei 43% der Patienten oberhalb dieses festgelegten Grenzwertes. Trotz der aus Tabelle 10 hervorgehenden großen Spannbreite der LDH-Werte innerhalb der einzelnen Gruppen lässt diese Übersicht die Tendenz erkennen, dass die Gruppen RN nach hämatologischen Definitionskriterien (23%), RARS (28%) und MDS del (5q) (28%) den niedrigsten Anteil an LDH-Werten oberhalb von 200 U/l aufweisen. Den höchsten Anteil haben RCUD mit 56% gefolgt von MDS-U PB mit 54%. Es ist in einem späteren Teil der Arbeit noch zu prüfen, ob der LDH-Wert als Prognosefaktor für das innerhalb der einzelnen Gruppen unterschiedlich lange Überleben sowie unterschiedlich hohe AML-Risiko dienen kann.

Zum Vergleich der Mittelwerte wurde ein t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Mittelwerte der in Tabelle 10 gelisteten Parameter sich bei RCMD und MDS-U-PB nicht signifikant unterscheiden. Eine Ausnahme bildete die Anzahl der peripheren Blasten, die aus Definitionsgründen nicht identisch sein kann.

4.1.5. Überleben und AML-Übergang

4.1.5.1 Überleben

Die unilineären Dysplasien nach morphologischen Definitionskriterien zeigten ein unterschiedlich langes medianes Überleben mit 64 Monaten bei RA, 97 Monaten bei RT und 153 Monaten bei RN. Trotz dieser zeitlichen Differenzen unterschieden sich die Überlebenszeiten dieser Gruppen nicht signifikant voneinander. Bei den unilineären Dysplasien nach hämatologischen Definitionskriterien zeigte sich eine noch größere Zeitspanne zwischen den medianen Überlebenszeiten mit 53 Monaten bei RA, 65 Monaten bei RCUD und 153 Monaten bei RN. Die mediane Überlebenszeit wurde von Patienten mit RT nicht erreicht. Die Überlebenszeit von Patienten mit RA war signifikant kürzer als die von Patienten mit RT oder RN. Ebenfalls lebten Patienten mit RCUD signifikant kürzer als Patienten mit RT. Die gleichfalls mit Einliniendysplasie und einem peripheren Blastenanteil von 0% einhergehende RARS zeigte ein ähnlich langes medianes Überleben mit 63 Monaten im Vergleich zur hämatologisch definierten RCUD (65 Monate) und der morphologisch definierten RA (64 Monate). MDS-U Pan hatte mit einem medianen Überleben von 30 Monaten im Vergleich zu den unilineären Dysplasien ein signifikant kürzeres Überleben als die hämatologisch definierten Kategorien RT und RN. RCMD sowie MDS-U PB zeigten eine ähnlich hohe mediane Überlebensrate von 36 bzw. 35 Monaten. Beide lebten signifikant kürzer im Vergleich zu den unilineären Dysplasien mit Ausnahme der morphologisch definierten RT sowie der hämatologisch definierten RA. Bei RARS-T lag die mediane Überlebenszeit bei 55 Monaten. Mit Ausnahme der unilineären Dysplasien zeigte MDS del (5q) mit 91 Monaten ein signifikant längeres Überleben als die anderen MDS-Gruppen. Allein die hämatologisch definierte RA der unilineären Dysplasien wies ein signifikant kürzeres Überleben im Vergleich zu MDS del(5q) auf (Tabelle 12, Tabelle 13.1, Tabelle 13.2).

WHO-Klassifikation	Medianes Überleben in Monaten	AML-Übergang	
		nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %
Morphologie			
RA	64	6,8	10,4
RT	97	0,0	0,0
RN	153	0,0	0,0
Hämatologie			
RCUD	65	7,4	11,7
RA	53	2,1	2,1
RT	n.r. ¹	0,0	12,5
RN	153	5,0	10,0
RARS	63	3,5	4,2
MDS-U Pan	30	0,0	17,6
MDS-U PB	35	10,9	13,9
RCMD	36	11,4	16,8
RARS-T	55	3,0	7,9
MDS del(5q)	91	3,5	13,7

Tabelle 12 Medianes Überleben und AML-Übergang der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation
(¹) *not reached*

WHO-Klassifikation	RA		RT		RN		RARS		MDS-U Pan		MDS-U PB		RCMD		RARS-T	
	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.
RA																
RT	0,009	0,92403														
RN	0,921	0,33717	0,579	0,44676												
RARS	1,078	0,29918	0,187	0,66565	2,446	0,11782										
MDS-U Pan	3,327	0,06815	1,266	0,26056	3,241	0,07183	2,603	0,10666								
MDS-U PB	8,816	0,00299	1,764	0,18416	5,630	0,01766	8,729	0,00313	0,006	0,93879						
RCMD	21,723	<0,00005	1,827	0,17649	6,328	0,01188	17,699	<0,00005	0,020	0,88875	0,127	0,72204				
RARS-T	2,071	0,15010	0,705	0,40124	2,976	0,08449	1,091	0,29629	1,093	0,29586	3,131	0,07683	3,514	0,06087		
MDS del(5q)	2,840	0,09197	0,217	0,64121	0,090	0,76440	6,162	0,01305	10,150	0,00144	21,996	<0,00005	35,381	<0,00005	7,855	0,00507

Tabelle 13.1 Log-rank Test für die Überlebenszeit der WHO-Klassifikation inklusive der morphologisch definierten unilineären Dysplasien

WHO-Klassifikation	RCUD		RA		RT		RN		RARS		MDS-U Pan		MDS-U PB		RCMD		RARS-T	
	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.								
RCUD																		
RA	1,713	0,19065																
RT	3,953	0,04678	4,720	0,02982														
RN	2,916	0,08770	7,172	0,00740	1,033	0,30955												
RARS	0,366	0,54539	1,503	0,22017	7,047	0,00794	5,599	0,01797										
MDS-U Pan	2,599	0,10692	0,454	0,50027	5,300	0,02133	7,561	0,00596	2,603	0,10666								
MDS-U PB	6,097	0,01354	0,972	0,32424	9,049	0,00263	13,278	0,00027	8,729	0,00313	0,006	0,93879						
RCMD	12,289	0,00046	1,679	0,19506	9,948	0,00161	12,278	0,00046	17,699	<0,00005	0,020	0,88875	0,127	0,72204				
RARS-T	1,438	0,23051	0,132	0,71636	6,814	0,00904	7,141	0,00754	1,091	0,29629	1,093	0,29586	3,131	0,07683	3,514	0,06087		
MDS del(5q)	2,559	0,10967	9,245	0,00236	2,211	0,13701	1,042	0,30724	6,162	0,01305	10,150	0,00144	21,996	<0,00005	35,381	<0,00005	7,855	0,00507

Tabelle 13.2 Log-rank Test für die Überlebenszeit der WHO-Klassifikation inklusive der hämatologisch definierten unilineären Dysplasien

Tabelle 14 zeigt die medianen Überlebenszeiten für Patienten mit unilineären Dysplasien, die sowohl die hämatologischen als auch die morphologischen Definitionskriterien erfüllen. Insgesamt zeigten sich 11 verschiedene Untergruppen mit unterschiedlichen Überlebensraten, da es keinen Patienten gab, der sowohl morphologisch die Kriterien der RT als auch hämatologisch die Kriterien der RN erfüllte.

Es zeigte sich, dass die Überlebenszeiten innerhalb der morphologisch sowie hämatologisch definierten Untergruppen eine hohe Spannbreite aufwiesen. Zum Beispiel lebten Patienten mit morphologisch definierter RN im Median 153 Monate. Erfüllten sie zugleich die Definitionskriterien der hämatologischen RN lebten sie im Median nur noch halb so lang (82 Monate). Erfüllten sie hingegen zugleich die Definitionskriterien der hämatologischen RA verkürzte sich ihre Überlebenszeit auf 27 Monate. Patienten mit morphologisch definierter RN und zeitgleich hämatologisch definierter RCUD oder RT erreichten die mediane Überlebenszeit nicht. Ähnliches galt für die anderen morphologischen sowie hämatologisch definierten Gruppen. Auffällig war die kurze Überlebenszeit von 4 Monaten bei Patienten, die sowohl die morphologischen als auch die hämatologischen Definitionskriterien der RT erfüllten.

	Hämatologie				Gesamt
	RCUD	RA	RT	RN	
Morphologie RA	64	52	n.r. ¹	141	64
RT	145	21	4	- ²	97
RN	n.r.	27	n.r.	82	153
Gesamt	65	53	n.r.	153	

Tabelle 14 Medianes Überleben in Monaten der unilineären Dysplasien nach hämatologischen sowie morphologischen Definitionskriterien

(¹) *not reached*

(²) kein Patient innerhalb der Gruppe

4.1.5.2 AML-Risiko

Bei den morphologisch definierten unilineären Dysplasien betrug das kumulative Risiko eine AML zu entwickeln bei RA nach 2 Jahren 7% und nach 5 Jahren 10%. Sowohl bei RT als auch bei RN war das Risiko eines AML-Übergangs nach 2 Jahren und nach 5 Jahren 0%. Bei den hämatologisch definierten unilineären Dysplasien war das kumulative AML-Risiko nach 2 Jahren bei RCUD mit 7 % am größten, gefolgt von RN mit 5% und RA mit 2%. Allein bei RT lag das Risiko eines AML-Übergangs nach 2 Jahren bei 0%. Mit Ausnahme der RA stieg das Risiko einer AML-Entwicklung nach 5 Jahren auf Werte von 13% bei RT, 12% bei RCUD und 10% bei RN. Zwar lag das Risiko eines AML-Übergangs für MDS-U Pan nach 2 Jahren noch bei 0%, dafür stieg dieses nach 5 Jahren mit 18% auf den höchsten Wert aller MDS-Gruppen. Sowohl bei RCMD als auch bei MDS-U PB betrug die AML-Progressionswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren 11%. Dieser Wert stieg nach 5 Jahren bei RCMD auf 17% und bei MDS-U PB auf 14% an. Bei MDS del(5q) lag das AML-Risiko nach 2 Jahren bei 4% und nach 5 Jahren bei 14%. RARS hatte mit einer AML-Entwicklungswahrscheinlichkeit von jeweils 4% nach 2 Jahren sowie nach 5 Jahren ein signifikant geringeres Risiko verglichen mit MDS-U PB, RCMD und MDS del(5q). Zudem zeigte die hämatologisch definierte RA ein signifikant niedrigeres AML-Risiko als die RCMD. Bei allen anderen Gruppen war das Risiko eines AML-Übergangs im paarweisen Vergleich nicht signifikant erhöht bzw. erniedrigt (Tabelle 12).

4.1.5.3 Überleben und AML-Risiko von MDS-U PB

Insgesamt 98 Patienten erfüllten die Definitionskriterien des MDS-U PB, von denen 86 Patienten (87,8%) nach der WHO-Klassifikation 2001 noch der RCMD und 12 Patienten (12,2%) der RA angehörten. Betrachtet man die beiden Gruppen getrennt voneinander, aus denen sich MDS-U PB speist, so zeigte sich, dass die ehemals als RCMD klassifizierten Patienten mit multilineären Dysplasien mit einem medianen Überleben von 32 Monaten und einer AML-Entwicklungswahrscheinlichkeit von 12% nach 2 Jahren und 16% nach 5 Jahren vergleichbare Werte zu den Patienten zeigten, die nach der WHO-Klassifikation 2008 der RCMD angehören (Medianes Überleben 36 Monate, AML-Risiko 11% nach 2 Jahren sowie 17% nach 5 Jahren). Patienten, die ehemals als RA klassifiziert wurden und somit unilineäre Dysplasien aufweisen, zeigten ein medianes Überleben von 53 Monaten und ein AML-Risiko von 0% sowohl nach 2 Jahren als auch nach 5 Jahren. Tabelle 15, Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die Überlebenszeit und das AML-Risiko für MDS-U PB getrennt nach unilineärer und multilineärer Dysplasie, RCMD sowie RA, RT und RN zusammengefasst zur Kategorie der Unilineären Dysplasien (RCUD).

WHO-Klassifikation	Medianes Überleben in Monaten	AML-Übergang	
		nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %
MDS-U PB			
multilineär (ehemals RCMD)	32	12	16
unilineär (ehemals RA)	54	0	0
RCMD	36	11	17
Unilineäre Dysplasien (RCUD)²	64	6	8

Tabelle 15 Medianes Überleben und AML-Risiko von MDS-U PB, RCMD und den unilineären Dysplasien

(¹) *not reached*

(²) Unilineäre Dysplasien (RCUD): RA, RT und RN

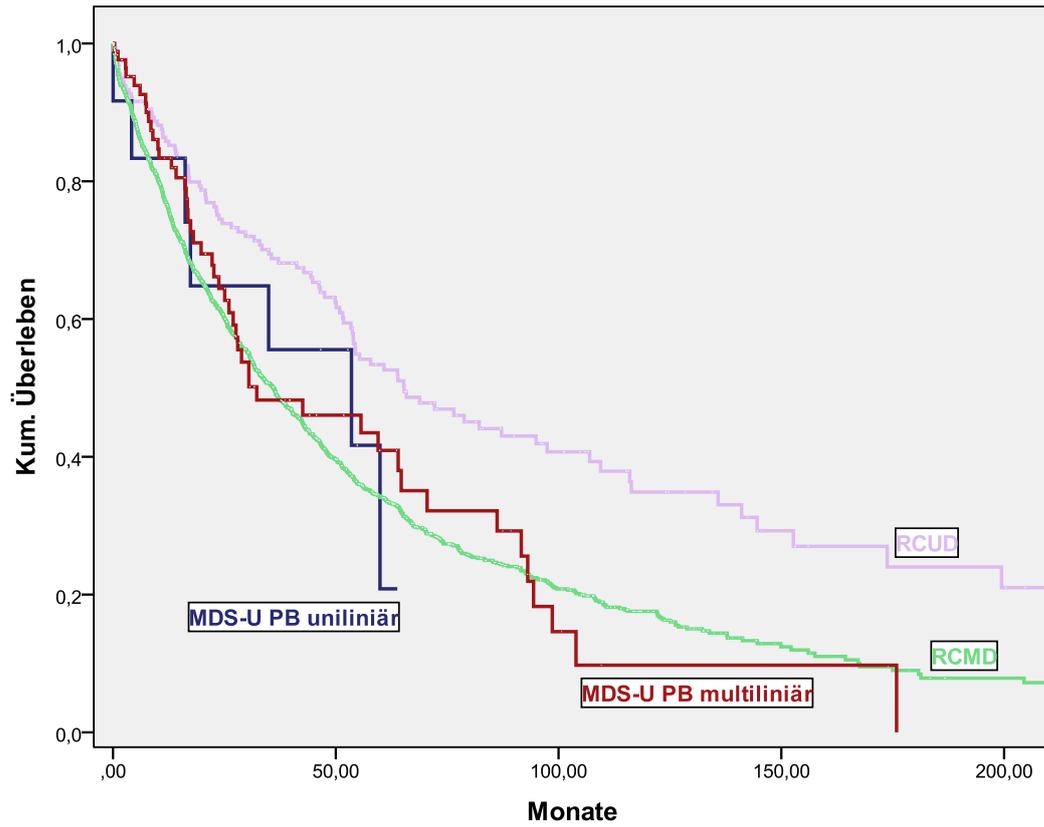


Abbildung 1: Überlebenszeit von RCUD, RCMD und MDS-U PB

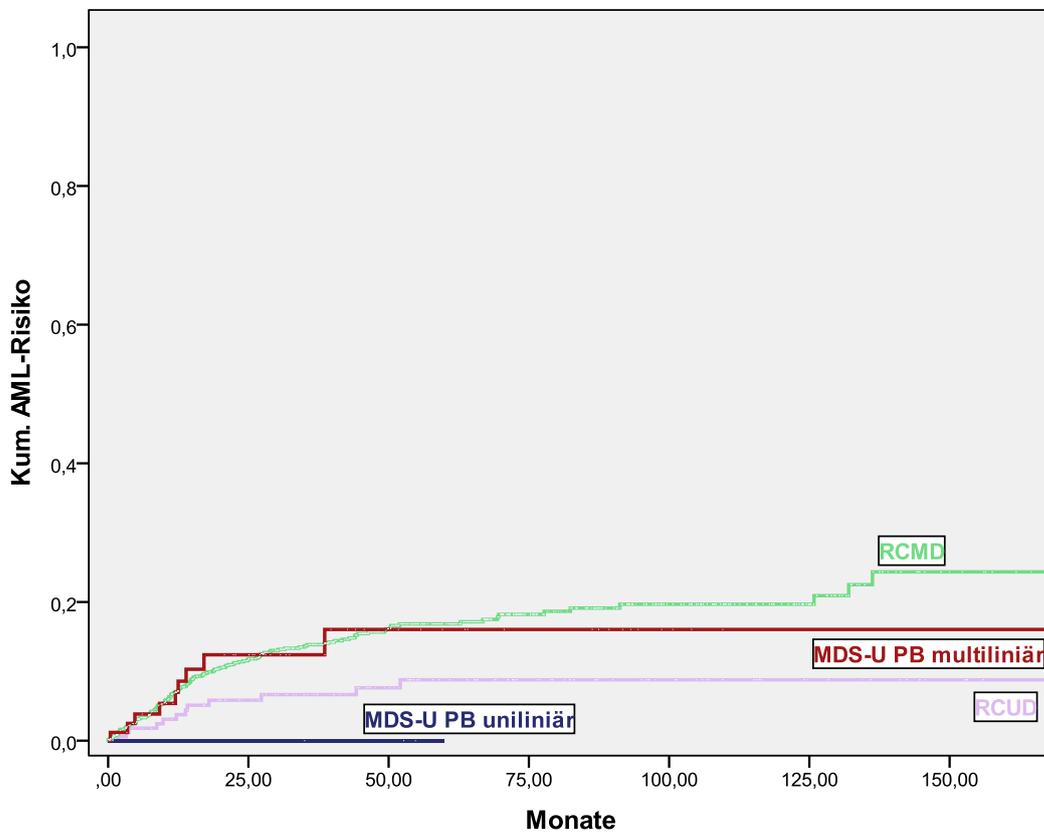


Abbildung 2: AML-Risiko von RCUD, RCMD und MDS-U PB

4.1.5.4 Neuer Klassifikationsvorschlag unter Berücksichtigung der Prognose

Im Folgenden sollte untersucht werden, wie sich die Überlebenszeit sowie die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs entwickelt, wenn die Definitionskriterien der WHO-Klassifikation im Sinne der in dieser Studie erbrachten Ergebnissen angepasst werden. Alle Patienten mit unilineären oder multilineären Dysplasien im Knochenmark und einer Anzahl peripherer Blasten von 1% wurden als RCMD zusammengefasst. Patienten mit unilineären Dysplasien und Panzytopenie wurden ebenfalls der RCMD zugerechnet. Somit entfielen die Kategorien MDS-U PB sowie MDS-U Pan. Beibehalten wurden die Definitionskriterien der WHO-Klassifikation 2008 für RARS, RARS-T, MDS del(5q) und RCUD, allerdings ohne deren Aufspaltung in RA, RT sowie RN.

Die größte Gruppe bildete RCMD mit 1366 Patienten (67,2%), gefolgt von RARS mit 219 Patienten (10,8%) und RCUD mit 196 Patienten (9,6%). Wie für RCUD und RARS änderte sich bei RARS-T mit 76 Patienten (3,7%) sowie MDS del(5q) mit 136 Patienten (6,7%) die Anzahl der Erkrankten nicht.

Die mit unilineären Dysplasien im Knochenmark einhergehenden Gruppen RCUD (64 Monate) und RARS (63 Monate) zeigten eine signifikant längere Überlebenszeit als die mit multilineären Dysplasien einhergehende RCMD (36 Monate). MDS del(5q) hatte mit einer medianen Überlebenszeit von 91 Monaten eine signifikant bessere Prognose als die anderen Gruppen mit Ausnahme der RCUD.

Die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs betrug bei RCUD nach 2 Jahren 6% und nach 5 Jahren 8%. Für alle anderen Gruppen entsprachen die Werte denen aus der vorangegangenen Analyse der WHO-Klassifikation. RCUD hatte ein signifikant niedrigeres Risiko eines AML-Übergangs im Vergleich zur RCMD (Tabelle 16, Tabelle 17, Tabelle 18, Abbildung 3, Abbildung 4).

Klassifikationsvorschlag	Medianes Überleben in Monaten	AML-Übergang	
		nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %
RCUD	64	5,5	8,3
RARS	63	3,5	4,2
RCMD	36	11,2	16,9
RARS-T	55	3,0	7,9
MDS del(5q)	91	3,5	13,7

Tabelle 16 Medianes Überleben und AML-Übergang der MDS-Kategorien nach Klassifikationsvorschlag

Klassifikationsvorschlag	RCUD		RARS		RCMD		RARS-T	
	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.
RCUD								
RARS	1,490	0,22227						
RCMD	27,538	<0,00005	17,572	<0,00005				
RARS-T	2,388	0,12227	1,091	0,29629	3,441	0,06358		
MDS del(5q)	2,778	0,09559	6,162	0,01305	35,273	<0,00005	7,855	0,00507

Tabelle 17 Log-rank Test für die Überlebenszeit der MDS-Kategorien nach Klassifikationsvorschlag

Klassifikationsvorschlag	RCUD		RARS		RCMD		RARS-T	
	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.
RCUD								
RARS	1,730	0,18836						
RCMD	7,150	0,00750	15,840	0,00007				
RARS-T	0,016	0,89914	0,776	0,37849	3,344	0,06745		
MDS del(5q)	1,740	0,18712	6,476	0,01093	1,118	0,29025	1,057	0,30393

Tabelle 18 Log-rank Test für AML-Risiko der MDS-Kategorien nach Klassifikationsvorschlag

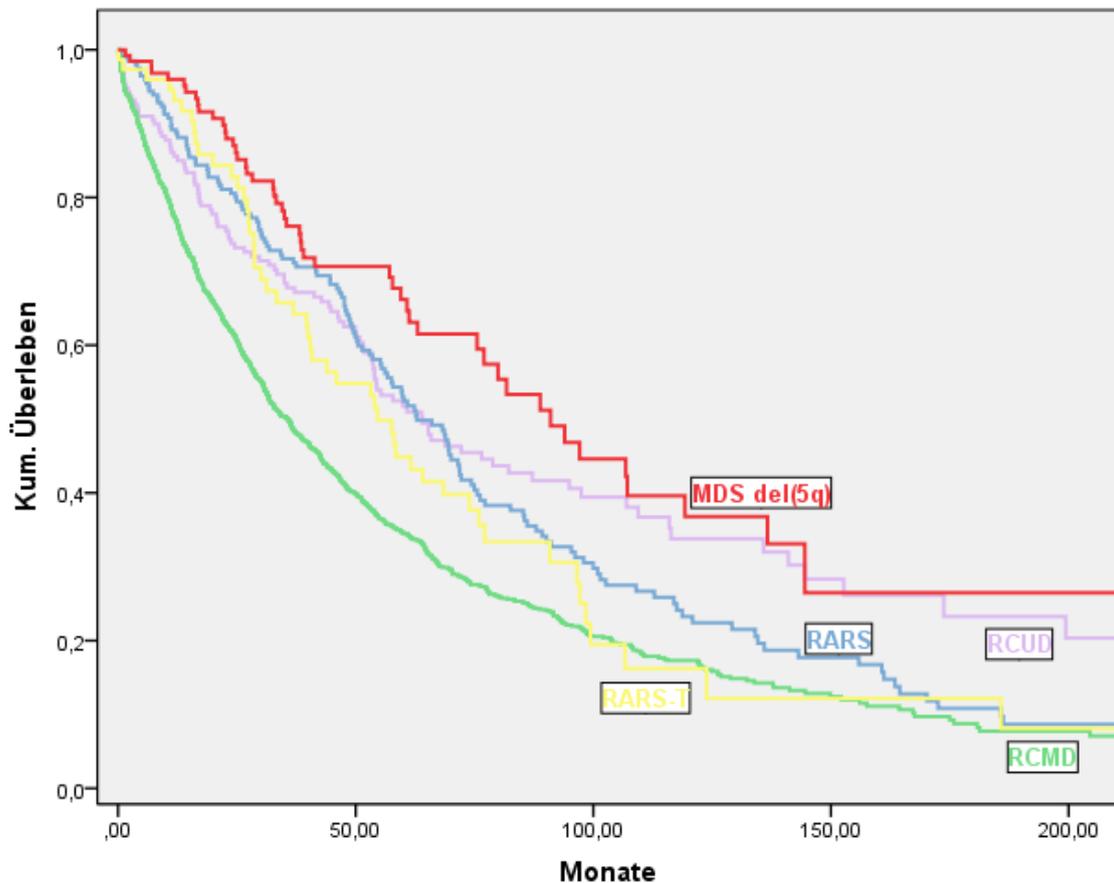


Abbildung 3: Überlebenszeit der MDS-Kategorien nach Klassifikationsvorschlag

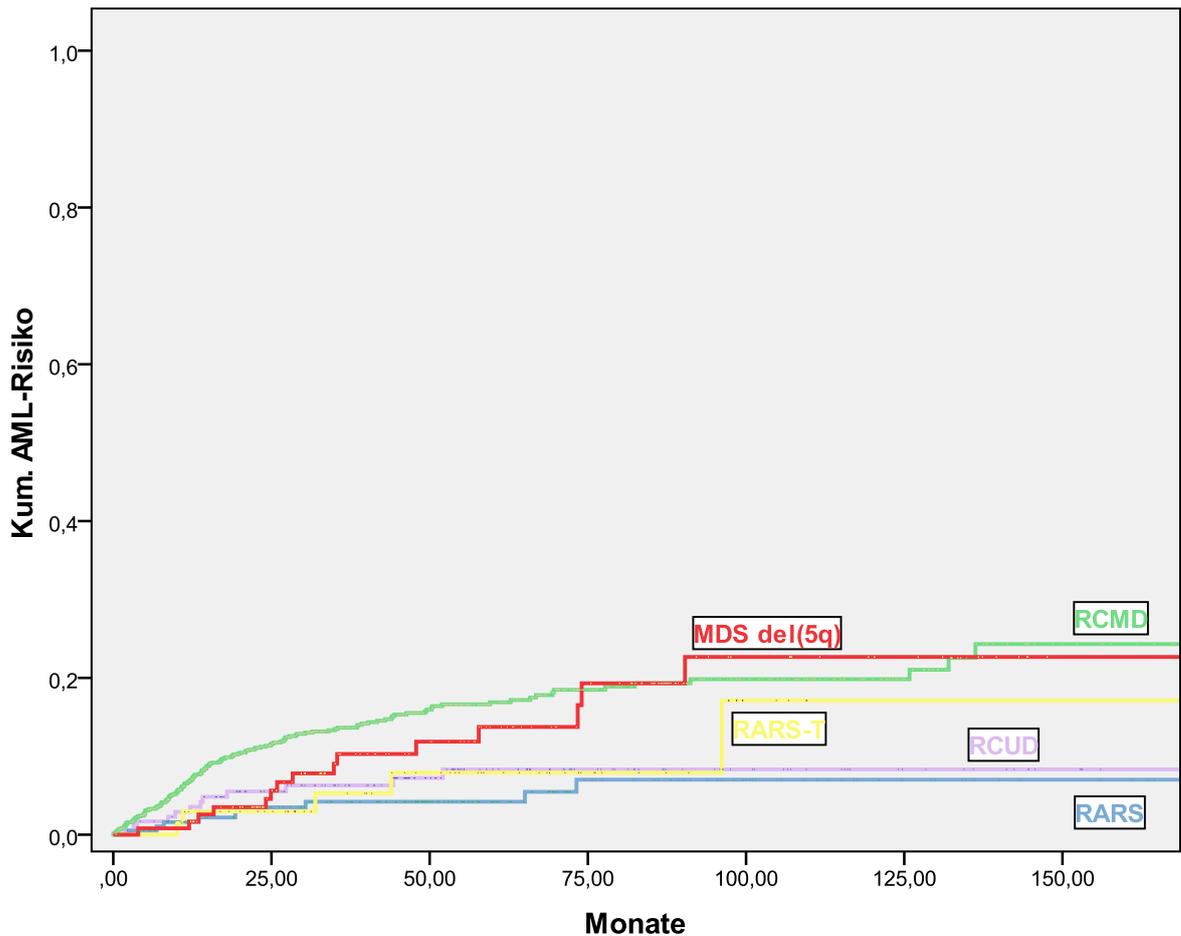


Abbildung 4: AML-Risiko der MDS-Kategorien nach Klassifikationsvorschlag

Die ermittelten Werte bezüglich Überleben und AML-Übergang für RCUD nach modifizierter WHO-Klassifikation sind vergleichbar mit denen der morphologisch definierten RA sowie der hämatologisch definierten RCUD nach WHO-Klassifikation. Diese beiden letztgenannten Gruppen machen innerhalb der unilineären Dysplasien nach WHO-Klassifikation zahlenmäßig den größten Anteil aus.

4.1.6 Todesursachen

Von den 2032 Patienten sind insgesamt 1277 Patienten (63%) während des Beobachtungszeitraumes gestorben. In rund der Hälfte der Fälle (52%) blieb die Todesursache unklar. Die andere Hälfte (48%) der Patienten starb entweder an den Folgen einer AML (29%), einer Infektion (33%), einer Blutung (10%), einer therapierefraktären Herzinsuffizienz (8%), einer sonstigen krankheitsabhängigen Todesursache (17%) oder einer MDS-unabhängigen Todesursache (4%). Von besonderem Interesse war die Analyse der Typen der unilineären Dysplasien. Nach hämatologischen Definitionskriterien starben jeweils 3% der Patienten mit RA an den Folgen einer AML bzw. einer Infektion und keiner an den Folgen einer Blutung. Bei der hämatologisch definierten RT erlag kein Patient den Folgen einer Blutung, aber jeweils 33% der Erkrankten starben an den Folgen einer AML bzw. einer Infektion. Bei der hämatologisch definierten RN starben 27% der Patienten an den Folgen einer Infektion, 18% an den Folgen einer AML und 9% an den Folgen einer Blutung. Betrachtet man die Gruppe der unilineären Dysplasien nach morphologischen Definitionskriterien, so starben 15% der Patienten mit RA an den Folgen einer AML, 9% im Zuge einer Infektion und 2% an einer Blutung. Bei der RT starben 17% der Erkrankten an den Folgen einer Infektion und kein Patient an einer AML oder einer Blutung. Bei der RN erlagen jeweils 25% der Patienten den Folgen einer Infektion bzw. einer Blutung und keiner den Folgen einer AML. Auffällig war eine ähnliche Verteilung auf die einzelnen Todesursachen bei RCMD und MDS-U PB. Beide zeigten identische Werte für die Todesfolge durch eine AML (16%), eine Infektion (16%), eine Blutung (5% bzw. 6%), eine krankheitsunabhängige Todesursache (6% bzw. 7%) sowie eine sonstige MDS-abhängige Todesursache (2%). Leichte Abweichungen fanden sich lediglich bei der therapierefraktären Herzinsuffizienz (2% bei RCMD bzw. 6% bei MDS-U PB) und im Falle einer unklaren Todesursache (53% bei RCMD bzw. 47% bei MDS-U PB) (Tabelle 19).

WHO-Klassifikation	Todesursachenstatistik						
	AML	Infektion	Blutung	Therapie-refraktäre Herzinsuffizienz	Krankheits-unabhängige Todesursache	Todesursache unklar	Sonstige krankheits-abhängige Todesursache
Morphologie							
RA	15,2%	9,3%	2,3%	2,3%	8,1%	59,3%	3,5%
RT	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	66,7%	16,7%
RN	0,0%	25,0%	25,0%	0,0%	12,5%	37,5%	0,0%
Hämatologie							
RCUD	17,0%	11,3%	5,7%	1,9%	9,4%	49,1%	5,7%
RA	3,0%	3,0%	0,0%	3,0%	6,1%	84,8%	0,0%
RT	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%
RN	18,2%	27,2%	9,1%	0,0%	9,1%	27,2%	9,1%
RARS	4,8%	17,9%	6,2%	11,0%	15,2%	42,1%	2,8%
MDS-U Pan	16,7%	16,7%	11,1%	0,0%	5,6%	50,0%	0,0%
MDS-U PB	16,3%	16,3%	5,5%	5,5%	7,3%	47,3%	1,8%
RCMD	15,8%	15,6%	5,1%	2,4%	5,9%	53,4%	1,7%
RARS-T	7,7%	17,3%	1,9%	3,8%	11,5%	57,7%	0,0%
MDS del(5q)	24,5%	11,3%	1,9%	3,8%	7,5%	49,1%	1,9%
Gesamt	14,4%	15,5%	5,0%	3,5%	7,5%	52,2%	1,9%

Tabelle 19 Todesursachenstatistik der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

4.1.7 Zytopenien

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine Zytopenie, sobald entweder der Hämoglobinwert unterhalb von 10 g/dl (Anämie) lag, die Thrombozytenzahl kleiner als 100000/ μ l (Thrombozytopenie) war oder die Granulozytenzahl sich unter einem Grenzwert von 1800/ μ l (Granulozytopenie) befand. Diese Grenzwerte werden sowohl innerhalb der WHO-Klassifikation 2008 als auch im Rahmen des IPSS-Scores zur Definition des Vorliegens einer Zytopenie verwendet.

Bei den unilineären Dysplasien nach hämatologischen Definitionskriterien enthielten sowohl RA als auch RT und RN nur Fälle von Unizytopenie. Patienten ohne eine Zytopenie (37,5%) oder mit Bizytopenie (62,5%) fielen in die Kategorie RCUD. Mit der Definition von MDS-U Pan wurden alle Fälle von unilineären Dysplasien mit Panzytopenie in diese neue Gruppe verschoben. Im Vergleich bildete die Gruppe der unilineären Dysplasien nach morphologischen Kriterien ein heterogeneres Bild. Hier enthielt die RA in 19% der Fälle Patienten ohne Zytopenie, in 59% der Fälle Patienten mit Unizytopenie und in 28% der Fälle Patienten mit Bizytopenie. Patienten mit RT zeigten mit einem Anteil von 22% keine Zytopenie, mit einem Anteil von 33% eine Unizytopenie und mit einem Anteil von 44% eine Bizytopenie. RN enthielt keine Patienten ohne Zytopenie, aber in 69% der Fälle waren die Erkrankten unizytopen und in 31% der Fälle bizytopen. Tabelle 20.2 zeigt die Verteilung der unizytopenen Patienten mit morphologisch definierten unilineären Dysplasien auf die jeweils vorliegenden Zytopenieformen. Die unizytopenen Patienten mit RA waren zu 62% anämisch, in 29% der Fälle granulozytopen und in 9% der Fälle thrombozytopen. Die unizytopenen Patienten mit RT waren ebenfalls zu einem Großteil anämisch (67%). Die restlichen 33% waren ausschließlich thrombozytopen. Die unizytopenen Patienten mit RN waren zu gleichen Anteilen anämisch und granulozytopen (jeweils 36%) und zu einem geringeren Prozentsatz thrombozytopen (27%). Es fiel auf, dass sowohl RCMD als auch MDS-U PB eine ähnliche Verteilung im Hinblick auf die Anzahl an Zytopenien aufwiesen. RCMD hatte mit 14% keine Zytopenie (MDS-U PB 13%), war zu 42% unizytopen (MDS-U PB 42%), zu 30% bizytopen (MDS-U PB 35%) und in 14% der Fälle panzytopen (MDS-U PB 10%) (Tabelle 20.1).

WHO-Klassifikation	Zytopenie nach IPSS Übersicht			
	keine	unizytopen	bizytopen	panzytopen
Morphologie				
RA	19,2%	52,7%	28,1%	0,0%
RT	22,2%	33,3%	44,4%	0,0%
RN	0,0%	68,8%	31,3%	0,0%
Hämatologie				
RCUD	37,5%	0,0%	62,5%	0,0%
RA	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
RT	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
RN	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
RARS	31,6%	53,2%	13,7%	1,6%
MDS-U Pan	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
MDS-U PB	13,0%	42,4%	34,8%	9,8%
RCMD	13,8%	42,0%	30,9%	13,3%
RARS-T	18,9%	74,3%	6,8%	0,0%
MDS del(5q)	17,4%	51,2%	26,7%	4,7%
Gesamt	16,3%	45,5%	27,4%	10,9%

Tabelle 20.1 Zytopenie nach IPSS Übersicht der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

Unilineäre Dysplasien nach Morphologie	Unizytopenie		
	Anämie	Granulozytopenie	Thrombozytopenie
RA	62,3%	28,6%	9,1%
RT	66,7%	0,0%	33,3%
RN	36,4%	36,4%	27,2%

Tabelle 20.2 Unizytopenie bei den morphologisch definierten unilineären Dysplasien

Im Vergleich zu den Zytopeniegrenzwerten nach IPSS und WHO-Klassifikation lieferte die Analyse der Zytopenien nach allgemein gültigen Richtwerten mit einem Hämoglobinwert <13 g/dl bei Männern sowie <12 g/dl bei Frauen, einer Anzahl an Leukozyten <4000/ μ l und einer Anzahl an Thrombozyten <150000/ μ l einen höheren Grad an Zytopenien. Insgesamt waren nur 2% der Blutbilder normwertig. 39% der Patienten hatten entweder eine isolierte Anämie (35%), eine isolierte Leukozytopenie (1%) oder eine isolierte Thrombozytopenie (2%), 33% der Erkrankten waren bizytopen und 27% zeigten eine Panzytopenie. Die unilineären und nach hämatologischen Definitionskriterien unizytopenen Dysplasien RA, RT und RN gingen mit einem hohen Anteil an Bizytopenie und Panzytopenie einher (26% bei RA, 100% bei RT, 81% bei RN). Der Vergleich der

Patienten mit RCMD und derer mit MDS-U PB zeigte nahezu identische Werte bezüglich der Aufteilung auf die einzelnen Zytopeniefomen mit 2% vs. 3% der Blutbilder im Normbereich, 27% vs. 28% der Patienten mit einer Anämie, 1% mit einer Leukozytopenie, 3% vs. 0% mit einer Thrombozytopenie, 35% mit Bizytopenie und 32% vs. 33% mit Panzytopenie (Tabelle 21).

WHO-Klassifikation	Zytopenie nach allgemein gültigen Normwerten					
	Anämie	Leukopenie	Thrombozytopenie	Bizytopenie	Panzytopenie	Normwertig
Morphogie						
RA	35,9%	0,7%	3,3%	38,6%	20,9%	0,7%
RT	20,0%	0,0%	10,0%	30,0%	30,0%	10,0%
RN	17,6%	11,8%	0,0%	41,1%	29,4%	0,0%
Hämatologie						
RCUD	22,5%	0,0%	4,5%	40,5%	30,3%	2,2%
RA	74,1%	0,0%	0,0%	20,4%	5,6%	0,0%
RT	0,0%	0,0%	0,0%	81,8%	18,2%	0,0%
RN	0,0%	11,5%	7,7%	50,0%	30,8%	0,0%
RARS	67,0%	0,5%	0,5%	25,5%	5,0%	1,5%
MDS-U Pan	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
MDS-U PB	27,8%	1,0%	0,0%	35,0%	33,0%	3,1%
RCMD	27,1%	1,3%	2,8%	35,1%	32,3%	1,5%
RARS-T	88,0%	0,0%	0,0%	10,7%	0,0%	1,3%
MDS del(5q)	46,4%	0,0%	0,0%	41,2%	11,3%	1,0%
Gesamt	35,2%	1,1%	2,2%	33,1%	26,9%	1,5%

Tabelle 21 Zytopenie nach allgemein gültigen Richtwerten der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

Insgesamt wiesen die Niedrig-Risiko Patienten zu 66% eine Anämie, zu 32% eine Thrombozytopenie und zu 39% eine Granulozytopenie auf.

Eine Anämie mit einem Hämoglobinwert unterhalb von 10 g/dl hatten 43% der Patienten mit RCUD, 0% der Patienten mit RT und RN nach hämatologischen Definitionskriterien sowie 30% der Patienten mit RT und 47% der Patienten mit RN nach morphologischen Definitionskriterien. Nur knapp über die Hälfte der Patienten mit morphologisch definierter RA wiesen eine Anämie (52%) auf. Bei allen anderen Gruppen lag dieser Anteil deutlich über 50%, ansteigend betrachtet mit 62% bei RCMD sowie 63% bei RARS, 66% bei MDS-U PB, 71% bei MDS del(5q), 78% bei RARS-T und 100% bei der hämatologisch definierten RA und MDS-U Pan.

Eine Thrombozytopenie zeigten 100% der Patienten mit RT nach hämatologischen Definitionskriterien sowie MDS-U Pan. Beide Gruppen fordern eine Thrombozytopenie als

Diagnosekriterium. Rund 50% der Patienten mit RT und RN nach morphologischen Definitionskriterien hatten eine Thrombozytopenie, bei allen anderen Gruppen lag der Thrombozytopenieanteil unterhalb von 50%. Ähnlich verhielt es sich bei der Granulozytenzahl. 100% der Patienten mit RN nach hämatologischen Definitionskriterien und MDS-U Pan hatten eine Granulozytopenie, die definitionsgemäß bei beiden Gruppen vorliegt. Alle anderen Gruppen zeigten einen Granulozytopenieanteil unter 50%. (Tabelle 22.1, Tabelle 22.2, Tabelle 22.3).

WHO-Klassifikation	Hämoglobin (g/dl)	
	<10	≥10
Morphologie		
RA	52,9%	47,1%
RT	30,0%	70,0%
RN	47,1%	52,9%
Hämatologie		
RCUD	42,9%	57,1%
RA	100,0%	0,0%
RT	0,0%	100,0%
RN	0,0%	100,0%
RARS	61,5%	38,5%
MDS-U Pan	100,0%	0,0%
MDS-U PB	66,3%	33,7%
RCMD	62,9%	37,1%
RARS-T	77,6%	22,4%
MDS del(5q)	71,4%	28,6%
Gesamt	63,4%	36,6%

Tabelle 22.1 Anämien der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

WHO-Klassifikation	Thrombozyten (μl)	
	<100000	\geq 100000
Morphologie		
RA	22,1%	77,9%
RT	50,0%	50,0%
RN	52,9%	47,1%
Hämatologie		
RCUD	40,0%	60,0%
RA	0,0%	100,0%
RT	100,0%	0,0%
RN	0,0%	100%
RARS	6,9%	93,1%
MDS-U Pan	100%	0,0%
MDS-U PB	37,8%	62,2%
RCMD	38,6%	61,4%
RARS-T	0,0%	100%
MDS del(5q)	11,0%	89,0%
Gesamt	31,8%	68,2%

Tabelle 22.2 Thrombozytopenien der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

WHO-Klassifikation	Granulozyten (μl)	
	<1800	\geq 1800
Morphologie		
RA	35,2%	64,8%
RT	33,3%	66,7%
RN	37,5%	62,5%
Hämatologie		
RCUD	42,5%	57,5%
RA	0,0%	100,0%
RT	0,0%	100,0%
RN	100,0%	0,0%
RARS	17,9%	82,1%
MDS-U Pan	100,0%	0,0%
MDS-U PB	37,4%	62,6%
RCMD	43,7%	56,3%
RARS-T	9,7%	90,3%
MDS del(5q)	35,8%	64,2%
Gesamt	38,7%	61,3%

Tabelle 22.3 Granulozytopenien der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

4.1.8 Karyotyp

Chromosomenanalysen der Knochenmarkzellen wurden bei insgesamt 746 Patienten durchgeführt, welches einem Anteil von 37% am gesamten Patientenkollektiv entspricht. Rund 55% der Niedrig-Risiko Patienten wiesen Chromosomenanomalien auf. Am niedrigsten war der Anteil an Patienten mit Karyotypveränderungen bei der hämatologisch definierten RN mit 8%, gefolgt von RARS mit 28% und MDS-U Pan mit 33%. Die Hälfte der Patienten mit RCMD und MDS-U PB wiesen Anomalien auf (49% bzw. 50%). MDS del(5q) hatte definitionsgemäß bedingt durch die Deletion am langen Arm von Chromosom 5 zu 100% einen abnormen Karyotyp (Tabelle 23).

WHO-Klassifikation	Karyotyp	
	Normal	Anomalie(n)
Morphologie		
RA	61,4%	38,6%
RT	33,3%	66,7%
RN	50,0%	50,0%
Hämatologie		
RCUD	52,9%	47,1%
RA	54,5%	45,5%
RT	42,9%	57,1%
RN	91,7%	8,3%
RARS	71,7%	28,3%
MDS-U Pan	66,7%	33,3%
MDS-U PB	50,0%	50,0%
RCMD	50,9%	49,1%
RARS-T	59,1%	40,9%
MDS del(5q)	0,0%	100,0%
Gesamt	44,8%	55,2%

Tabelle 23 Karyotypanomalien der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

Zur Bestimmung des IPSS-Scores werden die Chromosomenanomalien in die Kategorien *low risk*, *intermediate risk* sowie *high risk* eingeteilt. Die *low risk* Kategorie beinhaltet den normalen Karyotyp ohne Anomalien, den Verlust des Y-Chromosoms (-Y) sowie die Deletion des langen Armes von Chromosom 5 (del(5q)) und Chromosom 20 (del(20q)). Unter die *high risk* Kategorie fällt ein komplexer Karyotyp von ≥ 3 Anomalien sowie

Veränderungen an Chromosom 7. Alle anderen Anomalien werden der *intermediate risk* Kategorie zugeteilt.

Insgesamt überwog die Gruppe der *low risk* Anomalien mit 79%, gefolgt von der *high risk* Gruppe mit 14% sowie der *intermediate risk* Gruppe mit 7%. Bei den hämatologisch definierten unilineären Dysplasien hatten RA, RT und RN einen höheren Anteil an *low risk* Chromosomenanomalien (88%, 80% und 92%) als RCUD (75%). Demgegenüber zeigte RCUD einen deutlich höheren Anteil an der *high risk* Gruppe mit 21% gegenüber der RA mit 13% sowie RT und RN mit jeweils 0%. Bei den morphologisch definierten unilineären Dysplasien enthielt RN ausschließlich *low risk* Anomalien, RT zeigte in 67% der Fälle und RA in 81% der Fälle *low risk* Anomalien. Den höchsten Anteil an *high risk* Anomalien aller MDS-Gruppen wies mit 33% die RT auf. MDS-U Pan sowie MDS-PB hatten zwar eine ähnlich hohe Rate an *low risk* Karyotypen (71% und 67%), dafür gab es bei MDS-U Pan keine *high risk* Anomalien im Gegensatz zu MDS-U PB mit einem Anteil von 20%. Einen vergleichbar hohen Anteil an *high risk* Anomalien zeigte RCMD mit 17%. MDS del (5q), welches definitionsgemäß ausschließlich mit Chromosomenanomalien von Deletionen des langen Armes an Chromosom 5 einhergeht (del (5q)), enthielt nur Anomalien vom *low risk* Typ (Tabelle 24).

WHO-Klassifikation	Chromosomenrisiko nach IPSS-Score		
	<i>low</i>	<i>intermediate</i>	<i>high</i>
Morphologie			
RA	80,9%	6,4%	12,8%
RT	66,7%	0,0%	33,3%
RN	100,0%	0,0%	0,0%
Hämatologie			
RCUD	75,0%	3,6%	21,4%
RA	87,5%	0,0%	12,5%
RT	80,0%	20,0%	0,0%
RN	91,7%	8,3%	0,0%
RARS	81,3%	10,4%	8,3%
MDS-U Pan	71,4%	28,6%	0,0%
MDS-U PB	66,7%	13,3%	20,0%
RCMD	74,9%	8,1%	16,9%
RARS-T	73,7%	5,3%	21,1%
MDS del(5q)	100,0%	0,0%	0,0%

Tabelle 24 Chromosomenrisiko nach IPSS-Score der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

Die quantitative Analyse der einzelnen Anomalieformen ergab, dass die Mehrzahl der Patienten (82,4%) 1 oder 2 Chromosomenaberrationen zeigten und 17,6% der Erkrankten einen komplexen Karyotyp mit ≥ 3 Anomalien aufwiesen. Die häufigste Anomalie war mit 40% die Deletion des langen Armes von Chromosom 5 (del(5q)), gefolgt von dem Verlust von Chromosom 7 oder der Deletion dessen langen Armes (-7/del(7q)) mit 13%. Die Trisomie von Chromosom 8 (+8) trat in 11% der Fälle und der Verlust von Chromosom 20 oder der Deletion dessen langen Armes (-20/del(20q)) in 8% der Fälle auf. Die weiteren für MDS charakteristischen Karyotypveränderungen machten einen Anteil von 0,4% bis 3,9% aus (Tabelle 25).

Anomalie	Anzahl	% aller Fälle
+1/+1q	16	3,3
del(5q)	194	40,1
-5	10	2,1
-7/del(7q)	63	13
+8	52	10,7
del(11q)	11	2,3
-12/del(12p)	19	3,9
-13/del(13q)	12	2,5
-17/del(17p)	5	1
-18/del(18q)	2	0,4
-20/del(20q)	38	7,8
+21	9	1,9
-21	3	0,6
-Y	44	9,1
-X	6	1,2
Gesamt	484	100

Tabelle 25 Chromosomenanomalien der Niedrig-Risiko MDS

4.1.9. Prognosescores

4.1.9.1 IPSS-Score

Für 587 Patienten konnte ein IPSS-Scorewert ermittelt werden. Da das untersuchte Patientenkollektiv bestehend aus Niedrig-Risiko MDS keine *high risk* Werte ($\geq 2,5$) laut Definition des IPSS-Scores erreichen kann, wird diese Kategorie im Folgenden nicht weiter aufgeführt.

Insgesamt überwogen bei dem Patientenkollektiv die *low risk* sowie die *intermediate risk I* Gruppe mit 49% bzw. 45%, nur 7% gehörten der *intermediate risk II* Gruppe an.

Bei den hämatologisch definierten unilineären Dysplasien überwog bei RA, RT und RN deutlich die *low risk* Gruppe (86% bei RA, 80% bei RT, 92% bei RN). Keine dieser Kategorien enthielt Patienten in der *intermediate risk II* Gruppe. Bei RCUD überwog das Verhältnis zugunsten der *intermediate risk I* Gruppe (57%), 30% der Patienten gehörten der *low risk* und 13% der *intermediate risk II* Gruppe an. Bei den morphologisch definierten unilineären Dysplasien gab es bei RT ausschließlich Patienten mit *intermediate risk I* und bei RN ausschließlich Erkrankte mit *low risk*. Bei der RA befanden sich die Patienten zu 60% in der *low risk*, zu 33% in der *intermediate risk I* und zu 7% in der *intermediate risk II* Gruppe. Patienten mit RCMD und MDS-U PB zeigten ein ähnliches Verhältnis von *low risk* zu *intermediate risk I* zu *intermediate risk II*. Bei RCMD lag dieses bei 41% zu 51% zu 8% und bei MDS-U PB bei 38% zu 52% zu 10%. MDS-U Pan enthielt ausschließlich Patienten mit *low risk*. Das mit guter Prognose einhergehende MDS del (5q) hatte 73% der Patienten in der *low risk* und 27% der Patienten in der *intermediate risk II* Gruppe (Tabelle 26).

WHO-Klassifikation	IPSS-Score		
	<i>low risk</i>	<i>intermediate risk I</i>	<i>intermediate risk II</i>
Morphologie			
RA	59,5%	33,3%	7,1%
RT	0,0%	100,0%	0,0%
RN	100%	0,0%	0,0%
Hämatologie			
RCUD	30,4%	56,5%	13,0%
RA	85,7%	14,3%	0,0%
RT	80,0%	20,0%	0,0%
RN	91,7%	8,3%	0,0%
RARS	73,2%	24,4%	2,4%
MDS-U Pan	0,0%	100,0%	0,0%
MDS-U PB	37,9%	51,7%	10,3%
RCMD	40,7%	50,9%	8,4%
RARS-T	66,7%	33,3%	0,0%
MDS del(5q)	73,3%	26,7%	0,0%
Gesamt	48,7%	44,6%	6,6%

Tabelle 26 IPSS-Score der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

4.1.9.2 WPSS-Score

Von den insgesamt 645 Patienten, für die ein WPSS-Scorewert ermittelt werden konnte, gehörten 25% der *very low risk*, 41% der *low risk*, 21% der *intermediate risk* und 14% der *high risk* Gruppe an. Da ein Scorewert von ≥ 5 von den Niedrig-Risiko Patienten nach der Definition des WPSS-Scores nicht erreicht werden kann, wird die *very high risk* Gruppe (5-6 Punkte) im Folgenden nicht weiter aufgeführt.

Bei den morphologisch definierten unilineären Dysplasien befand sich der Großteil der Patienten in der *very low risk* Gruppe mit einem Anteil von 72% bei RA, 67% bei RT und 100% bei RN. Die restlichen Patienten verteilten sich bei der RA mit 14% auf die *low risk* und mit jeweils 7% auf die *intermediate risk* sowie die *high risk* Gruppe und bei der RT ausschließlich auf die *intermediate risk* Gruppe (33%). Bei den hämatologisch definierten unilineären Dysplasien machte ebenfalls die Gruppe der *very low risk* Patienten den größten Anteil aus (72% bei RCUD, 50% bei RA, 80% bei RT und 92% bei RN). Die restlichen Patienten befanden sich bei RT und RN ausschließlich in der *low risk* Gruppe. RCUD und RA hatten in 8% bzw. 13% der Fälle Patienten in der *high risk* Gruppe. Den größten Anteil der Patienten mit MDS-U Pan machten die *low risk* Kandidaten aus (43%),

die restlichen Patienten teilten sich gleichmäßig auf die *very low risk* sowie die *intermediate risk* Gruppe auf (jeweils 29%), womit es keine Patienten in der *high risk* Gruppe gab. Sowohl bei MDS-U PB als auch bei RCMD befanden sich rund 50% der Patienten in den Gruppen mit *intermediate risk* (27% bzw. 31%) sowie *high risk* (23% bzw. 20%). Die restlichen 50% der Patienten zeigten einen niedrigeren Scorewert. Die RCMD kann laut Definition des WPSS-Scores im Gegensatz zur MDS-U PB keine *very low risk* Patienten enthalten, da sie bereits mit 1 Punkt in der Sparte der WHO-Klassifikation bedacht wird. MDS-U PB ist in den Definitionskriterien des WPSS-Scores noch nicht enthalten und wurde daher in dieser Analyse bezüglich der WHO-Klassifikation mit 0 Punkten bewertet. Somit teilten sich die Patienten mit MDS-U PB zu 10% auf die *very low risk* und zu 40% auf die *low risk* Gruppe auf. An MDS del(5q) Erkrankte gehörten ausschließlich der *very low risk* (71%) sowie der *low risk* Gruppe (29%) an (Tabelle 27).

WHO-Klassifikation	WPSS-Score			
	<i>very low risk</i>	<i>low risk</i>	<i>intermediate risk</i>	<i>high risk</i>
Morphologie				
RA	72,7%	13,6%	6,8%	6,8%
RT	66,7%	0,0%	33,3%	0,0%
RN	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Hämatologie				
RCUD	72,0%	4,0%	16,0%	8,0%
RA	50,0%	37,5%	0,0%	12,5%
RT	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%
RN	91,7%	8,3%	0,0%	0,0%
RARS	65,9%	25,0%	9,1%	0,0%
MDS-U Pan	28,6%	42,9%	28,6%	0,0%
MDS-U PB	10,0%	40,0%	26,7%	23,3%
RCMD	0,0%	49,1%	30,9%	19,9%
RARS-T	42,1%	31,6%	21,1%	5,3%
MDS del (5q)	71,2%	28,8%	0,0%	0,0%
Gesamt	24,5%	40,5%	21,4%	13,6%

Tabelle 27 WPSS-Score der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

4.1.9.3 Düsseldorf-Score

Für 1585 Erkrankte konnte ein Düsseldorf-Scorewert ermittelt werden. 24% der Patienten hatten eine *low risk*, 69% eine *intermediate risk* und nur 7% eine *high risk* Prognose bezüglich ihres MDS.

Bei den hämatologisch definierten unilineären Dysplasien mit Unizytopenie (RA, RT und RN) gab es keine *high risk* Patienten im Gegensatz zur RCUD mit einem Patientenanteil von 7%. Bei der RN befand sich die Mehrheit der Patienten in der *low risk* Gruppe (77%), bei RCUD, RA und RT überwog die Gruppe der *intermediate risk* Patienten (68%, 88%, 100%). Bei den morphologisch definierten unilineären Dysplasien machte die Gruppe der *intermediate risk* Patienten die Mehrheit mit einem Anteil von 68% bei RA, 71% bei RT und 77% bei RN aus. Die restlichen Patienten verteilten sich bei der RA größtenteils auf die *low risk* Gruppe (29%), bei RT gleichmäßig auf die *low risk* sowie *high risk* Gruppe (jeweils 14%) und bei RN ausschließlich auf die *low risk* Gruppe (23%). Interessanterweise zeigte MDS-U Pan im Düsseldorf-Score einen hohen Anteil an *high risk* Patienten (30%), wohingegen es bei den beiden vorherigen Score-Systemen nie in der für Niedrig-Risiko Patienten höchstmöglichen Gruppe vertreten war. Die restlichen Patienten befanden sich mit einem Anteil von 70% in der *intermediate risk* Gruppe. MDS-U PB und RCMD wiesen tendenziell ein ähnliches Verteilungsmuster auf die einzelnen Risikogruppen auf mit einem leichten Überwiegen der *low risk* (19% vs. 17%) sowie *high risk* Kandidaten (9% vs. 5%) bei RCMD (Tabelle 28).

WHO-Klassifikation	Düsseldorf-Score		
	<i>low risk</i>	<i>intermediate risk</i>	<i>high risk</i>
Morphologie			
RA	28,9%	68,0%	3,1%
RT	14,3%	71,4%	14,3%
RN	23,1%	76,9%	0,0%
Hämatologie			
RCUD	25,3%	68,0%	6,7%
RA	11,9%	88,1%	0,0%
RT	0,0%	100,0%	0,0%
RN	77,3%	22,7%	0,0%
RARS	43,3%	54,5%	2,2%
MDS-U Pan	0,0%	70,0%	30,0%
MDS-U PB	17,4%	77,9%	4,7%
RCMD	19,1%	71,9%	9,0%
RARS-T	30,2%	69,8%	0,0%
MDS del(5q)	36,1%	62,7%	1,2%
Gesamt	23,6%	69,4%	7,0%

Tabelle 28 Düsseldorf-Score der MDS-Kategorien nach WHO-Klassifikation

4.2. Univariate Analyse der Prognosefaktoren

Untersucht wurden Prognoseparameter bezüglich medianem Überleben und des kumulativen Risikos eines AML-Übergangs. Hierzu dienten neben der WHO-Klassifikation Patientendaten wie Alter und Geschlecht, hämatologische, morphologische sowie klinisch-chemische Laborparameter, die Anzahl der Zytopenien, der Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose, der ermittelte Karyotyp sowie die Prognosescores nach IPSS, WPSS und Düsseldorf.

4.2.1 WHO-Klassifikation 2008

Sowohl bezüglich Überleben ($p < 0,00005$) als auch der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs ($p = 0,00217$ für die WHO-Klassifikation mit morphologisch definierten unilineären Dysplasien sowie $p = 0,00406$ für die WHO-Klassifikation mit hämatologisch definierten unilineären Dysplasien) zeigte sich die WHO-Klassifikation 2008 als guter Prognoseparameter mit hoher Signifikanz (Tabelle 29).

Variable		Medianes Überleben				Kumulative AML-Entwicklung			
		Anteil in %	Medianes Überleben (Monate)	Log-rank	Signifikanz	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-rank	Signifikanz
WHO-Klassifikation nach Morphologie	RA	8,3	63,896	89,379	<0,00005	7	10	25,839	0,00217
	RT	0,5	97,446			0	0		
	RN	0,8	152,706			0	0		
	RARS	10,8	62,817			4	4		
	MDS-U Pan	1,3	29,536			0	18		
	MDS-U PB	4,8	34,924			11	14		
	RCMD	63,0	36,008			11	17		
	RARS-T	3,7	54,604			3	8		
	MDSdel(5q)	6,7	91,006			4	14		
WHO-Klassifikation nach Hämatologie	RCUD	5,2	65,314	96,260	<0,00005	7	12	25,774	0,00406
	RA	2,7	53,388			2	2		
	RT	0,5	n.r.			0	13		
	RN	1,3	152,706			13	10		
	RARS	10,8	62,817			4	4		
	MDS-U Pan	1,3	29,536			0	18		
	MDS-U PB	4,8	34,924			11	14		
	RCMD	63,0	36,008			11	17		
	RARS-T	3,7	54,604			3	8		
MDSdel(5q)	6,7	91,006	4	14					

Tabelle 29 Univariate Analyse der WHO-Klassifikation 2008

4.2.2 Geschlecht

Männliche Patienten zeigten sowohl bezüglich medianem Überleben als auch des Risikos einer AML-Entwicklung eine signifikant schlechtere Prognose. Weibliche Erkrankte lebten im Median 9 Monate länger (51 Monate gegenüber 42 Monaten) und das Risiko einer AML-Entwicklung war 3,5% Punkte nach 2 Jahren beziehungsweise 4,2% Punkte nach 5 Jahren niedriger (10,5% vs. 7% nach 2 Jahren bzw. 11,6% vs. 15,8% nach 5 Jahren) (Tabelle 30).

4.2.3 Alter bei Erstdiagnose

Untersucht wurde die prognostische Aussagekraft eines Erkrankungsalters von unter 60 Jahren beziehungsweise unter 70 Jahren bei Erstdiagnose des MDS. Beide Altersgrenzen zeigten ein signifikant längeres Überleben auf Seiten der jeweils jüngeren Altersgruppe. Bei den unter 70-Jährigen (44,8%) war das mediane Überleben etwa doppelt so hoch mit 65 Monaten gegenüber 33 Monaten bei den über 70-Jährigen (55,2%). Bei den unter 60-Jährigen (19,1%) vergrößerte sich diese Zeitspanne noch mit einem medianen Überleben von 98 Monaten gegenüber 38 Monaten bei den über 60-Jährigen (80,9%). Bezüglich AML-Entwicklung zeigte sich nur bei der Schnittstelle von 70 Jahren ein signifikant höheres Risiko bei der jüngeren Altersgruppe mit 10,8% gegenüber 7,1% innerhalb von 2 Jahren beziehungsweise mit 16,4% gegenüber 10,9% nach 5 Jahren eine AML zu entwickeln. Die Gruppe der unter 60-Jährigen zeigte keine signifikant bessere oder schlechtere Prognose (Tabelle 30).

Variable		Medianes Überleben				Kumulative AML-Entwicklung			
		Anteil in %	Medianes Überleben (Monate)	Log-rank	Signifikanz	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-rank	Signifikanz
Geschlecht	Männlich	52,5	41,528	14,005	0,00018	10,5	15,8	6,593	0,01024
	Weiblich	47,5	50,858						
Alter bei Erstdiagnose	<70 Jahre	44,8	65,248	144,772	<0,00005	10,8	16,4	6,946	0,00840
	≥70 Jahre	55,2	32,756						
Alter bei Erstdiagnose	<60 Jahre	19,1	98,004	122,894	<0,00005	9,5	13,6	0,010	0,92013
	≥60 Jahre	80,9	38,341						

Tabelle 30 Univariate Analyse von Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose

4.2.4 Hämatologische und klinisch-chemische Parameter

Die untersuchten Blutwerte mit fraglichem prognostischem Nutzen waren der Hämoglobinwert, die Anzahl der Thrombozyten sowie Leukozyten im Blut, die Anzahl der Granulozyten im Differentialblutbild sowie der LDH-Wert. Es wurde jeweils ein bestimmter Grenzwert festgelegt und das Patientengut in 2 Gruppen aufgeteilt, je nachdem, ob sich dessen Blutwerte unter- oder oberhalb des geforderten Grenzwertes befanden.

Beim Hämoglobinwert zeigte sich, dass bei allen untersuchten Grenzwerten die Patienten in der Gruppe des niedrigeren Hb-Wertes ein signifikant kürzeres medianes Überleben aufwiesen. Zusätzlich war die Prognose umso schlechter, je niedriger der Hb-Wert war. Bei dem für das Vorliegen einer Anämie definierten Grenzwert mit einem Hb-Wert von <12 g/dl bei Frauen und <13 g/dl bei Männern lag das mediane Überleben für Patienten unterhalb dieser Normwerte bei 42 Monaten und sank kontinuierlich bis auf 22 Monate bei Patienten mit einem Hb-Wert <7g/dl ab. Die Trennschärfe war für einen Hb-Wert <9 g/dl am größten (Log-rank=73,148; $p < 0,00005$). 41,2% der Patienten erfüllten dieses Kriterium mit einem medianen Überleben von 31 Monaten gegenüber Patienten mit einem Hb-Wert ≥ 9 g/dl (58,8%) mit einem medianen Überleben von 56 Monaten. In Hinblick auf eine AML-Entwicklung zeigte sich nur für einen Hb-Wert von 8 g/dl eine signifikant schlechtere Prognose auf Seiten der Patientengruppe unterhalb dieses Grenzwertes (12% vs. 8,1% nach 2 Jahren sowie 19,6% vs. 12,8% nach 5 Jahren).

Die Anzahl der Thrombozyten zeigte sich als guter prognostischer Marker bezüglich medianem Überleben und AML-Übergang. Bereits Patienten unterhalb des eine Thrombozytopenie definierenden Grenzwertes von 150000 Thrombozyten/ μ l, die einen Anteil von 47,5% des gesamten Patientengutes ausmachten, hatten ein signifikant kürzeres Überleben mit 29 Monaten gegenüber 58 Monaten bei Patienten ohne Thrombozytopenie. Das Risiko eines AML-Übergangs war bei Patienten mit Thrombozytopenie deutlich erhöht (13,7% vs. 5,2% nach 2 Jahren bzw. 22,1% vs. 8,6% nach 5 Jahren). Ähnliches zeigte sich für einen Grenzwert von 100000 Thrombozyten/ μ l, wobei das mediane Überleben der Patienten unterhalb dieses Wertes (31,8%) auf 25 Monate sank und das Risiko einer AML-Entwicklung auf 16,6% nach 2 Jahren und 24,4% nach 5 Jahren stieg.

Die Anzahl der Leukozyten im Blut zeigte keine prognostische Aussagekraft bezüglich der medianen Überlebenszeit. Dies gilt gleichermaßen für Patienten mit Leukozytopenie als auch für solche mit Leukozytose. Im Hinblick auf eine AML-Entwicklung zeigte sich für Patienten mit Leukozytopenie eine signifikant schlechtere Prognose. Bei Patienten

unterhalb einer Leukozytenzahl von 4000/ μ l (46,3%) war das Risiko einer AML-Entwicklung gegenüber Patienten oberhalb dieses Grenzwertes mit 11% vs. 7% nach 2 Jahren sowie 19% vs. 10% nach 5 Jahren erhöht. Patienten mit Leukozytose zeigten kein signifikant höheres AML-Risiko.

Betrachtet man hingegen die Anzahl der Granulozyten im Differentialblutbild, bei denen es sich um eine Untergruppe der Leukozyten handelt, so stellte sich diese Zellpopulation als guter prognostischer Marker, sowohl für medianes Überleben als auch für die Voraussage einer AML-Entwicklung, dar. Bei einer absoluten Granulozytenzahl <1800/ μ l (38,6%) lag das mediane Überleben bei 35 Monaten gegenüber Patienten oberhalb dieses Grenzwertes (61,4%) mit 48 Monaten. Patienten mit einer Granulozytenzahl <800/ μ l, die nur noch einen Anteil von 12,3% aller Erkrankten ausmachten, hatten ein medianes Überleben von 27 Monaten gegenüber 45 Monaten bei Patienten mit einer Granulozytenzahl \geq 800/ μ l (87,7%). Das Risiko eines AML-Übergangs war bei Patienten mit Granulozytopenie signifikant höher als bei Patienten oberhalb der bereits erwähnten Grenzwerte. Bei einer Granulozytenzahl <1800/ μ l lag das AML-Risiko nach 2 Jahren bei 13,9% vs. 5,9% sowie nach 5 Jahren bei 22,9% vs. 8,8%. Noch deutlicher wurde der Unterschied bei Patienten mit Granulozytenzahlen <800/ μ l, die ein Risiko zur AML-Entwicklung von 16,4% vs. 7,9% nach 2 Jahren sowie 27,3% vs. 12,1% nach 5 Jahren aufwiesen.

Die LDH-Werte im Blut wurden hinsichtlich der Grenzwerte <200 U/l sowie <240 U/l untersucht. Für beide Werte zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten in der Gruppe der höheren LDH-Werte. 57,4% der Patienten hatten Werte <200 U/l mit einem medianen Überleben von 53 Monaten gegenüber 30 Monaten bei Patienten \geq 200 U/l (42,6%). Im Vergleich lagen 73% der Erkrankten unter dem Wert von 240 U/l mit einer Überlebenszeit von 50 Monaten gegenüber 23 Monaten bei Patienten oberhalb dieses Grenzwertes (27%). Bezüglich der AML-Entwicklung war die Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Werten \geq 200 U/l bzw. \geq 240 U/l signifikant erhöht, wobei die Trennschärfe für den letzteren Wert etwas höher lag (Log-rank=7,668; p=0,00562 bei \geq 200 U/l bzw. Log-rank=12,168; p=0,00049 bei \geq 240 U/l). Patienten unterhalb der Grenzwerte zeigten die gleiche Wahrscheinlichkeit mit rund 7,5% nach 2 Jahren bzw. 12,5% nach 5 Jahren eine AML zu entwickeln. Unterschiede zeigten sich erst für Patienten \geq 200 U/l bzw. \geq 240 U/l in Bezug auf einen AML-Übergang (12,2% bzw. 14,6% nach 2 Jahren bzw. 17,6% bzw. 21,1% nach 5 Jahren) (Tabelle 31).

Variable		Medianes Überleben				Kumulative AML-Entwicklung			
		Anteil in %	Medianes Überleben (Monate)	Log-rank	Signifikanz	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-rank	Signifikanz
Hb (g/dl)	<12/13 wbl./männl.	92,4	42,053	22,533	<0,00005	9,0	12,8	0,265	0,60651
	≥12/13 wbl./männl.	7,6	90,678			8,2	12,0		
	<10	63,5	35,351	48,844	<0,00005	10,0	15,0	2,955	0,08563
	≥10	36,5	60,945			7,1	12,6		
	<9	41,5	30,620	73,148	<0,00005	9,8	15,8	2,379	0,12301
≥9	58,8	56,181			8,3	13,1			
Hb (g/dl)	<8	22,4	24,148	50,380	<0,00005	12,0	19,6	9,207	0,00241
	≥8	77,6	50,464			8,1	12,8		
	<7	9,6	21,684	30,322	<0,00005	12,4	19,3	1,783	0,18180
	≥7	90,4	47,080			8,6	13,7		
	Thrombozyten (µl)	<150000	47,5	29,109	56,825	<0,00005	13,7	22,1	45,929
≥150000	52,5	58,349			5,2	8,6			
Thrombozyten (µl)	<100000	31,8	25,068	46,853	<0,00005	16,5	24,4	44,192	<0,00005
	≥100000	68,2	53,388			5,9	10,5		
Leukozyten (µl)	<4000	46,3	42,415	0,172	0,67846	11,4	18,8	16,717	<0,00005
	≥4000	53,7	46,489			6,9	9,9		
	<12000	95,6	44,879	3,128	0,07697	8,7	14,0	0,401	0,52647
≥12000	4,4	29,602			14,1	14,1			
Leukozyten (µl)	<10000	92,9	45,273	2,150	0,14260	8,9	14,2	0,176	0,67512
	≥10000	7,1	30,817			9,6	11,7		
Granulozyten (µl)	<1800	38,6	35,351	4,108	0,04268	13,9	22,9	36,126	<0,00005
	≥1800	61,4	47,606			5,9	8,8		
Granulozyten (µl)	<800	12,3	27,335	7,335	0,00676	16,4	27,3	26,316	<0,00005
	≥800	87,7	45,273			7,9	12,1		
LDH-Wert (U/l)	<200	57,4	53,092	48,806	<0,00005	7,3	12,5	7,668	0,00562
	≥200	42,6	30,094			12,2	17,6		
	<240	73,1	49,873	52,964	<0,00005	7,5	12,5	12,168	0,00049
≥240	26,9	23,064			14,6	21,1			

Tabelle 31 Univariate Analyse der hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern

4.2.5 Medulläre und periphere Blasten

Das mediane Überleben abhängig vom Anteil der Blasten im Knochenmark unterschied sich signifikant. Gingen ein Anteil von 0% Blasten mit 47 Monaten, 1% Blasten mit 50 Monaten und 2% Blasten mit 49 Monaten noch mit einer ähnlich langen Überlebenszeit einher, sank dieser Wert bei einem Anteil von 3% Blasten auf 40 Monate und bei anteilig 4% Blasten auf 31 Monate ab. Das Risiko der AML-Entwicklung nach 2 Jahren war bei einem Blastenanteil von 0%, 1% bzw. 2% vergleichbar hoch mit 6,5%, 6,9% bzw. 6,6%, unterschied sich jedoch etwas deutlicher nach 5 Jahren mit 7,6%, 10,8% bzw. 11,2%. Ein Blastenanteil von 3% ging mit einer AML-Übergangswahrscheinlichkeit von 12,3% nach 2 Jahren sowie 16,9% nach 5 Jahren einher, bei einem Blastenanteil von 4% stiegen diese Werte weiter an auf 14,5% nach 2 Jahren sowie 24,2% nach 5 Jahren.

Das Auftreten von 1 peripheren Blasten im Blut ging für die Niedrig-Risiko Patienten mit einem medullären Blastenanteil $<5\%$ mit keiner signifikant schlechteren Prognose von medianem Überleben sowie AML-Risiko gegenüber Patienten ohne periphere Blasten einher. Zieht man hingegen die Hoch-Risiko Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers, die einen medullären Blastenanteil von $\geq 5\%$ aufweisen, der Analyse der peripheren Blasten hinzu, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Patienten ohne beziehungsweise mit 1 peripheren Blasten in Hinsicht auf das mediane Überleben (Log-rank=9,608; $p=0,00194$). Das Risiko einer AML-Entwicklung war nicht signifikant erhöht (Log-rank=1,851; $p=0,17372$) (Tabelle 32).

Variable		Medianes Überleben				Kumulative AML-Entwicklung			
		Anteil in %	Medianes Überleben (Monate)	Log-rank	Signifikanz	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-rank	Signifikanz
KM Blasten	0	10,4	47,277	17,475	0,00156	6,5	7,6	35,459	<0,00005
	1	32,5	50,300			6,9	10,8		
	2	26,2	48,821			6,6	11,2		
	3	11,8	39,786			12,3	16,9		
	4	19,1	31,409			14,5	24,2		
	0;1;2 3;4	69,2 30,8	48,624 34,497	14,098	0,00017	6,7 13,6	10,5 21,3	35,459	<0,00005
	0;1;2;3 4	80,9 19,1	48,099 31,409	15,504	0,00008	7,5 14,5	11,4 24,2	32,859	<0,00005
	0;1;2 3 4	69,1 11,8 19,1	48,624 39,786 31,409	17,257	0,00018	6,7 12,3 14,5	10,5 16,9 24,2	24,804	<0,00005
Periphere Blasten	0	93,9	44,945	0,905	0,34156	8,5	13,1	0,404	0,52493
	1	6,7	32,263			11,4	18,2		

Tabelle 32 Univariate Analyse der KM Blasten und peripheren Blasten

4.2.6 Zytopenien

Mit der Anzahl der Zytopenien nach IPSS sank das mediane Überleben der Patienten signifikant. Hatten Erkrankte ohne Zytopenie nach IPSS (16,3%) noch ein medianes Überleben von 79 Monaten, lag dieses bei unizytopenen Patienten, die mit 45,4% den größten Anteil am Patientengut ausmachten, bei 49 Monaten. Patienten mit Bizytopenie (27,4%) wiesen ein vergleichbar kurzes medianes Überleben zu Patienten mit Panzytopenie (10,9%) auf (27 Monate bei Bizytopenie sowie 25 Monate bei Panzytopenie). Tabelle 33 zeigt den paarweisen Vergleich der einzelnen Zytopenietypen untereinander in Hinsicht auf Überleben. Es konnte gezeigt werden, dass sich die medianen Überlebenswahrscheinlichkeiten von Bizytopenie und Panzytopenie nicht signifikant unterscheiden.

Zytopenie nach IPSS	Keine		Unizytopenie		Bizytopenie		Panzytopenie	
	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.
Keine								
Unizytopenie	11,027	0,00090						
Bizytopenie	45,816	<0,00005	27,258	<0,00005				
Panzytopenie	38,398	<0,00005	20,891	<0,00005	0,710	0,39956		

Tabelle 33 Log-rank Test für Zytopenien nach IPSS bezüglich Überlebenszeit

Das Risiko einer AML-Entwicklung stieg mit der Anzahl der Zytopenien signifikant. Betrug es bei Patienten ohne Zytopenie nach 2 Jahren 3,7% sowie nach 5 Jahren 5,0%, stiegen diese Werte auf 18,6% nach 2 Jahren bzw. 24,9% nach 5 Jahren bei Patienten mit Panzytopenie an. Entsprechend dem medianen Überleben unterschied sich das Risiko der AML-Entwicklung von Bizytopenie und Panzytopenie nicht signifikant (Tabelle 34, Tabelle 36).

Zytopenie nach IPSS	Keine		Unizytopenie		Bizytopenie		Panzytopenie	
	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.
Keine								
Unizytopenie	4,737	0,02952						
Bizytopenie	29,633	<0,00005	28,020	<0,00005				
Panzytopenie	30,822	<0,00005	23,407	<0,00005	0,400	0,52726		

Tabelle 34 Log-rank Test für Zytopenien nach IPSS bezüglich AML-Risiko

4.2.7 Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose

Der Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose stellte sich nur bezüglich des medianen Überlebens als signifikanter Prognosefaktor heraus. 54,4% der Patienten erhielten bereits bei Diagnosestellung Bluttransfusionen, was mit einer kürzeren Überlebenszeit von im Median 35 Monaten einherging gegenüber 98 Monaten bei Patienten (45,6%), welche keinen Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose hatten (Tabelle 36).

4.2.8 Karyotyp

Die Analyse des Karyotyps zeigte sich als guter prognostischer Marker bezüglich Überleben und AML-Übergang (Log-rank=61,571; $p < 0,00005$ für die Überlebenszeit sowie Log-rank=48,463; $p < 0,00005$ für eine AML-Entwicklung). Chromosomale Anomalien, die nach IPSS mit niedrigem Risiko behaftet sind, sorgten für ein medianes Überleben von 65 Monaten gegenüber 40 Monaten bei Anomalien mit mittlerem Risiko sowie 20 Monaten bei Hoch-Risiko Anomalien. Beim Risiko der AML-Entwicklung zeigte die mittlere Risikogruppe die geringsten Werte mit 5,6% nach 2 Jahren sowie 11,2% nach 5 Jahren. Demgegenüber hatten Patienten mit einem Niedrig-Risiko Karyotyp eine

Wahrscheinlichkeit von 10,8% nach 2 Jahren bzw. 16,2% nach 5 Jahren eine AML zu entwickeln. Tabelle 35 zeigt allerdings, dass sich im paarweisen Vergleich das Risiko der AML-Entwicklung bei einem Karyotyp mit niedrigem und mittlerem Risiko nicht signifikant voneinander unterscheidet. Ein Karyotyp mit hohem Risiko ging mit einer AML-Übergangswahrscheinlichkeit von 33,5% nach 2 Jahren sowie 52,8% nach 5 Jahren einher (Tabelle 36).

Karyotyp nach IPSS	low		intermediate		high	
	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.	Log-rank	Sig.
low						
intermediate	0,736	0,39097				
high	45,263	<0,00005	12,221	0,00047		

Tabelle 35 Log-rank Test des Karyotyps nach IPSS bezüglich AML-Risiko

Variable		Medianes Überleben				Kumulative AML-Entwicklung			
		Anteil in %	Medianes Überleben (Monate)	Log-rank	Signifikanz	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-rank	Signifikanz
Anzahl der Zytopenien nach IPSS	0	16,3	73,692	67,784	<0,00005	3,7	5,0	57,481	<0,00005
	1	45,4	48,821						
	2	27,4	27,335						
	3	10,9	24,772						
Anzahl der Zytopenien nach Normwerten	keine	1,5	98,595	43,285	<0,00005	0,0	0,0	44,462	<0,00005
	Unizytopenie	38,5	57,791						
	Bizytopenie	33,1	40,246						
	Panzytopenie	26,9	28,550						
Transfusionsbedarf bei ED	ja	54,4	34,924	21,531	<0,00005	9,3	20,3	0,283	0,59474
	nein	45,6	97,511						
Chromosomale Risikogruppen nach IPSS	niedrig	79,7	65,117	61,571	<0,00005	10,8	16,2	48,463	<0,00005
	mittel	6,9	40,246						
	hoch	13,4	19,778						
AML-Progress	ja	10,2	23,458	84,560	<0,00005				
	nein	89,8	50,300						

Tabelle 36 Univariate Analyse von Zytopenien, Transfusionsbedarf bei ED, Karyotyp und AML-Progress

4.2.9 IPSS-Score

Der IPSS-Score zeigte sich in der stattgefundenen Analyse bezüglich Überleben als guter Prognosefaktor mit hoher Trennschärfe (Log-rank=86,047; $p < 0,00005$ für die Überlebenszeit sowie Log-rank=46,634; $p < 0,00005$ für eine AML-Entwicklung). Das mediane Überleben sank von 76 Monaten bei *low risk* über 39 Monate bei *intermediate risk I* auf nur noch 13 Monate bei *intermediate risk II* Patienten. Das Risiko einer AML-Entwicklung stieg kontinuierlich in den einzelnen Risikogruppen beginnend mit 9,5% nach 2 Jahren sowie 14,1% nach 5 Jahren bei *low risk* Patienten, 15% nach 2 Jahren sowie 22,9% nach 5 Jahren bei *intermediate risk I* Patienten und 45,9% nach 2 Jahren sowie 64,9% nach 5 Jahren bei *intermediate risk II* Erkrankten (Tabelle 37).

4.2.10 Düsseldorf-Score

Ein vergleichbares Ergebnis mit noch höherer Trennschärfe als der IPSS-Score lieferte der Düsseldorf-Score bezüglich der Überlebenszeit, welcher das untersuchte Patientengut aus Niedrig-Risiko MDS entsprechend dem IPSS-Score auf drei Risikogruppen verteilt (Log-rank=123,33; $p < 0,00005$). Patienten mit niedrigem Risiko zeigten ein medianes Überleben von 76 Monaten, Erkrankte mit intermediärem Risiko lebten im Median 35 Monate und jene mit hohem Risiko 12 Monate. Bei der AML-Entwicklung war die Trennschärfe etwas geringer (Log-rank=45,312; $p < 0,00005$). Patienten mit niedrigem Risiko erkrankten mit 4,9% nach 2 Jahren sowie 7,0% nach 5 Jahren an einer AML. Bei Patienten mit intermediärem Risiko lagen die Werte bei 9,3% nach 2 Jahren sowie 16,7% nach 5 Jahren und bei Patienten mit hohem Risiko sowohl nach 2 Jahren als auch nach 5 Jahren bei 31,8% (Tabelle 37).

4.2.11 WPSS-Score

Der WPSS-Score zeigte sich wie die beiden bereits erwähnten Score-Systeme als guter Prognosefaktor mit hoher Trennschärfe besonders bezüglich der AML-Entwicklungsrate (Log-rank=53,874; $p < 0,00005$). Bezüglich medianem Überleben zeigten *intermediate risk* Patienten mit 39 Monaten sowie *high risk* Kandidaten mit 20 Monaten vergleichbar lange

Überlebenszeitspannen zum einen zu *intermediate risk I* (39 Monate) sowie *intermediate risk II* Patienten (13 Monate) des IPSS-Scores und zum anderen zu Patienten mit intermediärem (35 Monate) sowie hohem Risiko (12 Monate) des Düsseldorf-Scores. Der WPSS-Score unterteilt Patienten mit niedrigem Risiko im Gegensatz zu den beiden anderen Prognosescores noch einmal in *very low risk* und *low risk* Patienten. Das mediane Überleben betrug 129 Monate bei *very low risk* und 58 Monate bei *low risk* Kandidaten. In Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit einer AML-Entwicklung stieg diese nach 2 Jahren mit zunehmendem Risikowert (5,1% bei *very low risk*, 11,1% bei *low risk*, 16,5% bei *intermediate risk* und 34,5% bei *high risk*). Gleiches galt für die AML-Übergangswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren mit Ausnahme der *intermediate risk* Patienten (7,2% bei *very low risk*, 22% bei *low risk*, 20% bei *intermediate risk* und 52,8% bei *high risk*) (Tabelle 37).

Variable		Medianes Überleben				Kumulative AML-Entwicklung			
		Anteil in %	Medianes Überleben (Monate)	Log-rank	Signifikanz	nach 2 Jahren in %	nach 5 Jahren in %	Log-rank	Signifikanz
IPSS-Score	<i>low</i>	48,9	75,532	86,047	<0,00005	9,5	14,1	46,634	<0,00005
	<i>intermediate I</i>	44,4	38,637						
	<i>intermediate II</i>	6,7	13,142						
Düsseldorf-Score	niedrig	23,5	75,598	123,330	<0,00005	4,9	7,0	45,312	<0,00005
	intermediär	69,5	35,351						
	hoch	7,0	12,123						
WPSS-Score	<i>very low</i>	24,6	129,183	89,239	<0,00005	5,1	7,2	53,874	<0,00005
	<i>low</i>	40,5	57,823						
	<i>intermediate</i>	21,3	38,899						
	<i>high</i>	13,6	19,778						

Tabelle 37 Univariate Analyse der Prognosescores IPSS, WPSS und Düsseldorf-Score

4.3 Multivariate Analyse

Eine multivariate Regressionsanalyse half die voneinander unabhängigen prognostisch relevanten Parameter in Hinsicht auf die Überlebenszeit zu ermitteln. Für das gesamte Patientenkollektiv war der stärkste unabhängige Prognoseparameter für die Überlebenszeit der Karyotyp gefolgt von dem Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose. Weitere Prognoseparameter, die der multivariaten Regressionsanalyse stand hielten, waren in der Reihenfolge ihrer Bedeutung ein Alter >70 Jahre bei Erstdiagnose, eine Thrombozytenzahl <100000/ μ l, ein LDH-Wert \geq 200 U/l sowie ein Hämoglobinwert <9 g/dl. Die anderen prognostischen Parameter, die sich in der univariaten Analyse als signifikant gezeigt hatten, stellten sich in der multivariaten Regressionsanalyse als nicht relevant heraus. Ein ähnliches Bild zeigte sich für die multivariate Regressionsanalyse der RCMD. Der stärkste prognostische Faktor war erneut der Karyotyp, allerdings hatte der Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose keine signifikante Bedeutung. Die weiteren relevanten Prognoseparameter waren die bereits erwähnten Faktoren Alter bei Erstdiagnose, Thrombozytenzahl, LDH-Wert sowie Hämoglobinwert. RARS und MDS del (5q) konnten aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht auf die mögliche prognostische Relevanz ihres Karyotyps sowie des Transfusionsbedarfs bei Erstdiagnose untersucht werden. Bei RARS stellte sich der Hämoglobinwert als wichtigster Prognoseparameter heraus, gefolgt von dem Alter bei Erstdiagnose, dem LDH-Wert sowie dem männlichen Geschlecht. Bei MDS del(5q) hingegen zeigte sich das Geschlecht als stärkster prognostischer Parameter. Es folgten das Alter bei Erstdiagnose, eine Granulozytenzahl <1800/ μ l sowie die Thrombozytenzahl. Die anderen Gruppen der WHO-Klassifikation enthielten zu geringe Patientenzahlen um eine multivariate Regressionsanalyse durchführen zu können (Tabelle 38, Tabelle 39).

Prognoseparameter	χ^2	P
Karyotyp	21,178	<0,0005
Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose	14,404	0,001
Alter >70 Jahre	10,786	0,001
Thrombozytenzahl <100000/μl	8,562	0,003
LDH-Wert \geq200 U/l	6,539	0,110
Hämoglobinwert <9 g/dl	3,803	0,051

Tabelle 38 Multivariate Analyse zur Prognose des Überlebens für das gesamte Patientenkollektiv

WHO-Klassifikation	Prognoseparameter	χ^2	P
RCMD	Karyotyp	28,645	<0,0005
	Alter >70 Jahre	16,730	<0,0005
	Hämoglobinwert <9 g/dl	7,422	0,006
	Thrombozytenzahl <100000/ μ l	6,468	0,011
	LDH-Wert \geq 200 U/l	5,625	0,018
RARS	Hämoglobinwert <9 g/dl	18,688	<0,0005
	Alter >70 Jahre	14,719	<0,0005
	LDH-Wert \geq 200 U/l	5,835	0,016
	Männliches Geschlecht	4,358	0,037
MDS del(5q)	Männliches Geschlecht	6,719	0,010
	Alter >70 Jahre	5,642	0,018
	Granulozytenzahl <1800/ μ l	5,807	0,016
	Thrombozytenzahl <100000/ μ l	4,556	0,033
	LDH-Wert \geq 200 U/l	4,545	0,033

Tabelle 39 Multivariate Analyse zur Prognose des Überlebens für die WHO-Klassifikation

V DISKUSSION

In der vorliegenden teils retrospektiven sowie teils prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Differenzierung der Myelodysplastischen Syndrome mittels der WHO-Klassifikation 2008 zwar möglich ist, jedoch der prognostische Zugewinn bezüglich Überleben und AML-Entwicklung durch die Integration der neuen Kategorie der Refraktären Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD) sowie der überarbeiteten Definition von MDS unclassifiable (MDS-U) fraglich ist. Sowohl bei den unilineären Dysplasien als auch bei MDS unclassifiable und RCMD finden sich Gemeinsamkeiten bezüglich der Prognose sowie der hämatologischen, klinisch-chemischen, morphologischen sowie zytogenetischen Parameter, so dass anhand der Ergebnisse der vorliegenden Analysen ein neuer Klassifikationsvorschlag ausgearbeitet werden konnte (Tabelle 40). Des Weiteren konnte die prognostische Relevanz des IPSS-Scores, WPSS-Scores sowie des Düsseldorf-Scores für MDS mit niedrigem Risiko bestätigt werden.

Unilineäre Dysplasien

Die unilineären Dysplasien RA, RT und RN sollten in einer gemeinsamen Kategorie, der Refraktären Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD), zusammengefasst werden. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass kein Zusammenhang zwischen der morphologischen Einteilung nach der dysplastisch betroffenen Zellreihe im Knochenmark und der hämatologischen Einteilung nach der im Blut vorliegenden Zytopenie besteht. Laut Definition der WHO-Klassifikation geht die RA mit einer dysplastischen Erythropoese und Anämie einher, RT mit dysplastischer Thrombopoese und Thrombozytopenie und RN mit dysplastischer Granulopoese und Granulozytopenie, wobei in allen drei Fällen auch eine Bilytopenie vorliegen kann. Da dieser Zusammenhang durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden konnte, kann die Einteilung der unilineären Dysplasien nur nach einem der beiden Definitionskriterien erfolgen. Für die Einteilung nach morphologischen Gesichtspunkten spricht zum einen die Möglichkeit der eindeutigen Zuordnung von RA, RT und RN zu den unilineären Dysplasien im Gegensatz zur hämatologischen Einteilung. Isolierte Anämien, Thrombozytopenien und Granulozytopenien kamen bei allen Niedrig-Risiko Kategorien mit Ausnahme von MDS-U Pan vor. Ein vergleichbares Ergebnis lieferte eine retrospektive Studie des GFM-Registers von Gyan et al. aus dem Jahr 2011. Nur ein geringer Prozentsatz der Patienten mit 6% bei der isolierten Thrombozytopenie und 15% bei der isolierten Granulozytopenie gehörten den unilineären Dysplasien an. Die

überwiegende Zahl der Patienten mit isolierter Thrombozytopenie gehörte der RAEB I (36%) sowie der RCMD (33%) an. Vergleichbar hoch war der Anteil der Patienten mit isolierter Granulozytopenie mit 48% bei der RCMD und 35% bei der RAEB I. [Gyan 2011]. Zum anderen finden sich für die Einteilung nach morphologischen Definitionskriterien dementsprechende Vorschläge in der Literatur. Laut Hebeda et al. richtet sich der Name der unilineären Dysplasien nach der dysplastischen Zellreihe im Knochenmark [Hebeda 2009]. Für die Einteilung der unilineären Dysplasien nach hämatologischen Definitionskriterien spricht die bessere prognostische Aussagekraft bezüglich der medianen Überlebenszeit, welche bei der hämatologisch definierten RA signifikant kürzer war im Vergleich zur RT als auch zur RN. Allerdings werden Patienten ohne Zytopenie sowie mit Bizytopenie nach den hämatologischen Definitionskriterien nicht berücksichtigt. Diese in der vorliegenden Arbeit als RCUD geführte Subkategorie machte mehr als die Hälfte der Patienten mit uniliniären Dysplasien aus (54%). Bezüglich der Prognose waren nach morphologischen Definitionskriterien die medianen Überlebenszeiten mit 97 Monaten bei RT und 153 Monaten bei RN zwar länger als bei der RA mit 64 Monaten, allerdings stellten sich diese Unterschiede als nicht signifikant heraus. In einer retrospektiven Studie an 126 Patienten mit unilineären Dysplasien konnten Breccia et al. zeigen, dass Patienten mit RT ein signifikant kürzeres Überleben zeigten als Patienten mit RA oder RN. Die schlechtere Prognose der RT wurde auf Blutungskomplikationen zurückgeführt [Breccia 2010]. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Aussage nicht bestätigt werden. Sowohl RT nach morphologischen als auch nach hämatologischen Definitionskriterien zeigten die beste Prognose der unilineären Dysplasien in Hinsicht auf Überlebenszeit. In beiden Gruppen gab es keine Todesfälle in Folge von Blutungen. Bei der RA entwickelten im Gegensatz zur RT und RN, bei denen keine Fälle von AML-Transformation vorlagen, 10% der Patienten nach 5 Jahren eine AML. Trotzdem unterschied sich das Risiko eines AML-Übergangs zwischen RA, RT und RN in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant. Ein vergleichbares Ergebnis lieferte die bereits aufgeführte retrospektive Studie um Breccia et al. Bei der RA zeigte ein annähernd großer Anteil an Patienten einen Übergang in eine AML mit insgesamt 8%. Ein Unterschied zu der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Patienten mit RN sowie RT. Bei beiden Gruppen gab es Fälle von AML-Transformation mit insgesamt 4% bei der RT und 17% bei RN. Interessanterweise konnten alle Patienten mit AML-Übergang als RCMD reklassifiziert werden, da sie neben der bereits bestehenden Dysthrombopoese beziehungsweise Dysgranulopoese im Laufe ihrer Erkrankung zusätzlich $\geq 10\%$ Dysplasien

in der Erythropoese entwickelt hatten [Breccia 2010]. In Zusammenschau der Ergebnisse sollten die unilineären Dysplasien unabhängig der hämatologischen Definitionskriterien in einer gemeinsamen Kategorie, der Refraktären Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD), zusammengefasst werden.

MDS unclassifiable

Die Kategorie MDS unclassifiable sollte aus der WHO-Klassifikation eliminiert und diese Patienten der RCMD zugeteilt werden. MDS-U PB und RCMD zeigten nicht nur vergleichbare hämatologische, klinisch-chemische und zytogenetische Parameter, sondern wiesen mit einer medianen Überlebenszeit von 35 Monaten bei MDS-U PB und 36 Monaten bei RCMD sowie einem Risiko einer AML-Transformation nach 2 Jahren mit jeweils 11% eine nahezu identische Prognose auf. Im Vergleich zu den unilineären Dysplasien war die Überlebenszeit bei MDS-U PB signifikant kürzer als bei der morphologisch definierten RA und RN, die 94% der Patienten mit unilineären Dysplasien ausmachten. Die beschriebenen Übereinstimmungen von MDS-U PB und RCMD könnten durch den hohen Prozentsatz an Patienten mit multilineären Dysplasien (88%) innerhalb von MDS-U PB erklärt werden. Diese Patienten gehörten nach der WHO-Klassifikation 2001 noch der RCMD an. In einer getrennten Analyse von MDS-U PB mit zum einen unilineären und zum anderen multilineären Dysplasien konnte gezeigt werden, dass die mediane Überlebenszeit sowie die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs bei MDS-U PB mit multilineären Dysplasien und der RCMD vergleichbar blieb. Bei MDS-U PB mit multilineären Dysplasien sank die mediane Überlebenszeit geringfügig auf 32 Monate ab, das AML-Risiko stieg leicht an auf 12% nach 2 Jahren sowie 16% nach 5 Jahren. Bei MDS-U PB mit unilineären Dysplasien hingegen stieg die mediane Überlebenszeit auf 54 Monate und es waren keine Fälle von AML-Transformation zu verzeichnen. Bezüglich dieser Werte konnte weder eine signifikant bessere Prognose zur RCMD noch eine signifikant schlechtere Prognose zur RCUD festgestellt werden. Die fehlende Signifikanz kann zum einen auf die geringe Patientenzahl bei MDS-U PB mit unilineären Dysplasien (n=12) zurückgeführt werden. Allerdings veranschaulicht der Vergleich der Überlebenszeitkurven von MDS-U PB mit unilineärer Dysplasie und RCUD, dass MDS-U PB mit unilineären Dysplasien mit einer schlechteren Prognose bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Die längste Überlebenszeit eines nicht zensierten Patienten bei MDS-U PB mit unilineären Dysplasien betrug 60 Monate. Nach diesem Zeitraum lebten bei der RCUD noch mehr als die Hälfte der Patienten. Weiterhin

konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von 1% Blasten im Blut generell mit einer schlechteren Prognose bezüglich Überleben und AML-Entwicklungswahrscheinlichkeit einhergeht. Patienten ohne periphere Blasten lebten im Median 45 Monate im Vergleich zu Patienten mit 1% Blasten im Blut mit einer medianen Überlebenszeit von 32 Monaten. Zusätzlich zeigten Patienten ohne periphere Blasten eine geringere Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs sowohl nach 2 Jahren als auch nach 5 Jahren. Knipp et al. konnten bereits im Jahr 2007 zeigen, dass das Auftreten von 1% Blasten im peripheren Blut die Prognose der Patienten in Hinblick auf Überleben und das Risiko einer AML-Entwicklung sogar signifikant verschlechtert [Knipp 2007]. In Zusammenschau der aufgeführten Ergebnisse ist es daher gerechtfertigt, nicht nur die multilineären sondern auch die unilineären Dysplasien von MDS-U PB der RCMD zuzuordnen.

MDS-U Pan ging mit einer schlechteren Prognose bezüglich Überleben und AML-Risiko gegenüber den unilineären Dysplasien einher und sollte der RCMD zugeteilt werden. MDS-U Pan wies mit 30 Monaten die kürzeste mediane Überlebenszeit und mit 18% das höchste Risiko aller MDS-Kategorien auf nach 5 Jahren eine AML zu entwickeln. Gegenüber den unilineären Dysplasien war die mediane Überlebenszeit für MDS-U Pan nur halb so lang und das AML Risiko nach 5 Jahren doppelt so hoch, allerdings stellte sich die Prognose für MDS-U Pan als nicht signifikant schlechter heraus. Hierfür kann die geringe Patientenzahl (n=26) bei MDS-U Pan verantwortlich gemacht werden. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl bereits Bilytopenie als auch Panzytopenie mit einer signifikant schlechteren Prognose bezüglich Überlebenszeit und AML-Risiko einhergehen. Diese Erkenntnis spiegelt sich bereits im Punktesystem des IPSS-Scores wider, der Bi- und Panzytopenie mit 0,5 Punkten bewertet gegenüber 0 Punkten bei Vorliegen keiner Zytopenie oder einer Unizytopenie. Verburgh et al. konnten bereits 2007 anhand einer retrospektiven Studie an 244 MDS-Niedrig-Risiko Patienten zeigen, dass nicht nur das Ausmaß der Dysplasie im Knochenmark sondern zusätzlich die Berücksichtigung der Anzahl der Zytopenien im peripheren Blut die WHO-Klassifikation entscheidend verbessern könnte [Verburgh 2007]. Eine Zusammenfassung von MDS-U Pan und RCMD scheint daher gerechtfertigt.

In der vorliegenden Arbeit erfüllte nur 1 Patient die Kriterien für MDS unclassifiable nach minimal diagnostischen Kriterien. Auf Grund der niedrigen Fallzahl wurde diese Subkategorie von den Analysen ausgeschlossen. Es gilt zu ermitteln, ob es im Laufe der Zeit zu einem Anstieg der Fallzahlen für MDS-U nach minimal diagnostischen Kriterien kommen wird, da diese Patienten nach der WHO-Klassifikation 2001 die

Definitionskriterien für MDS noch nicht ausreichend erfüllten und daher erst seit 2008 im MDS-Register der Universität Düsseldorf verzeichnet werden. Bei Anstieg der Fallzahlen sollte in einer weiteren Studie geprüft werden, ob MDS unclassifiable nach minimal diagnostischen Kriterien bereits mit einer schlechten Prognose bezüglich Überlebenszeit und AML-Übergang einhergeht und somit den Myelodysplastischen Syndromen zugerechnet werden kann oder ob es sich um eine Patientengruppe handelt, die in engmaschigen Verlaufskontrollen überwacht werden sollte und erst bei Übergang in eine der anderen MDS-Kategorien den Myelodysplastischen Syndromen zugerechnet werden sollte.

RCMD

Patienten mit multilineären Dysplasien sollten aufgrund ihrer Prognose, ihrer zytomorphologischen sowie molekularbiologischen Eigenschaften und der gesonderten klinischen Interventionsmöglichkeiten weiterhin eine eigenständige Kategorie innerhalb der WHO-Klassifikation bilden. Patienten mit RCMD gingen in der vorliegenden Arbeit mit einer schlechten Prognose in Bezug auf Überlebenszeit sowie AML-Risiko einher. Mit Ausnahme von MDS unclassifiable zeigte RCMD die kürzeste Überlebenszeit mit 36 Monaten sowie das höchste AML-Risiko mit 11% nach 2 Jahren sowie 17% nach 5 Jahren. Die Prognose war gleichbleibend nach Integration der Kategorie MDS unclassifiable zur RCMD. Im neuen Klassifikationsvorschlag, welcher anhand der Ergebnisse dieser Arbeit gemacht werden konnte, war die mediane Überlebenszeit von RCMD im Vergleich zu allen anderen MDS-Kategorien signifikant kürzer und das AML-Risiko signifikant höher mit Ausnahme von MDS del(5q). Patienten mit RCMD als Bestandteil der Niedrig-Risiko MDS zeigen im Vergleich zu den Hoch-Risiko MDS ein erhöhtes Therapieansprechen auf den epigenetisch wirksamen Histon-Deacetylase Inhibitor Valproinsäure [Kuendgen 2004, Kuendgen 2007] sowie den immunsuppressiv wirkenden Antikörper Antithymozytenglobulin [Stadler 2004, Nachtkamp 2009]. Cermak et al. konnten zeigen, dass Patienten mit RCMD im Gegensatz zu Patienten mit unilineären Dysplasien von einer Stammzelltransplantation profitieren [Cermak 2004]. Des Weiteren lässt sich die RCMD in molekularbiologischen Untersuchungen von der RCUD abgrenzen. In Knochenmark- sowie peripheren Blutaussstrichen konnten Cermak et al. bei Patienten mit RCMD vermehrt Klone von CD3 positiven sowie CD14 positiven Zellen nachweisen im Gegensatz zu Patienten mit RCUD [Cermak 2005]. Es ist in weiteren Studien noch zu eruieren, ob MDS unclassifiable nicht nur mit der Prognose, sondern auch mit den klinischen Besonderheiten

der RCMD übereinstimmt. Mit dem Wissensstand der vorliegenden Arbeit in Hinsicht auf die Prognose sowie die hämatologischen, klinisch-chemischen und zytogenetischen Parameter ist die Zusammenfassung von MDS unclassifiable und der Refraktären Zytopenie mit multilineären Dysplasien zur gemeinsamen Kategorie RCMD durchaus gerechtfertigt.

RARS

Patienten mit refraktärer Anämie sowie einem Anteil von Ringsideroblasten >15% im Knochenmark sollten aufgrund ihrer charakteristischen pathogenetischen Eigenschaften weiterhin eine eigenständige Kategorie innerhalb der WHO-Klassifikation repräsentieren. Patienten mit RARS wiesen in der vorliegenden Arbeit eine gute Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 63 Monaten und der geringsten Entwicklung einer AML mit 4% nach 5 Jahren auf. Damit unterschieden sie sich bezüglich der Prognose signifikant von Patienten mit MDS del(5q) sowie RCMD. Die medianen Überlebenszeiten von RARS und RCMD sind mit 63 Monaten bzw. 64 Monaten nahezu identisch und somit beide Kategorien zwar prognostisch vergleichbar, jedoch grenzt sich RARS durch ihre spezifischen pathogenetischen Eigenschaften von den unilineären Dysplasien ohne erhöhten Ringsideroblastenanteil im Knochenmark ab. So konnten Cazzola et al. zeigen, dass die Sideroblasten bei RARS hohe Mengen an mitochondrialem Ferritin aufweisen, welches sich in Form von Granula um den mitochondrialen Zellkern anordnet und daher als spezifischer Marker für RARS dienen könnte [Cazzola 2003]. Später fanden Boulwood et al. heraus, dass bei Patienten mit RARS das mitochondriale Eisentransporterprotein ABCB7 vermindert translatiert wird [Boulwood 2008]. Anhand einer Untersuchung von HeLa-Zellen konnte nachgewiesen werden, dass das Ausschalten des Gens ABCB7 eine verminderte Proliferationsrate der Zellen mit Zeichen des Eisenmangels sowie einer Akkumulation von Eisen innerhalb der Mitochondrien zur Folge hat [Cavadini 2007]. Eine neuere Untersuchung zeigte, dass sich das Expressionsprofil nicht codierender RNAs, welche zwar nicht selbst für ein Gen codieren, dafür aber eine Rolle in der Regulation der Genexpression spielen, sowohl in CD34 positiven Zellen als auch in Stromazellen des Knochenmarks bei Patienten mit RARS von dem Expressionsprofil gesunder Probanden unterscheidet [Baratti 2010]. Es bleibt abzuwarten, ob bereits durch die derzeit zur Verfügung stehenden Analysetechniken die Pathogenese der Refraktären Anämie mit Ringsideroblasten endgültig aufgeklärt werden kann.

MDS del(5q)

Patienten mit isolierter Deletion 5q und einem medullären Blastenanteil $<5\%$ sollten aufgrund ihrer guten Prognose und ihrer spezifischen pathogenetischen Eigenschaften analog zu RARS weiterhin eine eigenständige Kategorie innerhalb der WHO-Klassifikation bilden. Die gute Prognose von Patienten mit einer isolierten 5q- Anomalie konnte in der vorliegenden Arbeit in Hinsicht auf die mediane Überlebenszeit zwar bestätigt werden, allerdings zeigte sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer AML. Von allen Kategorien nach der Einteilung des Klassifikationsvorschlages wies MDS del(5q) die längste mediane Überlebenszeit mit 91 Monaten auf. Die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs war nach 2 Jahren zunächst noch gering mit 4%, stieg allerdings nach 5 Jahren auf 14% an. Frühere Studien gingen mit einem niedrigeren Risiko von $\leq 9\%$ für die Entwicklung einer AML bei Patienten mit isolierter 5q- Anomalie und einem Anteil von Knochenmarkblasten $<5\%$ einher [Giagounidis 2004, Germing 2006]. Allerdings konnte in einer aktuellen multizentrischen Studie durch Germing et al. ebenfalls ein erhöhtes Risiko für den Übergang in eine AML bei MDS del(5q) festgestellt werden [Germing 2012]. Bei Patienten mit isolierter 5q- Anomalie überwog das weibliche Geschlecht mit einem Anteil von 68%. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose die wichtigsten Prognosefaktoren bei MDS del(5q) darstellen. Pedersen et al. erklärten die höhere Inzidenz von Frauen sowie deren längere mediane Überlebenszeit bei den isolierten 5q- Anomalien mit der allgemein höheren Lebenserwartung des weiblichen Geschlechts [Pedersen 1998]. Studien der vergangenen Jahre konnten zur Aufklärung der molekularen Pathogenese und genetischen Veränderungen von MDS del(5q) beitragen. Ebert et al. zeigten, dass der Verlust eines Gens, welches innerhalb des Bereiches der Deletion bei MDS del(5q) liegt, den partiellen Verlust des Proteins RPS14 zur Folge hat, welches Bestandteil der ribosomalen Untereinheit 40S ist. Hieraus resultiert eine gestörte Differenzierung der erythroiden Zellreihe [Ebert 2008]. Daneben konnte in einer späteren Arbeit die verminderte Expression von mikroRNA-145 bei Patienten mit MDS del(5q) und der daraus resultierenden Überexpression von FLI-1, einem Transkriptionsfaktor sowohl der Erythropoese als auch der Megakaryopoese, für die erhöhten Thrombozytenwerte verantwortlich gemacht werden [Kumar 2011]. Liu et al. konnten bei Patienten mit MDS oder AML mit del(5q) die verminderte Proliferations- sowie die erhöhte Apoptoserate der betroffenen Stammzellen mit der Hypermethylierung eines Gens, welches für das Protein α -Catenin codiert, in Verbindung bringen [Liu 2007]. Klinisch zeigen Patienten mit MDS

del(5q) ein hohes Ansprechen auf den Immunmodulator Lenalidomid [List 2006, Fenaux 2012]. Auf Grund der signifikant besseren Prognose bezüglich der Überlebenszeit sowie der dargestellten molekularen Pathogenese und klinischen Besonderheiten sollten Patienten mit isolierter 5q- Anomalie weiterhin eine eigenständige Kategorie innerhalb der MDS-Klassifikation bilden.

RARS-T

Es ist derzeit immer noch Gegenstand der Forschung, ob es sich bei RARS-T um eine eigenständige Entität oder nur um eine myelodysplastische Form des Myeloproliferativen Syndroms Essentielle Thrombozythämie oder eine myeloproliferative Form des Myelodysplastischen Syndroms Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten handelt [Yin 2010]. Nach der WHO-Klassifikation 2008 werden Patienten mit RARS-T den Myelodysplastisch/ Myeloproliferativen Syndromen als provisorische Kategorie zugeordnet, allerdings nur solange, bis weitere Studien die genaue Zugehörigkeit klären können [Swerdlow 2008]. In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit RARS-T hämatologisch, klinisch-chemisch sowie zytogenetisch vergleichbare Werte zu denen der anderen MDS-Kategorien. Die Prognose der Patienten mit RARS-T lag mit einem medianen Überleben von 55 Monaten sowie einem AML-Risiko von 8% nach 5 Jahren innerhalb der Spannbreite der Werte der anderen MDS-Kategorien mit einer etwas schlechteren Prognose als der von Patienten mit RARS. Die Mehrheit der Patienten mit RARS-T zeigt eine JAK2-V617F-Punktmutation, welche gehäuft bei Patienten mit Myeloproliferativen Syndromen wie der Polycythämia vera (PV) und der Essentiellen Thrombozythämie (ET) vorkommt. Patienten mit MDS zeigen nur selten JAK2-Mutationen [Steensma 2005]. Im Unterschied zu ET konnten bei RARS-T auch homozygote Fälle der JAK2 Mutation nachgewiesen werden [Schmidt-Graeff 2008]. In einer Studie anhand von Patienten mit RARS-T des Düsseldorfer MDS-Registers gab es bei Patienten mit JAK2 Mutation keine Fälle von AML-Transformation, so dass es sich im Einklang mit Ergebnissen früherer Studien bei JAK2 um ein benignes Proliferationssignal handeln könnte [Gattermann 2007]. Diese Hypothese unterstützt eine aktuelle Studie, in der Patienten mit RARS-T unabhängig ihres JAK2 Mutationsstatus gleiche Überlebenszeiten zeigten [Broseus 2012]. Morphologisch zeigen Patienten mit RARS-T und JAK2-Mutation in *in vitro* Kulturen überwiegend das Bild eines Myelodysplastischen Syndroms [Boissinot 2006]. Um die Abgrenzung von Patienten mit RARS und moderat erhöhten Thrombozytenwerten von Patienten mit RARS-T zu erleichtern, wurde seitens

der WHO-Klassifikation 2008 das Vorkommen von abnormen Megakaryozyten, wie sie bei ET und OMF vorkommen, als Definitionskriterium hinzugezogen. Sogar innerhalb der Gruppe der RARS-T gibt es Inhomogenitäten. Patienten mit RARS-T und JAK2-Mutation zeigen signifikant höhere Werte aller drei Zellreihen im Blut sowie ein längeres Überleben im Vergleich zu Patienten ohne JAK2-Mutation [Zipperer 2008, Schmidt-Graeff 2008]. Da es mit dem derzeitigen Wissensstand nicht möglich ist zu entscheiden, ob bei RARS-T die myeloproliferative oder die myelodysplastische Komponente überwiegt, erscheint die Zuordnung von RARS-T zu den Myeloproliferativen/ Myelodysplastischen Syndromen als provisorische Kategorie gerechtfertigt.

Prognoseparameter

Die Scoring-Systeme IPSS, WPSS sowie der Düsseldorf-Score können neben der WHO-Klassifikation 2008 durch die vorliegende Arbeit als bedeutsame Werkzeuge zur prognostischen Vorhersage, zur therapeutischen Entscheidungsfindung und zum Risikomanagement für MDS-Patienten mit niedrigem Risiko bestätigt werden. In der univariaten Analyse zeigten sich alle drei Scoring-Systeme als hochsignifikante Prognosefaktoren mit hoher Trennschärfe. Die korrespondierenden Risikogruppen der drei Prognosecores lieferten hinsichtlich der Überlebenszeit vergleichbare Ergebnisse. Der IPSS-Score ist seit seiner Entwicklung 1997 das gemeinhin meist angewandte Scoring-System. Trotz dessen ist in naher Zukunft eine Überarbeitung des IPSS-Scores notwendig. Dieser wurde auf der Grundlage der FAB-Klassifikation entwickelt und enthält daher einen medullären Blastenanteil von 21-30%, welcher nach Einführung der WHO-Klassifikation von MDS-Patienten nicht mehr erreicht werden kann. Daneben konnten Schanz et al. in einer multizentrischen Analyse zeigen, dass die mathematische Wichtung der zytogenetischen Risikogruppen in Relation zum medullären Blastenanteil deren prognostische Relevanz unterbewertet [Schanz 2011]. Der WPSS-Score liefert im Gegensatz zu den anderen beiden Scoring-Systemen zusätzliche Informationen bezüglich der mit niedrigem Risiko behafteten Krankheitsverläufe, indem er Patienten mit niedrigem Risiko in *very low risk* und *low risk* Patienten unterteilt. Die *very low risk* Patienten hatten mit 129 Monaten eine annähernd normale Lebenserwartung. Der Düsseldorf-Score kann ohne Berücksichtigung der Zytogenetik ermittelt werden, welche in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit MDS nicht vorliegt. Daher konnte mit Hilfe des Düsseldorf-Scores verglichen mit den anderen beiden Scoring-Systemen für fast dreimal so viele Patienten (n =1585) eine Vorhersage bezüglich der Prognose gemacht werden. In der anschließend

durchgeführten multivariaten Analyse stellte sich der Karyotyp als stärkster unabhängiger Prognoseparameter der Myelodysplastischen Syndrome mit niedrigem Risiko dar. Mit Ausnahme der Deletion 5q, welche in der vorliegenden Arbeit die größte Gruppe der Karyotypveränderungen bildete, werden zytogenetische Befunde in der WHO-Klassifikation 2008 nicht berücksichtigt. Neben der hohen prognostischen Relevanz tragen zytogenetische Befunde zur Wahl der geeigneten Therapieverfahren bei. Bereits beschrieben ist das hohe Ansprechen von Patienten mit MDS del(5q) auf Lenalidomid. Daneben profitieren Patienten mit Deletion 5q, die entweder weitere chromosomale Aberrationen oder sogar einen komplexen Karyotyp aufweisen und somit mit einer schlechteren Prognose als Patienten mit isolierter 5q- Deletion einhergehen, von diesem immunmodulatorischen Wirkstoff [Giagounidis 2005, List 2006]. Chromosom 7 Anomalien bilden sowohl in der Literatur als auch in der vorliegenden Arbeit die zweitgrößte Gruppe der zytogenetischen Aberrationen und gehen generell mit einer schlechten Prognose einher [Germing 2009]. Raj et al. konnten zeigen, dass Patienten mit isolierten Chromosom 7 Anomalien auf das zytostatisch wirksame Nukleosidanalogon 5-Azacytidin in hohem Maße bis hin zur kompletten zytogenetischen sowie morphologischen Remission ansprechen [Raj 2007]. Weitere Prognoseparameter, die der multivariaten Regressionsanalyse stand hielten, waren in der Reihenfolge ihrer Bedeutung der Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose, ein Alter >70 Jahre bei Erstdiagnose, eine Thrombozytenzahl <100000/ μ l, ein LDH-Wert \geq 200 U/l sowie ein Hämoglobinwert <9 g/dl. Diese Prognoseparameter sind nicht Bestandteil der Definitionskriterien der WHO-Klassifikation 2008, werden aber alle mit Ausnahme des Alters in den Prognosescores IPSS, WPSS und dem Düsseldorf-Score berücksichtigt. Der Karyotyp ist sowohl Bestandteil des IPSS-Scores als auch des WPSS-Scores, welcher zusätzlich den Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose berücksichtigt. Eine Thrombozytenzahl <100000/ μ l, ein LDH-Wert \geq 200 U/l sowie ein Hämoglobinwert <9 g/dl bilden zusammen unter Berücksichtigung eines medullären Blastenanteils <5% den Düsseldorf-Score. Da es sich bei den hier betrachteten Niedrig-Risiko Patienten bereits um ein vorselektiertes Patientenkollektiv handelt, die alle einen Anteil von Knochenmarkblasten <5% aufweisen, wurde der mit günstiger Prognose behaftete medulläre Blastenanteil <5% bereits im Vorfeld berücksichtigt und konnte daher nicht Bestandteil der multivariaten Analyse sein. Die klinische Bedeutung der Scoring-Systeme in Kombination mit der WHO-Klassifikation konnte durch Cermak et al. in einer retrospektiven Analyse anhand von Niedrig-Risiko Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen

hatten, gezeigt werden. Nur die mittels WHO-Klassifikation der RCMD angehörigen Patienten, welche nach IPSS-Score mit einer schlechten Prognose behaftet waren, konnten von der Stammzelltransplantation profitieren [Cermak 2004]. Somit zeigt sich, dass sowohl der IPSS-Score, der WPSS-Score als auch der Düsseldorf-Score alle für MDS-Patienten mit niedrigem Risiko prognostisch relevanten Prognoseparameter der vorliegenden Arbeit beinhalten und damit eine hervorragende Ergänzung zur WHO-Klassifikation 2008 darstellen, welches die hoch signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse der Prognosescores bestätigen.

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte erstmalig im Rahmen einer groß angelegten retrospektiven Studie eine Aussage über die Prognose und die hämatologischen, klinisch-chemischen, morphologischen sowie zytogenetischen Parameter der neuen Kategorien der unilineären Dysplasien RA, RT und RN sowie MDS unclassifiable gemacht werden. Entsprechende Ergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der WHO-Klassifikation 2008 nicht vor [Swerdlow 2008]. Die statistischen Analysen wurden zeitweilig auf Grund der niedrigen Fallzahlen der Kategorien der unilineären Dysplasien RT und RN sowie von MDS-U Pan und MDS-U nach minimal diagnostischen Kriterien erschwert. Daher konnten nicht alle Ergebnisse durch Signifikanz bestätigt werden. Es bleibt abzuwarten, ob in näherer Zukunft auf der Basis von zytogenetischen sowie molekularbiologischen Befunden mittels *Microarray*-Technik neue Kategorien innerhalb des Klassifikationsmodells der Myelodysplastischen Syndrome entstehen können. Mohamedali et al. gelang es in einer Studie an MDS-Patienten mit niedrigem Risiko und normalem Karyotyp mittels hochauflösender *single-Nucleotidpolymorphismen* (SNP) *Microarrays* Chromosomenläsionen nachzuweisen, die anhand von konventionellen Chromosomenanalysen nicht detektiert werden konnten [Mohamedali 2007]. Inwiefern diese Chromosomenläsionen zum Krankheitsgeschehen der Myelodysplastischen Syndrome beitragen und als Ansatzpunkt therapeutischer Interventionen dienen können ist derzeit Gegenstand der aktuellen Forschung [Merkerova 2012].

Klassifikationsvorschlag	Blut	Knochenmark
Refraktäre Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD)	<1% Blasten Unizytopenie oder Bizytopenie	<5% Blasten <15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	0% Blasten Anämie	<5% Blasten ≥15% Ringsideroblasten
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	≤1% Blasten Zytopenie(n)	<5% Blasten ±15% Ringsideroblasten multilineäre Dysplasien oder unilineäre Dysplasien mit 1% Blasten und/oder Panzytopenie
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB I)	<5% Blasten Zytopenie(n) Keine Auerstäbchen	5-9% Blasten Keine Auerstäbchen
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB II)	5-19% Blasten Auerstäbchen fakultativ	10-19% Blasten Auerstäbchen fakultativ
MDS del(5q)	<1% Blasten Anämie Thrombozyten normal oder erhöht	<5% Blasten Isolierte 5q- Deletion

Tabelle 40 Klassifikationsvorschlag der Myelodysplastischen Syndrome

VI ZUSAMMENFASSUNG

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine zum Teil retrospektive sowie zum Teil prospektive Validierung der WHO-Klassifikation 2008 der Myelodysplastischen Syndrome mit niedrigem Risiko. Das Patientenkollektiv umfasste 2032 Patienten. Untersucht wurden neben hämatologischen, klinisch-chemischen, morphologischen sowie zytogenetischen Parametern die Überlebenszeit sowie der Übergang in eine AML als Prognoseparameter. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 06.01.1970 bis zum 31.12.2010. Die vorliegende Studie konnte die prognostische Relevanz der neu definierten Kategorien der unilineären Dysplasien RA, RT und RN sowie MDS unclassifiable nicht bestätigen. Vielmehr zeigten sich Gemeinsamkeiten bezüglich der Prognose sowie der weiteren untersuchten Parameter zum einen bei den unilineären Dysplasien sowie zum anderen bei MDS unclassifiable und RCMD. Es konnte anhand der vorliegenden Arbeit ein neuer Klassifikationsvorschlag für Myelodysplastische Syndrome ausgearbeitet werden. Im Vergleich zur WHO-Klassifikation 2008 wird die Anzahl der Kategorien durch Elimination von MDS unclassifiable reduziert. Die unilineären Dysplasien werden in einer Kategorie, der Refraktären Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD), zusammengefasst ohne Subklassifikation nach der dysplastischen Zellreihe. Patienten mit multilineären Dysplasien sowie Patienten mit unilineären Dysplasien mit 1% Blasten im peripheren Blut oder Panzytopenie werden als Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD) zusammengefasst. Sowohl RARS als auch MDS del(5q) grenzen sich durch ihre spezifischen pathogenetischen Eigenschaften von den anderen Kategorien ab. Sie sind daher mit unveränderten Definitionskriterien neben den Refraktären Anämien mit Blastenexzess (RAEB I und RAEB II) Bestandteil des Klassifikationsvorschlages. Durch die vorliegende teils retrospektive sowie teils prospektive Studie konnte gezeigt werden, dass eine genaue Differenzierung der Myelodysplastischen Syndrome anhand des Klassifikationsvorschlages möglich ist. Neben der Funktion als diagnostisches Werkzeug können Aussagen bezüglich der Prognose gemacht und geeignete Therapieverfahren ermittelt werden. Durch die Vereinfachung der WHO-Klassifikation 2008 kann deren Anwendbarkeit besonders im klinischen Alltag erleichtert werden.

VII LITERATURVERZEICHNIS

Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll (1992): Myelodysplastische Syndrome. Epidemiologische und ätiologische Aspekte. Deutsche Medizinische Wochenschrift 117: 1223-1231

Aul C, Gattermann N, Schneider W (1992): Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. British Journal of Haematology 82: 358-367

Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W (1992): Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. Leukemia 6: 52-59

Baratti MO, Moreira YB, Traina F, Costa FF, Verjovski-Almeida S, Olalla-Saad ST (2010): Identification of protein-coding and non-coding RNA expression profiles in CD34+ and in stromal cells in refractory anemia with ringed sideroblasts. BMC Medical Genomics 3: 30

Boissinot M, Garand R, Hamidou M, Hermouet S (2006): The JAK2-V617F mutation and essential thrombocythemia features in a subset of patients with refractory anemia with ring sideroblasts (RARS). Blood 108:1781-1782

Boultonwood J, Pellagatti A, Nikpour M, Pushkaran B, Fidler C, Cattani H, Littlewood TJ, Malcovati L, Della Porta MG, Jädersten M, Killick S, Giagounidis A, Bowen D, Hellström-Lindberg E, Cazzola M, Wainscoat JS (2008): The role of iron transporter ABCB7 in refractory anemia with ring sideroblasts. PLoS One 3: e1970

Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Carosino I, Santopietro M, Loglisci G, Federico V, Alimena G (2010): Refractory cytopenia with unilineage dysplasia: analyses of prognostic factors and survival in 126 patients. Leukemia Lymphoma 51: 783-788

Breccia M, Carosino I, Biondo F, Mancini M, Russo E, Latagliata R, Alimena G (2006): Usefulness and prognostic impact on survival of WHO reclassification in FAB low risk myelodysplastic syndromes. Leukemia Research 30: 178-182

Broseus J, Florensa L, Zipperer E, Schnittger S, Malcovati L, Richebourg S, Lippert E, Cermak J, Evans J, Mounier M, Raya JM, Bailly F, Gattermann N, Haferlach T, Garand R, Allou K, Besses C, Germing U, Haferlach C, Travaglino E, Luno E, Pinan MA, Arenillas L, Rozman M, Perez Sirvent ML, Favre B, Guy J, Alonso E, Ahwij N, Jerez A, Hermouet S, Maynadié M, Cazzola M, Girodon F (2012): Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. Haematologica 97: 1036-1041

Cavadini P, Biasiotto G, Poli M, Levi S, Verardi R, Zanella I, Derosas M, Ingrassia R, Corrado M, Arosio P (2007): RNA silencing of the mitochondrial ABCB7 transporter in HeLa cells causes an iron-deficient phenotype with mitochondrial iron overload. Blood 109: 3552-3559

Cazzola M, Invernizzi R, Bergamaschi G, Levi S, Corsi B, Travaglino E, Rolandi V, Biasiotto G, Drysdale J, Arosio P (2003): Mitochondrial ferritin expression in erythroid cells from patients with sideroblastic anemia. *Blood* 101: 1996-2000

Cermák J, Vítek A, Michalová K (2004): Combined stratification of refractory anemia according to both WHO and IPSS criteria has a prognostic impact and improves identification of patients who may benefit from stem cell transplantation. *Leukemia Research* 28: 551-557

Cermák J, Belicková M, Krejcová H, Michalová K, Zilovcová S, Zemanová Z, Brezinová J, Siegllová Z (2005): The presence of clonal cell populations in peripheral blood and bone marrow of patients with refractory cytopenia with multilineage dysplasia but not in patients with refractory anemia may reflect a multistep pathogenesis of myelodysplasia. *Leukemia Research* 29 371-379

Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, Raza A, Root DE, Attar E, Ellis SR, Golub TR (2008): Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 451: 335-339

Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, Muus P, Te Boekhorst P, Sanz G, Del Cañizo C, Guerci-Bresler A, Nilsson L, Platzbecker U, Lübbert M, Quesnel B, Cazzola M, Ganser A, Bowen D, Schlegelberger B, Aul C, Knight R, Francis J, Fu T, Hellström-Lindberg E (2011): A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 118: 3765-3776

Gattermann N, Aul C, Schneider W (1990): Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). *British Journal of Haematology* 74: 45-52

Gattermann N, Billiet J, Kronenwett R, Zipperer E, Germing U, Nollet F, Criel A, Selleslag D (2007): High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count >600x10⁹/L) and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPD, unclassifiable. *Blood* 109:1334-1335

Germing U (1992): *Myelodysplastische Syndrome: Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie*. Shaker Verlag

Germing U, Gattermann N, Minning H, Heyll A, Aul C (1998): Problems in the classification of CMML—dysplastic versus proliferative type. *Leukemia Research* 22:871-878

Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C (2000): Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leukemia Research* 24: 983-992

Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N (2004): No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 89: 905-910

Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Gattermann N, Haas R (2006): Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 91: 1596-1604

Germing U, Haas R (2009): *Myelodysplastische Syndrome*. Düsseldorf University Press, Düsseldorf, 41, 59

Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, Kelaidi C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Sekeres M, Maciejewski J, Haase D, Schanz J, Seymour J, Kenealy M, Weide R, Lübbert M, Platzbecker U, Valent P, Götze K, Stauder R, Blum S, Kreuzer KA, Schlenk R, Ganser A, Hofmann WK, Aul C, Krieger O, Kündgen A, Haas R, Hasford J, Giagounidis A (2012): Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): A multicenter study. *Leukemia* 26: 1286-1292

Giagounidis AA, Germing U, Haase S, Hildebrandt B, Schlegelberger B, Schoch C, Wilkens L, Heinsch M, Willems H, Aivado M, Aul C (2004): Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 18: 113-119

Giagounidis AA, Germing U, Strupp C, Hildebrandt B, Heinsch M, Aul C (2005): Prognosis of patients with del(5q) MDS and complex karyotype and the possible role of lenalidomide in this patient group. *Annals of Hematology* 84: 569-571

Gyan E, Andrieu V, Caille A, Park S, Stamatoullas A, Selosse V, Bordessoule D, Gelsi-Boyer V, Ades L, Vey N, Cheze S, Beyne-Rauzy O, Sapena R, Zerazhi H, Legros L, Guerci-Bresler A, Fenaux P, Dreyfus F (2011): Myelodysplastic syndromes with isolated neutropenia or thrombocytopenia: Are they refractory cytopenias with unilineage dysplasia? *Leukemia Research* 35, Suppl. 1: S22

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079-2088

Haase D (2005): *Untersuchungen zur Biologie von myelodysplastischen Syndromen und sekundären akuten myeloischen Leukämien*. Cuvillier Verlag, Göttingen: 20-22

Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kündgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C (2007): New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110: 4385-4395

Haase D (2008): Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology* 87: 515-526

Hebeda KM, Fend F (2009): Changed concepts and definitions of myeloproliferative neoplasms (MPN), myelodysplastic syndromes (MDS) and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in the updated 2008 WHO classification. *Journal of Hematopathology* 2: 205-210

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (2001): WHO Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon: 63-66

Knipp S, Strupp C, Gattermann N, Hildebrandt B, Schapira M, Giagounidis A, Aul C, Haas R, Germing U (2008): Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome. *Leukemia Research* 32: 33-37

Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, Germing U, Gattermann N (2004): Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all trans retinoic acid. *Blood* 104:1266-1269

Kuendgen A, Gattermann N (2007): Valproic acid for the treatment of myeloid malignancies. *Cancer* 110: 943-954

Kumar MS, Narla A, Nonami A, Mullally A, Dimitrova N, Ball B, McAuley JR, Poveromo L, Kutok JL, Galili N, Raza A, Attar E, Gilliland DG, Jacks T, Ebert BL (2011): Coordinate loss of a microRNA and protein-coding gene cooperate in the pathogenesis of 5q- syndrome. *Blood* 118: 4666-4673

Liu TX, Becker MW, Jelinek J, Wu WS, Deng M, Mikhalkevich N, Hsu K, Bloomfield CD, Stone RM, DeAngelo DJ, Galinsky IA, Issa JP, Clarke MF, Look AT (2007): Chromosome 5q deletion and epigenetic suppression of the gene encoding alpha-catenin (CTNNA1) in myeloid cell transformation. *Nature Medicine* 13: 78-83

List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R (2006): Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine* 355:1456-1465

Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M (2005): Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7594-7603

Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 25: 3503-3510

Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, Kusumoto S, Minamihisamatsu M, Honda S, Murohashi I, Bessho M, Hirashima K (1998): Refractory anemia with severe dysplasia: clinical significance of morphological features in refractory anemia. *Leukemia* 12:482-485

Maynadié M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Petrella T, Caillot D, Carli PM (1996): Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *British Journal of Cancer* 74: 288-290

- Merkerova MD, Bystricka D, Belickova M, Krejcik Z, Zemanova Z, Polak J, Hajkova H, Brezinova J, Michalova K, Cermak J (2012): From cryptic chromosomal lesions to pathologically relevant genes: Integration of SNP-array with gene expression profiling in myelodysplastic syndrome with normal karyotype. *Genes Chromosomes Cancer* 51: 419-428
- Michaux JL, Martiat P (1993): Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)—a myelodysplastic or myeloproliferative syndrome? *Leukemia & Lymphoma* 9: 35-41
- Mohamedali A, Gäken J, Twine NA, Ingram W, Westwood N, Lea NC, Hayden J, Donaldson N, Aul C, Gattermann N, Giagounidis A, Germing U, List AF, Mufti GJ (2007): Prevalence and prognostic significance of allelic imbalance by single-nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 110:3365-3373
- Nachtkamp K, Kündgen A, Strupp C, Giagounidis A, Kobbe G, Gattermann N, Haas R, Germing U (2009): Impact on survival of different treatments for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research* 33: 1024-1028
- Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia Research*. 12: 1591-1596
- Pedersen B (1998): 5q(-)survival: importance of gender and deleted 5q bands and survival analysis based on 324 published cases. *Leukemia Lymphoma* 31: 325-334
- Rådlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L (1995): Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *European Journal of Haematology* 54: 153-156
- Raj K, John A, Ho A, Chronis C, Khan S, Samuel J, Pomplun S, Thomas NS, Mufti GJ (2007): CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia* 21: 1937-1944
- Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E, Le Beau MM, Larson R, Vardiman JW.(1996): Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 10: 20-26
- Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Cañizo MC, Torrabadella M, García S, Irriguible D, San Miguel JF (1989): Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 74:395-408
- Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Tuechler H, Valent P, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Lübbert M, Stauder R, Krieger O, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Germing U, Haase D, Estey E (2011): Coalasced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *Journal of Clinical Oncology* 29: 1963-1970

Schmitt-Graeff AH, Teo SS, Olschewski M, Schaub F, Haxelmans S, Kirn A, Reinecke P, Germing U, Skoda RC (2008): JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica* 93: 34-40

Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schrezenmeier H, Novotny J, Anders O, Eimermacher H, Verbeek W, Kreipe HH, Heimpel H, Aul C, Ganser A (2004): A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immunomodulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 18: 460-465

Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, McClure RF, Levine RL, Gilliland DG, Tefferi A (2005): The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood* 106: 1207-1209

Steensma DP (2009): The classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *Hematology American Society of Hematology Education Program*: 645-655

Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H, Thiele J, Vardiman J.W (2008): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; Lyon: 88-107

Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, Haferlach T, Haase D, Kolb HJ, Krieger O, Loken M, van de Loosdrecht A, Ogata K, Orfao A, Pfeilstöcker M, Rüter B, Sperr WR, Stauder R, Wells DA (2007): Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research* 31: 727-736

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD (2009): The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and leukaemia: rationale and important changes. *Blood* 114: 937-951

Verburgh E, Achten R, Louw VJ, Brusselmans C, Delforge M, Boogaerts M, Hagemeijer A, Vandenberghe P, Verhoef G (2007): A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia* 21: 668-677

Yin CC, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE (2010): Recent advances in the diagnosis and classification of myeloid neoplasms- comments on the 2008 WHO classification. *International Journal of Laboratory Hematology* 32: 461-476

Zipperer E, Wulfert M, Germing U, Haas R, Gattermann N (2008): MPL 515 and JAK2 mutation analyses in MDS presenting with a platelet count of more than 500 x 10⁹/l. *Annals of Hematology* 87: 413-415

VIII VERÖFFENTLICHUNGEN UND AUSZEICHNUNGEN

1) Originalarbeiten

Maassen A, Strupp C, Giagounidis A, Kündgen A, Nachtkamp K, Hildebrandt B, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U (2013): Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. *Leukemia Research* 37: 64-70

2) Abstracts und Poster

Germing U, **Maassen A**, Strupp C, Kündgen A, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Haas R, Gattermann N (2011): Validation of the WHO 2008 classification for ‘non-blastic’ myelodysplastic syndromes. Lumping or splitting? *Leukemia Research* 35, Suppl. 1: S116. 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Edinburgh, UK

Maassen A, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Germing U (2011): Validierung der WHO-Klassifikation 2008 für Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen mit niedrigem Risiko. Doktorandenkongress der Medical Research School Düsseldorf 2011. Session Sieger – Klinische Studien

BESTES SESSIONPOSTER

Klinische Studien

Doktorandenkongress 2011
der Medical Research School Düsseldorf

Anna Maassen

wird für das beste Poster der Session *Klinische Studien* beim
Doktorandenkongress 2011 mit dem Titel:

**Validierung der WHO-Klassifikation 2008 für Patienten mit
Myelodysplastischen Syndromen mit niedrigem Risiko**

ausgezeichnet.

Düsseldorf, den 17. Juni 2011



Univ.-Prof. Dr. Joachim Windolf
Dekan der Medizinischen Fakultät

DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Germing für die tatkräftige Unterstützung, die hilfreichen Diskussionen und guten Ideen. Sein Vertrauen in meine Fähigkeiten und die stetige Förderung haben nicht nur diese Arbeit, sondern auch meine persönliche Entwicklung und Weiterbildung geprägt.

Weiterer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Martin Anlauf für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Prof. Dr. med. Norbert Gattermann sowie Frau Priv.-Doz. Dr. med. Andrea Kündgen möchte ich für die anregenden Gespräche und konstruktive Kritik danken.

Außerdem möchte ich Frau Dr. med. Kathrin Nachtkamp für die freundliche und kompetente Einarbeitung in die Statistiksoftware danken.

Ganz besonderer Dank geht an Wiebke Martsch, ohne deren Inspiration die vorliegende Arbeit nicht entstanden wäre.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

26.11.2012, Anna Maaßen