

**Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie  
und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Haas

**Charakterisierung verschiender Typen der chronischen  
myelomonozytären Leukämien (CMML)**

**Dissertation**

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

vorgelegt von

Ayoub Abu Abdu

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. Germing

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. Reinecke

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Zipperer E, Neukirchen J, Strupp C, Schroeder T, **Abdu A**, Kündgen A, Hildebrandt B, Schulte K, Haas R, Gattermann N, Germing U: Clinical and prognostic relationship of CMML to MDS and MPD Leuk Res 2013, 37, Suppl 1, P49, 12th International Symposium on Myelodysplastic syndromes, 2013

## Charakterisierung verschiedener Typen der CMML

**Einleitung:** Die CMML ist eine heterogene Gruppe von myeloischen Neoplasien, die früher dem MDS zugeordnet wurde und nach der aktuellen WHO-Klassifikation als gemischt myeloproliferativ/myeloplastischen Neoplasien klassifiziert werden. Der klinische Verlauf ist extrem heterogen und reicht von harmlosen, über viele Jahre verlaufenden Störungen bis hin zu raschen Übergängen in akute Leukämien mit Überlebenszeiten von wenigen Monaten.

**Fragestellung:** Trotz einiger Bemühungen verschiedener Arbeitsgruppen in der Vergangenheit, Instrumente zur Abschätzung der Prognose von unbehandelten Patienten mit CMML zu etablieren, gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt kein international anerkanntes Prognosescoresystem. Vor diesem Hintergrund war Ziel der vorliegenden Arbeit verschiedene, voneinander unabhängig vorgeschlagene Prognoseinstrumente an einem einheitlich definierten und diagnostizierten Patientengut zu überprüfen.

**Material und Methoden:** In dieser retrospektiven Studie wurden 460 Patienten mit CMML aus dem Düsseldorfer MDS-Register und dem Katharinen-Hospital in Unna analysiert.

**Ergebnisse:** Die Geschlechtsverteilung war mit 63% zugunsten des männlichen Geschlechtes, das mediane Erkrankungsalter betrug 72 Jahre. Bei der ED stellten wir etwa 79% der Patienten mit CMML-I nach WHO am häufigsten fest, im Gegenteil waren Patienten mit einer CMML-II mit 21% seltener. Die Verteilung der Fälle nach FAB zeigte etwa 54,5% mit MDS-CMML etwas häufiger im Vergleich zu MPD-CMML mit 45,5%. Des Weiteren waren die Patienten nach chromosomalen Aberrationen gemäß dem IPSS klassifiziert: Es fanden sich mit 66,5% in der günstigen Gruppe 21% in der intermediären Gruppe, die restlichen 12,5% fielen auf die Hochrisiko-Gruppe. Die Aberrationen von Chromosom 7 und 8 waren am häufigsten zu finden. Im Vergleich zu MDS fällt auf, dass die 5q-Anomalien sehr selten (<1%) vorhanden waren. Auch komplexe Anomalien mit mehr als 3 Aberrationen waren eher seltener zu finden (6%). Die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wurden bei CMML-Patienten analysiert. Es ist festzustellen, dass die meisten Parameter, die für MDS relevant, auch für CMML von Wichtigkeit sind. Diese betraf die Parameter Hämoglobin ( $P < 0,001$ ), Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose ( $P < 0,001$ ), Leukozytenzahl ( $P < 0,001$ ), abs. Lymphozytenvermehrung im Blutbild ( $P = 0,009$ ) und LDH ( $P < 0,001$ ) sowie der KM-Blastenanteil ( $P < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu waren Anämie-Symptomatik, Granulozytenzahl, Zellulärität in KM-Histologie, Lymphozyten- und Plasmozellvermehrung im KM sowie überraschenderweise die Thrombozytenzahl im pBB nicht signifikant. Ebenfalls war der Zusammenhang zwischen AML-Übergang entgegengesetzt der Erwartung mit einem P-Wert von 0,310 prognostisch nicht relevant.

Ein wichtiger Anteil dieser Arbeit war die prognostische Relevanz der etablierten Prognosescores (Düsseldorf-Score, IPSS, MDAPS, CPSS) zu überprüfen. Düsseldorf-Score und MDAPS verzichteten auf zytogenetische Befunde und bildeten die Risikogruppen nur mit herkömmlichen hämatologischen und klinischen Parametern. Der IPSS und CPSS hingegen stützen wesentlich auf zytogenetischen Parametern. Die Hinzunahme der karyotypischen Befunde aus Knochenmarkzellen durch IPSS und den CPSS erlauben zwar eine klare Abgrenzung von Risikogruppen, jedoch scheint hier der Benefit für die Prognostizierung im Vergleich zu anderen myeloischen Neoplasien wie in AML und dem MDS ohne monozytäre Proliferation nicht zu erheblich zu sein. Das liegt wahrscheinlich zum einen daran, dass nur 20- 30% der Patienten mit CMML chromosomale Aberrationen aufweisen und somit bis zu 80% der Patienten einer Standardrisiko-Gruppe zugeordnet werden. Zum anderen konnte bislang in keiner Studie klar herausgearbeitet werden, welche chromosomale Aberrationen wesentlich die Prognose von CMML Patienten beeinflussen.

**Schlussfolgerungen:** Es wurden der auf traditionellen hämatopoetischen Parametern beruhende Düsseldorf-Score mit dem MDAPS für CMML sowie dem IPSS und dem CPSS verglichen. Die letzten beiden verwenden als Prognoseparameter karyotypische Befunde. Alle vier Scores sind in der Lage Niedrigrisiko-Patienten zu identifizieren, die mit einer Watch-and-Wait-Strategie bedacht werden sollten, ohne dass sich ein akuter Handlungsbedarf ergibt. Alle Scores sind auch in der Lage, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, bei denen eine allogene Blutstammzelltransplantation oder aber der Einsatz von der hypomethylierenden Substanz Decitabine oder 5-Azacytidine gerechtfertigt erscheint.

## Inhaltverzeichnis

I. Zusammenfassung.....	I
II. Inhaltverzeichnis.....	II
III. Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung .....	1
1.1 Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) .....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Pathogenese .....	1
1.1.4 Klinik .....	1
1.1.5 diagnostische Kriterien/ Einteilung.....	2
1.1.6 genetische Veränderungen.....	3
1.1.7 Therapie .....	3
1.2 Myelodysplastische Syndrome (MDS).....	3
1.2.1 Definition .....	3
1.2.2 Epidemiologie .....	4
1.2.3 Ätiologie .....	4
1.2.4 Pathogenese.....	4
1.2.5 Klinik.....	4
1.2.6 Diagnostik.....	5
1.2.7 Therapie.....	5
2. Fragestellung .....	6
3. Material und Methoden .....	6
3.1 Patienten.....	6
3.2 Statistische Methoden .....	6
3.3 Prognosescores.....	6
3.3.1 MD Anderson Prognostic Scoring System (MDAPS).....	6
3.3.2 Düsseldorf – Score (DUS).....	7
3.3.3 International Prognostic Scoring System (IPSS) .....	7
3.3.4 WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS).....	8
3.3.5 Spanish CMML prognostic scoring system (CPSS) .....	9
4. Ergebnisse .....	10
4.1 Deskriptive Analyse der Patientendaten .....	10
4.1.1 Geschlecht.....	10
4.1.2 Alter.....	10
4.1.3 Begleiterkrankung bei ED.....	10
4.1.4 Labor.....	11
4.1.5 Zytogenetik.....	13
4.1.6 definitives Schicksal .....	14
4.1.7 Einteilung nach WHO.....	14

4.1.8 Einteilung nach FAB .....	14
4.1.9 Einteilung nach Düsseldorf-Score .....	15
4.1.10 Einteilung nach IPSS .....	15
4.1.11 Einteilung nach MDAPS.....	16
4.1.12 Einteilung nach dem spanischen Score (CPSS) .....	16
4.2 Prognoseevaluation von einzeln Variablen.....	17
4.2.1 Überleben in Abhängigkeit Thrombozyten bei der Erstdiagnose.....	17
4.2.2 Überleben in Abhängigkeit von Hämoglobin bei Erstdiagnose .....	18
4.2.3 Überleben in Abhängigkeit von der Anämie-Symptomatik initial .....	18
4.2.4 Überleben in Abhängigkeit von Granulozytenzahl bei der Erstdiagnose.	19
4.2.5 Überleben in Abhängigkeit von Lymphozytenvermehrung im Blutbild bei Erstdiagnose.....	20
4.2.6 Überleben in Abhängigkeit von LDH bei Erstdiagnose .....	21
4.2.7 Überleben in Abhängigkeit KM- Zellulärität nach zytomorphologischen..... und histologischen Kriterien .....	22
4.2.8 Überleben in Abhängigkeit von Lymphozytenvermehrung im KM bei .....	23
Erstdiagnose .....	23
4.2.9 Überleben in Abhängigkeit von der Plasmazellvermehrung im KM bei .....	23
Erstdiagnose .....	23
4.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko-Einteilung .....	24
nach der nach IPSS.....	24
4.2.11 Überleben in Abhängigkeit vom AML-Übergang.....	25
4.3 Prognoseevaluation verschiedenen Risiko-Scores.....	25
4.3.1 Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Einteilung .....	25
4.3.2 Überleben in Abhängigkeit von der FAB-Einteilung.....	26
4.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom Düsseldorf-Score .....	27
4.3.4 Überleben in Abhängigkeit vom IPSS-Score.....	28
4.3.5 Überleben in Abhängigkeit vom MDAPS-Score .....	29
4.3.6 Überleben in Abhängigkeit vom CPSS-Score .....	30
4.4 Kumulatives Risiko des AML-Überganges .....	31
4.4.1 Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von WHO-Einteilung.....	31
4.4.2 Risiko des AML-Ueberganges in Abhängigkeit von MDAPS.....	32
4.4.3 Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von Düsseldorf-Score.....	33
4.4.4 Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von IPSS-Score .....	34
4.4.5. Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von CPSS-Score.....	35
5.0 Diskussion.....	37
6.0 Zusammenfassung .....	42
III. Literaturverzeichnis.....	43
Eidesstattliche Erklärung	

## II. Abkürzungsverzeichnis

<b>AML</b>	<b>Akute Myeloische Leukämie</b>
<b>AMML</b>	<b>Akute Myelomonozytäre Leukämie</b>
<b>BCR/ABL</b>	<b>Breakpoint Cluster Region, Fusionsgen auf Chromosom 22</b>
<b>BB</b>	<b>Blutbild</b>
<b>CML</b>	<b>chronische Myeloische Leukämie</b>
<b>CMML</b>	<b>Chronische Myelomonozytäre Leukämie</b>
<b>CPSS</b>	<b>Spanisches CMML prognostic scoring system</b>
<b>ED</b>	<b>Erstdiagnose</b>
<b>EZH2</b>	<b>Histone-lysine N-methyltransferase EZH2</b>
<b>FAB</b>	<b>French-American-British (Klassifikationssystem)</b>
<b>FISH</b>	<b>Fluorescence in situ hybridization</b>
<b>FLT 3</b>	<b>Gen fms-Like Tyrosinkinase 3</b>
<b>Hb</b>	<b>Hämoglobin</b>
<b>Inv</b>	<b>Inversion</b>
<b>IPSS</b>	<b>International Prognostic Scoring System</b>
<b>LDH</b>	<b>Laktatdehydrogenase</b>
<b>JAK2</b>	<b>Janus Kinase 2</b>
<b>MBL</b>	<b>Medullärer Blastenteil</b>
<b>MDAPS</b>	<b>MD Anderson Prognostic Score</b>
<b>MDS</b>	<b>Myelodysplastische Syndrome</b>
<b>MDS-CMML</b>	<b>Myelodysplastische Variante der CMML</b>
<b>MPD-CMML</b>	<b>Myeloproliferative Variante der CMML</b>
<b>MPO</b>	<b>Myeloperoxidase</b>
<b>SPSS</b>	<b>Statistical Package for the Social Sciences</b>
<b>PDGFRB</b>	<b>platelet –derived- growth- factor- receptor</b>
<b>q</b>	<b>langer Arm eines Chromosoms</b>
<b>RA</b>	<b>refraktäre Anämie</b>
<b>RAEB</b>	<b>refraktäre Anämie mit Vermehrung von Blasten</b>
<b>RAEB-T</b>	<b>refraktäre Anämie mit Vermehrung von Blasten in Transformation</b>
<b>RARS</b>	<b>refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten</b>
<b>RCMD</b>	<b>Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien</b>
<b>RCMD- RS</b>	<b>Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit Ringsideroblasten</b>
<b>RUNX1</b>	<b>Runt Related Transcriptions-Factor 1</b>
<b>sAML</b>	<b>Sekundäre AML</b>
<b>TET2</b>	<b>methylcytosine dioxygenase 2</b>
<b>t-AML</b>	<b>therapy-related AML</b>
<b>WBC</b>	<b>White Blood Cell</b>
<b>WHO</b>	<b>World Health Organization</b>
<b>WPSS</b>	<b>WHO prognostic scoring system</b>

## **1.0 Einleitung**

### **1.1 Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)**

#### **1.1.1 Definition**

Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist eine seltene, klonale hämatopoetische Stammzellerkrankung und ist charakterisiert durch überlappende Eigenschaften einer myeloproliferativen Erkrankung und eines myelodysplastischen Syndroms [WHO-Klassifikation 2008]. Sie wird definiert durch eine Vermehrung monozytärer Zellen im Knochenmark und im peripheren Blut und in unterschiedlichem Ausmaß Dysplasiezeichen der Knochenmark- und Blutzellen. Eine Vermehrung von Blasten ist ebenfalls möglich. Das Fehlen von Philadelphia Chromosom bzw. BCR-ABL-Genfusion und Mutationen von PDGFR $\alpha/\beta$  ist für die Diagnose Voraussetzung.

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Die CMML ist seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von knapp 1 pro 100 000 Einwohner und Prävalenz 2/100 000. Der Anteil der CMML beträgt zwischen 1,8 – 2,4 % aller erworbenen Knochenmark-Erkrankungen. Von der Erkrankung sind fast doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen, wobei die Ursache hierfür unbekannt ist. Es handelt sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem medianen Alter ca. 70 Jahre bei der Diagnosestellung [Germing U et al, 2004].

#### **1.1.3 Pathogenese**

Bei der CMML wird, wie bei allen anderen MDS-Typen, eine Mehrschrittpathogenese der malignen Entartung diskutiert. Die neoplastisch geschädigte Zelle scheint die unreife myeloisch differenzierte Stammzelle zu sein, da die CMML fast ausschließlich in akute myeloische Leukämie und nur selten in lymphatische Formen übergeht.

Auch eine Beteiligung aller drei Zellreihen unterstützt die These einer Schädigung der gering differenzierten, hämatopoetischen Stammzelle. Die Genese der neoplastischen Transformation ist noch ungeklärt, jedoch sind chromosomale Aberrationen in 20-30% der Fälle nachweisbar, die die fehlgesteuerte Hämatopoese begünstigt. Ebenso sind vereinzelt molekulare Defekte, z.B. RAS-Onkogenmutationen und Inaktivierung vom Tumorsuppressorgen p53 nachgewiesen



worden. Hinweise für eine klonale Weiterentwicklung sind Übergänge in die AML, die oftmals mit zusätzlichen chromosomalen Defekten begleitet werden.

#### 1.1.4 Klinik

Diagnose etwa der Hälfte der CMML wird anlässlich einer Blutbilduntersuchung gestellt, bei der Zytopenien oder Leukozytose und meist mit Monozytose auffällig ist. Klinisch dominieren Symptome, die vorwiegend durch die Veränderungen im peripheren Blutbild erklärbar sind. Schwäche und Müdigkeit bedingt durch eine Anämie, die im Verlauf der Erkrankung zunimmt und häufig zu Transfusionsbedürftigkeit für Erythrozyten führt, ebenfalls Petechien oder Blutungen bei Thrombozytopenie, Splenomegalie und selten Hepatomegalie oder Infektionen bedingt durch Neutropenien können in unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen [Strupp C et al., 2000; Aul C et al., 1997].

#### 1.1.5 diagnostische Kriterien/ Einteilung

Für die Diagnose der CMML wurden von der WHO Diagnosekriterien zusammengefasst. Neben diesen in Tabelle 1 aufgelisteten Diagnosekriterien existieren keine spezifischen diagnostischen Tests, die das Vorliegen einer CMML beweisen. Die definitive Diagnose einer CMML kann meist erst gestellt werden, wenn die veränderten Laborparameter wiederholt über Wochen oder Monate nachgewiesen werden.

<b>WHO-Diagnosekriterien für CMML</b>
1. persistierende Monozytenzahl $>1 \times 10^3/\mu\text{l}$ im peripheren Blut
2. kein Philadelphia-Chromosom oder BCR/ABL Genfusion und PDGFR $\alpha/\beta$ nachweisbar
3. weniger als 20% Blastenteil (Myeloblasten, Monoblasten, Promonozyten) im peripheren Blut oder im Knochenmark
4. Dysplasien in einer oder mehreren myeloischen Linien
5. bei Fehlen der Dysplasie oder nur minimal Ausprägung, dann sind folgende Kriterien erforderlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nachweis einer erworbenen klonalen zytogenetischen Abnormalität im Knochenmark, oder</li> <li>b. Monozytose für mehr als 3 Monate, und</li> <li>c. alle anderen Differentialdiagnosen einer Monozytose sind ausgeschlossen worden</li> </ul>

Tabelle 1: WHO-diagnostische Kriterien der CMML [Orazi A, WHO 2008; 85-86]

1982 wurde die CMML von der French–American–British-Group (FAB) als ein Subtyp der myelodysplastischen Syndrome (MDS) klassifiziert. Der natürliche Krankheitsverlauf gestaltet sich häufig sehr variabel, sodass eine weitere Klassifizierung der FAB–Gruppe 1994 vorgeschlagen wurde: MDS-CMML für eine dysplastische Form der CMML und MPD–CMML für eine proliferative Verlaufsform der CMML. Hierbei war die periphere Leukozytenanzahl entscheidend:  $> 13.000/\mu\text{l}$  für die MPD–CMML und  $< 13.000 /\mu\text{l}$  für die MDS–CMML. Die eher proliferative Variante ist gekennzeichnet durch Organomegalie und erinnert an eine chronische myeloische Leukämie, während die dysplastische Variante Charakteristika eines myelodysplastischen Syndroms vom Typ RCMD oder RAEB mit Thrombozytopenie und Anämie aufweist und sich nur durch den Nachweis der Monozytose von dieser unterscheidet. Diese Koexistenz von effektiver und ineffektiver Hämatopoese hat die WHO veranlasst, in der Klassifikation der myeloischen Erkrankungen von 2008 eine eigene Gruppe der myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN) zu schaffen, in der die CMML, die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML), die atypische BCR-ABL negative chronisch myeloische Leukämie (CML) und unklassifizierbare MDS/MPN subsummiert werden. Bei Vorhandensein einer Eosinophilie im peripheren Blut ( $> 1,5 \text{ G/L}$ ) wurde eine eigene Untergruppe der CMML definiert [Vardiman WD, WHO 2008]. Eine weitere Unterteilung der CMML, die in Abhängigkeit von den peripheren und medullären Blastenteilen erfolgt, ist von der WHO vorgeschlagen worden (Tabelle 2).

Einteilung	Peripheres Blut	Knochenmark
CMML-1	$<5\%$ peripherer Blastenteil	$<10\%$ medulläre Blasten
CMML-2	$<20\%$ peripherer Blastenteil	$<20\%$ medulläre Blasten

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der CMML [Orazi A et al., WHO 2008]

### 1.1.6 Genetische Veränderungen

Klonale zytogenetische Veränderungen werden in 20–30 % der Fälle gefunden, es handelt sich um unspezifische Veränderungen wie +8, -7/del(7q) und strukturelle Abnormitäten am Chromosom 12p. 5q-Veränderungen sind bei der CMML sehr selten [Such et al, 2008]. In etwa 5 % der Fälle findet man Mutationen im JAK2-V617F-Gen [Pich A et al, 2009], Mutationen im TET2-Gen [Jankowska AM. et al, 2009; Kosmider O et al, 2009; Kohlmann A et al, 2010; Gelsi-Boyer V et al 2010 ] werden in bis zu 50% der Patienten mit CMML nachgewiesen. Die prognostische Bedeutung wird zurzeit aufgrund der noch relativ geringen Fallzahlen und der Heterogenität der untersuchten Kohorten kontrovers diskutiert. Anders ist es bei Mutationen vom EZH2, eine Methyltransferase, die bei epigenetischen Prozessen involviert ist. Mutationen vom EZH2 treten mit einer Inzidenz bis zu 13 % auf und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Somit ist EZH2 bisher der mit der größten klinischen Relevanz untersuchte Biomarker bei der CMML [Ernst T. et al, 2010; Grossmann V. et al, 2011; Abel-Wahab O, 2011]. Eine prognostische Relevanz bei weiteren Mutationen von KRAS, NRAS sowie RUNX-1 ist bisher nicht bestätigt wurden. [Kohlmann A et al, 2010; Reiter A et al, 2009; Kuo MC et al, 2009]

### 1.1.7 Therapie der CMML

Die supportive Maßnahmen steht bei der Behandlung von CMML-Patienten im Mittelpunkt. Hierzu gehört in erster Linie der regelmäßige Ersatz von Erythrozyten- und gegebenenfalls Thrombozytenkonzentraten, die Impfung gegen Pneumokokken und der großzügige frühzeitige Einsatz von Antibiotika im Falle von Infektionen. Spezifische Therapiemaßnahmen für Patienten mit CMML existieren nicht. Aufgrund der früheren FAB-Klassifikation wurden CMML-Fälle innerhalb von MDS-Studien behandelt. Eine Ausnahme war eine von der Groupe Francais des Myelodysplasies und der europäischen CMML-Gruppe durchgeführte randomisierte Studie, die Hydroxyurea gegen orales Etoposid verglich. Die Studie wurde nach Einschluss von 105 Patienten aufgrund eines signifikant besseren Überlebens des Hydroxyurea-Armes (60% versus 36 %) vorzeitig geschlossen [Wattel E et al., 1996]. Hypomethylierende Substanzen wie 5-Azacytidine und Decitabine, die für MDS und AML zugelassen sind, sind generell auch für den Einsatz bei CMML zugelassen. Es wurden in diesen MDS-Studien CMML-Patienten mit eingeschlossen, die absolute

Zahl dieser war aber zu gering, um Rückschlüsse auf die Wirksamkeit bei der seltenen Erkrankung der CMML zu ziehen [Fenaux P et al., 2009]. Allerdings gab es weitere Studien [Costa R et al., 2011; Wijermans P, 2008], welche ähnliche Ergebnisse zeigten wie bei den häufigeren MDS-Untergruppen.

Die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit mit Langremissionsraten von ca 40% stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Aufgrund des hohen Alters der Patienten ist diese jedoch nur für eine kleine Minderheit der Patienten eine therapeutische Option [Cheng H et al, 2012].

## **1.2.0 Myelodysplastische Syndrome (MDS)**

### **1.2.1 Definition**

Myelodysplastische Syndrome sind erworbene Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzelle des höheren Alters, welche durch Zytopenie sowie einem Übergang in akute Leukämie gekennzeichnet ist. Chromosomale Defekte findet man bei etwa der Hälfte der Patienten. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel und reicht von milden, über Jahrzehnte reichende Verläufe bis hin zu akuten Krankheitsbildern mit raschem Übergang in AML. Das gemeinsam diagnostische Kriterium ist der Nachweis von Dysplasiezeichen der hämatopoietischen Zellen in Blut und Knochenmark [Germing U, 2004].

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Inzidenz beträgt ca. 4- 5/100.000/Jahr, bei den über 70-Jährigen bis zu 20/100.000/Jahr; das mediane Erkrankungsalter beträgt ca. 70 Jahre. [Aul et al, 1992; Germing et al, 2009]

### **1.2.3 Ätiologie**

Die Ursache der primären MDS (ca. 90%), welche im fortgeschrittenen Alter auftritt, sind unbekannt mutagene Noxen. Bei 10% handelt es sich um sekundäre MDS, hervorgerufen durch eine Radio- oder Chemotherapie oder organische Lösungsmittel [Godley LA et al, 2002]. Im Gegensatz zu den de novo MDS handelt es sich bei den sekundären MDS um aggressivere Verlaufsformen, die eher jüngere Patienten betreffen.

### 1.2.4 Pathogenese

Ähnlich wie bei anderen malignen Erkrankungen ist auch bei den MDS eine Mehrschritt-Pathogenese anzunehmen: Der Ausgangspunkt des klonalen MDS ist die Überführung einer normalen Stammzelle über einen präleukämischen Zustand in einen leukämischen Zustand. Dieser mehrstufige Prozess bedingt zunächst (frühe Stadien des MDS) eine verstärkte Apoptose der Progenitorzellen mit dem Ergebnis einer hämatopoietischen Insuffizienz, die sich in den Zytopenien des peripheren Blutbildes ausdrückt. Auf der Stufe der sich daran anschließenden genetischen Progression/Evolution kommt es zu einem Verlust der funktionellen Apoptose (Expression von antiapoptotischen Genen) und einer Stammzell-transformation mit Zunahme der Blastenzahl (Deregulation der Proliferation), was letztlich das Krankheitsbild in eine Leukämie überführt.

Auf der Ebene des Genoms entstehen typischerweise Chromosomenverluste und seltene Translokationen. Wenn davon bestimmte Schlüsselsegmente betroffen werden, kommt es zur Unterbrechung der normalen Struktur und Funktion von Genen, die das Gleichgewicht von Proliferation und Differenzierung bewirken. Auch ist anzunehmen, dass neben schon identifizierten pathogenetisch bedeutsamen Genen bisher noch nicht identifizierte Tumorsuppressorgene eine wichtige Rolle spielen. Ebenso ist eine pathogenetische Rolle von Störungen in der Signaltransduktion zu unterstellen, z.B. im Bereich von Transkriptionsfaktoren, die sowohl Proliferation als auch Differenzierung der Stammzellen steuern.

Targetzelle der neoplastischen Transformation ist eine unreife, wahrscheinlich myeloisch geprägte, hämatopoietische Stammzelle. Hierfür sprechen nicht nur zytogenetische und molekularbiologische Befunde, sondern auch die schon länger bekannte Beobachtung, dass MDS fast immer nur in eine akute myeloische, nicht dagegen in eine akute lymphatische Leukämie übergehen

Obwohl MDS multipotente Stammzellerkrankungen sind, werden klinisch die Initialphasen der Erkrankung häufig von Veränderungen der Erythrozytopoese dominiert, während in den späteren Krankheitsstadien Anomalien der Granulo- und Thrombozytopoese in den Vordergrund treten.

### 1.2.5 Klinik

Gelegentlich fallen die Patienten im Rahmen einer Untersuchung auf. Die symptomatischen Patienten zeigen sich häufig mit Anämiesymptomatik, verminderter körperlicher Belastbarkeit, Schwindel sowie Schwächegefühl. Die Anämie ist meist normozytär oder sogar manchmal makrozytär mit niedrigem Retikulozytenindex. Daher sollen Erkrankungen mit makrozytären Anämien wie z.B. durch Folsäure- oder Vitamin B 12- Mangel unbedingt vor der Diagnose eines MDS ausgeschlossen werden. Begleitend können sich auch Infektionen durch die Granulozytopenie, sowie Blutungen infolge der Thrombozytopenie manifestieren. Selten kann die Erkrankung mit Organomegalien wie z.B. Splenomegalie und Hepatomegalie einhergehen.

### 1.2.6 Diagnostik

Eine zentrale Rolle bei der Diagnose des MDS spielt die zytomorphologische Untersuchung des peripheren Blutes und des Knochenmarks. Im Blutbild lässt sich eine Panzytopenie oder Erniedrigung einzelner Zellreihen feststellen. Dysplasiezeichen aller drei Zellreihen können bei den allermeisten Patienten nachgewiesen werden. Die LDH ist durch den Zellzerfall erhöht, die Retikulozyten sind vermindert. Ferner ist die Bestimmung des Ferritinspiegels zur Beurteilung der Eisenspeicher aus prognostischer Sicht erforderlich [Germing U, 2002]. Im peripheren Blutaussstrich können sich Makrozytose, Poikilozytose, Polychromasie, basophile Tüpfelung, Anisozytose, hypogranulierte Granulozyten, Pseudo-Pelger-Zellen, vereinzelt Blasten, hypersegmentierte Granulozyten, Plättchenanisometrie und Riesenplättchen zeigen. Bei ca. 25% der Patienten können unreife Blasten im peripheren Blut auftreten (Tabelle 3).

Erythropoese	Granulopoese	Megakaryopoese
Kernanomalien Megaloblastoide Formen Mehrkernigkeit Vakuolenbildung im Zytoplasma	Hypogranulation hyposegmentierte Formen bizar segmentierte Kerne	Mikromegakaryozyten kleine Einzelkerne hypobulbierte Formen

Tabelle 3: Dysplasiekriterien im Knochenmark nach FAB [Bennett et al, 1982]

Ferner findet sich bei der Chromosomenanalyse des Knochenmarkes bei 50% der Patienten chromosomale Aberrationen [Haase et al, 2007]. Die histologische Untersuchung des Knochenmarks dient der Untersuchung der Zellularität, dem

Nachweis einer eventuellen Fibrose oder von abnorm lokalisierten unreifen Vorstufen.

### **1.2.7 Therapie**

Für Patienten mit myelodysplastischen Syndromen gibt es keine kurative Therapie abgesehen von der allogenen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation, die bei Patienten unter 60 Jahren, die einen HLA-identischen Spender finden, nach myeloablativer Konditionierung durchgeführt werden kann. Bei Hochrisikopatienten unter 60 Jahren besteht die Möglichkeit einer intensiven Polychemotherapie; die Remissionsraten sind abhängig vom initialen Karyotyp.

Ansonsten sind im Rahmen einer palliativen Therapie supportive Maßnahmen angeraten. Diese beinhalten je nach Bedarf die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozyten- Konzentraten und / oder Erythropoietin sowie Antibiotika- Prophylaxe zur Vermeidung von Infektionen. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten muss langfristig mit einer Eisenchelatortherapie begleitet werden, da die Gefahr einer Hämosiderose mit daraus folgender Cardiomyopathie besteht. Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Immunmodulation mit Antilymphozyten- oder Antithymozytenglobulin mit oder ohne Cyclosporin dar. [Valent P et al, 2007; Stadler et al, 2004, Hellstrom- Lindberg et al, 1999; Molldrem et al, 1997 ]

## **2.0 Fragestellung und Zielsetzung**

Die CMML gehören zu den gemischten myeloproliferativen/myelodysplastischen Syndromen und stellen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die als gemeinsames Kriterium Dysplasien in mindestens einer Zellreihe und eine Monozytose im peripheren Blut haben. Der klinische Verlauf ist extrem heterogen und reicht von harmlosen, über viele Jahre verlaufenden Störungen bis hin zu raschen Übergängen in akute Monoblastenleukämien mit Überlebenszeiten von wenigen Monaten. Die verschiedenen Klassifikationen und Prognosescores, die für Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen entwickelt wurden, sind meist für CMML nicht anwendbar, so dass noch keine klaren Prognoseinstrumente vorhanden sind.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer Kohorte von 460 Patienten des MDS/CMML Registers, die vorhandene und neuere Klassifikations- und Prognosesysteme zu überprüfen und ein möglichst gutes Prognosemodell zu entwickeln, das das mediane Überleben und das Risiko einer Transformation in eine akute Leukämie vorhersagt.

### **3.0 Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

In dieser retrospektiven Studie wurden die Krankheitsverläufe von 460 Patienten untersucht. Die Daten stammen aus dem Katharinen-Hospital in Unna, verschiedenen hämatologischen Praxen und Kliniken bundesweit sowie von Patienten, die in der Klinik für Hämatologie an Unikliniken Düsseldorf diagnostiziert wurde. Nach einer deskriptiven Analyse des Datenmaterials erfolgte die statistische Überprüfung verschiedener Parameter bezüglich ihres Einflusses auf die Überlebenszeit.

#### **3.2 Statistische Methoden**

Zur statistischen Auswertung des erhobenen Datenmaterials diente das computergestützte Programmsystem SPSS [Norman, Nie H, 1983]. Das von Kaplan u. Meier (1958) beschriebene Verfahren wurde zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit genutzt, wobei ausschließlich der Todeszeitpunkt gewertet worden ist. Sowohl Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraumes (31.12.2011) noch lebten, als auch als „lost-to-follow-up klassifizierte Patienten wurden zensiert. Die nicht parametrischen Testverfahren nach Mantel-Cox und Breslow (Cox 1972) wurden zur Überprüfung der Güte der Überlebens-Verteilungen herangezogen, das Signifikanz-Niveau wurde als  $p=0,05$  angegeben.

#### **3.3 Prognose-Scores**

Prognostische Faktoren sind eine Vielzahl von klinischen und hämatologischen Parametern, wie LDH, Schweregrad der Anämie sowie Leukozytose. Der wichtigste Faktor war jedoch in allen Studien der Blastengehalt im Knochenmark sowie der Wert der Laktatdehydrogenase (LDH). Durch Kombination und Wichtung verschiedenen Prognoseparameter wurden Prognosescores entwickelt, die die Patienten in Risikogruppen einteilen.



Folgende, MDS und CMML Prognosescores wurde analysiert:

### 3.3.1 MD Anderson Prognostic Scoring System (MDAPS)

#### Risikofaktoren:

- Hämoglobin <12,0 g/dl
- Absolute Lymphozytenzahl > 2500/ $\mu$ l
- Vorkommen von unreifen weißen Vorstufen im peripheren Blut
- Blastenanteil im Knochenmark  $\geq$  10%

Anzahl der Risikofaktoren (N)	Risikoeinschätzung
0-1	Niedrig
2	Intermediär-1
3	Intermediär-2
4	Hoch

Tabelle 4: MD Anderson Prognostic Scoring System ; [Onida F, 2002]

### 3.3.2 Düsseldorf – Score (DUS)

Der Düsseldorf-Score (Tabelle 5) nutzt neben dem medullaren Blastenanteil und hämatologischen Kriterien (Hämoglobinwert und Thrombozytenwert) noch den Wert der Laktatdehydrogenase. Durch Aufteilung des Düsseldorf-Scores in drei Risikogruppen kann eine prognostische Aussage für alle Myelodysplastischen Syndrome und CMML bezüglich Leukämieübergang und Überleben getroffen werden [Aul 1992, Germing, 2005].

	Grenzwert	Punktzahl
Hämoglobin	< 9 g/ dl	1
Thrombozyten	< 100000/ ml	1
LDH	> 200 U/ l	1
Blastenanteil Knochenmark	>5 %	1
<b>Risikogruppe</b>	<b>Score</b>	
Niedriges Risiko	0	
Intermediäres Risiko	1-2	
Hohes Risiko	3-4	

Tabelle 5: Düsseldorf-Score [Germing U, 2005]

### 3.3.3 Internationaler Prognosescore (IPSS)

Das International Prognostic Scoring System (Tabelle 6) gilt als derzeit bestes zur Verfügung stehendes Instrument, um einen AML-Übergang bzw. das mediane Überleben vorherzusagen. Zielsetzung ist, eine genaue Definition von zytogenetischen Risikogruppen im Verhältnis zu der Anzahl der Zytopenien und des medullären Blastenanteils zu erstellen. Das International Prognostic Scoring System (IPSS) kann zudem durch die Berücksichtigung der LDH als zusätzlicher Parameter verfeinert werden [Germing 2005]. Anzumerken, dass das IPSS-Score für CMML mit mehr als 12000/ $\mu$ l (CMML-MPD) nicht validiert wurden ist.

Punktzahl					
	0	0,5	1	1,5	2
Blasten (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotyp*	günstig	intermediär	schlecht		
Zahl der Zytopenien**	0-1	2-3			

günstig: normal, -Y, del(5q), del(20q). schlecht: komplex ( $\geq 3$  Anomalien) oder Aberrationen auf Chromosom 7. intermediär: andere.

\*\* Hämoglobin <100 g/l, Neutrophile <1,8 x 10<sup>9</sup>/l, Thrombozyten <100 x 10<sup>9</sup>/l.

Risiko-Gruppe	Punkte
niedriges Risiko	0
Intermediäres Risiko I	0-1
Intermediäres Risiko II	1,5-2
Hohes Risiko	>2,5

Tabelle 6: Internationaler Prognosescore; [Greenberg, 1997]

### 3.3.4 WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS)

Das WHO - Classification Based Prognostic Scoring System (Tabelle 7) bedient sich der WHO--Klassifikation, des zytogenetischen Risikos nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) und der Transfusionsbedürftigkeit. Diese drei Variablen besitzen auch als Einzelwerte eine prognostisch gute Aussagekraft über Überleben und Risiko eines Leukämie-Übergangs. Das WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) wird in 5 Risikogruppen eingeteilt, die eine signifikante Aussage über Überleben und Leukämie-Transformation erlauben. [Malcovati 2007]

Punkte	0	1	2	3
WHO-Klassifikation	RA, RARS, 5q-	RCMD, RSCMD	RAEB-I	RAEB-II
Zytogenitische Risikogruppen	niedrig	mittel	hoch	
Transfusionsbedürftigkeit	keine	Regelmäßig		
<b>Risikogruppe:</b> Sehr niedriges Risiko Niedriges Risiko Intermediäres Risiko Hohes Risiko Sehr hohes Risiko	<b>Risikopunkte</b> 0 1 2 3-4 5-6			
(1) niedriges Risiko: normaler Karyotyp, del(5q), del(20q), -y mittleres Risiko: alle anderen Anomalien hohes Risiko: komplexe Karyotypanomalien (>3 Anomalien), Chromosom 7-Defekte				

Tabelle 7: Definition of WHO adapted Prognostic Scoring System (WPSS)

### 3.3.5 Spanish CMML prognostic scoring system (CPSS)

Das spanische CMML prognostic Scoring System (Tabelle 8) wurde speziell für die Patienten mit CMML entwickelt. In diesem Score wurden sowohl klinische, laborchemische, zyto-morphologische als auch zytogenetische Parametern berücksichtigt. Die erhobenen Daten stammen aus 558 Patienten aus dem spanischen CMML-Register [ Sanz et al,2012].

Punkte	1,5	1	0,5
WHO-Klassifikation	CMML- 2		
FAB-Klassifikation		MPD-CMML	
LDH U/l		>480 U/l (Normbereich:<480)	
Transfusionsbedarf		transfusionsabhängig	
Karyotyp		hohes Risiko(+8, -7/del 7q, komplexe Karyotyp	intermediäres Risiko (alle andere Aberrationen)
<b>Risiko-Gruppe</b>		<b>Score</b>	
Niedriges Risiko		0-0,5	
Intermediäres Risiko		1-2,0	
hohes Risiko		2,5-5,5	

Tabelle 8: Spanish CMML prognostic scoring system; [Sanz F et al, 2012]

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der in den Scores verwendeten Parameter. Während der medullären Blastenanteil in jedem Score verwendet wird, spielen die anderen Parametern nicht immer eine Rolle.

Parameter/Score	MDAPS	DUS	SPSS	CPSS
Unreife myeloische Vorstufen	x			
Hämoglobin	x	x		
Thrombozyten		x		
Leukozytenzahl				X (MPD-CMML vs. MDS-CMML)
Medulläre Blastenzahl	x	x	x	X (CMML-1 vs. CMML-2)
Lymphozyten	x			
Transfusionsbedarf bei ED				X
LDH		x		X
Zytogenetik			x	x
Zahl der Zytopenien			x	

Tabelle 9: Prognose-Parameter für CMML in den unterschiedlichen Scoring-Systemen

## 4.0 Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Analyse der Patientendaten

Zu dem Zeitpunkt der Diagnose und der Aufnahme der Patienten in das MDS-Register Düsseldorf wurden epidemiologische Daten wie das Geschlecht und das Alter bei Erstdiagnose erhoben.

#### 4.1.1 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung für gesamt Kohorte zeigte, dass 63% männlich und 37% weiblich.

#### 4.1.2 Alter

Die Daten des Alters bei Erstdiagnose zeigen deutlich, dass die CMML eine Erkrankung des höheren Alters ist. Der Median der Gesamtgruppe liegt bei 71 Jahren. Ein Minimum von 24 Jahren bestätigt aber auch, dass diese Erkrankung im Jugendalter vorkommen kann (Tabelle 10).

CMML- gesamt	
N, %	460 (100)
Geschlecht %	
Männlich	290 (63)
Weiblich	170 (37)
Alter bei ED	
-N	430
-Mittel	70,47
-Median	71,64
-Minimum	24,92
-Maximum	99,67

Tabelle 10: Altersverteilung der CMML-Patienten

#### 4.1.3 Begleiterkrankung bei ED

Es wurde im Rahmen dieser Datenerhebung Begleiterkrankungen, wie Herz-erkrankung, Nierenerkrankung, solide Malignome in der Vorgeschichte erfasst. Ca. 42% der Patienten hatten zum Erstdiagnosezeitpunkt eine Herz-, Leber-, Lungen- oder Nierenerkrankung, solide Tumore wurden bei ca. 10% der Patienten festgestellt (siehe Tabelle 11).

	CMML ges. (%)	CMML-I (%)	CMML-II (%)
N (%)	460 (100)	362 (78,7)	98 (21,3)
Herzkrankung bei ED	172 (37,2)	153	37
-keine	100 (58,1)	78 (57,8)	22 (59,5)
-ja	72 (41,9)	57 (42,2)	15 (40,5)
Lebererkrankung bei ED	217 (50,2)	182	49
-keine	217 (93,9)	171 (94)	46 (93,9)
-ja	14 (6,1)	11 (6)	3 (6,1)
Lungenerkrankung Bei ED	168 (36,5)	132	36
-keine	153 (91,1)	118 (89,4)	35 (97,2)
-ja	15 (8,9)	14 (10,6)	1 (2,8)
Nieren Erkrankungen Bei ED	180 (39,1)	140	40
-keine	168 (93,3)	130 (92,9)	38 (95)
-ja	12 (6,7)	10 (7,1)	2 (5)
Solider Tumor Bei ED	427 (92,8)	335	92
-keine	391 (91,6)	307 (91,6)	84 (91,3)
-ja	36 (8,4)	28 (8,4)	8 (8,7)

Tabelle 11: Häufigkeit der kardialen, hepatischen, Lungen- und renalen Erkrankungen sowie der soliden Malignome bei der CMML-Patienten

#### 4.1.4 Labor

Die Laborbefunde wurden bei den erfassten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht. Tabelle 12 stellt die quantitativen Befunde des Blutbildes, LDH und Ferritin, dar. Es konnte die Leukozytenzahl bei 409 Patienten von insgesamt 460 ermittelt werden, das Minimum lag bei 900/ $\mu$ l, das Maximum bei 147800/ $\mu$ l und der Median 11000/ $\mu$ l. Wenn man lediglich die Granulozyten absolut anschaut, dann beträgt das Minimum 320/ $\mu$ l, das Maximum bei 91636/ $\mu$ l und der Median 52910/ $\mu$ l. Die hohe Leukozytenzahl im Median bei der gesamten CMML-Gruppe spiegelt das diagnostische Kriterium wieder. Der Hämoglobin-Wert war bei 413 Patienten ermittelbar. Das Minimum lag bei 2,5 g/dl, das Maximum 16,3 g/dl. Der Median fällt für die gesamte Gruppe mit 10,5 g/dl niedrig aus, zumal die Anämie als häufiges Symptom bei den CMML-Patienten zu finden ist. Bei 408 Patienten lagen das Minimum der Thrombozytenzahl bei 1000/ $\mu$ l, das Maximum bei 1069000/ $\mu$ l und der Median 108500/ $\mu$ l. Wenn man die laborchemische Diagnostik betrachtet, dann liegt das Minimum der LDH bei 75 U/l bei 361 Patienten, das Maximum bei 1435 U/l, der Median bei 224 U/l. Die Werte von Ferritin im Serum wurden bei 161 Patienten ermittelt, das Minimum lag bei 2 U/l, das Maximum bei 5000 U/l, der Median bei 326 U/l.

Parameter	gesamt	CMML-1	CMML-2
<b>Leukozyten</b>			
- N	409	320	89
- minimum	1100	900	1400
- maximum	14780	147800	14500
- median	1100	10650	12600
<b>Granulozyten</b>			
- N	361	283	78
- minimum	320	135	3,2
- maximum	91636	91636	71500
- median	5292	5175	6795
<b>Hämoglobin</b>			
- N	413	322	91

- minimum	2,5	2,5	3,9
- maximum	16,3	16,3	15,7
- median	10,5	10,7	9,9
<b>Thrombozyten/ <math>\mu</math>l</b>			
-N	408	316	92
-minimum	1000	1000	2000
-maximum	1069000	979000	1069000
-median	108000	113000	84500
<b>Hämatokrit %</b>			
-N	289	229	60
-minimum	0	0	15
-maximum	49	49	46
-median	32	32,30	29,75
<b>Retikulozyten abs.</b>			
-N	77	57	20
-minimum	10	10	74
-maximum	900600	900600	390000
-median	44100	42000	52400
<b>LDH U/l</b>			
- N	361	279	82
- minimum	75	75	98
- maximum	1435	1435	1350
- median	224	218	240
<b>Ferritin <math>\mu</math>l</b>			
- N	161	120	41
- minimum	2	2	36
- maximum	5000	5000	2500
- median	326	331,5	326

Tabelle 12: Häufigkeit ausgewählten Laborparametern bei ED der CMML-Patienten



#### 4.1.5 Zytogenetik

167 von 460 (36,3%) der Fällen konnten zytogenetisch untersucht werden. Die fehlende zytogenetische Diagnostik erklärt sich daraus, dass diese Diagnostik in der Vergangenheit nicht als Standard-Diagnostik angesehen wurde und erst in den letzten 15 Jahren als Standarddiagnostik durchgeführt. Hinzu wurde vermutlich aufgrund z.B. des Alters restriktive mit solcher Diagnostik umgegangen. Bei den Patienten, bei denen eine zytogenetische Diagnostik durchgeführt wurde, fand sich bei 106 Patienten (63,5%) ein Normalbefund, während bei 10 Patienten (6%) komplexe chromosomale Aberrationen diagnostiziert wurden. Das Vorkommen von Deletion des langen Arms von Chromosom 7 (7q-) sowie die Trisomie von Chromosom 8 sind die häufigsten genetischen Veränderungen bei der CMML Gesamtgruppe (Tabelle 13a).

Zytogenetik		WHO		Gesamt (%)
		CMML-I (%)	CMML-II (%)	
Chromosomenanalysen Gesamt	normal	82 (63,1)	24 (64,9)	106 (63,5)
	5q-	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	7q-	9 (7)	2 (5,4)	11 (6,7)
	del(11q23)	1 (<1)	0 (0)	1 (<1)
	20q-	1 (1<)	0 (0)	1 (<1)
	inv(3)/t(3;3)	0 (0)	1 (2,7)	1 (<1)
	+8	7 (5,4)	3 (8,1)	10 (6)
	div 1-2	18 (13,8)	5 (13,5)	23 (13,8)
	complex	8 (6,2)	2 (5,4)	10 (6)
	-y	3 (2,3)	0 (0)	3 (1,8)
	Gesamt	130 (77,8)	37 (22,2)	167 (100)

Tabelle 13a: Chromosomenanalyse aufgeteilt nach WHO-Subtypen CMML-1 und 2

Die chromosomalen Befunde wurden den IPSS entsprechend aufgeteilt (Tabelle 13b). Einen Unterschied bezüglich der Chromosomenrisikogruppen zwischen weiblich und männlich gab es nicht.

Zytogenetik Score	Häufigkeit	Prozent	weiblich	Prozent	männlich	Prozent
Niedrig Risiko	111	66,5	41	73,2	70	63,1
Mittlers Risiko	35	21	9	16,1	26	23,4
Hoch Risiko	21	12,5	6	10,7	15	13,5
Gesamt	167		56		111	

Tabelle 13b: Zytogenetische Einteilung nach IPSS

#### 4.1.6 Definitives Schicksal

Zum Zeitpunkt der Analyse waren die meisten Patienten (69,1%) verstorben und noch 25,7% waren am Leben. Bei 5,2% der Patienten waren die Follow up Daten nicht mehr zu erheben (Tabelle 14).

		Häufigkeit	Prozent
	LEBEND	118	25,7
	LOST TO FOLLOW UP	24	5,2
	TOT	318	69,1
	Gesamt	460	100,0

Tabelle 14: Definitives Schicksal der erfassten Patienten

#### 4.1.7 Einteilung nach WHO

Hier werden in der unten stehenden Tabelle 15 die Patienten nach der Definition der WHO in 2 Subtypen eingeteilt. In der günstigen Gruppe CMML-1 sind mit 78,7% die meisten Patienten vertreten, im Gegensatz sind lediglich 21,3% in der Gruppe der CMML-2 zugehörig. Wenn man diese nach dem Geschlecht unterteilt findet man

interessanterweise eine ähnliche Verteilung wie die gesamte Patientenkohorte, sodass das Geschlecht per se kein Risiko für die Zuordnung in CMML1 oder CMML-2 bedeutet.

	CMML ges. (%)	CMML-I (%)	CMML-II (%)
N, %	460 (100)	362 (78,7)	98 (21,3)
Männlich	290 (63)	229 (79)	61 (21)
Weiblich	170 (37)	133 (78,2)	37 (22,1)

Tabelle 15: Einteilung von CMML nach WHO

#### 4.1.8 Einteilung nach FAB

Tabelle 16 zeigt die Verteilung nach FAB in der gesamten CMML-Gruppe. Hier werden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt; Gruppe eins: Patienten mit überwiegend myelodysplastischer Form einer CMML (MDS-CMML), welche insgesamt 54,5% der Patienten ausmacht, Gruppe zwei: Patienten mit einer myeloproliferativen Form einer CMML (MPD-CMML), welche 45,5% der Patienten ausmacht. Erfolgt die Aufteilung dieser beiden Gruppen nach Geschlecht, findet man eine ähnliche Häufigkeit wie oben. Man kann hier feststellen, dass das Geschlecht an sich keine Diskriminierung für das Vorkommen einer der beiden o.g Formen der CMML bedeutet. Bei einigen Patienten waren zum Erstdiagnosezeitpunkt hohe Leukozytenzahlen ermittelt worden.

	Score	Gesamt	Prozent	weiblich	Prozent	männlich	Prozent
FAB	MDS-CMML	223	54,5	80	54,1	143	54,8
	MPD-CMML	186	45,5	68	45,9	118	45,2
	Gesamt	409	100	148	100	261	100

Tabelle 16: Verteilung der gesamten CMML-Gruppe nach FAB

#### 4.1.9 Einteilung nach dem Düsseldorf-Score

Wie in der unten aufgeführten Tabelle 17 ersichtlich ist, werden die CMML-Patienten nach dem Düsseldorf-Score aufgeteilt. In der Niedrigrisikogruppe sind lediglich 6,2% der Patienten, in der mittlern Risikogruppe befinden sich die meisten Patienten mit

58,7%, hingegen 35,1% der Patienten der in der Hochrisikogruppe. Die Aufteilung nach Geschlecht zeigt eine ähnliche Verteilung.

	Score	Gesamt	Prozent	weiblich	Prozent	männlich	Prozent
Düsseldorf-Score	Niedrig Riskogruppe	22	6,2	6	4,7	16	7
	Mittlere Risikogruppe	209	58,7	73	57	136	59,6
	Hochrisiko-Gruppe	125	35,1	49	38,3	76	33,3
	gesamt	356	100	128	100	228	100

Tabelle 17: Einteilung nach Düsseldorf-Score

#### 4.1.10 Einteilung nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS):

Tabelle 18 stellt die Verteilung unserer Kohorte gemäß dem IPSS dar. Während die meisten Patienten (gesamt 74%) zu den Risikogruppen intermediär-1 und -2, weisen die Risikogruppen Niedrig- und Hochrisiko deutlich weniger Fälle (gesamt 26%). Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Verteilung.

IPSS	Gesamtzahl	Prozent	Weiblich	Prozent	männlich	Prozent
Niedrigrisiko	30	20	11	22,9	19	18,6
Intermediär-1	73	48,7	25	52,1	48	47,1
Intermediär-2	38	25,3	12	25	26	25,5
Hochrisiko	9	6	0	0	9	5,5
Gesamt	150		48		102	

Tabelle 18: Einteilung nach dem IPSS

#### 4.1.11 Einteilung nach dem MD Anderson Cancer Center CMML-Prognose-Score (MDAPS):

Tabelle 19 zeigt welche Häufigkeit der Risikogruppen nach der Aufteilung gemäß MDAPS. Während 37,8% und 37,1 der Patienten in der Gruppe Niedrigrisiko bzw.

Intermediär-1 aufgeteilt sind, finden sich 17,8% und 7,3% der Fälle in der Gruppe Intermediär-2 bzw. Hochrisiko. Diese Ergebnisse zeigen, dass die meisten Patienten in den niedrigeren Risikogruppen zugeordnet waren. Auch hier zeigte das Geschlecht keine Relevanz auf die Verteilung.

MDAPS	Gesamtzahl	Prozent	Weiblich	Prozent	männlich	Prozent
Niedrigrisiko	119	37,8	38	33,1	81	40,5
Intermediär-1	117	37,1	45	39,1	72	36
Intermediär-2	56	17,8	22	19,1	34	17
Hochrisiko	23	7,3	10	8,7	13	6,5
Gesamt	315		115		200	

Tabelle 19: Einteilung nach MDAPS

#### 4.1.12 Einteilung nach dem Spanish-Score (CPSS)

Wie aus der Tabelle 20 hervorgeht, sind lediglich 140 Patienten von 460 untersuchten Patienten in der Analyse eingegangen. Der Grund hierfür ist die fehlende zytogenetischen Diagnostik bei dem Rest der Patienten. In der Niedrig Risiko-Gruppe ist ca. 14,3% der Patienten, die Gruppe mit dem Mittleren Risiko enthält die meisten Patienten. In der Hoch Risiko-Gruppe sind 37,1% der Fälle. Erneut hat das Geschlecht keinen Einfluss auf die Verteilung.

CPSS	Gesamtzahl	Prozent	Weiblich	Prozent	männlich	Prozent
Niedrig Risiko	20	14,3	9	19,6	11	11,7
Mittleres Risiko	68	48,6	23	50	45	47,9
Hohes Risiko	52	37,1	14	30,4	38	40,4
Gesamt	140	58	46	50	94	35

Tabelle 20: Einteilung von CMML-Patienten nach dem spanisch-Score (CPSS)

## 4.2 Prognoseevaluation von einzeln Variablen

### 4.2.1 Überleben in Abhängigkeit von Thrombozyten bei der Erstdiagnose

In der Tabelle 21 und Abbildung 1 wird das Überleben in Anhängigkeit von der Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose in der gesamten Gruppe und nach Geschlecht aufgeteilt, hier werden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt mit Thrombozyten  $<100\ 000/\mu\text{l}$  und  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ . Die prognostische Aussage für die gesamte Gruppe ist nicht signifikant. Interessanterweise zeigt diese nach Aufteilung nach Geschlecht einen signifikanten Unterschied ( $P = 0,009$ ) für weibliche CMML-Patienten.

Variable	N	(%)	Thrombozytenzahl		OS Monate	P-Wert
			$<100\ 000/\mu\text{l}$ (%)	$\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (%)		
männlich	261	(64%)	126 (48,3)	135 (51,7)	19,9	0,175
weiblich	147	(36%)	65 (44,2)	82 (55,8)	20	0,009
Gesamt (%)	408		191 (46,8)	217 (53,2)	20	0,359
OS			20	21		

Tabelle 21: Überleben nach Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose

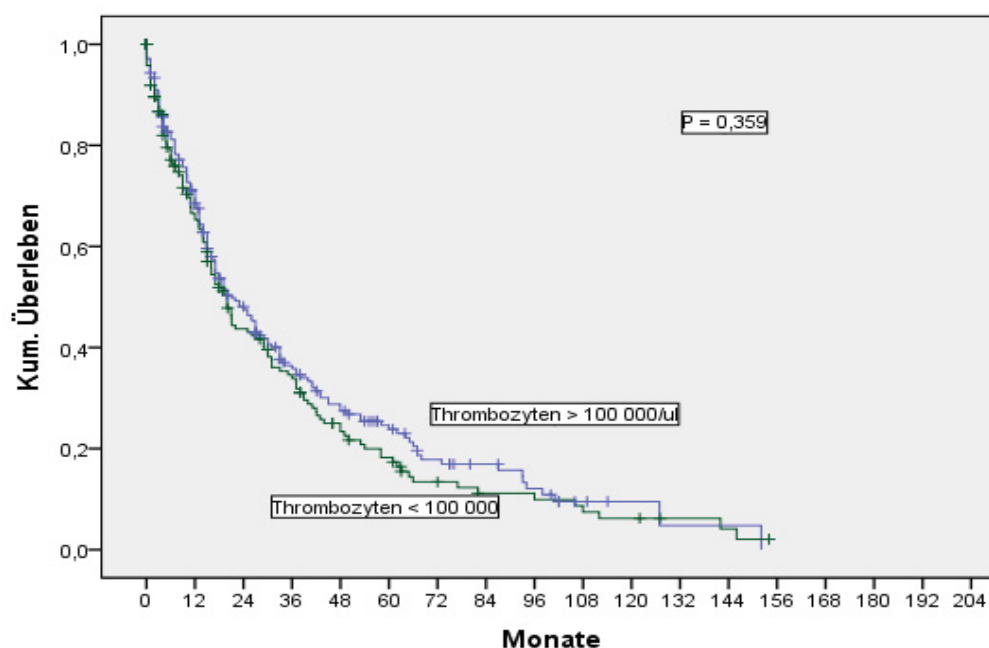


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Überlebens in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl bei der Erstdiagnose

#### 4.2.2 Überleben in Abhängigkeit von Hämoglobin bei Erstdiagnose

Tabellen 22 und Abbildung 2 zeigen den Einfluss des Hämoglobin-Wertes bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit der gesamten CMML-Gruppe. Es ist klar darstellbar, dass ein Hämoglobin-Wert von  $> 9\text{g/dl}$  mit gebessertem Überleben verbunden ist. Die Signifikanz ist mit einem P-Wert von  $< 0,001$  sehr hoch.

Variable	N (%)	HB $< 9\text{ g/dl}$ (%)	HB $> 9\text{ g/dl}$ (%)	OS Monate	P-Wert
männlich	261 (63,2)	66 (25,3)	195 (74,7)	20	0,011
weiblich	152 (36,8)	44 (29)	108 (71)	19	$< 0,001$
Gesamt (%)	413 (100)	110 (26,6)	303 (73,4)	20	$< 0,001$
OS		15	27		

Tabelle 22: Überleben nach Hämoglobin bei Erstdiagnose

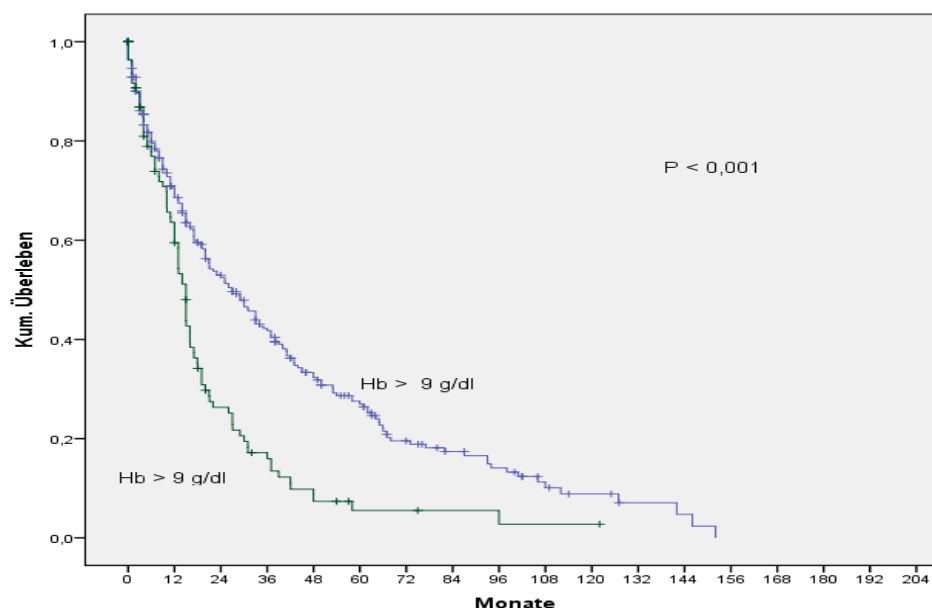


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve des kumulativen Überlebens in Abhängigkeit vom HB-Wert

#### 4.2.3 Überleben in Abhängigkeit von der Anämie-Symptomatik bei ED

Tabelle 23 und Abbildung 3 demonstrieren die Überlebenszeit der CMML-Patienten in Abhängigkeit von der initialen Anämie-Symptomatik. Während die Patienten ohne Anämie-Symptomatik im Median 25 Monate leben, ist die Überlebenszeit bei den

Patienten mit Anämie-Symptomatik auf 16 Monaten in Median begrenzt. Es ist jedoch hinsichtlich der Signifikanz nur ein knapper prognostischer Wert ablesbar ( $P = 0,098$ ).

Anämie-Symptomatik	N (%)	Ja	OS (Monate)	nein	OS (Monate)	P-Wert
männlich	144 (63,4)	75	16	69	25	0,073
weiblich	83 (36,6)	52	16	31	28	0,391
Gesamt (%)	227 (100)	127	25	100	16	0,098
OS Monate ges.	20					

Tabelle 23: Überleben in Abhängigkeit von der initialen Anämie-Symptomatik

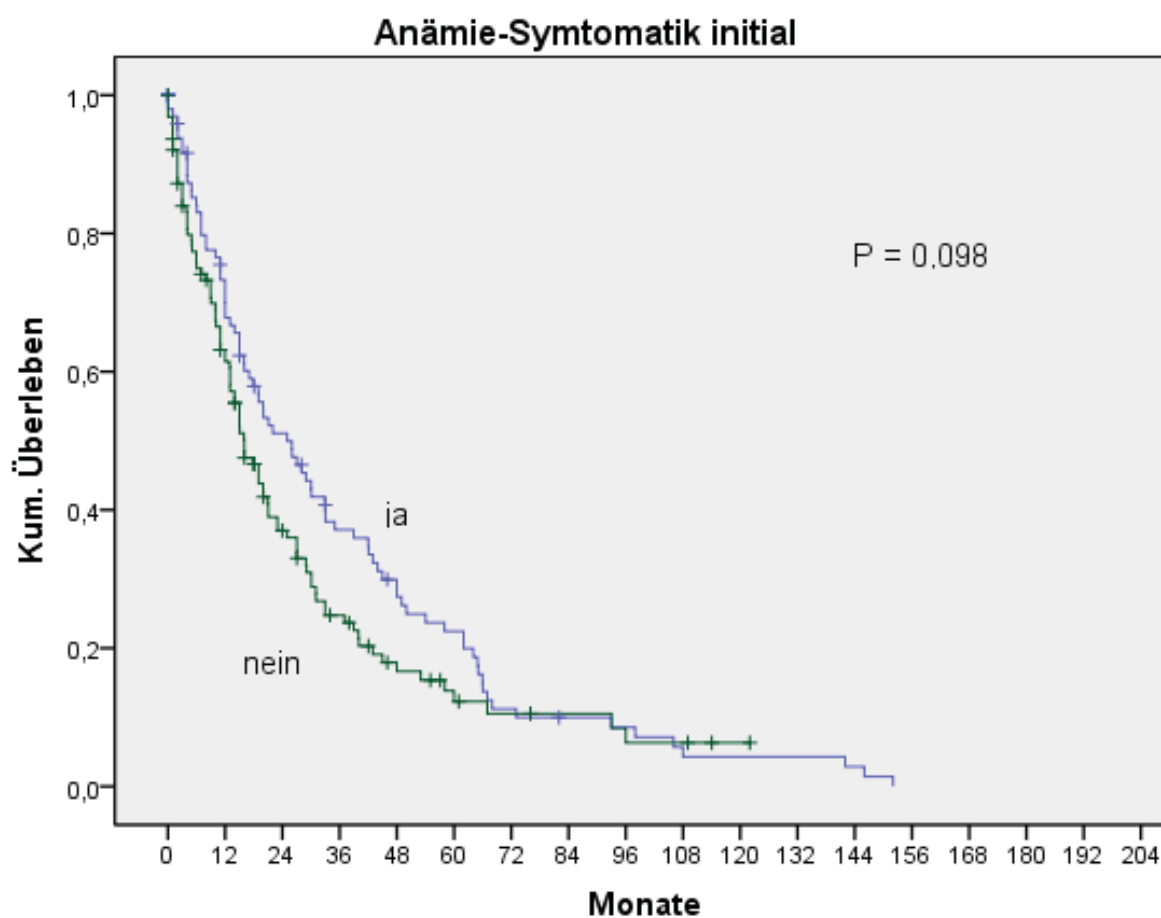


Abb. 3: kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der Anämie-Symptomatik ED



#### 4.2.4 Überleben in Abhängigkeit von der Granulozytenzahl bei der ED

Tabelle 24 erläutert den Einfluss der Granulozytenzahl bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit. Es wird deutlich, dass mit Granulozytenzahl unter 1800/ $\mu$ l die Überlebenszeit abnimmt. Es ist jedoch ohne Signifikanz.

Variable	N (%)	Granulozyten <1800/ $\mu$ l	Granulozyten >1800/ $\mu$ l	OS Monate	P-Wert
männlich	231 (64,3)	48 (20,8)	183 (79,2)	19	0,248
weiblich	128 (35,7)	20 (15,6)	108 (84,4)	28	0,246
Gesamt	359 (100)	68 (18,9)	291 (81,1)	20	0,122 (n.s)
OS Monate		19	30		

Tabelle 24: Überleben nach Granulozytenzahl bei Erstdiagnose

#### 4.2.5 Überleben in Abhängigkeit von Lymphozytenvermehrung im BB bei ED

Tabelle 25 und Abbildung 4 zeigen, inwieweit den Einfluss von der Lymphozytenvermehrung im peripheren Blutbild bei Erstdiagnose auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat. Insgesamt sind 319 Patienten nach zytomorphologischer Untersuchung in der Auswertung eingegangen. Die Aussage ist mit einem P-Wert von 0,009 Signifikanz.

Variable	N (%)	Lymphzytenvermehrung im KM Vorhanden (%)	Lymphzytenvermehrung im KM $\emptyset$ vorhanden (%)	OS Monate	P- Wert
männlich	203 (63,6)	80 (39,4)	123 (60,6)	18	0,112
weiblich	116 (36,4)	56 (50)	56 (50)	27	0,008
Gesamt	319	138 (43,2)	181 (56,8)	20	0,009
OS Monate		17	23		

Tabelle 25: Überleben in Abhängigkeit von Lymphozytenvermehrung im Blutbild bei ED

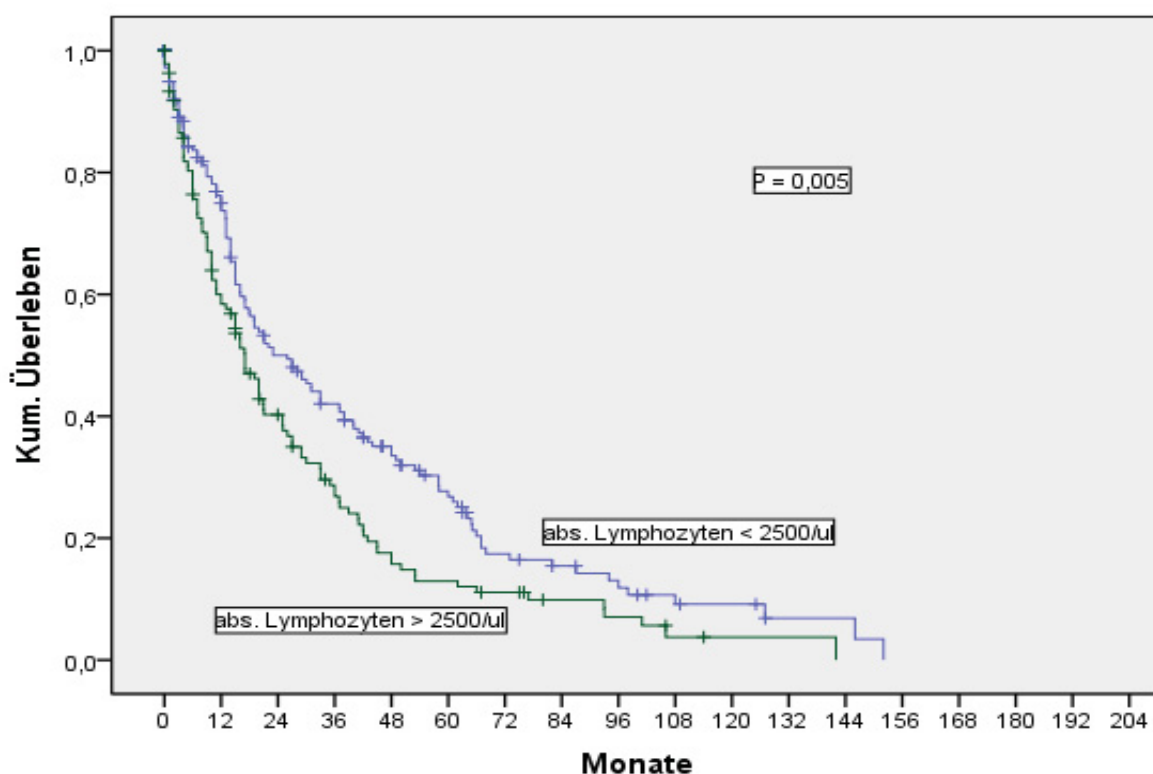


Abb. 4: kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Lymphozytenvermehrung im BB bei ED

#### 4.2.6 Überleben in Abhängigkeit von LDH bei Erstdiagnose

In der Tabelle 26 und Abbildung 5 setzen die LDH bei Erstdiagnose mit der Überlebenswahrscheinlichkeit in Beziehung. Der Referenzbereich wurde mit 200 U/l angegeben. Das Überleben in Abhängigkeit von LDH ist demnach hoch signifikant mit einem P-Wert von < 0,0001. Diese Ergebnisse bestätigen die bekannten Daten und unterstreichen die LDH als wichtigen Prognostischen Parameter.

LDH	N	(%)	LDH <200 U/l (%)	LDH > 200 U/l (%)	OS Monate	P-Wert
männlich	230	(64)	97 (68)	133 (61)	20	0,030
weiblich	131	(36)	45 (32)	86 (39)	27	<0,001
Gesamt	361	(100)	142 (39)	219 (61)	20	<0,001
OS Monate			31	15		

Tabelle 26: Überleben nach LDH im Serum bei Erstdiagnose

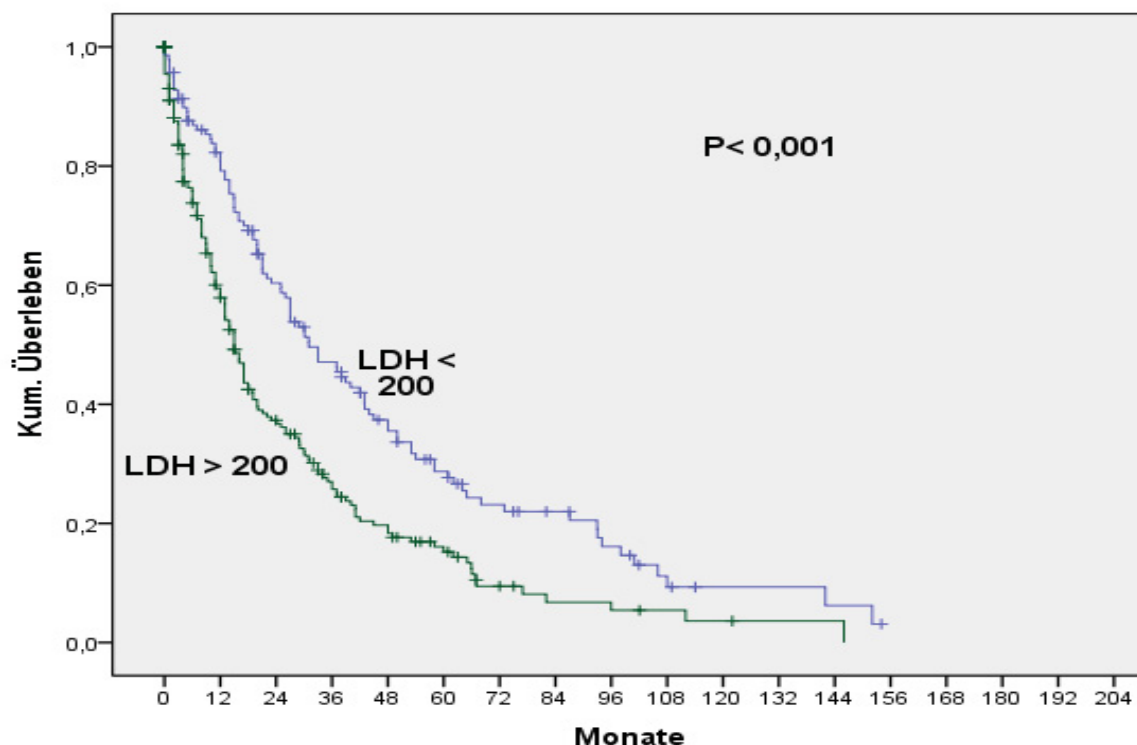


Abb. 5: kumulatives Überleben in Abhängigkeit von LDH bei ED

#### 4.2.7 Überleben in Abhängigkeit KM- Zellulärität nach zytomorphologischen und histologischen Kriterien

Tabellen 27 und 28 zeigen die Aufteilung der KM-Zellulärität nach zytomorphologischen und histologischen Gesichtspunkten. Die Aufteilung wurde in drei Gruppen; hypozelläres KM, normozelluläres KM und hyperzelluläres KM. Diese konnte bei insgesamt 407 Patienten zytomorphologisch und bei insgesamt 269 histologisch untersucht werden. Das Überleben in Abhängigkeit von KM-Zellulärität erreicht nach zytomorphologischen Kriterien knapp das Signifikanz-Niveau ( $P=0,049$ ), welches nach histologischen Kriterien nicht der Fall ist. Die Einschätzung der Zellulärität ist offenbar zwischen die Zytologie und die Histologie bei einem Teil der Patienten unterschiedlich.

Variable	N (%)	KM- Hypozellulär (%)	KM- Normozellulär (%)	KM- Hyperzellulär (%)	OS Monate	P-Wert
männlich	256 (62,9)	12 (4,7)	64 (25)	180 (70,3)	20	0,853
weiblich	151 (37,1)	13 (8,6)	48 (31,8)	90 (59,6)	21	0,021
Gesamt	407 (100)	25 (6,1)	112 (27,5)	270 (66,4)	21	0,049

Tabelle 27: Überleben nach KM-Zellulärität nach zytomorphologischen Kriterien

Variable	N (%)	KM- Hypozellulär Histologie(%)	KM- Normozellulär Histologie (%)	KM- Hyperzellulär Histologie(%)	OS Monate	P- Wert
männlich	172 (63,9)	7 (4,1)	48 (27,9)	117 (68)	22	0,100
weiblich	97 (36,1)	7 (7,2)	30 (30,9)	60 (62)	30	0,627
Gesamt (%)	269 (100)	14 (5,2)	78 (30)	177 (65,8)	25	0,093

Tabelle 28: Überleben nach KM-Zellulärität in der KM-Histologie

#### 4.2.8 Überleben in Abhängigkeit von Lymphozytenvermehrung im KM bei ED

Tabelle 29 zeigt in wieweit die Lymphozytenvermehrung im KM bei Erstdiagnose auf das Überleben eine Rolle spielt. Insgesamt wurde sie zytomorphologisch bei 396 Patienten untersucht. Es ist kein signifikanter Unterschied zu sehen (P= 0,097).

Variable	N (%)	KM-Lymphozytenvermehrung		OS	P-Wert
		Vorhanden (%)	nicht vorhanden (%)		
männlich	252 (63,6)	15 (6)	237 (94)	20	0,462
weiblich	144 (36,4)	7 (4,9)	137 (95,1)	27	0,123
Gesamt	396	22 (5,6)	374 (94,4)	21	0,097
OS		12	21		

Tabelle 29: Überleben nach KM-Lymphozytenvermehrung bei ED

#### 4.2.9 Überleben in Abhängigkeit von der Plasmazellvermehrung im KM bei ED

Diese Übersicht (Tabelle 30) zeigt das Überleben in Abhängigkeit von der Plasmazellvermehrung im KM bei Erstdiagnose. Es fällt auf, dass Frauen einen Überlebensvorteil gegenüber Männern haben, der jedoch nicht signifikant (P-Wert: 0,920).

Variable	N	KM-Plasmazellvermehrung		OS	P-Wert
		vorhanden	Nicht vorhanden		
männlich	249	45	204	20	0,130
weiblich	141	26	115	27	0,225
Gesamt	390	71	319	21	0,920
OS		15	22		

Tabelle 30: Überleben nach Plasmazellvermehrung im KM bei ED

#### 4.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom zytogenetischen Risiko-Einteilung nach IPSS-Score:

Tabelle 31 und Abbildung 6 demonstrieren die Überlebenszeit bei CMML-Patienten in Abhängigkeit von den zytogenetischen Risikogruppen nach IPSS. An Hand Kaplan-Meier-Kurve ist ein deutlicher Unterschied bezüglich der Überlebenszeit

zwischen den Patienten mit günstigem Karyotyp und den prognostisch ungünstigeren Hochrisikogruppe erkennbar. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Karyotyp-Einteilung nach WHO	Gesamtzahl	Prozent (%)	OS	P-Wert
Niedrigrisiko	111	66,5	27	0,578
Mittleres Risiko	35	21	16	
Hochrisiko	21	12,5	16	
Gesamt	167	122	25	

Tabelle: 31: Überleben in Abhängigkeit vom zyto-genetischen Risiko-Einteilung nach IPSS

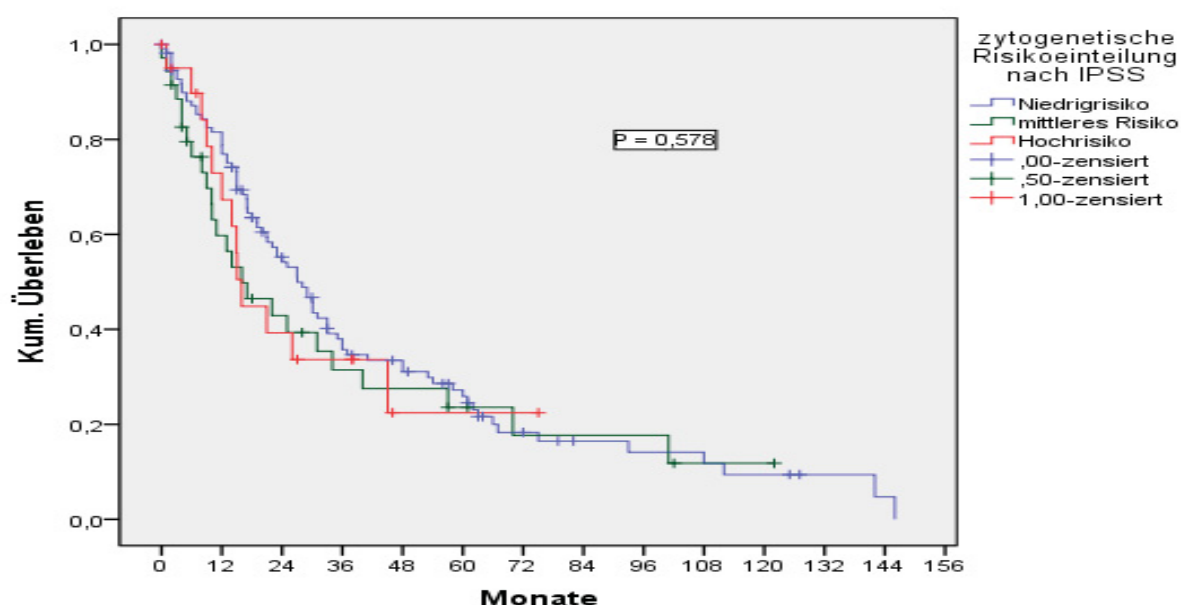


Abb. 6: kumulatives Überleben in Abhängigkeit vor der zyto-genetischen Risiko-Einteilung nach IPSS

#### 4.2.11 Überleben in Abhängigkeit vom AML-Übergang

Tabelle 32 demonstriert die Überlebenswahrscheinlichkeit der CMML- Patienten in Abhängigkeit vom AML-Übergang. Bei 84 Patienten wurde im Verlauf ein AML-Übergang dokumentiert, während dessen waren 376 Patienten ohne AML geblieben. Das Ergebnis hat kein prognostisches Gewicht und steht in überraschendem Gegensatz zu bisherigen Erkenntnissen, die der Progression einer CMML in eine AML Einfluss auf die Überlebenszeit beigemessen hatten ( $P = 0,310$ ).

Variable	N (%)	AML-Übergang Nein (%)	AML-Übergang Ja (%)	Medianes Os (Monate)	P-Wert
männlich	290 (63)	239 (82,4)	51 (17,6)	20	0,208
weiblich	170 (37)	137 (80,6)	33 (19,4)	21	0,931
Gesamt	460	376	84	21	0,310
Medianes OS (Monate)		21	19		

Tabelle 32: Überleben in Abhängigkeit vom AML-Übergang

### 4.3 Prognostische Bedeutung verschiedenen Risiko-Scores

#### 4.3.1 Prognostische Bedeutung nach der WHO-Einteilung

Tabelle 33 und Abbildung 7 zeigen das kumulative Überleben von CMML-Patienten in Abhängigkeit von der Einteilung nach WHO (CMML-1, CMML-2). Das mediane Überleben von Patienten mit CMML- 1 liegt mit 23 Monaten signifikant höher als das von Patienten mit CMML- 2 (15 Monate). Der P-Wert mit  $< 0,001$  ist hoch signifikant (siehe Abbildung 6). Nach 24 Monaten lebten noch ca. 57% der CMML 1 –Patienten, im Gegensatz waren lediglich 44% der CMML 2-Patienten am Leben.

Variable	N	WHO, CMML- 1	Medianes OS (Mo.)	WHO, CMML-2	Medianes OS (Mo.)	P-Wert
männlich	290	229	21	61	17	0,050
weiblich	170	133	29	37	12	0,001
Gesamt	460	362		98		$< 0,001$
Medianes Gruppen-OS			23		15	

Tabelle 33: Überleben nach WHO-Einteilung (CMML-1, CMML-2) bei Erstdiagnose

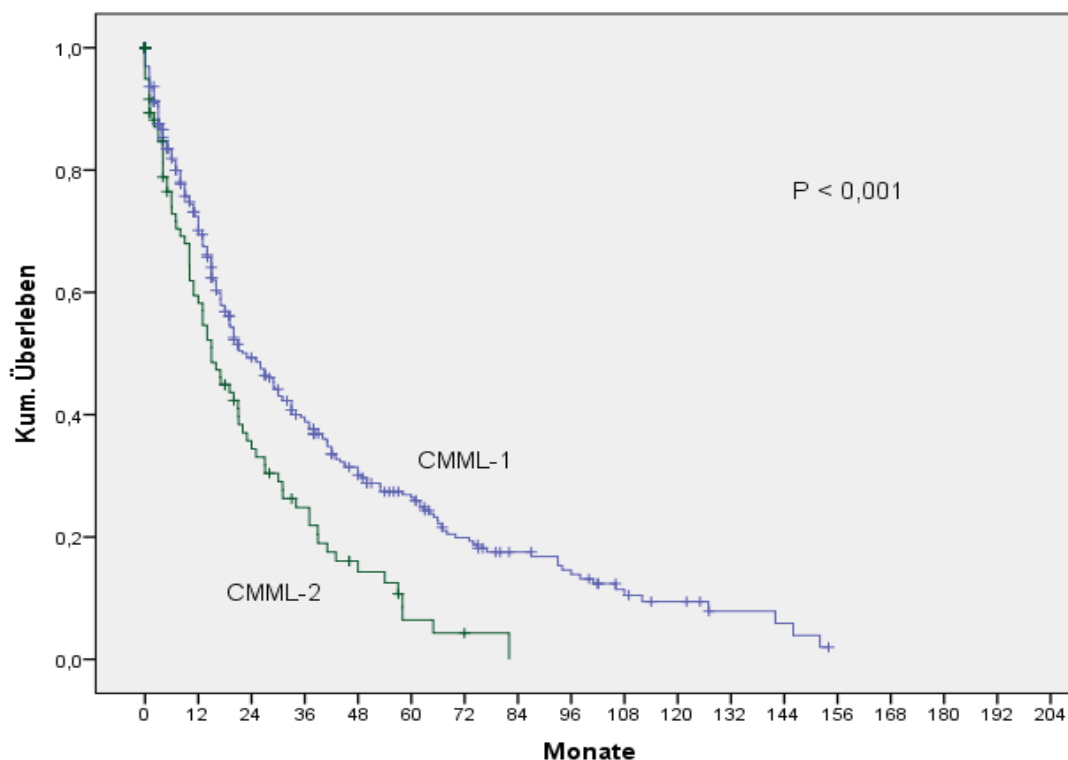


Abb. 7: kumulatives Überleben nach WHO-Einteilung (CMML-1, CMML-2) bei Erstdiagnose

#### 4.3.2 Überleben in Abhängigkeit von der FAB-Einteilung

Die folgende Kaplan-Meier Überlebensfunktion (Abbildung 8) und die Tabelle 33 zeigen die medianen Überlebenszeiten der CMML-Gruppe in Abhängigkeit von Einteilung nach FAB. Das mediane Überleben der Gesamtgruppe beträgt 20 Monate, das derjenigen mit ermitteltem MDS-CMML 30 Monate. Im Gegensatz dazu haben die Patienten mit MPD-CMML eine verkürzte mediane Überlebenszeit von nur 15 Monaten. Dieser Unterschied war mit einem P-Wert von  $< 0,001$  hoch signifikant.

Einteilung nach FAB	N(%)	Prozent (%)	OS (Monate)	P-Wert
MDS-CMML	223	55	30	< 0,001
MPD-CMML	186	45	15	
Gesamt	409	100	20	

Tabelle 34: Überleben in Abhängigkeit von der FAB-Einteilung



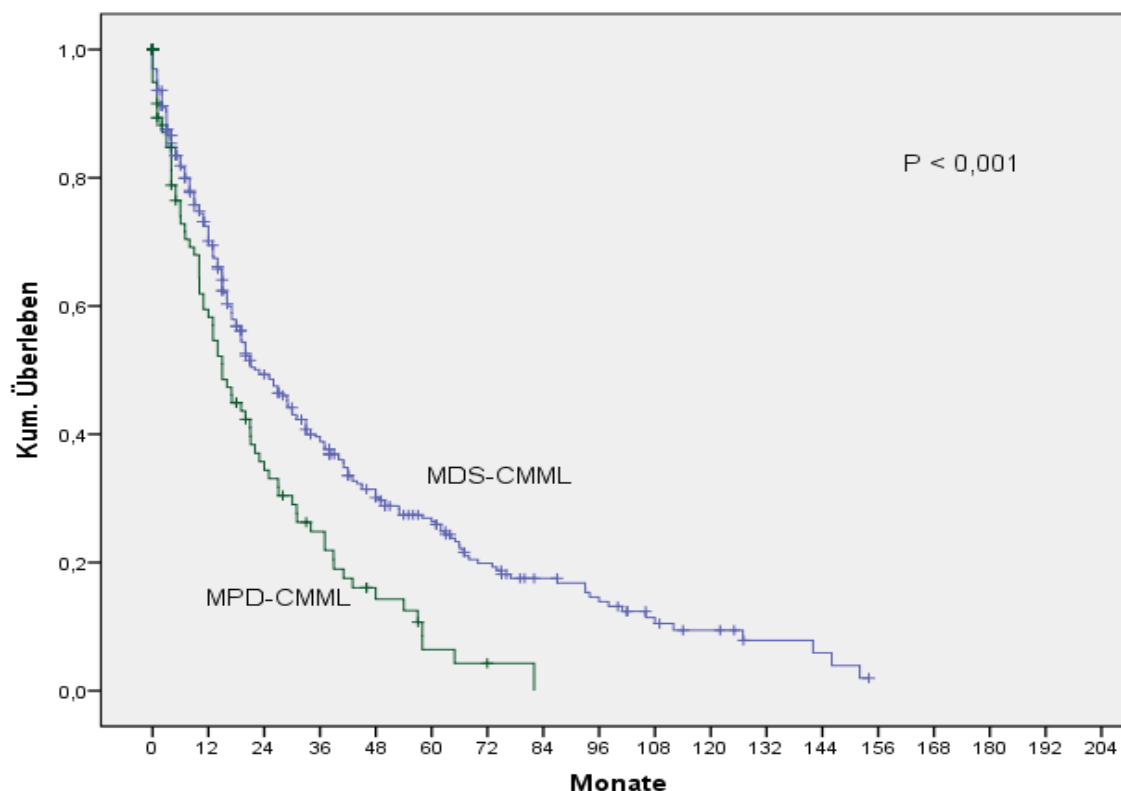


Abb. 8: kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der FAB-Einteilung

#### 4.3.3 Prognostische Bedeutungen nach den Düsseldorf-Score

Tabelle 35 und Abbildung 9 zeigen die Häufigkeit und das kumulative Überleben der Risikogruppen entsprechend der Einteilung nach dem Düsseldorf-Score. Das mediane Überleben in der Niedrig-Risiko-Gruppe beträgt 93 Monate, im Vergleich stehen die anderen Risikogruppen mit 27 und 13 Monaten in der intermediären Risikogruppe und in der Hochrisikogruppe gegenüber. Hier ist auch den P-Wert mit  $< 0,001$  hoch signifikant.

DUS-Score	Gesamtzahl	Prozent	Medianes OS (Monate)	P-Wert
Niedriges Risiko	22	6,2	93	< 0,001
Intermediäres Risiko	209	58,7	27	
Hohes Risiko	125	35,1	13	
Gesamt	356	100	20	

Tabelle 35: Überleben nach dem Düsseldorf-Score bei Erstdiagnose

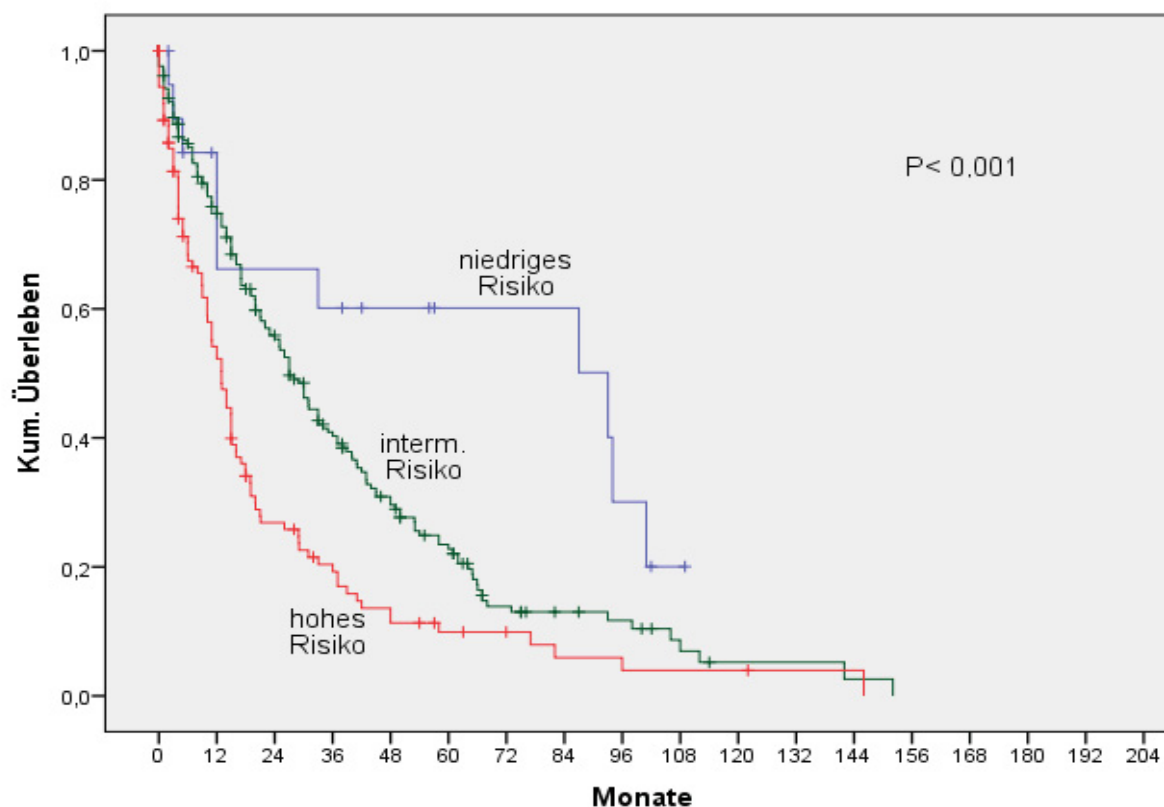


Abb. 9: kumulatives Überleben nach Düsseldorf Score bei ED

#### 4.3.4 Prognostische Bedeutungen vom IPSS-Score

Tabelle 35 sowie Abbildung 10 stellen das kumulative Überleben der CMML-Patienten in Abhängigkeit vom IPSS-Score dar. Es ist ersichtlich, dass Patienten mit günstigen Score (niedrig oder intermediär-1) eine längere Überlebenszeit (31 bzw. 31 Monate) vorzuweisen. Im Gegensatz haben die Patienten, welche intermediäres oder hohes Risiko aufweisen, eine verkürzte Überlebenszeit (16 bzw. 5 Monate). Die prognostische Bedeutung ist indes gering.

IPSS-Score	N (%)	Medianes OS (Monate)	P-Wert
Niedrigrisiko	30 (20,0)	30	0,123
Intermediär-1	73 (48,7)	31	
Intermediär-2	38 (25,3)	16	
Hochrisiko	9 (6,0)	5	
Gesamt	150	25	

Tabelle 35: Überleben in Abhängigkeit von IPSS-Score

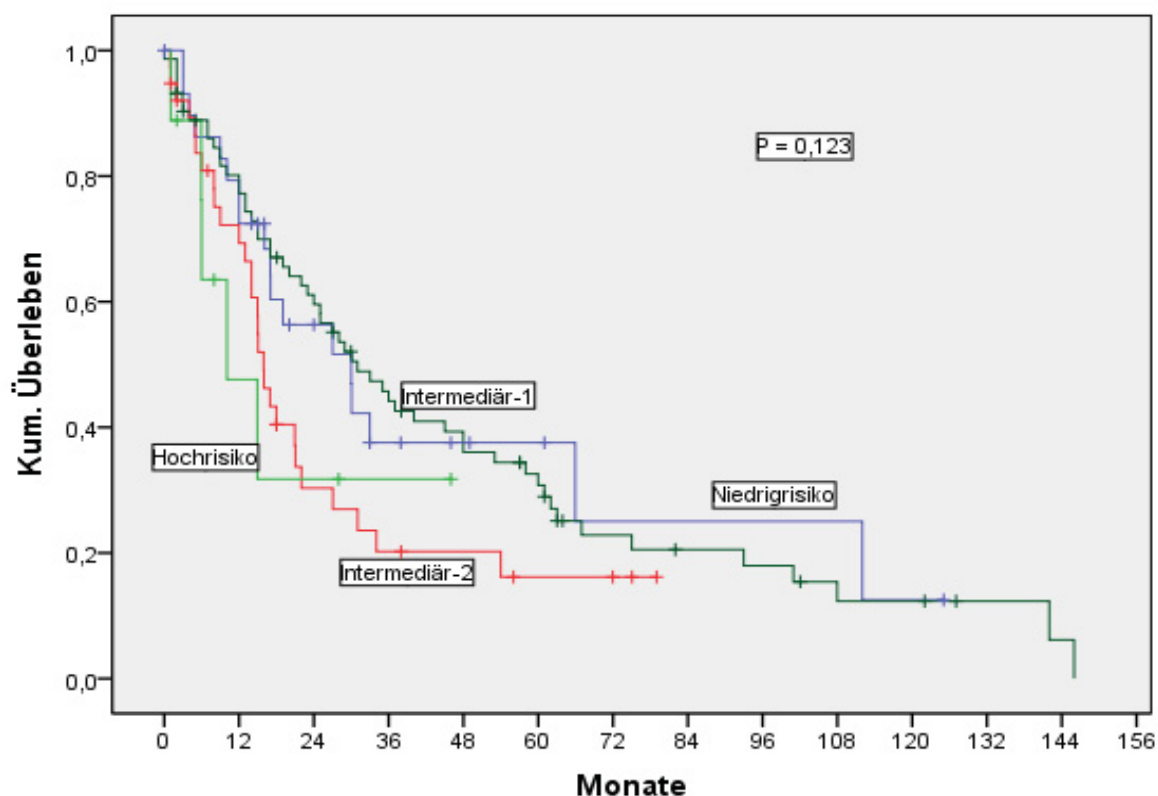


Abb. 10: kumulatives Überleben in Abhängigkeit von IPSS-Score

#### 4.3.5 Prognostische Bedeutungen von MDAPS

Die folgende Tabelle 36 und die Abbildung 11 zeigen die Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem MDAPS-Score. Insgesamt wurde eine mediane Überlebenszeit von 20 Monate für 315 Patienten errechnet. Das mediane Überleben für Patienten mit einem MDAPS „Niedrig Risiko“ beträgt 41 Monate. Deutlich schlechter ist das mediane Überleben mit 17 Monaten für die Patienten mit einem „Intermediär-1“. Patienten mit einem „Intermediär-1“ haben medianes Überleben von 13 Monaten und Patienten mit MDAPS „Hohes Risiko“ ein medianes Überleben von 10 Monaten. Das Ergebnis ist mit einem P-Wert von  $<0,001$  hoch signifikant.

MDAPS	N (%)	Medianes OS (Monate)	P-Wert
Niedrigrisiko	119 (37,8)	41	< 0,001
Intermediär-1	117 (37,1)	17	
Intermediär-2	56 (17,8)	13	
Hochrisiko	23 (7,3)	10	
Gesamt	315 (100)	20	

Tabelle 36 : Überleben in Abhängigkeit vom MDAPS-Score

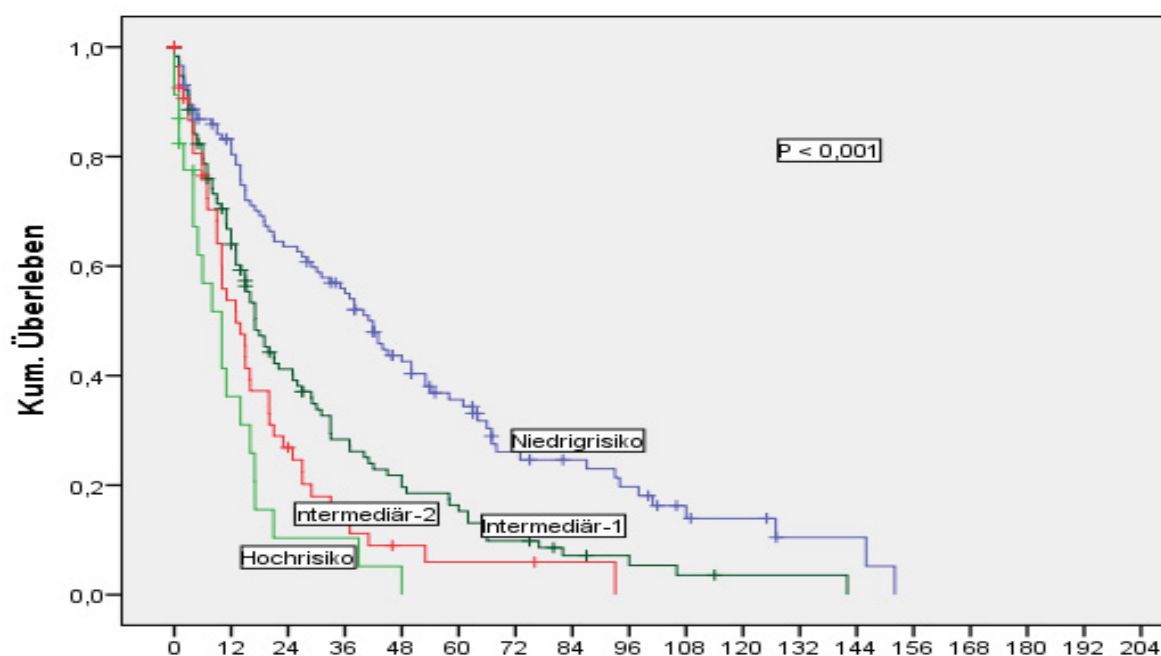


Abb. 11: kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom MDAPS

#### 4.3.6 Prognostische Bedeutungen von Spanish-Score (CPSS):

Die Ergebnisse der CPSS bei unserer Kohorte zeigen, wie in der Tabelle 37 und unten stehender Abbildung 12, mit einem P-Wert von 0,100 keine Signifikanz. Das mediane Überleben aller Patienten beträgt hierbei 14 Monate. Diejenigen mit erreichtem „Niedrig Risiko“ leben in median 58 Monate, während Patienten mit einem CPSS „Intermediäres Risiko“ nur eine mediane Überlebenszeit von 27 Monate haben. Die Patienten mit einem initial errechneten CPSS „Hoch- Risiko“ haben eine deutlich verkürzte Überlebenszeit von 15 Monate.

CPSS	Gesamtzahl	Medianes OS (Monate)	P-Wert
Niedriges Risiko	20	58	0,100
Intermediäres Risiko	68	27	
Hohes Risiko	52	15	
Gesamt	140	24	

Tabelle 37: Überleben in Abhängigkeit vom CPSS-Score

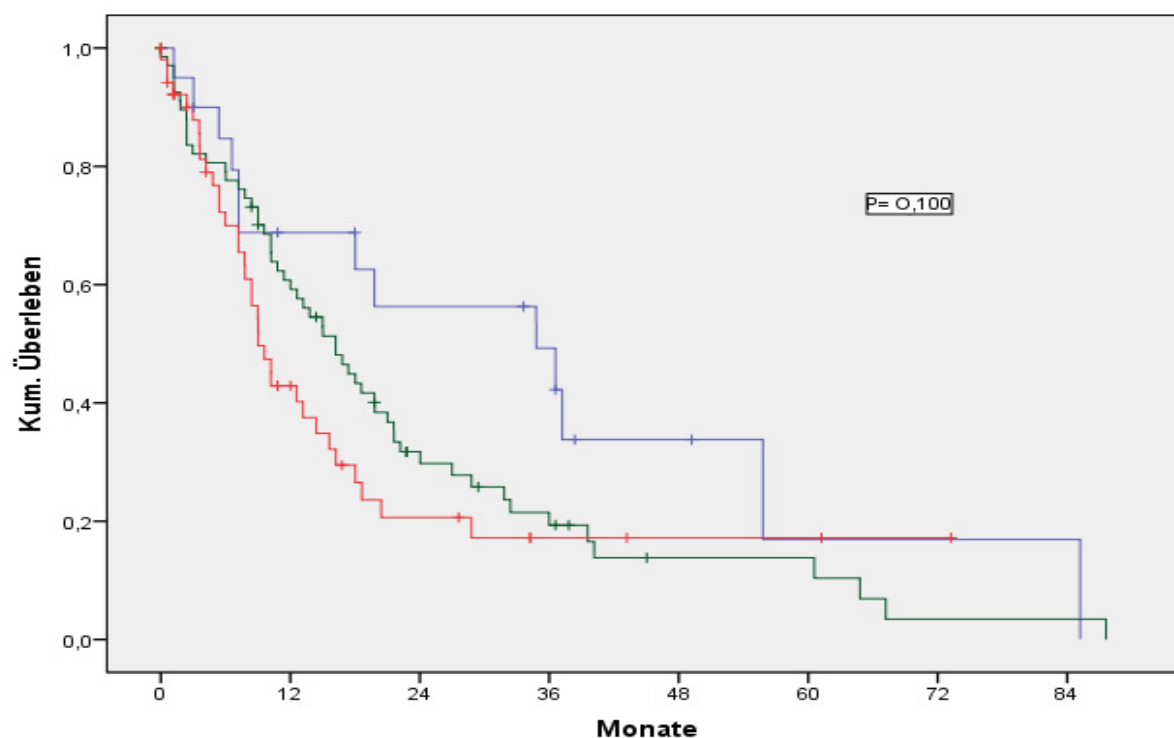


Abb. 12: kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom CPSS

#### 4.4 Kumulatives Risiko des AML-Überganges

##### 4.4.1 Kumulatives Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von WHO-Einteilung

Abbildung 13 stellt mit Hilfe des Kaplan-Meier Plots das kumulative Risiko der AML-Entwicklung bei Patienten mit CMML dar, die nach der WHO-Klassifikation

unterschieden werden. Patienten mit CMML-2 (n=98) haben ein deutlich höheres Risiko einer AML-Entwicklung ( $p < 0.001$ ) im Vergleich zu den Patienten mit CMML-1 (n= 362). Nach zwei Jahren sind in der CMML-1-Gruppe ca.11% in eine AML übergegangen, bei der CMML- 2-Gruppe ca. 26%. Nach 5 Jahren sind in der CMML-1- Gruppe 15% in eine AML- übergegangen, bei der CMML-2-Gruppe ca. 36%. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 38 zusammengefasst.

WHO-Einteilung	N	Prozent	Kumulativer AML-Übergang nach 2 Jahren (%)	Kumulativer AML-Übergang nach 5 Jahren (%)	P-Wert
CMML-1	286	77,3	11	15	<0,001
CMML-2	84	22,7	26	36	
gesamt	370				

Tabelle 38: Kumulatives Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von WHO-Einteilung

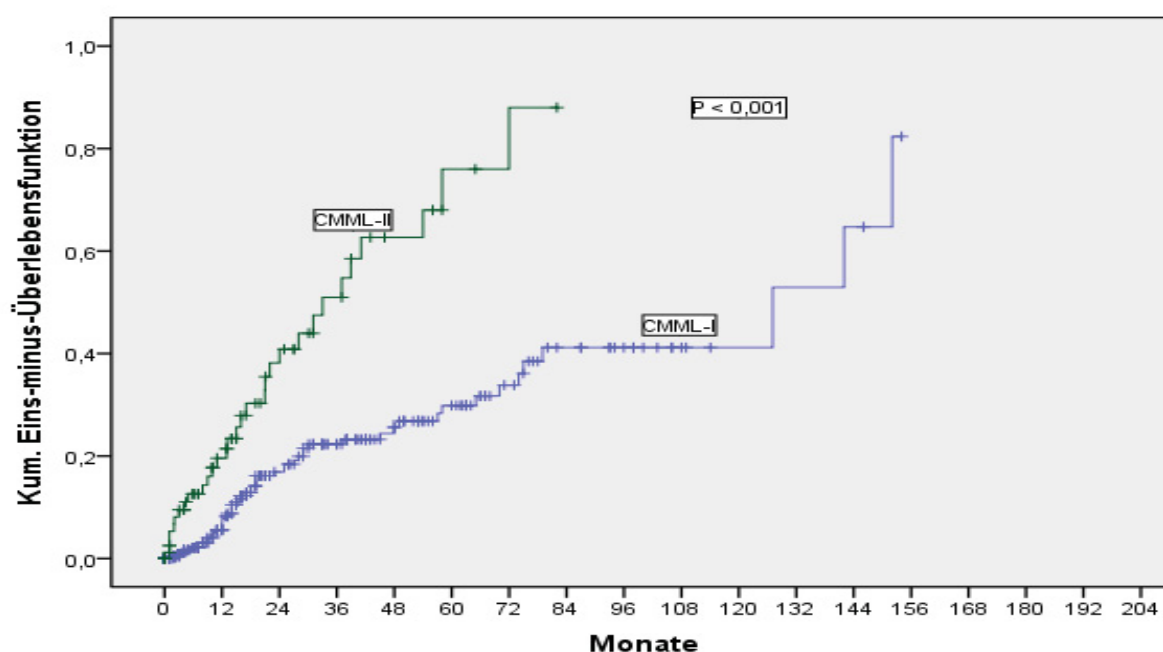


Abb. 13: AML-Übergang in Abhängigkeit von der WHO-Einteilung

#### 4.4.2 Kumulatives Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von MDAPS-Score

Wie in der Tabelle 39 und Abbildung 14 ersichtlich, wird den Zusammenhang zwischen den MDAPS-Score und die Häufigkeit eines AML-Überganges bei CMML-Patienten dargestellt. Patienten in der Hochrisikogruppe haben nach zwei Jahren ein deutlich erhöhtes Risiko eines AML-Überganges als in den anderen Risikogruppen

(Hochrisiko 33%, Intermediär-1 17%, Intermediär-2 14%, Niedrigrisiko). Die Auswertung zeigt einen signifikanten Unterschied ( $P = 0,001$ ).

MDAPS Risiko-Abschätzung	N (%)	Kumulativer AML-Übergang nach 2 Jahren	Kumulativer AML-Übergang nach 5 Jahren	P-Wert
Niedrigrisiko	109 (38,5)	6	11	< 0,001
Intermediär-1	105 (37,1)	14	22	
Intermediär-2	48 (20)	17	19	
Hochrisiko	21 (7,4)	33	n.a	
Gesamt	283 (100)	56	227	

Tabelle 39: Kumulatives Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit vom MDAPS-Score

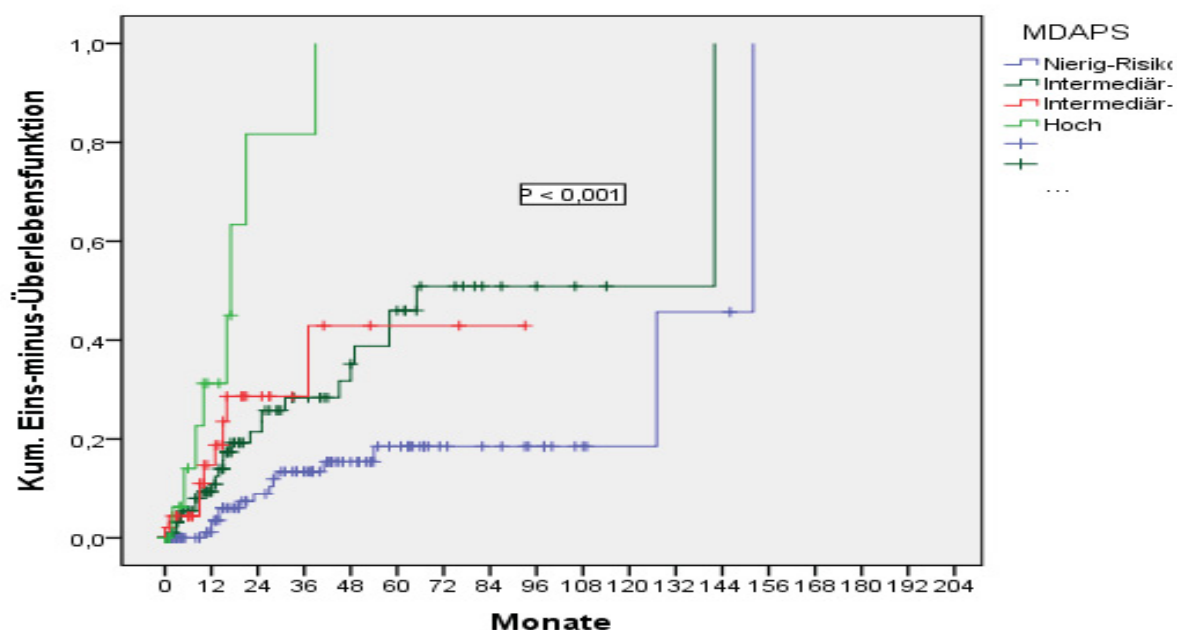


Abb. 14: Kumulatives Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit vom MDAPS-Score

#### 4.4.3 Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von Düsseldorf-Score

Tabelle 40 und die Abbildung 15 setzen die Einteilung nach dem Düsseldorf-Score mit dem Risiko eines AML-Überganges in Beziehung. Das Risiko einer AML-Entwicklung war in der Niedrigrisikogruppe nach 2 und 5 Jahre mit jeweils 15%

angegeben. Das zeigt, dass bei den Patienten in dieser Gruppe durch eine stabile Erkrankung hinsichtlich einer AML-Entwicklung zu rechnen ist. Im Gegensatz war der Anteil der Patienten in der Hochrisikogruppe mit einem AML-Übergang nach 2 und 5 Jahren mit 25% und 28% höher. Die prognostische Bedeutung ist mit einem P-Wert von  $< 0,001$  sehr hoch.

Düsseldorf-Score	N (%)	Kumulativer AML-Übergang nach 2 Jahren	Kumulativer AML-Übergang nach 5 Jahren	P-Wert
Niedrigrisiko	19 (6,1)	15	15	$< 0,001$
Intermed. Risiko	183 (58,5)	11	17	
Hochrisiko	111 (35,5)	22	28	
Gesamt	313 (100)			

Tabelle 40: Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von Düsseldorf-Score

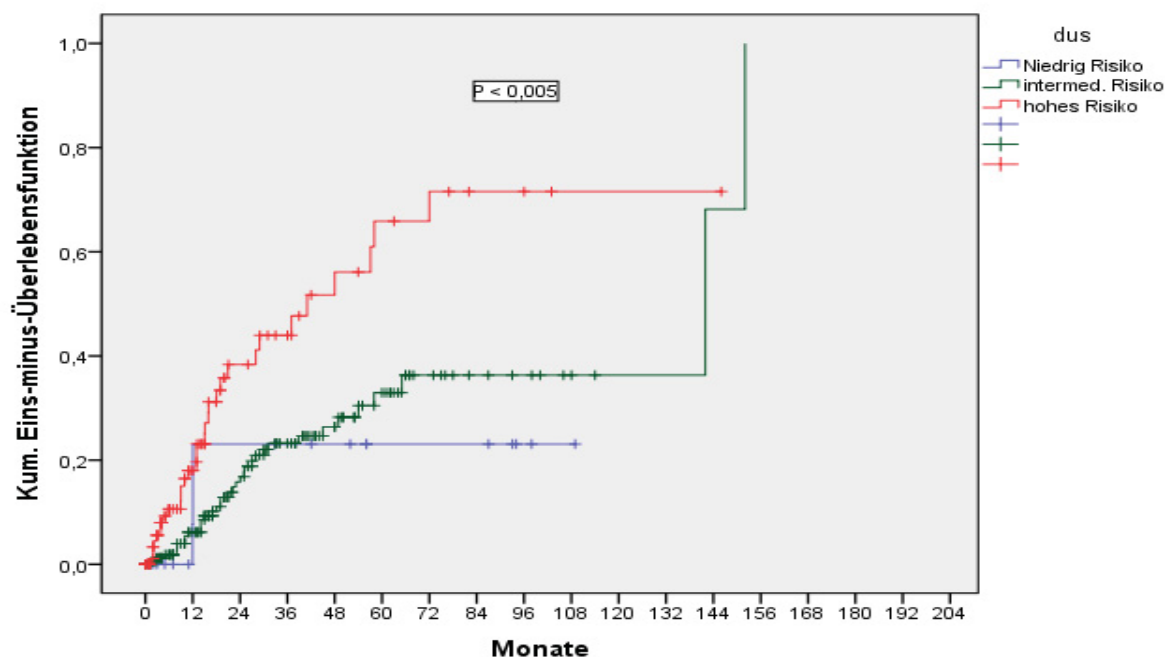


Abb. 15: kumulatives Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von Düsseldorf-Score

#### 4.4.4 Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von IPSS-Score:

Die folgende Darstellung in der Tabelle 41 und Abbildung 16 stellt den Einfluss der Einteilung gemäß dem IPSS-Score auf die AML-Entwicklung bei CMML-Patienten. Das Risiko in der Niedrigrisikogruppe und Intermediär-1 Risikogruppe ist nach 2 und



5 Jahren mit 18% und 22 vs. 15% und 27% ähnlich hoch. Gegenüber dargestellt ist das Risiko in der Intermediär-2 Risikogruppen und Hochrisikogruppe nach 2 Jahren mit 36% vs. 37% deutlich höher. Die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko einer AML-Entwicklung nach 2 Jahren in den letztgenannten Gruppen doppelt so hoch als in der Niedrigrisikogruppe und Intermediär-1 Risikogruppe beträgt. Der Unterschied ist mit einem P-Wert von  $< 0,001$  hoch signifikant.

IPSS initial	N (%)	Kumulativer AML-Übergang nach 2 Jahren (%)	Kumulativer AML-Übergang nach 5 Jahren (%)	P-Wert
Niedrigrisiko	22 (16,7)	18	22	0,001
Intermediär-1	66 (50)	15	27	
Intermediär-2	36 (27,2)	36	41	
Hochrisiko	8 (6,1)	37	-	
Gesamt	132			

Tabelle 41: Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von IPSS-Score

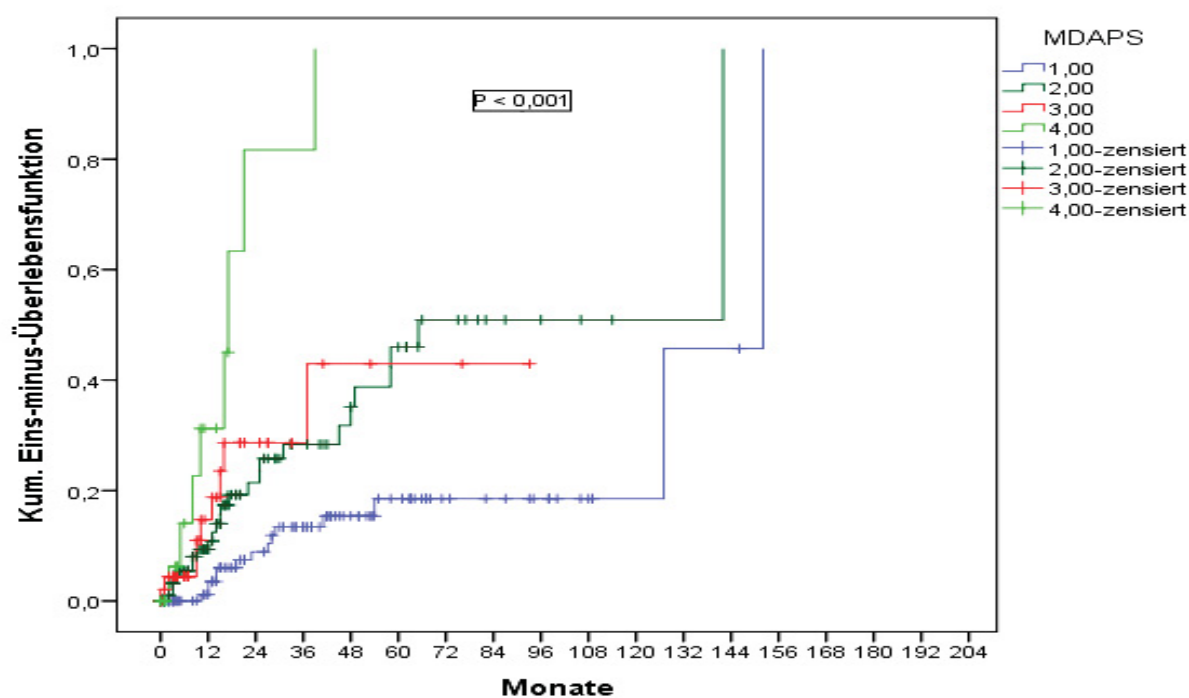


Abb. 16: Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von IPSS-Score

#### 4.4.5 Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von CPSS-Score:

Die unten stehende Tabelle 42 und Abbildung 17 stellen den Zusammenhang zwischen dem Risiko einer AML-Entwicklung und der Einteilung klassifiziert nach dem CPSS-Score. Während das Risiko einer AML-Entwicklung nach 2 und 5 Jahren in der Niedrigrisikogruppe 18% und 27% beträgt, ist dies in der Hochrisikogruppe mit 31% und 40% höher. Dasjenige mit errechnetem Intermediärrisiko haben ein Risiko einer AML-Entwicklung von 22% und 33% nach 2 und 5 Jahren. Der P-Wert war mit 0,033 signifikant.

Spanish Score	Gesamtzahl	Kumulativer AML-Übergang nach 2 Jahren	Kumulativer AML-Übergang nach 5 Jahren	P-Wert
Niedrig Risiko	18	22	27	0,033
Intermediäres Risiko	58	22	33	
Hohes Risiko	45	31	40	
Gesamt	121			

Tabelle 42: Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von CPSS-Score

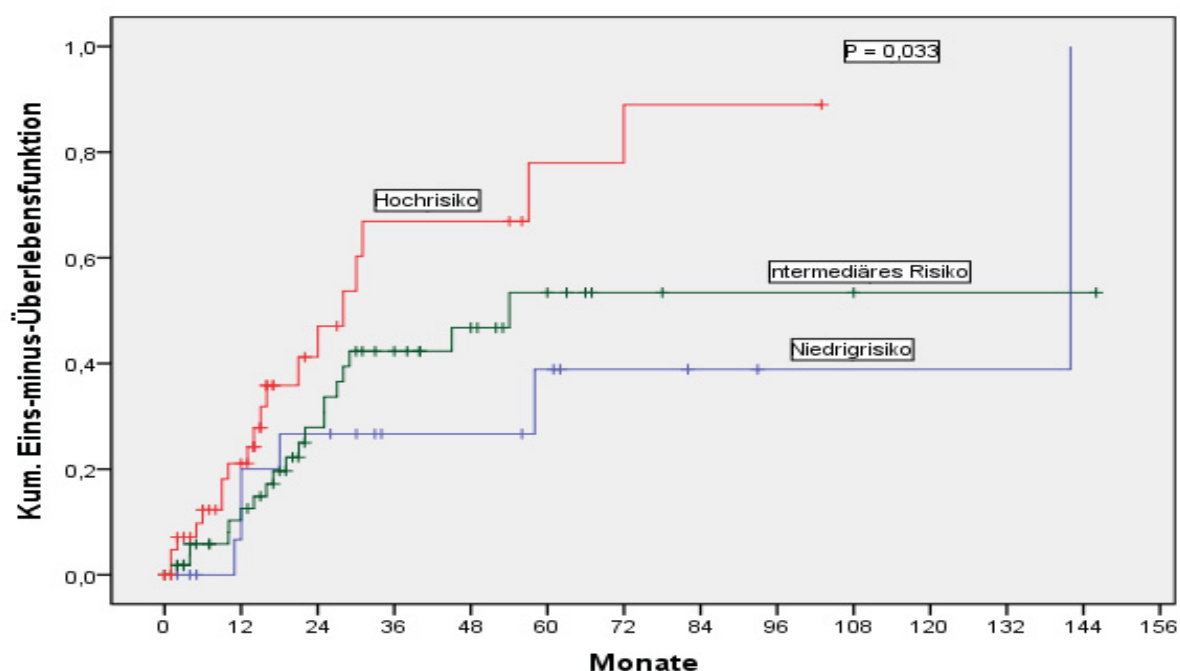


Abb. 17: Risiko des AML-Überganges in Abhängigkeit von CPSS-Score

## 5.0 Diskussion:

### Überblick:

Die chronische myelomonozytäre Leukämie ist eine heterogene Gruppe von myeloischen Neoplasien, die früher dem myelodysplastischen Syndrom zugeordnet wurde und nach der aktuellen WHO-Klassifikation als gemischt myeloproliferativ/myeloplastischen (MDS/MPN) Neoplasien klassifiziert werden. Einige Patienten präsentieren sich mit leichter Leukozytose oder gar Leukopenie mit Monozytose im Sinne MDS-CMML, während andere mit deutlicher Leukozytose im Sinne einer MPD-CMML mit extramedullären Blutbildung mit u.a. Entwicklung von Splenomegalie, schwerer Hautinfiltration, Aszites oder Pleuraerguss ähnlich wie bei myeloproliferativen Syndromen, die Erkrankung manifestiert. CMML ist gekennzeichnet durch eine insgesamt schlechte mediane Überlebenswahrscheinlichkeit und eine hohe Rate an krankheitsassoziierten Todesursachen, wie Blutungen, Infektionen und Übergang in akute Leukämien. In Übereinstimmung mit anderen CMML- und MDS-Serien, war das mediane Alter unserer Kohorte ähnlich hoch (72 Jahre) und zeigte ebenfalls eine Dominanz des männlichen Geschlechts (63%). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit CMML variiert zwischen 5 und 93 Monaten in der Literatur [Germing et al., 2004].

Trotz einiger Bemühungen verschiedener Arbeitsgruppen in der Vergangenheit, Instrumente zur Abschätzung der Prognose von unbehandelten Patienten mit chronischer myelomonozytärer Leukämie zu etablieren, gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt kein international anerkanntes Prognosescoresystem. Vor diesem Hintergrund war Ziel der vorliegenden Arbeit verschiedene, voneinander unabhängig vorgeschlagene Prognoseinstrumente an einem einheitlich definierten und diagnostizierten Patientengut zu überprüfen. Auf der Grundlage von 460 Patienten mit CMML aus dem Düsseldorfer MDS-Register und dem Katharinen-Hospital in Unna wurden die Scores bezüglich ihrer Aussagekraft und Trennschärfe zwischen Risikogruppen miteinander verglichen

Die Kernfragen lauten:

1. Welche Parameter haben für die Prognose der CMML-Patienten eine Relevanz?

2. sind diese Prognose-Scores für Patienten mit einer chronischen myelomonozytären Leukämie geeignet?
3. Brauchen wir ein anderes Prognosescoresystem?

Zunächst wird innerhalb einer deskriptiven Analyse der zu Grunde liegende Datensatz erörtert und anschließend analysiert, welche prognostische Bedeutung die einzelnen Riskofaktoren und Scores besitzen. Abschließend wird die Qualität der Studie im Rahmen der methodenkritischen Limitierungen dargelegt.

### **Deskriptive Analysen der Patientendaten:**

In der Kohorte von 460 Patienten war die Geschlechtsverteilung mit 63% zugunsten des männlichen Geschlechtes, das mediane Erkrankungsalter betrug 72 Jahre. Bei der Erstdiagnose stellten wir etwa 79% der Patienten mit CMML-I nach WHO am häufigsten fest, im Gegenteil waren Patienten mit einer CMML-II mit 21% seltener. Die Verteilung der Fälle nach FAB zeigte etwa 54,5% mit MDS-CMML etwas häufiger im Vergleich zu MPD-CMML mit 45,5%. Vergleicht man unsere Daten mit den Daten aus der spanischen Gruppe findet man eine ähnliche Geschlechtsverteilung: 62% männlich, 28% weiblich. Die Verteilung nach der WHO ergab mehr Patienten mit einer CMML-I (CMML-I: 89%, CMML-II: 11%). Ähnliches zeigte die Verteilung nach FAB in der spanischen Kohorte im Vergleich zu unserer Kohorte etwas mehr Fälle mit MDS-CMML (MDS-CMML: 60% und MPD-CMML: 40% [Such E., 2011]).

Des Weiteren waren die Patienten nach chromosomalen Aberrationen gemäß dem IPSS klassifiziert: Es fanden sich mit 66,5% in der günstigen Gruppe [normaler Karyotyp, y- Anomalie, Del(5q), del(20)], 21% in der intermediären Gruppe (1-2 Aberrationen), die restlichen 12,5% fielen auf die Hochrisiko-Gruppe (Chromosom 7- Anomalien, komplexer Karyotyp). Die Aberrationen von Chromosom 7 und 8 waren am häufigsten zu finden. Im Vergleich zu MDS fällt auf, dass die 5q-Anomalien sehr selten (<1%) vorhanden waren. Auch komplexe Anomalien mit mehr als 3 Aberrationen waren eher seltener zu finden (6%). Dem gegenüber stehen die spanischen Daten mit 79% in der Niedrig-Risikogruppe, 16% in der Intermediär-Risikogruppe und 5% Hochrisiko-Gruppe sowie komplexe Anomalien von 3%.

## Prognose:

Die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern wurden bei CMML-Patienten analysiert. Es ist festzustellen, dass die meisten Parameter, die für MDS relevant, auch für CMML von Wichtigkeit sind. Diese betraf die Parameter Hämoglobin ( $P < 0,001$ ), Transfusionsbedarf bei Erstdiagnose ( $P < 0,001$ ), Leukozytenzahl ( $P < 0,001$ ), absolute Lymphozytenvermehrung im Blutbild ( $P = 0,009$ ) und LDH ( $P < 0,001$ ).

Des Weiteren zeigten die Analysen, dass der medulläre Blastenanteil eine bedeutende prognostische Rolle spielte. Während Patienten mit einem medullären Blastenanteil von  $<10\%$  im Knochenmark 23 Monate im Median lebten, war die Überlebenszeit für Patienten mit einem höheren Blastenanteil mit 15 Monaten deutlich verkürzt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war hoch signifikant ( $P < 0,001$ ).

Im Gegensatz dazu waren die Parameter Anämie-Symptomatik bei Erstdiagnose, Granulozytenzahl, Zellulärität in der KM-Histologie, Lymphozyten- und Plasmazellenvermehrung im KM ohne signifikante prognostische Aussage. Überraschenderweise zeigte der Parameter Thrombozytenzahl einen nicht signifikanten P-Wert von 0,345 für die Gesamtgruppe, wobei dieser bei dem weiblichen Geschlecht mit einem P-Wert von 0,009 wiederum eine prognostische Relevanz besitzt.

Ebenfalls wurde die prognostische Wertigkeit der zytogenetischen Befunde entsprechend dem IPSS untersucht. Patienten mit einem Niedrigrisiko wiesen eine Überlebenszeit von 27 Monaten auf, ein intermediäres Risiko oder Hochrisiko führte zu verkürzten Überlebenszeiten mit jeweils 16 Monaten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $P=0,578$ ). Anzumerken ist, dass die chronische myelomonozytäre Leukämie eine andere Verteilung und Häufigkeit bezüglich chromosomalen Aberrationen aufweisen und der Einteilung nach IPSS speziell für MDS entwickelt wurde.

Der Zusammenhang zwischen AML-Übergang und dem Überleben in der Gesamtgruppe stellte sich entgegengesetzt der Erwartung mit einem P-Wert von 0,310 als nicht signifikant heraus. Dies bedeutet, dass die AML-Entwicklung im Lauf einer CMML eine Verschlechterung der Erkrankung mit sich bringt, aber offensichtlich keinen Einfluss auf das Überleben hatte.

Tabelle 43 zeigt eine Übersicht über die Verteilung und die Signifikanz der verschiedenen Parameter in unserer Kohorte verglichen mit den Daten aus der spanischen Gruppe.

Variablen	Düsseldorfer Kohorte			Spanische Kohorte		
	N	%	P-Wert	N	%	P-Wert
Gesamt. Zahl	460	100		414	100	
männlich	290	69	0,051	287	68	0,08
weiblich	170	31		127	32	
Medianes Alter	72 (Jahre)			73 (Jahre)		
<b>WHO-Klassifikation (N=460)</b>			<b>(N=414)</b>			
CMML-I	362	79	< 0,001	367	89	<0,001
CMML-II	98	21		47	11	
<b>FAB-Klassifikation (N=409)</b>			<b>(N=414)</b>			
MDS-CMML	223	54,5	< 0,001	248	60	<0,001
MPD-CMML	186	45,5		166	40	
<b>Hämoglobin bei ED (N=413)</b>			<b>(N=412)</b>			
Hb< 9 g/dl	110	27	<0,001	147	36	<0,001
Hb> 9 g/dl	303	73		265	64	
<b>Thrombozyten bei ED (N=408)</b>			<b>(N=414)</b>			
< 100/nl	191	47	0,345	157	38	<0,001
≥100/nl	217	53		257	62	
<b>LDH bei ED (N= 361)*</b>			<b>(N=398)</b>			
<200 U/l	142	39	< 0,001	270	68	<0,001
>200 U/l	219	61		128	32	
<b>Granulozyten bei ED (N=359)</b>			<b>(N=414)</b>			
>1800/μl	231	64,3	0,122	332	80	0,242
<1800/μl	128	35,7		82	20	

Einteilung Karyotyp gemäß IPSS						
Niedriges Risiko	109	65,3	0,578	327	79	<0,001
Intermediäres Risiko	27	16,2		67	16	
Hohes Risiko	31	18,5		20	5	

Tabelle 43: Vergleich verschiedener Parametern zwischen der düsseldorfer und spanischer Kohorte.

\*Referenzbereich von LDH in dem Düsseldorfer-MDS-Register: 200 U/l, in der Spanischen Arbeit: 480 mg/dl

Ein anderer wichtiger Anteil dieser Arbeit war, die Relevanz der etablierten Prognosescores bei CMML-Patienten zu überprüfen. Zum einen wurde der Düsseldorf-Score, der 1994 zur Prognoseabschätzung von allen Arten von primären myelodysplastischen Syndrome entwickelt wurde, zum anderen das International Prognostic Scoring System (IPSS), das speziell für die MDS-Patienten und für die nicht-proliferativen mit Leukozyten  $\leq 12000/\mu\text{l}$  erarbeitet wurde. Zum dritten wurde der MD Anderson Cancer Center CMML-Prognose-Score (MDAPS) sowie ein neuerlich vorgeschlagener, jedoch bislang nur als abstract publizierter Prognose-Score für CMML (CPSS) Patienten aus Spanien. Wesentliche Unterschiede in der Gestaltung der Prognose-Scores sind dadurch kenntlich, dass der Düsseldorf-Score sowie der MD Anderson Cancer Center CMML-Score auf zytogenetische Befunde verzichten und nur mit herkömmlichen hämatologischen und klinischen Parametern Risikogruppen bilden. Der Düsseldorf-Score hat drei, der MD Anderson-Score vier verschiedene Risikogruppen. Sowohl Düsseldorf-Score als auch der MDAPS wiesen in Anwendung bei CMML-Patienten einen hoch signifikanten Unterschied ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,001$ ) zwischen den Risikogruppen auf. Der IPSS hingegen sowie der CPSS stützen ganz wesentlich auf zytogenetischen Parameter, die zum Diagnosezeitpunkt erhoben wurden und in die Berechnung der Risikogruppen mit eingehen. Zunächst einmal stellt sich offenkundig heraus, dass alle vier Prognose-Scores Risikogruppen voneinander unterscheiden können, die sich hinsichtlich der medianen Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant voneinander abgrenzen. Somit sind alle vier Scores für den klinischen Alltag zunächst einmal geeignet. Dies überrascht insofern nicht, als der Düsseldorf-Score mit Parametern der hämatopoetischen Insuffizienz (Thrombozytopenie und Anämie) sowie den medullären Blastenanteil als Zeichen der

klonalen Expansion verwendet und zudem mit der Berücksichtigung der Laktatdehydrogenase, ein Parameter des vermehrten Zellumsatz wie es bei den monozytären Leukämien typisch ist, ebenfalls verwendet. Zwar zeigte die zusätzliche Verwendung des absoluten Lymphozytenanteils im peripheren Blut im MDAPS, dass dadurch dieser Score funktioniert, er bringt jedoch keine wesentlichen neuen Aspekte und ist nicht in der Lage, zusätzliche Risikogruppen scharf abzugrenzen.

Die Hinzunahme der karyotypischen Befunde aus Knochenmarkszellen durch IPSS und den spanischen Score erlauben auch eine klare Abgrenzung von Risikogruppen, jedoch scheint hier der Benefit für die Prognostizierung im Vergleich zu anderen myeloischen Neoplasien wie in akuten myeloischen Leukämien und dem myelodysplastischen Syndrom ohne monozytäre Proliferation nicht zu erheblich zu sein. Dies liegt wahrscheinlich zum einen daran, dass nur 20- 30% der Patienten mit CMML chromosomale Aberrationen aufweisen und somit bis zu 80% der Patienten einer Standardrisiko-Gruppe zugeordnet werden. Zum anderen konnte bislang in keiner Studie klar herausgearbeitet werden, welche chromosomale Aberrationen wesentlich die Prognose von CMML Patienten beeinflussen, so dass die verschiedenen Definitionen die im IPSS und im MD Anderson Cancer Center CMML-Score verwendet werden, Ausdruck von bislang nicht verstandener Pathophysiologie und Molekularzytogenetik sind. Die für die sonstigen myelodysplastischen Syndrome so häufige Aberration des langen Arms vom Chromosom 5 (5q- Anomalie), die sich prognostisch und klinisch erheblich auf den Krankheitsverlauf auswirkt, findet man bei den chronischen monozytären Leukämien so gut wie nie (<1%) [Such E et al, 2011]. Ebenso wenig finden sich häufig komplexe Karyotyp-Anomalien (6%) mit drei oder mehr Aberrationen in einer Zellpopulation, so dass auch dieser Parameter, der die Prognose der anderen myeloischen Neoplasien wie AML und MDS nachhaltig ungünstig beeinflusst, für die CMML Patienten nur sehr selten prognostisch herangezogen werden kann. Der zweite wichtige Aspekt, der im spanischen CMML-Score erstmals explizit Eingang findet, nämlich die Frage der Ausprägung der monozytären und leukozytären Proliferation, ist von anderen Prognose-Scores bislang nicht erkannt, bzw. nicht berücksichtigt worden. Patienten mit einer starken Proliferation der Granulomonocytopoese über 13000/ $\mu$ l haben, wie oben dargestellt, eine schlechtere Prognose im Vergleich zu den Patienten, von denen die monozytäre Population nur einen kleinen Anteil der Granulozytopoese ausmachte (unter 13000 Zellen/ $\mu$ l). Insofern verwendet der spanische Score erstmals einen



pathophysiologischen relevanten Parameter, der die Zuordnung in die Risikogruppen möglicherweise erleichtert [Such E et al, 2011; Breccia M et al, 2004, Gonzales-Medina I et al, 2002, Germing U et al, 1998].

Ein weiterer Aspekt ist die Frage, ob eine Einteilung in zwei, drei oder vier Risikogruppen von klinischer Relevanz ist. Während der Düsseldorf-Score mit drei Risikogruppen arbeitet und eine ganz klare Niedrigrisikogruppe identifizieren kann und eine kleine Hochrisikogruppe abgrenzen kann, bei denen jeweils therapeutische Implikationen mit der Risikogruppe verbunden sind, haben die anderen Scores (IPSS, MDAPS) eine viergliedrige Risikoabschätzung vorgenommen. Natürlich werden auch in diesen Scores Niedrigrisiko-Patienten identifiziert, die nicht unbedingt einer unmittelbaren Therapie zugeführt werden müssen und auch diese Scores identifizieren ebenfalls Hochrisiko-Patienten, die am ehesten von einer intensiveren Therapie oder einer allogenen Stammzelltransplantation profitieren können. Auf der anderen Seite gelingt es allen Scores, vor allen Dingen dem Düsseldorf-Score, aber auch dem MDAPS Patienten zu identifizieren, die ein sehr geringes Risiko für Progress und rasche Einschränkung der Lebenserwartung haben, bei denen man eher supportive Therapiemaßnahmen und ein abwartendes Verhalten favorisiert. Zwischen diesen beiden Extrempolen befindet sich die Intermediär-Risiko-Gruppe, die im Düsseldorf-Score sehr ausgedehnt ist und in den anderen viergliedrigen Scores jeweils in zwei nicht so stark differente Risikogruppen eingeteilt wird. Die therapeutischen Konsequenzen, die aus der Unterteilung der Intermediär-Risiko-Gruppe in zwei Untergruppen resultieren, dürften wahrscheinlich nicht von so hoher Relevanz sein. Zu dieser Fragestellung kann jedoch, da es sich bei den hier untersuchten Patientengut nur um Patienten handelt, die ausschließlich mit supportiven Maßnahmen behandelt worden sind, nicht beantwortet werden.

### **Fazit:**

Das vorliegende Patientengut ist angesichts der Seltenheit der Erkrankung extrem umfangreich und durchaus geeignet die adressierten Fragen zu beantworten und zeigt, dass alle Prognose-Scores im Wesentlichen ihren Dienst tun, dass bei Fehlen einer karyotypischen Untersuchung durchaus der traditionelle Düsseldorf-Score zur Anwendung gebracht werden kann und bei Vorhandensein von Karyotyp-Anomalien am ehesten der IPSS für den klinischen Alltag Relevanz bekommen kann. Die Schwäche der Arbeit ist zum einen, dass erwartungsgemäß lange nicht bei allen

Patienten zytogenetische Untersuchungen durchgeführt worden sind, sodass die zytogenetisch gestützten Scores nicht in Gänze überprüft werden können. Eine weitere Schwäche der Arbeit ist, dass es keine molekularbiologischen Untersuchungen für die untersuchten Patienten mit CMML gibt. Neuere Arbeiten aus den Vereinigten Staaten, Frankreich und Spanien sprechen dafür, dass molekularzytogenetische Veränderungen, insbesondere TET2-, EZH2- und ASXL1-Mutationen und möglicherweise noch weitere auch für die CMML Patienten prognostisch eine Rolle spielen könnten, sodass sich möglicherweise in Zukunft über die Zytogenetik hinaus auch die Molekularbiologie als Prognoseparameter herausarbeiten ließe [Braun T et al, 2011]. Dies muss Gegenstand anderer Untersuchungen sein, da nur in einem verschwindend kleinen Teil die Parameter am vorliegenden Patienten gut erhoben worden sind.

### **Zusammenfassung:**

Die vorliegende Arbeit untersucht den Stellenwert von vier verschiedenen Prognose-Scores für chronische myelomonozytäre Leukämien anhand von 460 Patienten aus dem Düsseldorfer-MDS-Register und dem Katharinen-Hospital Unna. Es wurden verglichen der auf traditionellen hämatopoetischen Parametern beruhende Düsseldorf-Score mit dem erweiterten MD Anderson Cancer Prognostik Scoring System für CMML sowie dem IPSS und dem spanischen Score. Die letzten beiden verwenden als Prognoseparameter karyotypische Befunde. Alle vier Scores sind in der Lage Niedrigrisiko-Patienten zu identifizieren, die mit einer Watch-and-Wait-Strategie bedacht werden sollten, ohne dass sich ein akuter Handlungsbedarf ergibt. Alle Scores sind auch in der Lage, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren, bei denen eine allogene Blutstammzelltransplantation oder aber der Einsatz von der hypomethylierenden Substanz Decitabine oder 5-Azacytidine gerechtfertigt erscheint. Die Schwäche aller Scores ist der Verbleib von vielen Patienten in der Intermediate-Risikogruppe, woraus kein Rückschluss auf die einzuschlagende Therapierichtung gezogen werden kann. Zukünftige Arbeiten müssen vor allen Dingen molekularzytogenetische Untersuchungen in Betracht ziehen, da diese möglicherweise ebenfalls eine prognostische Relevanz haben. Als Empfehlung bleibt der Einsatz der Düsseldorf-Score bei Patienten, die nicht zytogenetisch untersucht worden sind, sowie der Einsatz des IPSS für Patienten, die zytogenetische Befunde bei Erstdiagnose erhalten haben.

### III. Literaturverzeichnis

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al.: The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical Chronic myeloid and chronic myelomonocytic leukaemia: Proposals by the French-American-British- Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol.*, 1994; 87(4): 746-54
2. Germing U, Gattermann N, Minning H et al.: Problems in the classification of CMML—dysplastic versus proliferative type. *Leuk Res.*, 1998;22:871-8
3. Germing U, Strupp C, Meckenstock G et al.: Klinik, Morphologie und Prognose chronischer myelomonozytärer Leukämien. *Medizinische Klinik*, 1999;94:467-72
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al.: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.*, 1982;51(2):189-99
5. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997; 89 (6):2079–2088
6. Norman, H. Nie, USA, Mc Graw Hill Book Company – SPSS, 1983
7. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimations from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.*, 1958; 53:457-481
8. Vardiman JW, Bennett JM, Bain BJ et al.: Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds.; International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2008;85-86
9. Onida F, Kantarijan H.M, Smith TL et al.: Prognostic factors in scoring system in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2000;99:840-849
10. Gonzales-Medina I, Bueno J, Toorequebrada A et al.: Two groups of chronic myelomonocytic leukemia: myelodysplastic and myeloproliferative: Prognostic implications in a series of a single center. *Leukemia Research*, 2002;26:821-824
11. Aul C; Gattermann N, Heyll A et al.: Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients And proposals for an improved scoring system. *Leukemia*, 1992;52-59
12. Stadler M, Germing U, Kliche KO et al.: Ganser A. „A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit

- antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 2004;18(3):460-5
13. Valent P, Horny HP, Bennett J.M et al.: Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research*, 2007; 727-736
  14. Such E, Cervera J, Costa D et al.: Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*, 2011;96(3):375-83
  15. Jankowska AM, Makishima H, Tui RV et al.: Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*, 2011;118 (14):3932-3941
  16. Orazi A, Bennett JM, Germing U, et al.: Chronic myelomonocytic leukaemia. In: Swerdlow S, Campos E, Lee Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J, eds. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Lyon, France. IARC press, World Health Organization, 2008;76–81
  17. Vardiman JW, Pierre R, Bain B et al.: Chronic myelomonocytic leukaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H & Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France. IARC press. World Health Organization, 2001;49-51
  18. Germing U, Kündgen A, Gattermann N et al: Risk assessment in chronic Myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Lymphoma*, 2004;45(7):1311–8
  19. Haase D, Germing U, Schanz J et al.: New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*, 2007; 110(13):4385-95
  20. Zohren F, Strupp C, Kuendgen A et al: Characteristics of disease progression in 3144 patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 2008;93 (s1):361
  21. Breccia M, Latagliata R, Mengarelli A, et al.: Prognostic factors in myelodysplastic and myeloproliferative types of chronic Myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 83 patients from a single institution. *Haematologica*, 2004;89:866-868

22. Pich A, Riera L, Sismondi F et al.: JAK2V617F activating mutation is associated with the myeloproliferative type of chronic myelomonocytic leukaemia. *J Clin Pathol.*, 2009; 62(9):798-801
23. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL et al.: Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. *J Clin Oncol.*, 1988; 6:1417-1424
24. Pronier E, Delhommeau F : Role of TET2 mutations in myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.*, 2012;7(1):57-64
25. Wattel E, Guerci A, Hecquet B et al.: A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult CMML. Groupe Francais des MDS and European CMML group. *Blood*, 1996; 88:2480-2487
26. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al.: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncology*, 2009;10(3):223-232
27. Gonzalez-Medina I, Bueno J, Torrequebrada A et al.: Two groups of chronic myelomonocytic leukaemia: myelodysplastic and myeloproliferative. Prognostic implications in a series of a single center. *Leuk Res.*, 2002;26:821-824
28. Jankowska AM, Szpurka H, Tiu RV et al.: Loss of heterozygosity 4q24 and TET2 mutations associated with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2009;113(25):6403-6410
29. Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Ciudad M, et al.: TET2 gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*, 2009; 94(12):1676-1681
30. Kuo MC, Liang DC, Huang CF et al.: RUNX1 mutations are frequent in chronic myelomonocytic leukemia and mutations at the C terminal region might predict acute myeloid leukemia transformation. *Leukemia*, 2009; 23(8): 1426-1431
31. Cheng H, Kirtani VG, Gergis U et al.: Current status of allogeneic HST for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.*, 2012;47(4):535-41
32. Kohlmann A, Grossmann V, Klein HU et al.: Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8%

- of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. *J Clin Oncol.*, 2010;28(24):3858-3865
33. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Roquain J et al.: ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.*, 2010;151(4):365-375
34. Grossmann V, Kohlmann A, Eder C et al.: Molecular profiling of chronic myelomonocytic leukemia reveals diverse mutations in 80% of patients with TET2 and EZH2 being of high prognostic relevance. *Leukemia*, 2011; 25(5):877-879.
35. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Patel J et al.: Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*, 2011;25(7):1200-1202
36. Ernst T, Chase AJ, Score J et al.: Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet.*, 2010;42(8):722-726
37. Costa R, Abdulhaq H, Haq B et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer*, 2011;117(12):2690-2696
38. Wijermans PW, Ruter B, Baer MR et al.: Efficacy of decitabine in the treatment of patients with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Leuk Res.*, 2008;32(4):587-591
39. Reiter A, Invernizzi R, Cross NC et al.: Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, 2009; 94(12):1634-1638
40. Braun T, Itzykson R, Renneville A et al.: Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial., *Blood*, 2011;118(14):3824-31

### 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.

Ayoub Abu Abdu  
Meschede, 12.12.12