

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

**Myelodysplastische Syndrome**  
**Evaluation aktueller Prognosescores anhand einer**  
**Studie von 3673 Patienten**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Katharina Sabine Gräf

2016

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

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Meisel

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden auf dem 11. Internationalen Symposium für myelodysplastische Syndrome der *mds foundation* in Edinburgh, UK, im Mai 2011 als Poster vorgestellt. Ein Abstract dieses Kongressbeitrages wurde veröffentlicht:

Zipperer, E., Graef, K., Kündgen, A., Hildebrandt, B., Haas, R., Gattermann, N., Germing, U., (2011), Validation of the Texas Score for the prognostication of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*, 35 (Supplement 1), p.S130

# I Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome sind eine Gruppe heterogener Stammzellerkrankungen, deren klinischer Verlauf von harmlos erscheinenden Anämien ohne wesentliche Einschränkung der Überlebenswahrscheinlichkeit bis hin zur Progression in leukämische Verläufe reicht. Anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und klinischer Parameter sind in den letzten Jahren verschiedene Scoring Systeme entwickelt worden, die zur Abschätzung der Prognose und Wahl einer geeigneten Therapieform beitragen. Die vorliegende Arbeit untersucht die Validität der aktuell etablierten Prognosescores IPSS, WPSS, Düsseldorf Score und des neu vorgeschlagenen Houston Scores hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft bezogen auf Überleben und Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Die Untersuchung fand auf der Datenbasis des Düsseldorfer MDS-Registers und Zentralarchivs der Heinrich-Heine-Universität statt. Es handelt sich um eine retro-und prospektive Studie. Für eine 3673 Patienten umfassende Kohorte wurden alle benötigten Parameter zur Berechnung der Scoring Systeme herausgearbeitet oder nachträglich in Erfahrung gebracht werden. Die statistische und graphische Auswertung des Datenmaterials erfolgte PC-gestützt mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics. Alle Scoring Systeme erbrachten in den durchgeführten Analysen statistisch signifikante Aussagen bezogen auf Überleben und Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Diagnostische Schwächen hinsichtlich ihrer Trennschärfe zeigten sich überwiegend im intermediären Risikobereich, Patienten mit niedrigem oder hohem Risiko wurden gut identifiziert. Der Düsseldorf Score bietet den Vorteil auch ohne Kenntnis der Zytogenetik Anwendung zu finden. Das IPSS differenziert die Patientengruppen sehr gut, kann einschränkend allerdings nur für supportiv therapierte Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose Einsatz finden. Das WPSS hingegen bestätigt, ein dynamisches Modell zu sein und generiert auch für die in dieser Arbeit untersuchten transplantierten und/oder chemotherapierten Patienten statistisch signifikante Prognoseaussagen. Der Houston Score ist dem IPSS und WPSS weder hinsichtlich seiner zytogenetischen Kategorisierung noch in der Risikogruppenzuteilung und prognostischen Aussagekraft überlegen, ermangelt aufgrund seiner Vielzahl an benötigten Parameter zudem jeglicher Praktikabilität im klinischen Alltag. Eine Überprüfung zytogenetischer Parameter, die Feinjustierung der Zytopenien und Neudefinition von Blastenkategorien sollten in die Optimierung eines an das IPSS und WPSS angelehnten Scoring Systems münden.

## II Abkürzungsverzeichnis

ALIPS	<i>abnormal localisation of immature precursors</i>
AP	Alkalische Phosphatase
BSC	<i>best supportive care</i>
CMML	Chronisch myelomonozytäre Leukämie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DUS	Düsseldorf Score
EPO	Erythropoetin
FAB-Klassifikation	French-American-British-Klassifikation
G-CSF	<i>granulocyte-colony stimulating factor</i>
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IPSS	International Prognostic Scoring System
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS-U	Unklassifiziertes myelodysplastisches Syndrom
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	Refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien
RCMD-RS	Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit multilineären Dysplasien
RN	Refraktäre Neutropenie
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
WHO	World Health Organization
WPSS	WHO adapted Prognostic Scoring System

# III Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Ätiologie.....	2
1.4 Pathogenese.....	2
1.5 Klinik.....	3
1.6 Diagnostik.....	3
1.7 Klassifikation.....	5
1.7.1 FAB-Klassifikation.....	5
1.7.2.1 WHO-Klassifikation.....	6
1.7.2.2 WHO-Vorschläge des Jahres 2008.....	7
1.8 Prognose.....	8
1.8.1 Prognosescores.....	8
1.8.2 Düsseldorf Score.....	9
1.8.3 IPSS.....	9
1.8.4 IPSS plus LDH.....	10
1.8.5 WPSS.....	11
1.8.6 Houston Score.....	12
1.9 Therapie.....	13
1.9.1 Stammzelltransplantation und Chemotherapie.....	13
1.9.2 Supportive Therapie.....	13
1.9.3 Immunmodulation.....	13
1.9.4 Epigenetische Therapie.....	14
2. Zielsetzung.....	15
3. Methoden.....	16
3.1 Patienten.....	16
3.2 Datenrecherche.....	16
3.3 Verlaufsbeobachtung.....	17
3.4 Statistische Auswertung.....	17
4. Ergebnisse.....	18
4.1 Gesamtpatientenkollektiv.....	18
4.1.1 Alter und Geschlecht.....	19
4.1.2 Therapien.....	19
4.1.3 WHO-Typen.....	20
4.2 Prognosescores.....	22
4.2.1 IPSS.....	22
4.2.1.1 Patientengut.....	22
4.2.1.2 Risikogruppen.....	22
4.2.1.3 Erweiterte Risikogruppen.....	23
4.2.2 WPSS.....	24
4.2.2.1 Patientengut.....	24
4.2.2.2 Risikogruppen.....	25
4.2.2.3 Erweiterte Risikogruppen.....	28
4.2.2.3.1 Transplantierte Patienten.....	28
4.2.2.3.2 Chemotherapierte Patienten.....	29
4.2.3 Düsseldorf Score.....	30
4.2.3.1 Patientengut.....	30

4.2.3.2 Risikogruppen.....	30
4.2.3.3 Erweiterten Risikogruppen.....	32
4.2.4 Houston Score.....	33
4.2.4.1 Patientengut.....	33
4.2.4.2 Risikogruppen.....	34
4.3 Vergleich der Scoring Systeme.....	37
4.3.1 IPSS versus WPSS.....	37
4.3.2 IPSS versus Düsseldorf Score.....	39
4.3.3 IPSS versus Houston Score.....	41
4.3.4 Houston Score versus WPSS.....	44
4.3.5 Houston Score versus Düsseldorf Score.....	46
4.3.6 WPSS versus Düsseldorf Score.....	48
4.4 Überleben.....	51
4.4.1 Überleben nach IPSS.....	51
4.4.1.1 Überleben nach Risikogruppen des IPSS.....	51
4.4.1.2 Überleben nach Variablen des IPSS.....	53
4.4.2 Überleben nach WPSS.....	53
4.4.2.1 Überleben nach Risikogruppen.....	53
4.4.2.1.1 Supportiv therapierte Patienten.....	53
4.4.2.1.2 Transplantierte/chemotherapierte Pat.....	55
4.4.2.2 Überleben nach Variablen des WPSS.....	57
4.4.3 Überleben nach Düsseldorf Score.....	57
4.4.3.1 Überleben nach Risikogruppen.....	57
4.4.3.2 Überleben nach Variablen des Düsseldorf Scores.....	59
4.4.4 Überleben nach Houston Score.....	59
4.4.4.1 Überleben nach Risikogruppen.....	59
4.4.4.2 Überleben nach Variablen des Houston Scores.....	61
4.5 Übergang in eine akute myeloische Leukämie.....	62
4.5.1 Übergang in eine AML nach IPSS.....	62
4.5.1.1 Übergang in eine AML nach Risikogruppen.....	62
4.5.1.2 Übergang in eine AML nach Variablen.....	64
4.5.2 Übergang in eine AML nach WPSS.....	64
4.5.2.1 Übergang in eine AML nach Risikogruppen.....	64
4.5.2.2 Übergang in eine AML nach Variablen.....	67
4.5.3 Übergang in eine AML nach Düsseldorf Score.....	67
4.5.3.1 Übergang in eine AML nach Risikogruppen.....	67
4.5.3.2 Übergang in eine AML nach Variablen.....	69
4.5.4 Übergang in eine AML nach Houston Score.....	69
4.5.4.1 Übergang in ein AML nach Risikogruppen.....	69
4.5.4.2 Übergang in eine AML nach Variablen.....	72
4.6 Überleben und AML-Übergänge nach Risikogruppen.....	73
4.7 Multivariate Analyse.....	74
5. Diskussion.....	75
5.1 IPSS.....	75
5.2 WPSS.....	77
5.3 Düsseldorf Score.....	79
5.4 Houston Score.....	80
5.5 Vergleich der Scoring Systeme und Schlussfolgerungen.....	81
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	85

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition

Myelodysplastische Syndrome sind erworbene klonale Stammzellerkrankungen des Knochenmarkes, aus denen Reifungs- und Funktionsdefekte hämatopoetischer Zellen resultieren. Die morphologischen Korrelate sind dysplastische Veränderungen dieser Zellen, es können sowohl die Erythropoese, als auch die Granulo- und Megakaryopoese betroffen sein. Im peripheren Blut finden sich Zytopenien isoliert, ebenso Bi- oder Panzytopenien. Das Knochenmark ist meist normo- bis hyperzellulär, hypozelluläre oder myelofibrotische Formen sind in ca. 10 % der Fälle beschrieben. Bei myelodysplastischen Syndromen besteht ein erhöhtes Risiko für die Progression in eine akute Leukämie.

## 1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz myelodysplastischer Syndrome beläuft sich auf 4-5/100.000 Einwohner, wobei ein starker Inzidenzanstieg bei Patienten über 70 Jahren mit 22,8/100.000 und eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts mit 33,9 versus 18/100.000 Einwohner zu verzeichnen ist (Aul, 1992). Die Zahlen decken sich mit Studien aus anderen Ländern wie England (Cartwright, 1992), Frankreich (Carli, 2001) und einer groß angelegten Studie aus den USA (Ma, 2007). Eine bis 1985 steigende Inzidenz (von 1,4 auf 4,1/100.000) kann retrospektiv der damals stetig zunehmenden Häufigkeit von diagnostischen Knochenmarksuntersuchungen bei älteren Patienten zugeordnet werden (Germing, 2004). Aktuell bleiben die Inzidenzraten stabil, eine Studie mit Daten des Düsseldorfer MDS-Registers von 1996-2005 errechnet eine Inzidenzrate von 3,78/100.000 Einwohner, mit einem mittleren Alter von 71 Jahren für Männer versus 75 Jahren für Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Neukirchen, 2011).

### 1.3 Ätiologie

Ätiologische Faktoren sind bei den primären myelodysplastischen Syndromen meist nicht erkennbar und weitgehend ungeklärt. Einige genetische Faktoren zeigen allerdings eine Prädisposition, so tritt bei 2-3 % der Patienten mit einem Fanconi-Syndrom ein MDS auf (Aul, 1998). Diesen *de-novo* myelodysplastischen Syndromen werden die sekundären Formen, mit einem Anteil von etwa 6 % am Gesamtpatientengut, gegenübergestellt (Germing, 2004). Hierbei handelt es sich um therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome nach vorrausgegangener Radiatio, Chemotherapie oder der Kombination dieser. Von den sekundären Formen sind im Gegensatz zu den primären MDS eher jüngere Patienten betroffen. Die erhöhte Exposition gegenüber dem organischen Lösungsmittel Benzen konnte mit dem gehäuften Auftreten einiger MDS-Subgruppen in Verbindung gebracht werden (Irons, 2010).

### 1.4 Pathogenese

Chromosomale Aberration finden sich bei den primären myelodysplastischen Syndromen in ca. 50 %, bei den sekundären Formen in ca. 80 % der Fälle. Zum größten Teil handelt es sich um partielle oder komplette Deletionen oder Additionen (del 5q, -7, +8, -Y, del 20q) (Fenaux, 2001).

Mutationen auf epigenetischer Ebene, wie Änderungen der DNA-Methylierung oder Histon-Acetylierung bedingen u.a. Störungen von Transkriptionen und Signaltransduktionswegen. So scheinen Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (Bsp.p53) oder Aktivierung von Onkogenen (Bsp.RAS-Signalweg) die maligne Transformation und klonale Evolution der Knochenmarksstammzelle zu begünstigen (Nolte, 2008).

Die hypothetische Annahme einer Mehrschrittpathogenese wird durch die altersbedingte Kumulation genetischer Mutationen unterstrichen. Die neoplastisch transformierte Stammzelle verliert, begleitet von einem Wachstumsvorteil, ihr hämatopoetisches Differenzierungsvermögen, es resultiert eine Blastenexpansion. Ineffektive Hämatopoese und intramedulläre Apoptose bedingen die periphere Zytopenie bei normo- bis hyperplastischem Knochenmark.

## 1.5 Klinik

Klinisch auffällig werden Patienten mit Symptomen infolge ihrer Zytopenie. In frühen Krankheitsphasen steht meist die Dyserythropoese und eine damit verbundene Anämiesymptomatik im Vordergrund. Gehäufte Infekte oder Fieber können klinisches Zeichen einer Granulozytopenie sein. Eine thrombopenisch bedingte Blutungsneigung kann auftreten. Selten präsentieren sich Patienten mit einer Splenomegalie (20 %), Hepatomegalie (25 %) oder Lymphomen (10 %) (Germing, 2002). Über die Hälfte der Patienten ist zum Diagnosezeitpunkt transfusionsbedürftig.

## 1.6 Diagnostik

Die Diagnose eines MDS wird häufig im Rahmen einer Anämieabklärung, die sich bei über 90 % der Patienten als normochrome Form mit erniedrigten Retikulozytenwerten zeigt, gestellt (Germing, 2009). Neben einer vollständigen körperlichen Untersuchung und anamnestischen Abklärung hinsichtlich potenziell myelodysplastogener Noxen, sollte ausserdem eine ausführliche Familienanamnese besonders im Bezug auf hämatologisch-onkologische Erkrankungen erfolgen.

Zur Routinediagnostik gehören die Anfertigung eines Differentialblutbildes sowie die zytomorphologische Befundung peripheren Blutes, um Dysplasiezeichen der einzelnen Zellreihen zu erfassen.

Dyserythropoese: Megaloblasten, dimorphe Erythrozyten, basophile Tüpfelung, Anisozytose, Poikilozytose, Tränenform.

Dysgranulopoese: Hypogranulierung, hypo-/hypersegmentierte Granulozyten, Auerstäbchen.

Dysmegakaryopoese: Riesenplättchen, Thrombozytenanisometrie.

Ein weiteres diagnostisches Standbein stellt die mikroskopische Zytologie von Knochenmarksausstrichen dar.

Dyserythropoese: Ringsideroblasten, megaloblastäre Transformation, Mehrkernigkeit, Kernentrundungen, Kernfragmentierungen, zytoplasmatische Veränderungen, Erythroblastenanteil.

Dysgranulopoese: Hypogranulierung, Pseudo-Pelger-Zellen (hyposegmentierte Granulozyten), hypersegmentierte Granulozyten, Auerstäbchen.

Dysmegakaryopoese: Mikromegakaryozyten, mononukleäre Megakaryozyten, abgerundete Kerne der Megakaryozyten, Kernreifungsstörungen.

Insgesamt müssen dysmyelopoetische Veränderungen in mindestens 2 Zellreihen nachgewiesen werden und in jeder Zellreihe mindestens 10 % der Zellen dysplastisch sein (Bennett, 1982).

Die histologische Zusatzuntersuchung einer Beckenkammbiopsie dient der genauen Abgrenzung von hypoplastischen oder myelofibrotischen Formen, sowie der Beurteilung sogenannter ALIPs, dislozierter granulopoetischer Vorläuferzellen von paratrabekulär nach markzentral.

Weitere labordiagnostische Untersuchungen, wie die Bestimmung der LDH, der GOT/GPT, der AP, des Haptoglobins, Ferritins, Kupfers, Kreatinins, der Harnsäure und des Vitamin B 12 Spiegels, dienen ebenso wie ein virusserologischer Status, Immunphänotypisierungen und molekularbiologische Diagnostik zur Abgrenzung gegenüber Anämien oder dysplastischen Hämatopoeseveränderungen anderer Genese.

## 1.7 Klassifikation

### 1.7.1 FAB-Klassifikation

Die French-American-British Working Group veröffentlichte 1976 das erste Klassifikationssystem, dessen überarbeitete Form seit 1982 für viele Jahre den Goldstandard darstellte (Bennett, 1982). Sowohl der medulläre und periphere Blastenanteil, als auch das Auftreten von Ringsideroblasten, Auerstäbchen und die absolute Monozytenzahl, erlauben eine Einteilung der myelodysplastischen Syndrome in fünf Subtypen, wie in Tabelle 1 ersichtlich.

<b>Subtyp</b>	<b>Medullärer Blastenanteil</b>	<b>Peripherer Blastenanteil</b>	<b>Weitere Kriterien</b>
Refraktäre Anämie (RA)	< 5 %	< 1 %	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5 %	< 1%	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB)	5 – 19 %	< 5 %	
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB – T)	20 – 29 %	0 – 20 %	Auerstäbchen
Chronisch myelomonozytäre Leukämie ( CMML)	< 20 %	< 5 %	>1000 Monozyten/ µl Blut

Tabelle 1: **FAB-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome**

### 1.7.2.1 WHO-Klassifikation

Die FAB-Klassifikation lieferte hinsichtlich prognostischer Aussagekraft und Wahrscheinlichkeit des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie erste subgruppenspezifische Aussagen. Morphologische und zytogenetische Untersuchungen zeigten bald, dass deren Integration in ein Klassifikationssystem eine verbesserte Differenzierung darstellen würde. 1990 schlugen Gattermann et al. vor, die Gruppe der refraktären Anämien mit Ringsideroblasten in zwei Untergruppen aufzuspalten, nämlich eine mit lediglich vorhandenen Zeichen einer Dyserythropoese, in Abgrenzung zu einer Subgruppe mit multilineären Dysplasiezeichen. Eine Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) integrierte über Jahre weitere Studienergebnisse, deren Niederschlag sich in der im Jahre 2000 veröffentlichten neuen WHO-Klassifikation fand (Bennett, 2000). Die veränderten Einteilungskriterien betreffen den Schweregrad der Dysplasien, so wurden sowohl die Gruppe der refraktären Anämie (RA) als auch die der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) in eine rein dyserythropoetische und eine Form mit multilineär dysplastischen Zellen aufgeteilt. Anhand des prognoseträchtigen prozentualen peripheren und medullären Blastenteils fand eine Aufspaltung der refraktären Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB) in zwei Subgruppen (RAEB I und RAEB II) statt. Weiterhin setzte die neue Klassifikation den Schwellenwert für den Übergang in eine akute myeloische Leukämie von 30 % auf nun 20 %, was einem Verlust der Gruppe RAEB-T gleichkommt. Auerstäbchen gelten fortan nicht mehr als Klassifikationskriterium. Das 1974 von Van den Berghe erstmalig beschriebene 5 q-Syndrom wurde aufgrund seiner günstigen Prognose als eigenständige Entität in die Klassifikation aufgenommen (Billström, 1988). Die Gruppe der chronische myelomonozytären Leukämien (CMML) wurde dem Formenkreis der myelodysplastischen/myeloproliferativen Überlappungssyndromen zugeordnet. Eine Übersicht zeigt Tabelle 2.

<b>Subtyp</b>	<b>Medullärer Blastenanteil</b>	<b>Peripherer Blastenanteil</b>	<b>Weitere Kriterien</b>
Refraktäre Anämie (RA)	< 5 %	< 1 %	
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	< 5 %	< 1 %	Bi- oder Panzytopenie
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5 %	< 1 %	>15 % Ringsideroblasten
Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD-RS)	< 5 %	< 1 %	>15 % Ringsideroblasten
RAEB I	5 – 10 %	< 5 %	
RAEB II	11 – 19 %	< 20 %	Eventuell Auerstäbchen
5- q Syndrom	< 5 %	< 1 %	Normal und erhöhte Megakaryozyten mit hypobulierten Nuclei
Unklassifiziertes Myelodysplastisches Syndrom (MDS-U)	< 5 %	< 1 %	Unilineäre Dysplasien in Granulozyten/ Megakaryozyten

Tabelle 2: **WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2000)**

#### 1.7.2.2 WHO-Vorschläge des Jahres 2008

Im Jahre 2008 veröffentlichte die WHO neue Klassifikationsvorschläge. Ziel sollte es sein, die diagnostische Lücke im Bereich unklarer Fälle, bei denen klinisches Bild und Laborparameter zwar auf ein MDS hinweisen, die Morphologie sich allerdings nicht klar zuordnen lässt, weiter einzuschränken und damit den Umfang der Gruppe „Unklassifiziertes Myelodysplastisches Syndrom“ weiter zu reduzieren. Tabelle 3

zeigt eine Auflistung der Karyotypveränderungen, bei deren Auftreten auch ohne typische Morphologiezeichen die Diagnose eines MDS gestellt werden kann. Die Gruppe der „refraktären Zytopenie mit unilineären Dysplasiezeichen“ wurde präzisiert, indem sie nun neben der refraktären Anämie (RA) um die Subgruppen der refraktären Neutropenie (RN) und refraktären Thrombozytopenie (RT) erweitert wurde (Bruning, 2008).

<b>Unbalancierte Aberrationen</b>	<b>Balancierte Aberrationen</b>
-7 oder del(7q)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 oder del(5q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
i(17q) oder t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
-13 oder del(13q)	t(2;11)(p21;q23)
del(11p)	inv(3)(q21q26.2)
del(12p) oder t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
del(9q)	
idic(X)(q13)	

Tabelle 3: **Chromosomale Aberrationen bei myelodysplastischen Syndromen nach den WHO-Vorschlägen von 2008**

## 1.8 Prognose

### 1.8.1 Prognosescores

Die Prognose der Patienten mit myelodysplastischen Syndromen wird nicht nur durch den Subtyp der Klassifikation, sondern auch maßgeblich durch weitere klinische, zytomorphologische, zytogenetische und laborchemische Parameter beeinflusst. In den letzten Jahren und Jahrzehnten sind verschiedene Scoring Systeme entwickelt worden. Allen gemeinsam ist, dass sie durch statistische Gewichtung einzelner Parameter und Integration in ein Punktesystem Patienten in verschiedene Risiko- bzw. Prognosegruppen einordnen. Je nach Scoring System lassen sie nicht nur prognostische Aussagen hinsichtlich des Überlebens zu, sondern liefern auch Wahrscheinlichkeiten für den Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Weiterhin können sie für die Wahl einer geeigneten Therapieform zu Rate gezogen werden.

### 1.8.2 Düsseldorf Score

1992 schlugen Aul et al. einen praktikablen Score zur Prognoseabschätzung vor. Als Variablen fungieren ein erniedrigter Hämoglobinwert, eine erniedrigte Anzahl an Thrombozyten, ein erhöhter Blastenanteil im Knochenmark sowie eine Erhöhung der Serumaktivität der Laktatdehydrogenase (Aul, 1992). Eine Reevaluation bestätigte die prognostische Aussagekraft der drei Risikogruppen sowohl bezogen auf das Überleben als auch auf eine leukämische Evolution (Aul, 1994). Der Düsseldorf Score, vorgestellt in Tabelle 4, kann auch bei Unkenntnis eines zytogenetischen Profils Anwendung finden.

<b>Parameter</b>	<b>Grenzwert</b>	<b>Punkte</b>
Hämoglobin	< 9g/dl	1
Thrombozyten	< 100.000/ $\mu$ l	1
LDH	> 240 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 4: **Düsseldorf Score**

### 1.8.3 International Prognostic Scoring System (IPSS)

Das International Prognostic Scoring System betrachtet den medullären Blastenanteil, die Anzahl der Zytopenien und den zytogenetischen Befund. Als zytogenetische Niedrigrisikogruppe konnten Patienten mit normalen Karyotyp, Deletionen von 5q und 20q, sowie mit Verlust des Y-Chromosoms, allerdings jeweils nur in isolierter Form, identifiziert werden. Ein komplexer Karyotyp mit mehr als 3 Anomalien sowie Anomalien des Chromosom 7 stellen eine Zytogenetik mit hohem Risiko dar. Nach Ausschluss dieser Gegebenheiten sind alle anderen chromosomalen Aberrationen in die intermediäre Risikogruppe einzuordnen. Es entstehen vier Risikogruppen, die sich in den Überlebenszeiten und dem Übergang in eine akute myeloische Leukämie signifikant unterscheiden (Greenberg, 1997). Das

IPSS, ersichtlich in Tabelle 5, gilt nach wie vor als Goldstandard für die Prognoseabschätzung, zur Bildung homogener Patientengruppen für Studien und als additive Stütze im klinischen Umgang, besonders im Hinblick auf therapeutische Optionen.

Score	0	0,5	1	1,5	2
Medullärer Blastenanteil (%)	0-4	5-10	–	11-20	21-29
Anzahl Zytopenien <sup>1)</sup>	0-1	2-3	–	–	–
Zytogenetische Risikogruppe <sup>2)</sup>	low	intermediate	high	–	–
<b>Risiko Gruppe</b>	<b>Score</b>				
Niedrigrisiko	0				
Intermediäres Risiko I	0,5-1				
Intermediäres Risiko II	1,5-2				
Hochrisiko	≥ 2,5				

Tabelle 5: **International Prognostic Scoring System (IPSS)**

<sup>1)</sup> Thrombozyten < 100.000/µl, Neutrophile Granulozyten < 1.800/µl, Hb < 10g/dl

<sup>2)</sup> Niedrigrisiko: Normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y

Hochrisiko Risiko: Komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Chromosom 7- Anomalien

Intermediäres Risiko: Alle anderen Aberrationen

#### 1.8.4 International Prognostic Scoring System plus LDH (IPSS-LDH)

Die Deutsch-Österreichische Studiengruppe konnte den Einfluss der zytogenetischen Risikogruppen des IPSS auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und das Transformationsrisiko in eine AML bestätigen. Die Serumaktivität der Laktatdehydrogenase wurde als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert. Als *Cut-off* einer erhöhten Serumaktivität gilt ein LDH-Wert von > 240 U/l, der mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Die vier Subgruppen des IPSS zeigen nach Unterteilung in eine Gruppe A mit normalen LDH-Werten und B erhöhten LDH-Werten deutliche Unterschiede hinsichtlich Überleben und AML-Übergang innerhalb einer IPSS Subgruppe. Eine verbesserte Diskrimination lässt sich besonders im Bereich der Niedrigrisiko und intermediären Risiko I Gruppe erzielen (Germing, 2005).

### 1.8.5 WHO adapted Prognostic Scoring System (WPSS)

Nachdem die prognostische Wertigkeit der durch die neue WHO Klassifikation gebildeten Subtypen sowie die der zytogenetischen Risikogruppen des IPSS bestätigt werden konnte, wurde ein weiteres Scoring System entwickelt. Die dritte Komponente des WPSS wird durch die Transfusionsbedürftigkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung repräsentiert, die bei Vorhandensein, wesentlich bedingt durch die sekundäre Eisenüberladung, mit einer reduzierten Überlebenszeit einhergeht (Malcovati, 2005). Die fünf Risikogruppen des WPSS zeigen hinsichtlich Überleben und Übergang in eine akute myeloische Leukämie signifikante Unterschiede. Das WPSS erhebt den Anspruch ein dynamisches Modell zu sein, was die Anwendbarkeit nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, sondern zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung erlaubt (Malcovati, 2007). Das Scoring System zeigt Tabelle 6.

Score	0	1	2	3
WHO-Typ	RA/RARS/5q-	RCMD/RSCMD	RAEB I	RAEB II
Zytogenetische Risikogruppe <sup>1)</sup>	low	intermediate	high	–
Transfusionen <sup>2)</sup>	nein	ja	–	–
<b>Risikogruppe</b>	<b>Score</b>			
Very low risk	0			
Low risk	1			
Intermediate risk	2			
High risk	3-4			
Very high risk	5-6			

Tabelle 6: **WHO adapted Prognostic Scoring System (WPSS)**

<sup>1)</sup> Niedrigrisiko: Normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y

Hochrisiko Risiko: Komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Chromosom 7-Anomalien

Intermediäres Risiko: Alle anderen Aberrationen

<sup>2)</sup> Transfusionsbedarf: Mindestens 1 Transfusion alle 8 Wochen über mind. 3 Monate

### 1.8.6 Houston Score

Im Jahre 2008 wurde ein weiteres Scoring System vorgeschlagen. Während das IPSS einen nicht unwesentlichen Teil der MDS, nämlich die sekundären MDS-Formen, die CMML mit Leukozytose und die Fälle mit vorausgegangener Therapie ausschließt, so werden eben genau diese in der 1915 Patienten umfassenden Kohorte mit einbezogen. Basierend auf einer multivariaten Analyse konnten weitere unabhängige Prognosefaktoren aufgedeckt und *Cut-offs* bekannter Parameter neu definiert werden. Der neu entwickelte Risikoscore, zu sehen in Tabelle 7, lässt die Evaluation aller MDS-Formen bei Anwendbarkeit zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung und ohne Berücksichtigung vorheriger Therapien zu (Kantarjian, 2008).

Score	0	1	2	3
Performance Status	< 2		≥ 2	
Alter	< 60	60-64	≥ 65	
Thrombozyten x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 200	50-199	30-49	< 30
Hämoglobin g/dl	≥ 12		< 12	
Blastenanteil Knochenmark %	< 5	5-10	11-29	
Leukozyten x 10 <sup>9</sup> /l	≤ 20		> 20	
Karyotyp				Chromosom 7 oder komplex <sup>1</sup>
Transfusionen <sup>2</sup>	nein	ja		
<b>Risikogruppe</b>	<b>Score</b>			
Low	0-4			
Intermediate 1	5-6			
Intermediate 2	7-8			
High	9-15			

Tabelle 7: **Houston Score**

<sup>1)</sup> Komplexer Karyotyp: ≥ 3 Anomalien

<sup>2)</sup> Gabe von Erythrozyten- und/oder Thrombozytenkonzentraten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung

## 1.9 Therapie

### 1.9.1 Stammzelltransplantation und intensive Chemotherapie

Als einziger kurativer Ansatz kommt, meist bei jüngeren Patienten mit rasch progredientem Verlauf, eine Stammzelltransplantation in Betracht. Sowohl eine autologe als auch eine nach myeloablativer Konditionierung durchgeführte Stammzelltransplantation eines HLA-identischen Spenders stehen zur Verfügung. Nicht-myeloablative und in ihrer Toxizität reduzierte Konditionierungsregime sollen die im Wesentlichen durch die Hochdosischemotherapie bedingte Morbidität und Mortalität reduzieren (Martino, 2006; Scott, 2005). Eine alleinige intensive Chemotherapie kann Anwendung finden bei Patienten, die einer Hochrisikogruppe angehören, für die eine Stammzelltransplantation allerdings nicht in Betracht kommt.

### 1.9.2 Supportive Therapie

Häufig bleiben supportive Maßnahmen in Rahmen einer palliativen Behandlung die einzige Option. Die Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten dient der Abschwächung der Anämiessymptomatik sowie Abwendung von Blutungsereignissen. Alternativ kann man mittels Erythropoetin (EPO), eventuell ergänzt durch *granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)*, versuchen eine Transfusionsfreiheit oder abgeschwächte Bedürftigkeit zu erreichen. Anhaltende Erythrozytenkonzentrat-Substitutionen können eine gefährliche Eisenüberladung des Körpers mit Schädigung des kardialen oder hepatischen Systems nach sich ziehen. In diesen Fällen kann eine Eisenchelatortherapie notwendig werden (Bennett, 2008; Gattermann, 2011).

### 1.9.3 Immunmodulation

Lenalidomid als strukturverändertes Analogon des Thalidomids erreicht seine immunmodulatorische Wirksamkeit über eine T-Zell Stimulation, eine Inhibition der Tumorzellproliferation sowie durch eine antiangiogene und potente proerythropoetische Aktivität. Patienten mit MDS und Chromosom 5q- Deletion zeigen in

65 % der Fälle ein hämatologisches Ansprechen im Sinne einer Transfusionsfreiheit (List, 2006). Für Patienten ohne 5q- Anomalien kann der therapeutische Nutzen des Lenalidomids ebenfalls bestätigt werden (Raza, 2008). Neben der teratogenen Wirkung sind als häufigste Nebenwirkungen eine Neutropenie und Thrombozytopenie zu nennen, die die Therapie limitieren oder eine Reduktion der Dosis erfordern (List, 2005; Fenaux, 2011). Lenalidomid ist seit 2005 zur Behandlung von Patienten mit einem Niedrigrisiko oder Intermediär I Risiko nach IPSS und einer 5q- Deletion mit oder ohne weitere chromosomale Aberrationen in den USA zugelassen.

#### 1.9.4 Epigenetische Therapie

Auf epigenetischer Ebene stellt eine veränderte DNA-Methylierung einen wesentlichen Mechanismus bei der Entstehung zahlreicher Malignome dar (McCabe, 2009). Die Cytosin-Analoga 5-Azacytidine (Vidaza ®) und 5'-Aza-2'-Deoxycytidine (Decitabine, Dacogen ®) fungieren als DNA-Methyltransferase-Inhibitoren.

Randomisierte Studien zwischen 5-Azacytidine und *best supportive care (BSC)* der Cancer und Leukemia Group B (CALGB) (Silvermann, 2002) veranlassten die Food and Drug Administration (FDA) im Mai 2004 zu einer Zulassung des Medikamentes in den USA (Kaminskas, 2005). Eine 358 Patienten umfassende Phase III Studie konnte eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens unter 5-Azacytidine gegenüber konventionellen Therapieschemata, speziell im Hochrisiko-Bereich nach IPSS, zeigen (OS 24,5 vs. 15 Monate) (Fenaux, 2009). Seit Dezember 2008 ist 5-Azacytidine auch in der Europäischen Union zugelassen.

Während Decitabine in einigen Phase II und III Studien vor allem bei Patienten im Hochrisiko-Bereich nach IPSS hinsichtlich Ansprechraten und im Vergleich zu *best supportive care* verlängerter Zeit bis zum Tod und Übergang in eine AML überzeugen konnte (Wijermans, 2000; Kantarjian, 2006), bedarf es weiterhin einer verbesserten Studienlage hinsichtlich therapeutischer Dosierschemata und Kombinationsmöglichkeiten mit Histon-Deacetylase Inhibitoren (Lübbert, 2011). Decitabine ist seit Mai 2006 in den USA zugelassen, für die Europäische Union steht eine Zulassung derzeitig noch aus.

## 2. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Validität der aktuell etablierten Prognosescores IPSS, DUS und WPSS hinsichtlich prognostischer Aussagekraft bezogen auf Überleben und Übergang in eine akute myeloische Leukämie anhand einer großen Patientengruppe aus dem MDS-Register der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die in den Scoring Systemen verwendeten Einzelparameter werden auf ihre prognostische Bedeutung, die Risikogruppen auf ihre Trennschärfe hin analysiert. Das neu vorgeschlagene Risikomodell (Houston Score) wird erstmalig bei einem großen Patientenkollektiv angewandt. Dieser Score wird abgrenzend und vergleichend zum IPSS, DUS und WPSS auf seine von den Autoren propagierte verbesserte Anwendbarkeit und prognostische Aussagekraft in dessen Gültigkeit hin bewertet.

## 3. Methoden

### 3.1 Patienten

Die Arbeit stützt sich auf die Patientendaten des Düsseldorfer MDS Registers. Seit 1992 werden alle neu diagnostizierten Fälle von MDS anhand eines standardisierten Dokumentationsbogens, der u.a. Patientendaten wie Alter, den Zeitpunkt der Erstdiagnose, den WHO-Typ, die zytomorphologischen und zytogenetischen Ergebnisse der Knochenmarkanalyse und hämatologische Laborbefunde erhebt, archiviert. Diese Daten werden zusätzlich in ein elektronisches Register eingespeist und durch weitere Variablen wie z.B. Transfusionsbedarf, Daten zum Ansprechen auf Therapien, AML-Übergang oder Komorbiditäten ergänzt. Aktuell umfasst das Register Daten von über 4000 Patienten.

### 3.2 Datenrecherche

Zur Berechnung der Scoring Systeme bedarf es unterschiedlicher Parameter, die nicht für jeden Patienten im Register archiviert waren. Eine vorhandene Chromosomenanalyse, größtenteils befundet durch das Institut für Humangenetik und Anthropologie (Direktorin Prof. Royer-Pokora) der Universitätsklinik Düsseldorf, repräsentiert die Minimalanforderung für die erwünschten Scoreberechnungen. Die zytomorphologische Analyse der Knochenmarkpunktionen des hämatologischen Labors (Leiter Prof. Germing) mussten bei Fehlen im Register ebenfalls auf ihr Vorhandensein im Zentralarchiv der Universitätsklinik Düsseldorf überprüft oder im Falle externer Befundung in Erfahrung gebracht und nachgetragen werden. Speziell für die Berechnung des WPSS ist das Wissen um den Transfusionsbedarf zum Zeitpunkt der Diagnose unentbehrlich. Für viele Patienten konnte dies mit Hilfe des medico Patientendatenmanagement, dem klinikinternen Informationssystem der Universitätsklinik Düsseldorf, in anderen Fällen unter Zuhilfenahme des Zentralarchivs rückwirkend eruiert werden. Insbesondere für die Prüfung des Houston Scores galt es die recht hohe Anzahl an benötigten Parameter für ein großes Patientenkollektiv ausfindig zu machen, um eine valide Berechnung des Scoring Systems zu ermöglichen.

### 3.3 Verlaufsbeobachtung

Der Diagnosezeitpunkt des MDS wird bei allen Patienten durch das Datum der ersten Knochenmarkpunktion definiert. Valide Aussagen über den krankheitsbezogenen Verlauf und statistische Überlebenszeitschätzungen erfordern eine Verlaufsbeobachtung der Patienten. Alle Patienten der vorliegenden Studie wurden erneut überprüft. Falls die letzte Nachbeobachtung vor dem 01.01.2009 stattgefunden hatte, wurde im Jahre 2009/2010 erneut evaluiert. Das letzte *follow-up* eines Patienten wurde auf den 28.10.2010 datiert. Als Bezugsquelle dienten, falls verfügbar, die letzten Vorstellungen der Patienten in der hämatologischen Ambulanz oder Aufenthalte auf einer der hämato-onkologischen Stationen der Universitätsklinik Düsseldorf. Falls diese Informationsquellen nicht hinreichend waren wurden niedergelassene Hausärzte oder Hämato-Onkologen kontaktiert. Der zum Nachbeobachtungszeitpunkt vorhandene Krankheitsstatus wurde als „lebend“, „tot“ oder, falls kein Verlauf in Erfahrung gebracht werden konnte, als „*lost to follow-up*“ in das MDS Register überführt. Das Aktenzeichen des Ethikvotums lautet 3008.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistische und grafische Auswertung des Datenmaterials erfolgte PC-gestützt mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics (Nie, 1970). In die Auswertung konnten nur Patientenverläufe mit bekanntem Todeszeitpunkt eingehen, alle anderen mussten zensiert werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt (Kaplan et Meier, 1958). Zur Güteüberprüfung der Überlebensverteilungen fand das nicht-parametrischen Log-Rank-Testverfahren mit einem definierten Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  Anwendung. Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen qualitativen Variablen wurden anhand der Chi-Quadrat-Verteilung (Vierfelder-Tafel) (Pearson, 1900) ermittelt. Parameter, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten, wurden in einem zweiten Schritt auf deren Gewichtung überprüft. Für diese multivariate Analyse wurde das Proportional-Hazards Regressionsmodell (Cox, 1972) eingesetzt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Kollektiv von 3673 Patienten betrachtet. Die Patienten hatten zwischen 1969 und 2010 die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms erhalten, wobei 50 % bis zum Jahr 2000 und 50 % zwischen 2000 und 2010 diagnostiziert worden waren. Ein aktuelles „*follow-up*“ ihres Krankheitsverlaufes war für alle Patienten erhoben worden, zum letzten Untersuchungszeitpunkt im Oktober 2010 waren 1141 Patienten (31,1 %) des Gesamtpatientenkollektivs am leben, 2230 Patienten (60,7 %) bereits verstorben. Für 302 Patienten (8,2 %) konnte kein Verlauf in Erfahrung gebracht werden, sie wurden als „*lost to follow-up*“ geführt. Eine grafische Darstellung des Patientenkollektivs zeigt Abbildung 1.

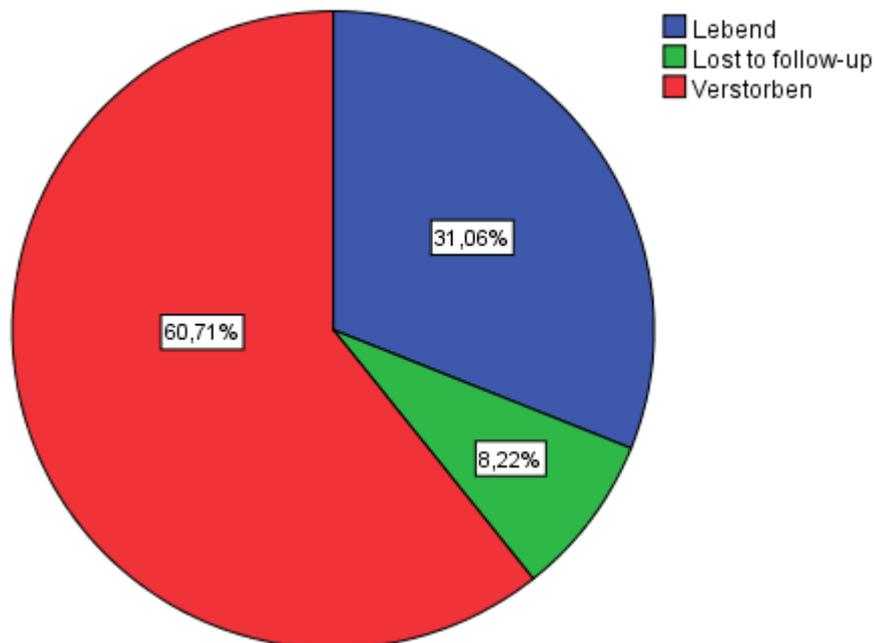


Abb. 1: **Status des Krankheitsverlaufes des Gesamtkollektivs im Oktober 2010**

#### 4.1.1 Alter und Geschlecht

Unter den 3673 Patienten lag der Frauenanteil bei 44,6 % (n = 1637), die Männer dominierten mit einem prozentualen Anteil von 55,4 % (n = 2036). Das mediane Alter bei Diagnosestellung aller Patienten lag bei 70 Jahren. Für die Frauen ließ sich ein medianes Alter von 71 Jahren ermitteln, wobei die jüngste Patientin 14 Jahre und die älteste Patientin 105 Jahre alt war. Das mediane Alter der Männer betrug 70 Jahre, mit dem jüngsten Patienten im Alter von 16 Jahren und dem ältesten Patienten im Alter von 96 Jahren bei Diagnosestellung. Eine Übersicht über Alter und Geschlecht des Patientenkollektivs gibt Tabelle 8.

	Frauen	Männer
Anzahl absolut	1637	2036
Anteil Gesamtkollektiv (%)	44,6	55,4
Alter		
Median (Jahre)	71	70
Minimum (Jahre)	14	16
Maximum (Jahre)	105	96

Tabelle 8: **Alter und Geschlecht des Patientenkollektivs**

#### 4.1.2 Therapien

Je nach Fragestellung wurden in den weiterführenden Analysen nur Patienten betrachtet, deren Therapie lediglich aus *best supportive care* bestand, diese Anzahl an Patienten betrug 69,1 % (n = 2538) am Gesamtkollektiv von 3673 Patienten. Für einige Fragestellungen wurden, über die Basisversorgung hinaus, anderweitig therapierte Patienten in die untersuchte Gruppe mit aufgenommen, dieser Anteil lag bei 30,9 % (n = 1135). 255 Patienten (6,9 %) des Gesamtpatientenkollektivs hatten eine Chemotherapie erhalten, davon waren 44 Patienten zusätzlich knochenmark- oder stammzelltransplantiert worden. Insgesamt hatten 144 Patienten (3,9 %) eine Transplantation erhalten, hiervon 63,2 % (n = 91) eine allogene, 11,8 % (n = 17) eine

autologe Stammzelltransplantation, 22,9 % (n = 33) eine allogene und 2,1 % (n = 3) eine autologe Knochenmarktransplantation. Eine Übersicht über die Therapieformen gibt Tabelle 9.

Therapieform	Anzahl Patienten / %
best supportiv care	2538 / 69,1
Chemotherapie	255 / 6,9
additiv stammzell- oder knochenmarktransplantiert	44 / 17,3
Transplantation	144 / 3,9
allogene Stammzelltransplantation	91 / 63,2
autologe Stammzelltransplantation	17 / 11,8
allogene Knochenmarktransplantation	33 / 22,9
autologe Knochenmarktransplantation	3 / 2,1

Tabelle 9: **Therapieformen des Patientenkollektivs**

#### 4.1.3 WHO-Typen

Von den 3673 Patienten konnten 3618 (98,5 %) nach WHO-Typen eingestuft werden. Zu beachten ist, dass die nach neuer WHO Definition nicht mehr gültige Gruppe der refraktären Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB-T) sowie die Gruppen der chronisch myelomonozytären Leukämien (CMML I und II) mit in das Patientengut aufgenommen worden waren, um auch für diese Patienten Aussagen treffen zu können. Der größte Anteil mit 934 Patienten (25,8 %) wurde von der Gruppe der refraktären Anämien mit multilineären Dysplasien (RCMD) gestellt, in absteigender Reihenfolge folgte die Gruppe der refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) mit 511 Patienten (14,1 %), die refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) mit 448 Patienten (12,4 %), sowie die Gruppe der refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien und Ringsideroblasten (RSCMD) mit

371 Patienten (10,3 %). Mit einem Anteil von 345 Patienten (9,5 %) konnte die refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T), mit 340 Patienten (9,4 %) die chronisch myelomonozytäre Leukämie Typ I (CMML I) aufwarten. Weitere 257 Patienten (7,1 %) stellten die Gruppe der refraktären Anämie (RA), 217 (6,0 %) die Gruppe der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS). Der kleinste Anteil fiel auf die Gruppe des 5q- Syndroms mit 106 Patienten (2,9 %) und der chronisch myelomonozytären Leukämie Typ II (CMML II) mit 89 Patienten (2,5 %). Eine grafische Darstellung der WHO-Typen zeigt Abbildung 2.

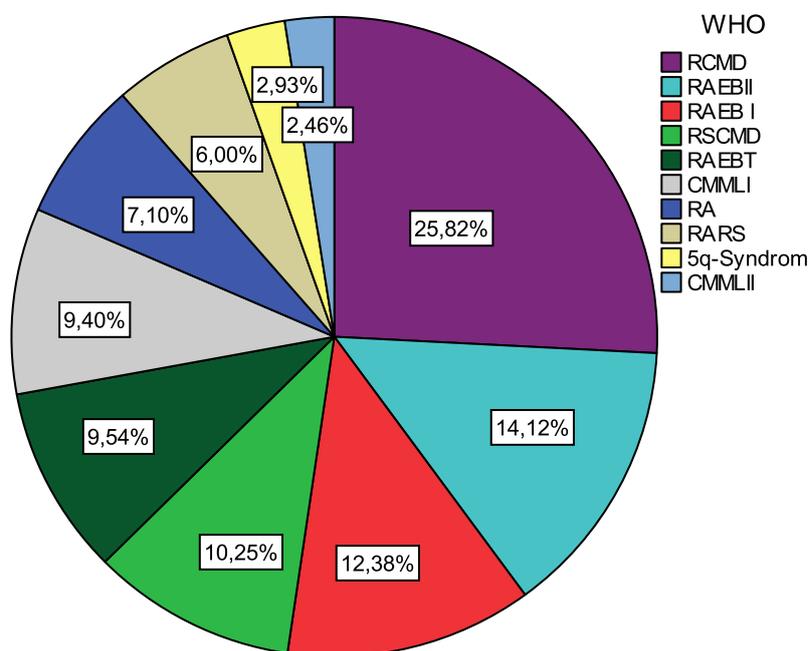


Abb. 2: WHO-Typen

## 4.2 Prognosescores

### 4.2.1 IPSS

#### 4.2.1.1 Patientengut

Zur Anwendung des IPSS kamen nur Patienten in Betracht, die sich weder einer Stammzelltherapie unterzogen, noch eine Chemotherapie erhalten hatten. Für 561 dieser lediglich *best supportive care* therapierten Patienten konnten alle benötigten Variablen zur Berechnung des IPSS herangezogen werden. Die quantitativen und prozentualen Anteile dieses Patientenguts bezogen auf die Grenzwerte der IPSS definierten Variablen zeigt Tabelle 10.

IPSS Variablen	Grenzwert	Anzahl Patienten / %
<b>Medullärer Blastenanteil</b>	0-4 %	328/ 58,5
	5-10 %	117/ 20,9
	11-20 %	81/ 14,4
	21-29 %	35/ 6,2
<b>Hämoglobin</b>	< 10 g/dl	332/ 59,2
	> 10 g/dl	229/ 40,8
<b>Thrombozyten</b>	< 100.000/ $\mu$ l	239/ 42,6
	> 100.000/ $\mu$ l	322/ 57,4
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	< 1800/ $\mu$ l	261/ 46,5
	> 1800/ $\mu$ l	300/ 53,5
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b>	niedrig	369/ 65,8
	mittel	90/ 16,0
	hoch	102/ 18,2

Tabelle 10: Häufigkeiten nach IPSS Variablen

#### 4.2.1.2 Risikogruppen

Nach Aufteilung dieser 561 Patienten in die Risikogruppen des IPSS konnten 163 Patienten (29,1 %) in die Gruppe mit Niedrigrisiko, 216 (38,5 %) in die Gruppe mit intermediärem Risiko I, 124 (22,1 %) in die Gruppe mit intermediärem Risiko II und

58 Patienten (10,3 %) in den Bereich der Hochrisiko-Gruppe eingeordnet werden. Tabelle 11 zeigt klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach Risikogruppen des IPSS.

Parameter	Niedrigrisiko	Intermed. Risiko I	Intermed. Risiko II	Hochrisiko
Patientenzahl (%)	163 (29,1)	216 (38,5)	124 (22,1)	58 (10,3)
Geschlecht M/F	92/71	127/89	72/52	35/23
Alter <60/60-64/>65	16/3/144	11/9/196	9/7/108	3/3/52
Hämoglobin g/dl Median (Bereich)	10,0 (3,0-16,9)	9,5 (3,6-16,3)	9,4 (2,5-15,7)	8,7 (6,0-12,5)
Thrombozyten 10 <sup>9</sup> /μl Median (Bereich)	256 (10-1540)	96,5 (1-677)	84,5 (2-907)	50,5 (3-4426)
Leukozyten /μl Median (Bereich)	5200 (1300-48.500)	3610 (400-91.800)	3100 (500-238.400)	2335 (800-139.000)
Medullärer Blastenteil % Median (Bereich)	2,0 (0-4)	3,0 (0-10)	9,0 (0-29)	21,0 (11-39)
Zytogenetische Risikogruppe (niedrig/mittel/hoch)	163/0/0	143/61/12	54/16/54	9/13/36

Tabelle 11: Klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach IPSS

#### 4.2.1.3 Erweiterte Risikogruppen

Es konnten für weitere 213 Patienten, bei bekannter Zytogenetik und medullären Blastenteil, die Risikogruppen nach IPSS berechnet werden. Dies wurde möglich, indem für diese Patienten einzelne hämatologische Werte nicht bekannt waren, bei bereits zwei vorliegenden Zytopenien die fragliche dritte Zytopenie für die Einteilung in die IPSS definierten Risikogruppen allerdings keine Bedeutung hatte. Von diesen nun insgesamt 774 Patienten fielen 175 (22,6 %) in die Gruppe mit Niedrigrisiko, 284 (36,7 %) in den Bereich mit intermediärem Risiko I und 151 (19,5 %) mit intermediärem Risiko II. 164 Patienten (21,2 %) mussten der Hochrisiko-Gruppe zugeordnet werden. Abbildung 3 veranschaulicht die Risikogruppenverteilung des IPSS, aufgetrennt nach Geschlecht.

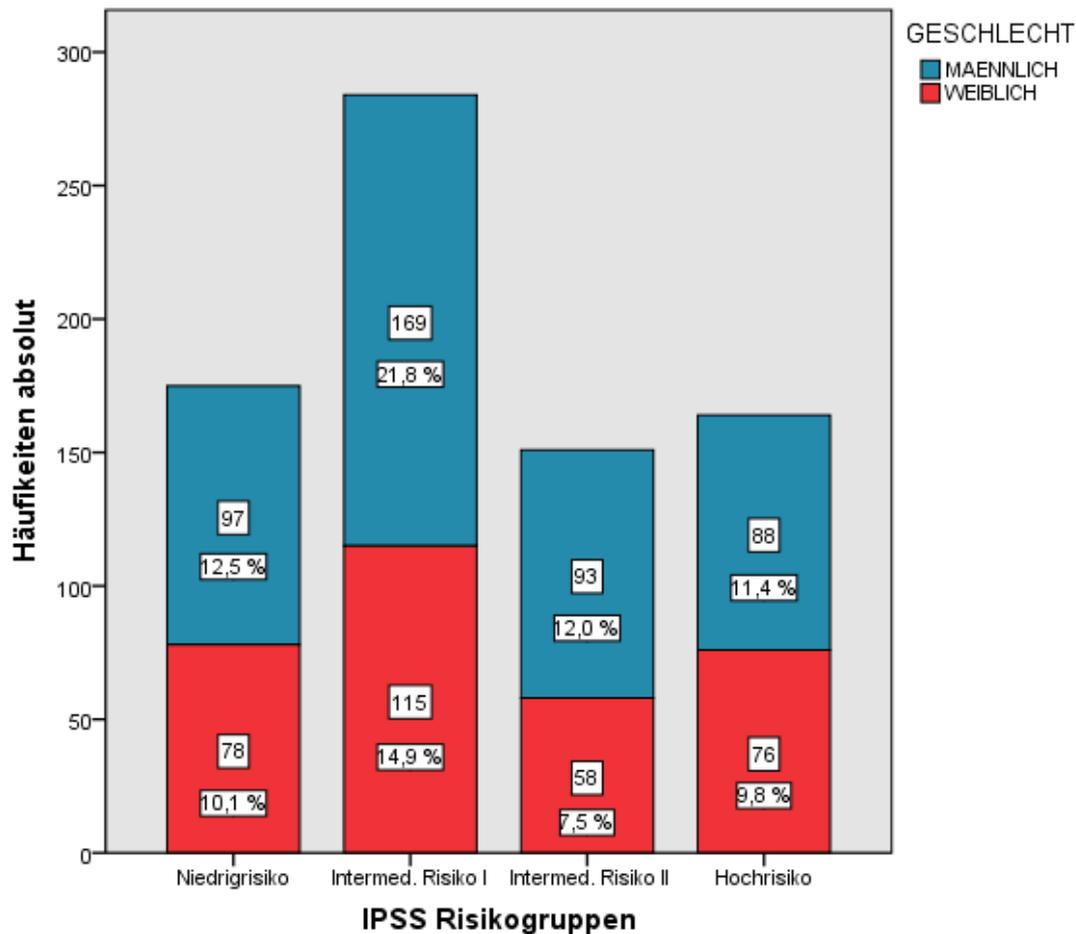


Abb. 3: Häufigkeitenverteilung nach IPSS Risikogruppen

#### 4.2.2 WPSS

##### 4.2.2.1 Patientengut

Das WPSS setzt nicht nur eine bekannte Zytogenetik, einen bekannten MDS-Subtyp nach WHO-Definition, sondern auch die Kenntnis um den Transfusionsbedarf zum Zeitpunkt der Diagnosestellung voraus. Für 607 Patienten konnten alle benötigten Variablen zur Anwendung des WPSS eruiert werden. 305 Patienten (50,2 %) waren nicht transfusionsbedürftig, wohingegen 302 Patienten (49,8 %) die Infusion eines oder mehrerer Erythrozyten-und/oder Thrombozytenkonzentrate benötigten. Hinsichtlich WHO-Typen teilte sich diese Gruppe wie folgt auf, 45 (7,4 %) hatten eine refraktäre Anämie (RA), 28 (4,6 %) eine refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), 192 (31,6 %) eine refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien (RCMD), sowie 85 (14,0 %) eine refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien und

Ringsideroblasten (RSCMD). Eine refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) wiesen 88 (14,5 %) und eine refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) 99 Patienten (16,3 %) auf. Ein 5q- Syndrom hatten 70 Patienten (11,5 %). Die Einteilung nach der jeweiligen Zytogenetik erbrachte für 406 Patienten (66,9 %) eine niedrige Risikogruppe, für 93 (15,3 %) eine mittlere und für 108 Patienten (17,8 %) eine hohe zytogenetische Risikogruppe. Tabelle 12 zeigt die quantitativen und prozentualen Anteile dieses Patientenguts bezogen auf die WPSS definierten Variablen.

WPSS Variable	Grenzwert	Anzahl Patienten (%)
<b>WHO-Typ</b>	RA/RARS/5q- RCMD/RSCMD RAEB I RAEB II	45(7,4)/28(4,6)/70(11,5) 192(31,6)/85(14,0) 88(4,5) 99(16,3)
<b>Zytogen. Risikogruppe</b>	niedrig mittel hoch	406(66,9) 93(15,3) 108(17,8)
<b>Transfusionen</b>	nein ja	305(50,2) 302(49,8)

Tabelle 12: Häufigkeiten nach WPSS Variablen

#### 4.2.2.2 Risikogruppen

Die fünf Riskogruppen nach WPSS teilten das Patientengut in eine Gruppe von 69 Patienten (11,4 %) mit sehr niedrigem Risiko und eine Gruppe von 153 (25,2 %) mit niedrigem Risiko sowie 148 Patienten (24,4 %) mit mittlerem Risiko. 182 Patienten (30,0 %) fielen in den Bereich eines hohen, 55 Patienten (9,1 %) sogar in den Bereich eines sehr hohen Risikos nach WPSS. Abbildung 4 veranschaulicht die Häufigkeitenverteilung nach WPSS Risikogruppen, aufgetrennt nach Geschlecht. Tabelle 13 zeigt klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach Risikogruppen des WPSS.

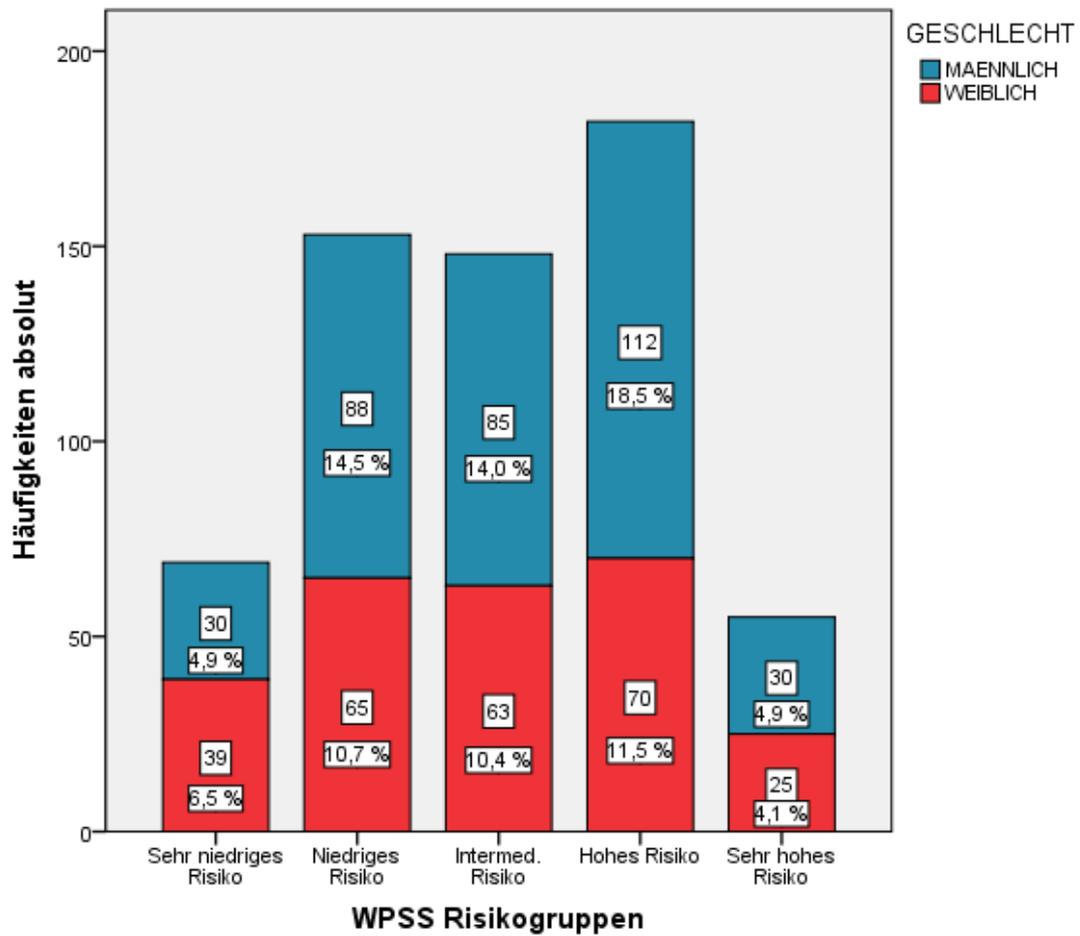


Abb. 4: Häufigkeitenverteilung nach WPSS Risikogruppen

Parameter	Sehr niedriges R.	Niedriges R.	Intermed. R.	Hohes R.	Sehr hohes R.
Patientenzahl (%)	69 (11,4)	153(25,2)	148(24,4)	182(30,0)	55(9,1)
Geschlecht M/F	30/39	88/65	85/63	112/70	30/25
Alter <60/60-64/>65	9/2/58	12/11/130	13/5/130	10/6/166	6/0/49
Angabe für Pat. (%) Hb g/dl Median (Bereich)	69 (100) 10,3 (7,4-15,0)	145 (94,8) 9,9 (3,0-16,9)	136 (91,9) 8,7 (4,9-13,9)	171 (94) 9,1 (3,6-14,4)	54 (98,2) 7,9 (4,9-11,7)
Angabe für Pat. (%) Thrombozyt. 10 <sup>3</sup> /µl Median (Bereich)	68 (98,6) 252 (2-999)	144 (94,1) 166 (8-1540)	134 (90,5) 122,5 (9-823)	170 (93,4) 96 (5-677)	54 (98,2) 63 (7-507)
Angabe für Pat. (%) Leukozyten /µl Median (Bereich)	68 (98,6) 4450 (1900-10760)	145 (94,8) 4100 (1300-13800)	135 (91,2) 3400 (800-14900)	169 (92,9) 3100 (500-18300)	54 (98,2) 2700 (400-139000)
Medullärer Blastenanteil % Median (Bereich)	2,0 (0-4)	1,0 (0-9)	2,0 (0-11)	5,5 (0-35)	12 (3-20)
Zytogenetische Risikogruppe niedrig/mittel/hoch	69/0/0	145/8/0	118/25/5	74/48/60	0/12/43
WHO Typ RA/RARS/5q- RCMD/RSCMD RAEB I RAEB II	23/19/27 0/0 0 0	13/7/41 69/23 0 0	8/1/0 78/33 28 0	1/1/2 45/29 43 61	0/0/0 0/0 17 38
Transfusion nein/ja	69/0	101/52	52/96	76/106	8/47

Tabelle 13: Klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach WPSS Risikogruppen

#### 4.2.2.3 Erweiterte Risikogruppen für therapierte Patienten

Das WPSS erhebt den Anspruch ein dynamisches Modell sein, im Sinne einer Anwendbarkeit zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung, auch unabhängig von der gewählten Therapieform. So wurde in einem weiteren Schritt das WPSS auch auf solche Patienten angewandt, die eine intensive Chemotherapie, Knochenmark-oder Stammzelltransplantation erhalten hatten.

##### 4.2.2.3.1 Transplantierte Patienten

Für 85 transplantierte Patienten, davon 55 (64,7%) allogenen und 9 (10,6 %) autolog stammzelltransplantiert, 20 (23,5 %) allogenen Knochenmarktransplantiert und ein Patient (1,2 %) autolog Knochenmarktransplantiert, konnte das WPSS bestimmt werden. 4 Patienten (4,7 %) waren einem sehr niedrigen Risiko, 8 (9,4 %) einem niedrigen Risiko und 15 (17,6 %) einem intermediären Risiko zuzuordnen. In die Gruppe mit hohem Risiko fielen 39 Patienten (45,9 %), mit sehr hohem Risiko 19 Patienten (22,4 %). Die Zuteilung nach WPSS Variablen zeigt Tabelle 14.

WPSS Variable	Grenzwert	Anzahl Patienten (%)
<b>WHO-Typ</b>	RA/RARS/5q-RCMD/RSCMD RAEB I RAEB II	6(7,1)/1(1,2)/4(4,7) 21(24,7)/6(7,1) 13(15,3) 34(40,0)
<b>Zytogen. Risikogruppe</b>	niedrig mittel hoch	43(50,6) 20(23,5) 22(25,9)
<b>Transfusionen</b>	nein ja	30(35,3) 55(64,7)

Tabelle 14: Häufigkeiten nach WPSS Variablen (transplantierte Patienten)

#### 4.2.2.3.2 Chemotherapierte Patienten

Das WPSS ließ sich auf insgesamt 120 Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatte, anwenden. In die Gruppe mit sehr niedrigem Risiko fiel nur 1 Patient (0,8 %), ein niedriges Risiko hatten 6 Patienten (5,0 %). 22 Patienten (18,3 %) waren dem intermediären Risikobereich zuzuteilen, wohingegen 24 (20,0 %) und 58 Patienten (48,3 %) einem hohen bzw. sehr hohen Risiko unterlagen. Die Zuteilung nach WPSS Variablen zeigt Tabelle 15.

<b>WPSS Variable</b>	<b>Grenzwert</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
<b>WHO-Typ</b>	RA/RARS/5q- RCMD/RSCMD RAEB I RAEB II	4(4,3)/0(0)/1(0,8) 22(18,3)/11(9,2) 24(20,0) 58(48,3)
<b>Zytogen. Risikogruppe</b>	low intermediate high	58(48,3) 27(22,5) 35(29,2)
<b>Transfusionen</b>	nein ja	51(42,5) 69(57,5)

Tabelle 15: Häufigkeiten nach WPSS Variablen (chemotherapierte Patienten)

#### 4.2.3 Düsseldorf Score

##### 4.2.3.1 Patientengut

Der Düsseldorf Score lässt die Zytogenetik außer Acht, dies räumte die Möglichkeit ein, ein sehr großes Patientenkollektiv zu analysieren. Insgesamt 1939 Patienten, weder transplantiert noch chemotherapiert, wurden nach Düsseldorf Score eingestuft. Tabelle 16 zeigt die quantitativen und prozentualen Häufigkeiten bezogen auf die vom Düsseldorf Score definierten Grenzwerte.

<b>DUS Variable</b>	<b>Grenzwert</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
<b>Hämoglobin</b>	< 9 g/dl	858 (44,2)
	> 9 g/dl	1081 (55,8)
<b>Thrombozyten</b>	< 100.000/ $\mu$ l	779 (40,2)
	> 100.000/ $\mu$ l	1160 (59,8)
<b>LDH</b>	< 240 U/l	1341 (69,2)
	> 240 U/l	598 (30,8)
<b>Medull. Blastenanteil</b>	< 5 %	1183 (61,0)
	> 5 %	756 (39,0)

Tabelle 16: Häufigkeiten nach Variablen des Düsseldorf Scores

##### 4.2.3.2 Risikogruppen

Der Düsseldorf Score separiert in drei Risikogruppen. Während 376 Patienten (19,4 %) einem niedrigen Risiko zugeordnet wurden, so fanden sich 1151 (59,4 %) im intermediären Risikobereich und 412 Patienten (21,2 %) im hohen Risikobereich. Tabelle 17 zeigt klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach Risikogruppen des Düsseldorf Scores.

Parameter	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko
<b>Patientenzahl (%)</b>	376 (19,4)	1151 (59,4)	412 (21,2)
<b>Geschlecht M/F</b>	191/185	627/524	223/189
<b>Alter &lt;60/60-64/&gt;65</b>	14/14/348	47/23/1081	16/8/388
<b>Hb g/dl Median (Bereich)</b>	10,3 (9,0-16,9)	9,2 (2,2-16,3)	7,9 (2,5-17,5)
<b>Thrombozyten 10<sup>3</sup>/µl Median (Bereich)</b>	235 (100-1037)	128 (0-2101)	55,5 (1-4426)
<b>LDH U/l Median (Bereich)</b>	171,5 (63-240)	189 (39-2500)	280,5 (42-4680)
<b>Angabe für Patienten (%) Leukozyten /µl Median (Bereich)</b>	376 (100) 5000 (600-58000)	1144 (99,4) 4200 (400-145000)	410 (99,5) 3600 (400-238400)
<b>Medull. Blastenanteil % Median (Bereich)</b>	2,0 (0-5)	4,0 (0-30)	12,0 (0-96)
<b>Angabe für Patienten (%) Zytogen. Risikogruppe niedrig/mittel/hoch</b>	144 (38,3) 116/18/10	366 (31,8) 242/63/61	132 (32,0) 61/25/46
<b>WHO Typ Angabe für Patienten (%)</b>	375 (99,7)	1147 (99,7)	412 (100)
<b>RA</b>	38 (10,1)	84 (7,3)	6 (1,5)
<b>RARS</b>	80 (21,3)	61 (5,3)	0 (0)
<b>5q- Syndrom</b>	23 (6,1)	31 (2,7)	0 (0)
<b>RCMD</b>	130 (34,7)	336 (29,3)	33 (8,0)
<b>RSCMD</b>	69 (18,4)	155 (13,5)	12 (2,9)
<b>RAEB I</b>	3 (0,8)	122 (10,6)	83 (20,1)
<b>RAEB II</b>	1 (0,3)	120 (10,5)	126 (30,6)
<b>CMML I</b>	31 (8,3)	145 (12,6)	34 (8,3)
<b>CMML II</b>	0 (0)	28 (2,4)	26 (6,3)
<b>RAEB-T</b>	0 (0)	65 (5,7)	92 (22,3)

Tabelle 17: Klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach Risikogruppen des Düsseldorf Scores

#### 4.2.3.3 Erweiterte Risikogruppen

Zusätzlich zu den 1939 Patienten konnten die finalen Risikogruppen des Düsseldorf Scores für weitere 172 Patienten berechnet werden. Im Falle dieser Patienten war ein einzelner hämatologischer Parameter zwar nicht eruiert, allerdings auch nicht von Bedeutung für die Zuordnung zu einer Risikogruppe. Das gesamte Patientenkollektiv von nun insgesamt 2111 Patienten wurde auf die drei Risikogruppen aufgeteilt, hierbei zeigte sich eine 378 Patienten (17,9 %) umfassende Gruppe mit niedrigem Risiko, eine Gruppe von 1288 Patienten (61,0 %) mit intermediärem Risiko und eine Kohorte von 445 Patienten (21,1 %) im Bereich mit hohem Risiko. Abbildung 5 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung nach Risikogruppen des Düsseldorf Scores, aufgetrennt nach Geschlecht.

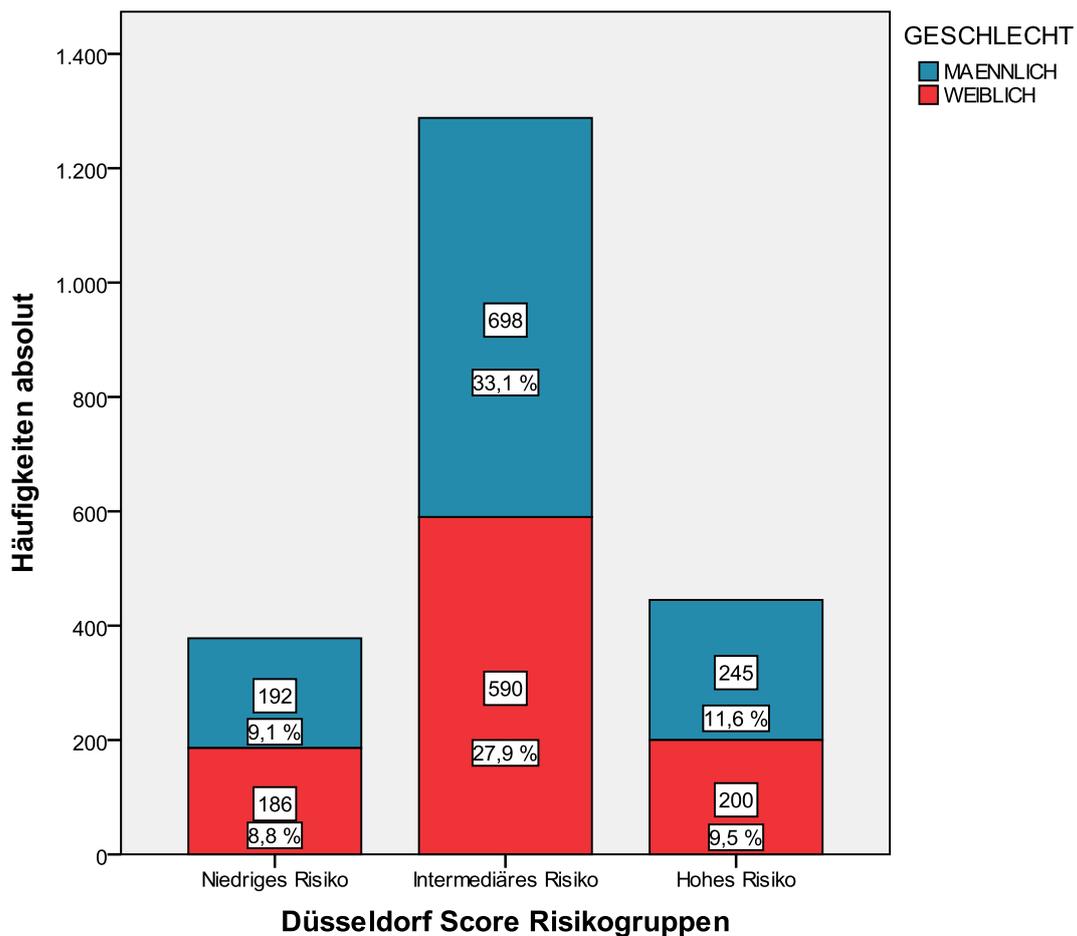


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung nach Düsseldorf Score Risikogruppen

#### 4.2.4 Houston Score

##### 4.2.4.1 Patientengut

Der Houston Score lässt sich zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung, für jegliche Therapie und alle MDS-Formen anwenden. Die vom Score betrachteten, insgesamt acht Parameter im klinischen, hämatologischen und zytogenetischen Bereich, konnten für eine Kohorte von 604 verschiedenartig therapierte Patienten zusammen gestellt werden. Von diesen 604 Patienten hatten 112 (18,5 %) eine Chemotherapie erhalten. 48 Patienten (7,9 %) waren transplantiert worden, hiervon 29 (60,4 %) allogene und 3 (6,3 %) autolog stammzelltransplantiert, sowie 15 Patienten (31,3 %), die eine allogene Knochenmarktransplantation und ein Patient (2,1 %), der eine autologe Knochenmarktransplantation durchlaufen hatte. Von diesen 48 transplantierten Patienten waren 23 (47,9 %) additiv chemotherapiert worden. Tabelle 18 zeigt die quantitativen und prozentualen Häufigkeiten bezogen auf die vom Houston Score definierten Grenzwerte.

<b>Variable Houston Score</b>	<b>Grenzwert</b>	<b>Anzahl Patienten (%)</b>
<b>Performance Status</b>	< 2	580 (96,0)
	≥ 2	24 (4,0)
<b>Alter</b>	< 60	199 (32,9)
	60-64	93 (15,4)
	≥ 65	312 (51,7)
<b>Thrombozyten 10<sup>9</sup>/l</b>	≥ 200	155 (25,7)
	50-199	314 (52,0)
	30-49	44 (7,3)
	< 30	91 (15,0)
<b>Hämoglobin g/dl</b>	< 12	488 (80,8)
	≥ 12	116 (19,2)
<b>Medullärer Blastenteil %</b>	< 5	320 (53,0)
	5-10	129 (21,3)
	11-29	155 (25,7)
<b>Leukozyten 10<sup>9</sup>/l</b>	≤ 20	571 (94,5)
	> 20	33 (5,5)
<b>Karyotyp</b>	normal/divers 1-2	472 (78,1)
	Chr. 7 oder komplex	132 (21,9)
<b>Transfusion</b>	nein	296 (49,0)
	ja	308 (51,0)

Tabelle 18: Häufigkeiten nach Variablen des Houston Scores

#### 4.2.4.2 Risikogruppen

Der Houston Score trennt MDS-Patienten in vier Risikogruppen auf. Bezogen auf die 604 betrachteten Patienten ergaben sich vier, ähnlich große, Risikogruppen. In den Bereich eines niedrigen Risikos fielen 176 Patienten (29,1 %), in den eines intermediären Risikos 1 185 (30,6 %). 143 Patienten (23,7 %) bildeten die Gruppe

mit intermediärem Risiko 2, wohingegen für 100 (16,6 %) das Risiko im hohen Bereich eingestuft werden musste. Abbildung 6 veranschaulicht die Häufigkeitenverteilung der Risikogruppen nach Houston Score, aufgetrennt nach Geschlecht. Tabelle 19 zeigt klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach Risikogruppen des Houston Scores.

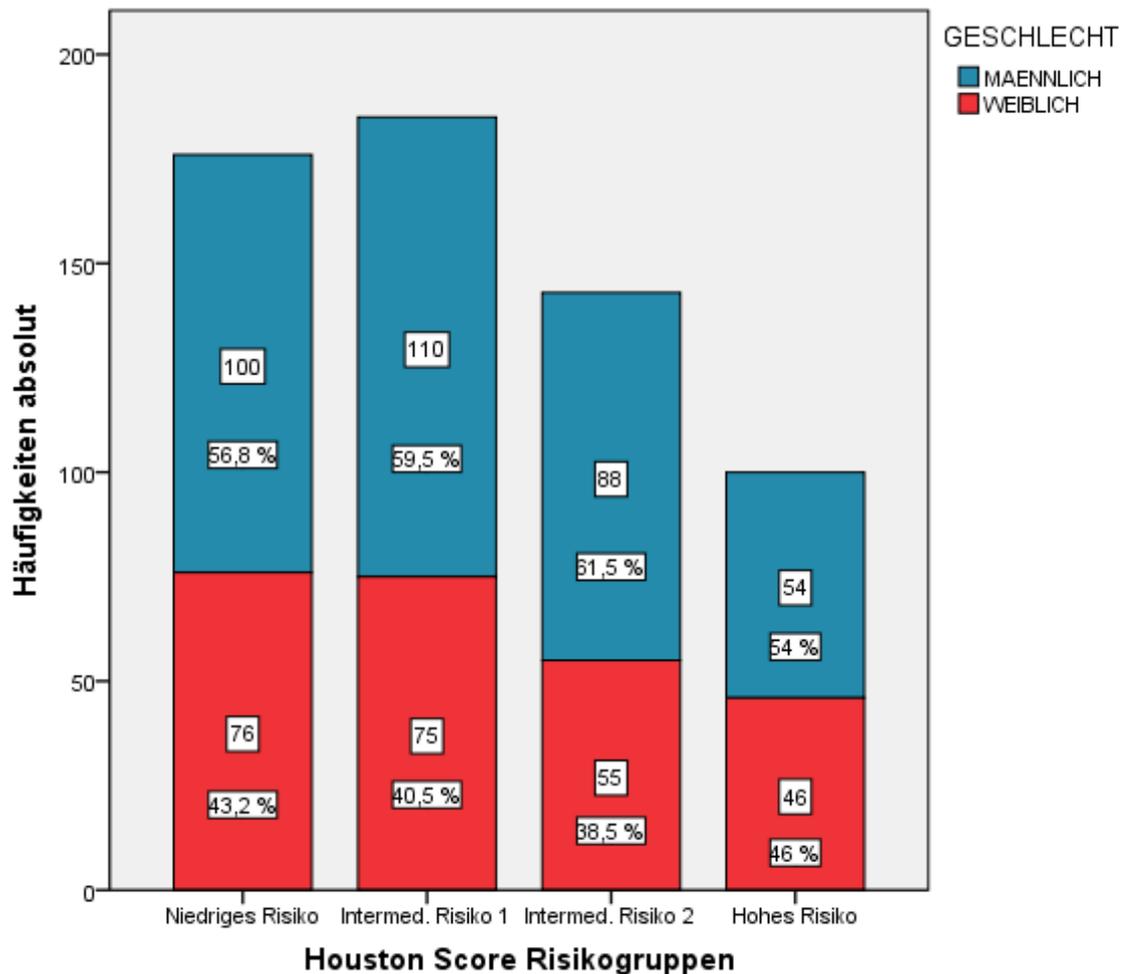


Abb. 6: Häufigkeitenverteilung nach Houston Score Risikogruppen

Parameter	Niedriges Risiko	Interm. Risiko 1	Interm. Risiko 2	Hohes Risiko
<b>Patientenzahl (%)</b>	176 (29,1)	185 (30,6)	143 (23,7)	100 (16,6)
<b>Geschlecht M/F (%)</b>	100(56,8)/76(43,2)	110(59,5)/75(40,5)	88(61,5)/55(38,5)	54(54)/46(46)
<b>Perfomance Status &lt; 2 / ≥ 2</b>	176/0	182/3	137/6	85/15
<b>Alter &lt;60/60-64/≥65 (%)</b>	87/31/58 (49,4/17,6/33,0)	56/18/111 (30,3/9,7/60,0)	36/26/81 (25,2/18,2/56,6)	20/18/62 (20,0/18,0/62,0)
<b>Hb g/dl Median (Bereich)</b>	11,25 (4,3-16,9)	9,2 (4,2-15,7)	9,2 (2,5-13,8)	8,0 (3,9-14,5)
<b>Thrombozyten x 10<sup>3</sup>/μl Median (Bereich)</b>	189 (30-1007)	117 (10-919)	82,0 (1-766)	45,0 (3-637)
<b>Leukozyten /μl Median (Bereich)</b>	4445 (4-33500)	3600 (800-91800)	3100(14-82800)	3050 (4-238400)
<b>Medull. Blastenanteil % Median (Bereich)</b>	2,0 (0-29)	4,0 (0-29)	9,0 (0-30)	12,0 (0-52)
<b>Zytogen. Risikogruppe normal,1-2/ Chr.7, ≥3(%)</b>	175(99,4)/1(0,6)	174(94,1)/11(5,9)	98(68,5)/45(31,5)	25(25,0)/75(75,0)
<b>Transfusion nein/ja (%)</b>	143(81,3)/33(18,8)	85(45,9)/100(54,1)	51(35,7)/92(64,3)	17(17,0)/83(83,0)
<b>WHO Typ</b>				
<b>Angabe für Pat. (%)</b>	176 (100)	184 (99,5)	143 (100)	100 (100)
<b>RA</b>	22 (12,5)	11 (5,9)	7 (4,9)	3 (3,0)
<b>RARS</b>	20 (11,4)	9 (4,9)	1 (0,7)	0 (0)
<b>5q- Syndrom</b>	21 (11,9)	19 (10,3)	1 (0,7)	0 (0)
<b>RCMD</b>	51 (29,0)	45 (24,3)	31 (21,7)	8 (8,0)
<b>RSCMD</b>	19 (10,8)	18 (9,7)	10 (7,0)	9 (9,0)
<b>RAEB I</b>	10 (5,7)	27 (14,6)	27 (18,9)	17 (17,0)
<b>RAEB II</b>	8 (4,5)	26 (14,1)	45 (31,5)	40 (40,0)
<b>CMML I</b>	17 (9,7)	18(9,7)	4 (2,8)	4 (4,0)
<b>CMML II</b>	2 (1,1)	4 (2,2)	6 (4,2)	1 (1,0)
<b>RAEB-T</b>	6 (3,4)	7 (3,8)	11 (7,7)	18 (18,0)

Tabelle 19: Klinische, hämatologische und zytogenetische Parameter nach Risikogruppen des Houston Scores

## 4.3 Vergleich der Scoring Systeme

Um die Scoring Systeme miteinander vergleichen zu können, wurden Kreuztabellen aufgestellt, die die jeweilige Risikogruppenverteilung eines Scoring Systems mit der eines anderen in Bezug setzten. Um Rückschlüsse auf eine größere Grundgesamtheit schliessen zu können, wurde für alle Kreuztabellen ein *Chi Quadrat Test* angefordert. Das Signifikanzniveau konnte für alle Analysen im Bereich weit unterhalb von 0,05 berechnet werden ( $p < 0,05$ ). Die Scoring Systeme weisen somit ein hohes Maß an Korrelation auf.

### 4.3.1 IPSS versus WPSS

Bei dem Vergleich des IPSS mit dem WPSS wurden hohe Übereinstimmungen in der Risikogruppenverteilung festgestellt. So fielen 84,9 % der nach WPSS mit einem sehr niedrigen Risiko klassifizierten Patienten auch in den Niedrigrisikobereich des IPSS, 15,1 % in den Bereich eines intermediären Risikos I. Kein Patient des sehr niedrigen oder niedrigen Risikos nach WPSS wurde einem intermediären Risiko II oder Hochrisiko nach IPSS zugeteilt. 69,7 % der Patienten, die nach WPSS einem intermediären Risiko zugeordnet wurden, konnten auch nach IPSS in den intermediären Risikobereich I eingestuft werden. 62,1 % der Patientin, die nach WPSS einem hohen Risiko zugeteilt wurden, wurden nach IPSS einem intermediären Risikobereich II zugeordnet. Während sich kein Patient mit hohem oder sehr hohem Risiko nach WPSS im Niedrigrisikobereich des IPSS wiederfand, so fand eine Übereinstimmung mit dem Hochrisikobereich des IPSS nur zu 0,8 und 58,7 % statt. Tabelle 20 und Abbildung 7 veranschaulichen den Vergleich des IPSS mit dem WPSS.

International Prognostic Scoring System					
WPSS	Niedrigrisiko	Intermediäres Risiko I	Intermediäres Risiko II	Hochrisiko	Summe
<b>Sehr niedriges Risiko</b>	45	8	0	0	53
	84,9	15,1	0	0	
	30,8	4,8	0	0	
	10,3	1,8	0	0	
<b>Niedriges Risiko</b>	74	41	0	0	115
	64,3	35,7	0	0	
	50,7	24,8	0	0	
	16,9	9,4	0	0	
<b>Intermediäres Risiko</b>	27	69	2	1	99
	27,3	69,7	2,0	1,0	
	18,5	41,8	2,1	3,4	
	6,2	15,8	0,5	0,2	
<b>Hohes Risiko</b>	0	46	77	1	124
	0	37,1	62,1	0,8	
	0	27,9	79,4	3,4	
	0	10,5	17,6	0,2	
<b>Sehr hohes Risiko</b>	0	1	18	27	46
	0	2,2	39,1	58,7	
	0	0,6	18,6	93,1	
	0	0,2	4,1	6,2	
<b>Summe</b>	146	165	97	29	437

1. Wert: Anzahl Patienten
2. Wert: Anteil innerhalb der WPSS Risikogruppe (%)
3. Wert: Anteil innerhalb der IPSS Risikogruppe (%)
4. Wert: Gesamtanteil (%)

Tabelle 20: **Kreuztabelle IPSS versus WPSS**

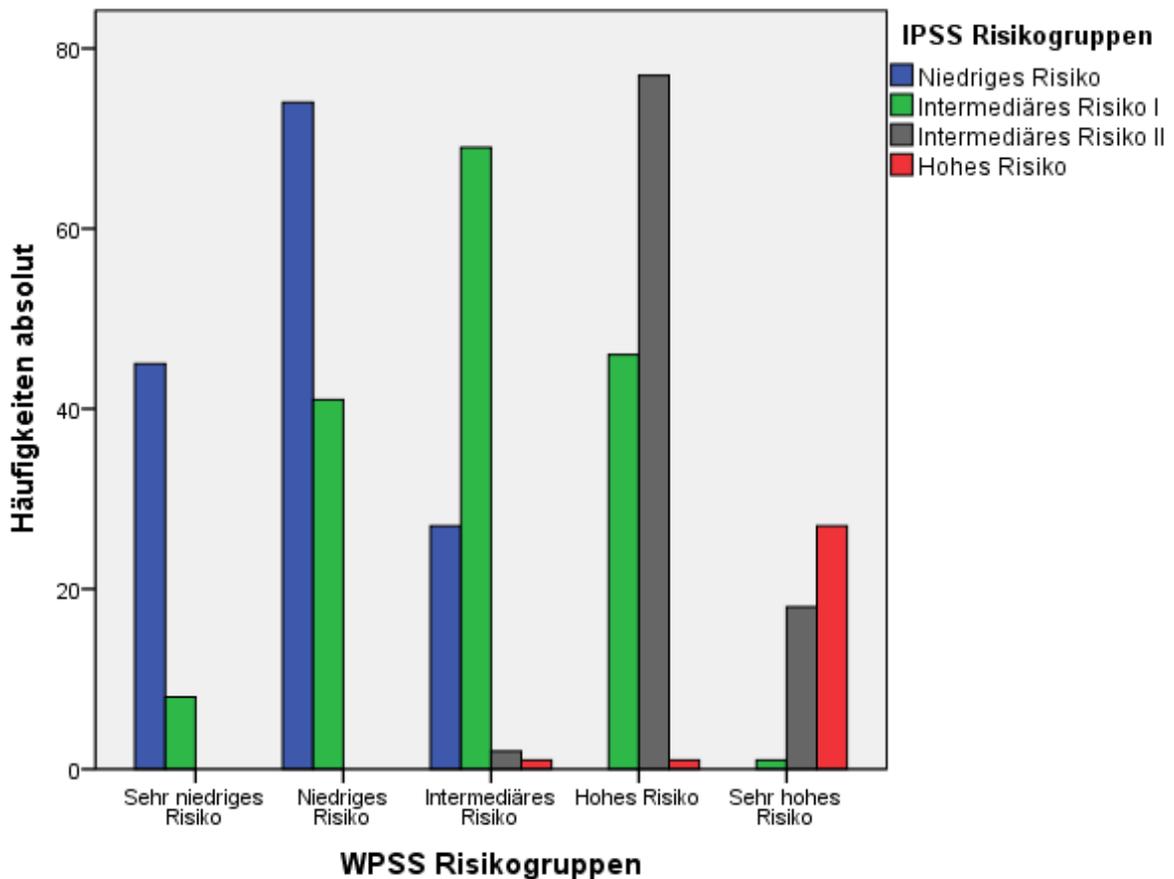


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der IPSS Risikogruppen innerhalb der WPSS Risikogruppen

#### 4.3.2 IPSS versus Düsseldorf Score

Bei Betrachtung der Risikogruppen des IPSS innerhalb der des Düsseldorf Scores, ließ sich festhalten, dass 70,7 % der Patienten, die nach Düsseldorf Score in den niedrigen Risikobereich fielen, auch nach IPSS einem niedrigen Risiko zuzuordnen waren, 27,6 % allerdings vom IPSS als Patienten mit intermediärem Risiko I abgetrennt wurden. Kein Patient, der mit niedrigem Risiko nach Düsseldorf Score bewertet wurde, war einem Hochrisiko nach IPSS zugeteilt worden. Eine deutliche Divergenz der Verteilung auf die Risikogruppen fand sich im intermediären Risikobereich, 23,1 % der 307 betrachteten Patienten waren nach IPSS mit einem Niedrigrisiko, 4,9 % mit einem Hochrisiko bewertet worden. Der hohe Risikobereich des Düsseldorf Scores trennte sich innerhalb der IPSS Gruppen zu 35,7 % ebenfalls im Hochrisikobereich auf, 40 % wurden nach IPSS mit einem intermediären Risiko II

und 24,3 % sogar nur mit einem intermediären Risiko I beurteilt. Tabelle 21 und Abbildung 8 veranschaulichen den Vergleich des IPSS mit dem Düsseldorf Score.

		<b>International Prognostic Scoring System</b>				
<b>DUS</b>		<b>Niedrigrisiko</b>	<b>Intermediäres Risiko I</b>	<b>Intermediäres Risiko II</b>	<b>Hochrisiko</b>	<b>Summe</b>
<b>Niedriges Risiko</b>		82	32	2	0	116
		70,7	27,6	1,7	0	
		53,6	15,5	1,6	0	
		15,2	5,9	0,4	0	
<b>Intermediäres Risiko</b>		71	147	74	15	307
		23,1	47,9	24,1	4,9	
		46,4	71,0	60,7	26,8	
		13,2	27,3	13,8	2,8	
<b>Hohes Risiko</b>		0	28	46	41	115
		0	24,3	40,0	35,7	
		0	13,5	37,7	73,2	
		0	5,2	8,6	7,6	
<b>Summe</b>		153	207	122	56	538

1. Wert: Anzahl Patienten

2. Wert: Anteil innerhalb der Düsseldorf Score Risikogruppe (%)

3. Wert: Anteil innerhalb der IPSS Risikogruppe (%)

4. Wert: Gesamtanteil (%)

Tabelle 21: **Kreuztabelle IPSS versus Düsseldorf Score**

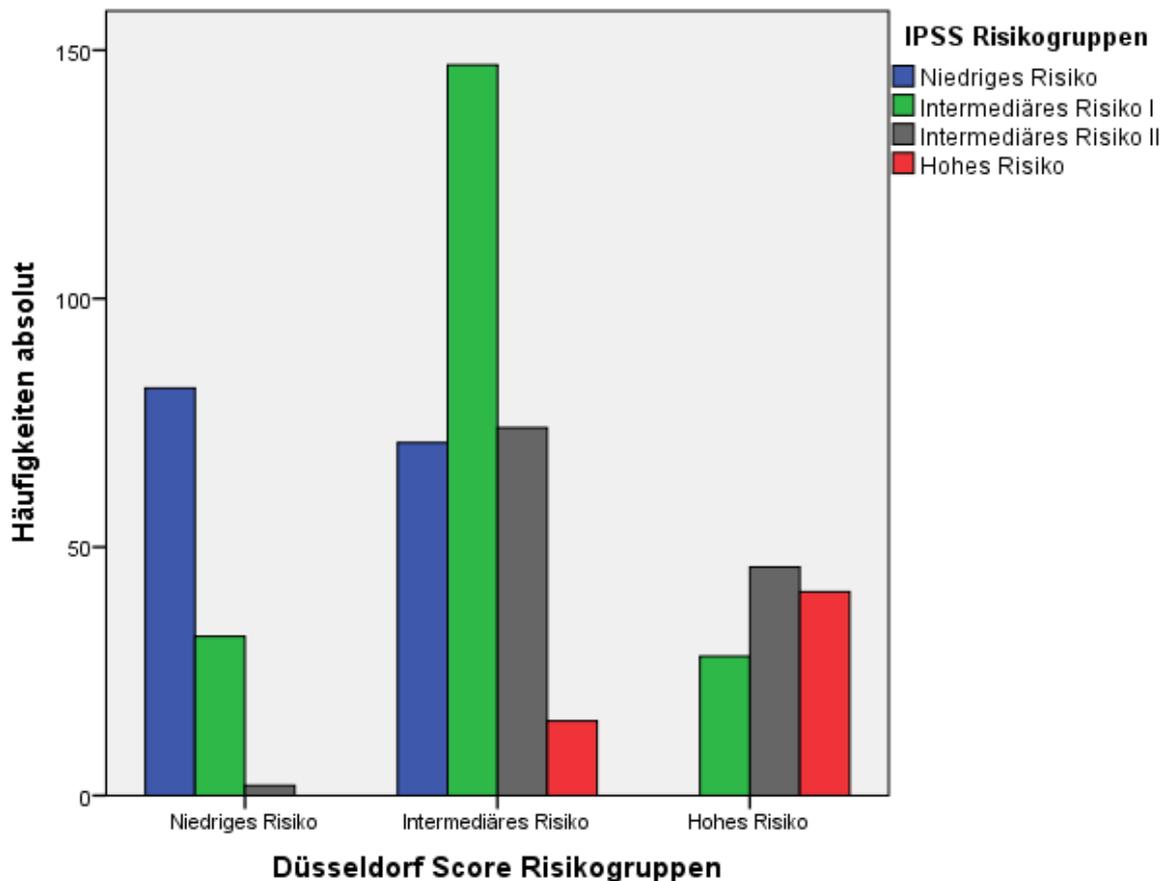


Abb. 8: Häufigkeitenverteilung der IPSS Risikogruppen innerhalb der Düsseldorf Score Risikogruppen

#### 4.3.3 IPSS versus Houston Score

Der Vergleich der beiden Scoring Systeme mit ihren jeweils vier Risikogruppen ergab einige Differenzen. Ein niedriges Risiko nach Houston Score wurde vom IPSS in 66 % der Fälle ebenfalls mit einem niedrigen Risiko bewertet, 31,1 % wurden einem intermediären Risiko I, 2,9 % einem intermediären Risiko II nach IPSS zugeordnet. 31,3 % der Patienten mit Niedrigisiko nach IPSS wurden einem intermediären Risikobereich 1 des Houston Scores zugeteilt, wohingegen es 45,2 % aus dem Bereich eines intermediären Risikos I des IPSS waren. Eine Übereinstimmung im Bereich eines intermediären Risiko 2/II fand sich in 49,3 % der Fälle. Patienten mit einem hohen Risiko nach Houston Score traten zwar nicht in der Niedrigrisikogruppe des IPSS auf, wurden allerdings nur zu 35,7 % auch in den Hochrisikobereich des

IPSS gezählt, 7,1 % wurden einem intermediären Risiko I zugerechnet, der größte Anteil mit 57,1 % fiel in den Bereich eines intermediären Risikos II. Den gesamten Vergleich zeigt Tabelle 22 sowie Abbildung 9.

<b>International Prognostic Scoring System</b>					
<b>Houston Score</b>	<b>Niedrigrisiko</b>	<b>Intermediäres Risiko I</b>	<b>Intermediäres Risiko II</b>	<b>Hochrisiko</b>	<b>Summe</b>
<b>Niedriges Risiko</b>	68	32	3	0	103
	66,0	31,1	2,9	0	
	68,7	27,8	4,1	0	
	21,9	10,3	1,0	0	
<b>Intermediäres Risiko 1</b>	31	52	13	1	97
	32,0	53,6	13,4	1,0	
	31,3	45,2	17,6	4,3	
	10,0	16,7	4,2	0,3	
<b>Intermediäres Risiko 2</b>	0	28	34	7	69
	0	40,6	49,3	10,1	
	0	24,3	45,9	30,4	
	0	9,0	10,9	2,3	
<b>Hohes Risiko</b>	0	3	24	15	42
	0	7,1	57,1	35,7	
	0	2,6	32,4	65,2	
	0	1,0	7,7	4,8	
<b>Summe</b>	99	115	74	23	311

1. Wert: Anzahl Patienten

2. Wert: Anteil innerhalb der Houston Score Risikogruppe (%)

3. Wert: Anteil innerhalb der IPSS Risikogruppe (%)

4. Wert: Gesamtanteil (%)

Tabelle 22: **Kreuztabelle IPSS versus Houston Score**

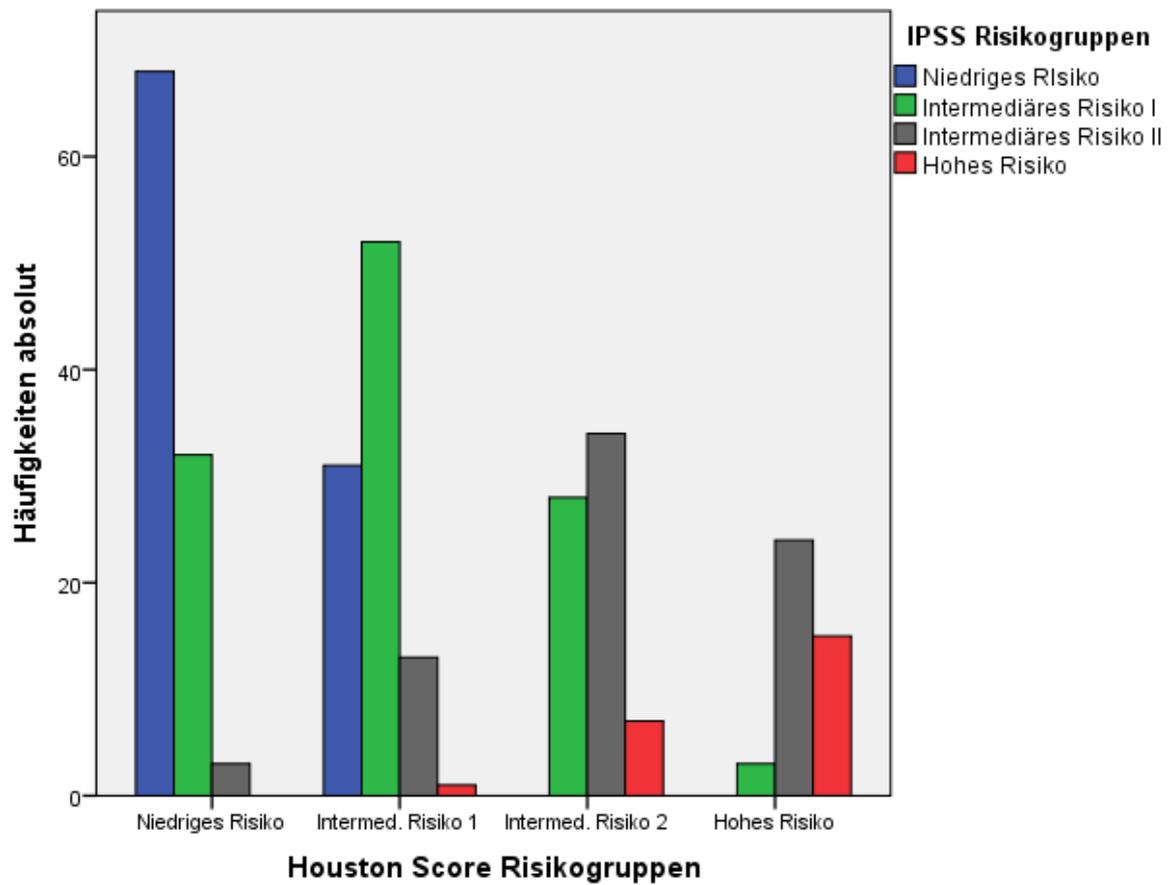


Abb. 9: Häufigkeitenverteilung der IPSS Risikogruppen innerhalb der Houston Score Risikogruppen

#### 4.3.4 Houston Score versus WPSS

Der Vergleich der Risikogruppenverteilung des Houston Scores innerhalb der des WPSS brachte hervor, dass 88,6 % der Fälle, die nach WPSS mit einem sehr niedrigen Risiko eingestuft wurden, auch in den niedrigen Risikobereich des Houston Scores fielen, kein einziger Fall in den Bereich eines hohen Risikos. Die Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Risiko nach WPSS wurden zu 95,1 % der Fälle nach Houston Score einem niedrigen (53,8 %) und intermediären Risiko 1 (41,3 %) zugezählt. Die Verteilung der Fälle eines intermediären Risikos innerhalb der Risikogruppen des Houston Scores zeigte eine größere Spannbreite, zwar wurden 49,4 % auch nach Houston Score einem intermediären Risiko 1 und 17,2 % einem intermediären Risiko 2 zugeordnet, 33,3 % allerdings fielen einem niedrigen Risiko zu. 19,6 % der Patienten mit hohem Risiko nach WPSS wurden auch vom Houston Score einem hohen Risiko zugeteilt, 71 % verteilten sich allerdings in den beiden intermediären Risikogruppen des Houston Scores. Ein sehr hohes Risiko nach WPSS wurde nach Houston Score zu 56,1 % mit einem hohen Risiko bewertet, 35,1 % mit einem intermediären Risiko 2. 8,8 % der mit einem sehr hohen Risiko nach WPSS klassifizierten Patienten wurden nach Houston Score sogar einem intermediären Risiko 1 (5,3 %) und niedrigen Risiko (3,5 %) zugeteilt. Eine Übersicht über den Vergleich gibt Tabelle 23 und Abbildung 10.

		<b>Houston Score</b>				
<b>WPSS</b>	<b>Niedriges Risiko</b>	<b>Intermediäres Risiko 1</b>	<b>Intermediäres Risiko 2</b>	<b>Hohes Risiko</b>	<b>Summe</b>	
<b>Sehr niedriges Risiko</b>	39	4	1	0	44	
	88,6	9,1	2,3	0		
	30,7	3,1	1,0	0		
	9,4	1,0	0,2	0		
<b>Niedriges Risiko</b>	43	33	4	0	80	
	53,8	41,3	5,0	0		
	33,9	25,6	4,0	0		
	10,3	7,9	1,0	0		
<b>Intermediäres Risiko</b>	29	43	15	0	87	
	33,3	49,4	17,2	0		
	22,8	33,3	15,2	0		
	7,0	10,3	3,6	0		
<b>Hohes Risiko</b>	14	46	59	29	148	
	9,5	31,1	39,9	19,6		
	11,0	35,7	59,6	47,5		
	3,4	11,1	14,2	7,0		
<b>Sehr hohes Risiko</b>	2	3	20	32	57	
	3,5	5,3	35,1	56,1		
	1,6	2,3	20,2	52,5		
	0,5	0,7	4,8	7,7		
<b>Summe</b>	127	129	99	61	416	

1. Wert: Anzahl Patienten

2. Wert: Anteil innerhalb der WPSS Risikogruppe (%)

3. Wert: Anteil innerhalb der Houston Score Risikogruppe (%)

4. Wert: Gesamtanteil (%)

Tabelle 23: Kreuztabelle Houston Score versus WPSS

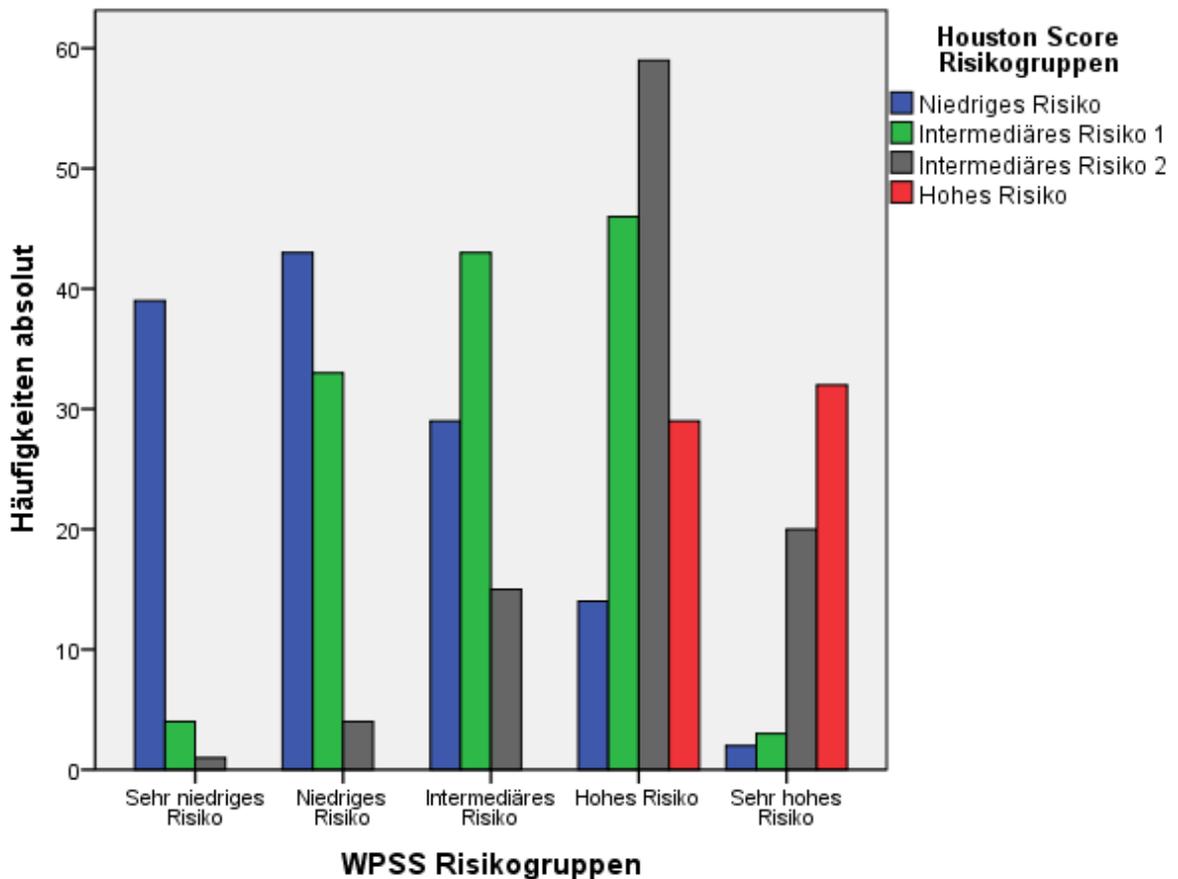


Abb. 10: Häufigkeitenverteilung der Houston Score Risikogruppen innerhalb der WPSS Risikogruppen

#### 4.3.5 Houston Score versus Düsseldorf Score

Die Risikogruppenverteilung des Houston Scores innerhalb der des Düsseldorf Scores stellte sich sehr different dar. Die Gruppe eines niedrigen Risikos nach Düsseldorf Score wurde zu 71,1 % auch nach Houston Score mit einem niedrigen Risiko bewertet, allerdings wurden 22,2 % im Bereich eines intermediären Risikos 1 und 5,6 % im Bereich eines intermediären Risikos 2 gezählt. Die Fälle mit einem intermediären Risiko nach Düsseldorf Score verteilten sich weit streuend auf alle vier Risikogruppen des Houston Scores, so konnten zwar 41,5 % ebenfalls einem intermediären Risiko 1 und 22,9 % einem intermediären Risiko 2 zugeteilt werden, 26,3 % wurden nach Houston Score allerdings mit einem niedrigen Risiko und 9,3 % sogar mit einem hohen Risiko bewertet. Die Zuteilung in den Bereich eines hohen

Risikos nach Düsseldorf Score wurde vom Houston Score in 46 % der Fälle übereinstimmend vorgenommen, 36,5 % wurden in den Bereich eines intermediären Risikos 2 und 15,9 % in den Bereich eines intermediären Risikos 1 eingestuft. Tabelle 24 und Abbildung 11 veranschaulichen den Vergleich des Houston Scores mit dem Düsseldorf Score.

<b>DUS</b>	<b>Houston Score</b>				<b>Summe</b>
	<b>Niedriges Risiko</b>	<b>Intermediäres Risiko 1</b>	<b>Intermediäres Risiko 2</b>	<b>Hochrisiko</b>	
<b>Niedriges Risiko</b>	64	20	5	1	90
	71,1	22,2	5,6	1,1	
	53,8	17,4	6,7	2,0	
	17,9	5,6	1,4	0,3	
<b>Intermediäres Risiko</b>	54	85	47	19	205
	26,3	41,5	22,9	9,3	
	45,4	73,9	62,7	38,8	
	15,1	23,7	13,1	5,3	
<b>Hohes Risiko</b>	1	10	23	29	63
	1,6	15,9	36,5	46,0	
	0,8	8,7	30,7	59,2	
	0,3	2,8	6,4	8,1	
<b>Summe</b>	119	115	75	49	358

1. Wert: Anzahl Patienten
2. Wert: Anteil innerhalb der Düsseldorf Score Risikogruppe (%)
3. Wert: Anteil innerhalb der Houston Score Risikogruppe (%)
4. Wert: Gesamtanteil (%)

Tabelle 24: **Kreuztabelle Houston Score versus Düsseldorf Score**

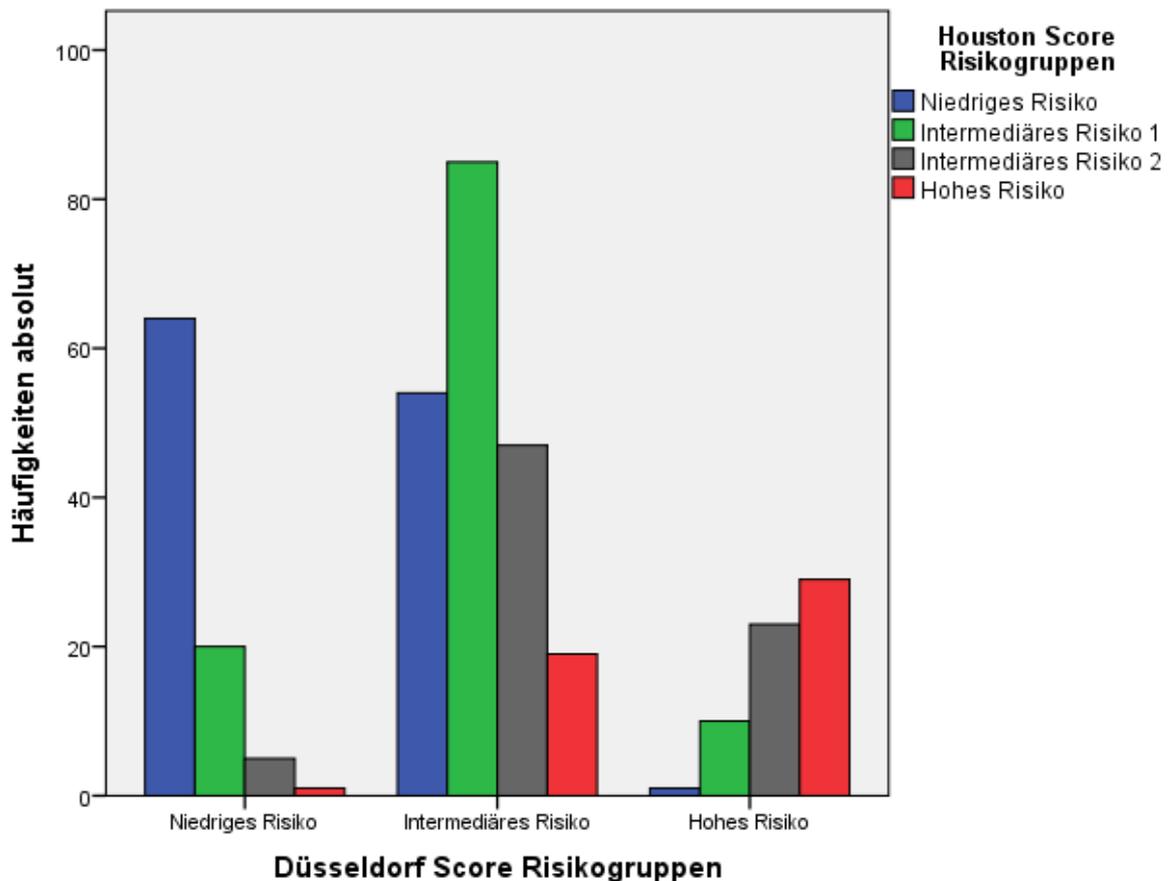


Abb. 11: Häufigkeitenverteilung der Houston Score Risikogruppen innerhalb der Düsseldorf Score Risikogruppen

#### 4.3.6 WPSS versus Düsseldorf Score

Der Vergleich der Risikogruppen des WPSS innerhalb der des Düsseldorf Scores zeigte für den niedrigen Risikobereich nach Düsseldorf Score eine Zuordnung von 43,9 % der Fälle zu einem niedrigen Risiko und 38,6 % zu einem sehr niedrigen Risiko nach WPSS. 10,6 % fielen in den intermediären Risikobereich nach WPSS, 6,8 % wurden mit einem hohen Risiko, kein Patient mit einem sehr hohen Risiko klassifiziert. Die Gruppe der Patienten mit intermediärem Risiko nach Düsseldorf Score wurde weit aufgespalten, 24,2 % erhielten eine niedrige Risikobewertung, 31,7 % wurden einem intermediären Risiko und 34,2 % einem hohen Risiko zugeteilt. Die Randbereiche bildeten 4,7 % mit einer Zuordnung zur sehr niedrigen und 5,3 % zur sehr hohen Risikogruppe nach WPSS. Patienten mit einem hohen Risiko nach

Düsseldorf Score wurden nach WPSS nicht im Bereich eines sehr niedrigen Risikos gezählt. 46,2 % wurden auch nach WPSS mit einem hohen Risiko, 38,7 % mit einem sehr hohen Risiko bewertet. Der gesamte Vergleich ist in Tabelle 25 und Abbildung 12 dargestellt.

<b>WHO adapted Prognostic Scoring System</b>						
<b>DUS</b>	<b>Sehr niedr. Risiko</b>	<b>Niedriges Risiko</b>	<b>Intermed. Risiko</b>	<b>Hohes Risiko</b>	<b>Sehr hohes Risiko</b>	<b>Summe</b>
<b>Niedriges Risiko</b>	51	58	14	9	0	132
	38,6	43,9	10,6	6,8	0	
	77,3	42,0	10,9	5,6	0	
	9,3	10,6	2,6	1,6	0	
<b>Intermed. Risiko</b>	15	78	102	110	17	322
	4,7	24,2	31,7	34,2	5,3	
	22,7	56,5	79,7	67,9	32,1	
	2,7	14,3	18,6	20,1	3,1	
<b>Hohes Risiko</b>	0	2	12	43	36	93
	0	2,2	12,9	46,2	38,7	
	0	1,4	9,4	26,5	67,9	
	0	0,4	2,2	7,9	6,6	
<b>Summe</b>	66	138	128	162	53	547

1. Wert: Anzahl Patienten
2. Wert: Anteil innerhalb der Düsseldorf Score Risikogruppe (%)
3. Wert: Anteil innerhalb der WPSS Risikogruppe (%)
4. Wert: Gesamtanteil (%)

Tabelle 25: **Kreuztabelle WPSS versus Düsseldorf Score**

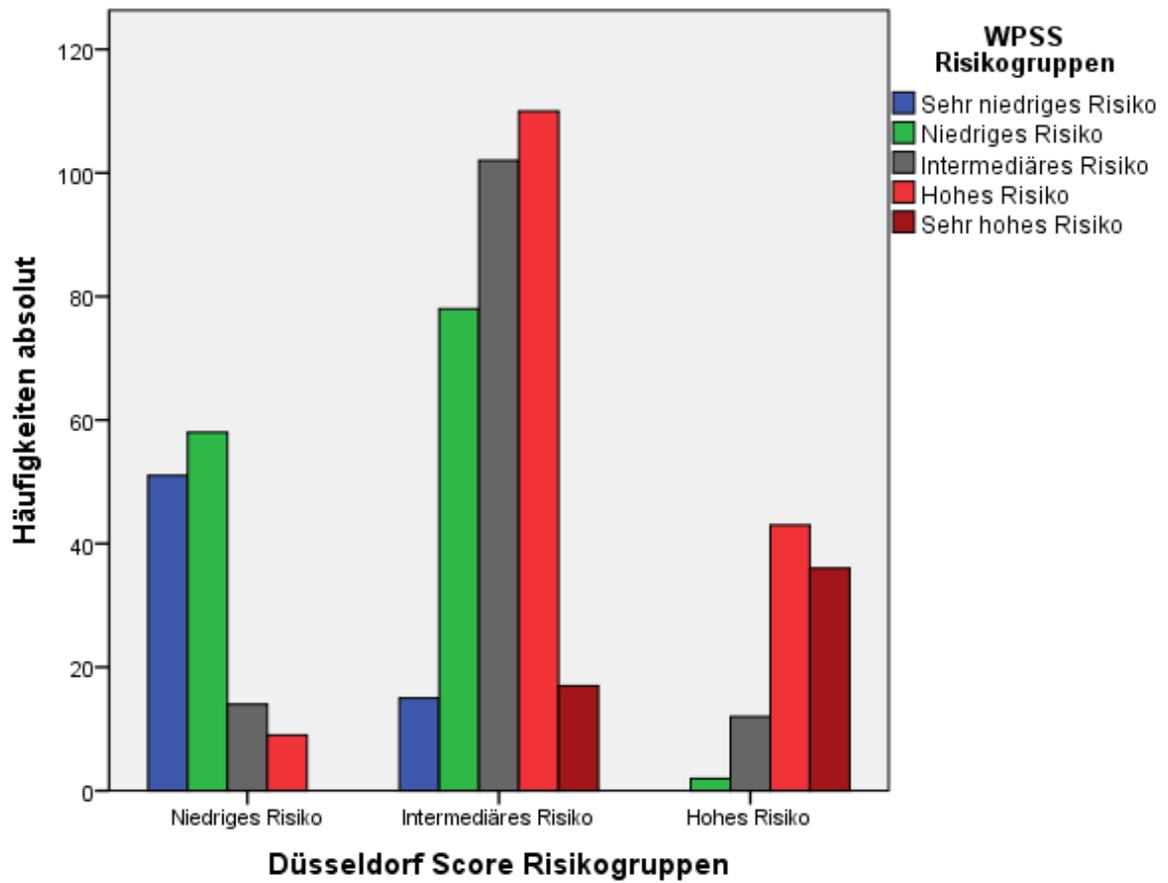


Abb. 12: Häufigkeitenverteilung der WPSS Risikogruppen innerhalb der Düsseldorf Score Risikogruppen

## 4.4 Überleben

### 4.4.1 Überleben nach IPSS

#### 4.4.1.1 Überleben nach Risikogruppen des IPSS

Die 774 nach IPSS eingestuftten Patienten wurden hinsichtlich ihres medianen Überlebens analysiert. Die Niedrigrisikogruppe (22,6 %) zeigte ein medianes Überleben von 71 Monaten. Im intermediären Risikobereich I (36,7 %) lag das mediane Überleben bei 36, im intermediären Risikobereich II (19,5 %) hingegen nur noch bei 15 Monaten. Die Hochrisikogruppe (21,2 %) trat mit dem niedrigsten medianen Überleben von nur 6 Monaten hervor. Die einzelnen Risikogruppen trennten das Patientengut signifikant auf ( $p < 0,00005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 26, eine grafische Darstellung des Überlebens nach Risikogruppen des IPSS gibt Abbildung 13.

<b>Vergleich der Risikogruppen</b>	<b><i>p</i></b>
Niedrige Risikogruppe mit intermediärer Risikogruppe I	0,000003
Intermediäre Risikogruppe I mit intermediärer Risikogruppe II	< 0,0000001
Intermediäre Risikogruppe II mit hoher Risikogruppe	0,000001

Tabelle 26: **Vergleich der Risikogruppen des IPSS nach Überleben**

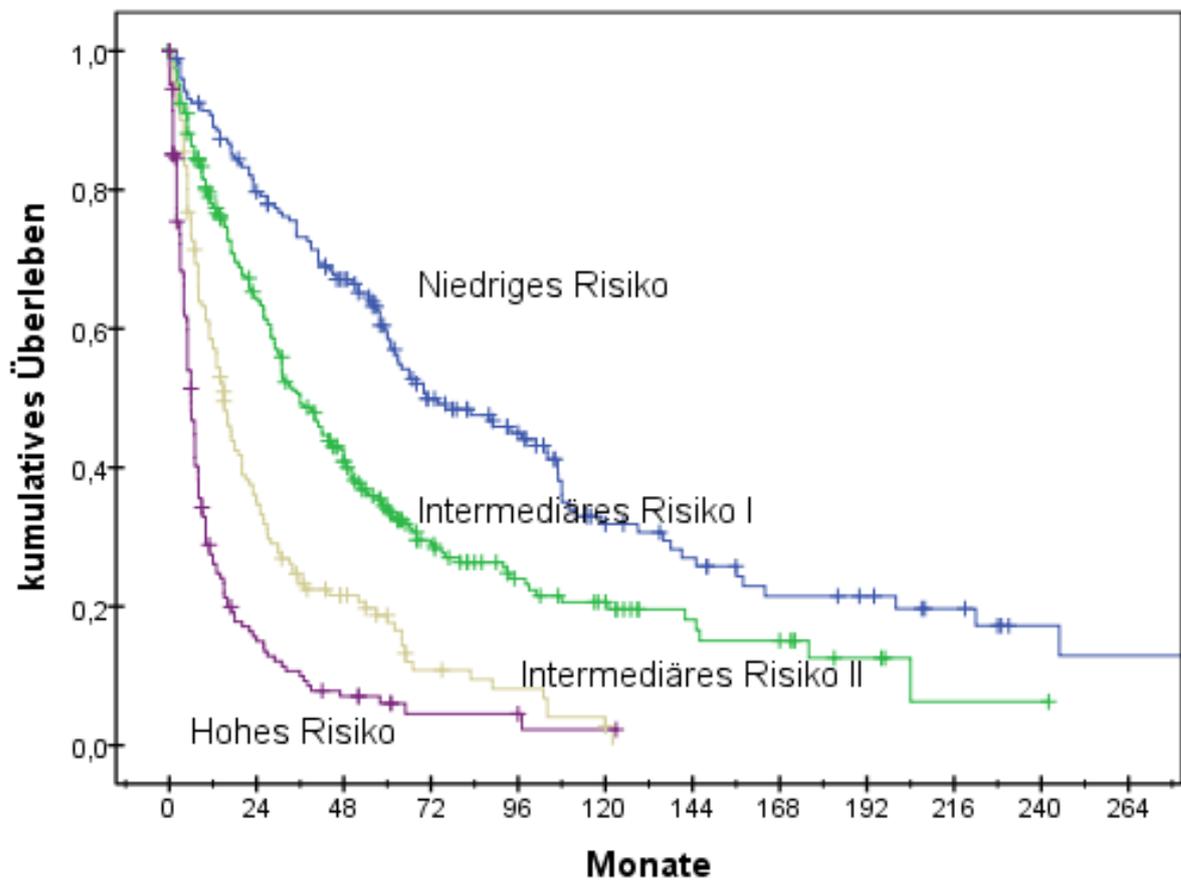


Abb. 13: Kumulatives Überleben nach IPSS

#### 4.4.1.2 Überleben nach Variablen des IPSS

Tabelle 27 gibt einen Überblick über das mediane Überleben nach Grenzwerten der IPSS definierten Variablen.

IPSS-Variable	Grenzwert	Median Überleben in Monaten	Log-rank	p
<b>Medullärer Blastenanteil</b>	0-4 %	44	454,94	< 0,00005
	5-10 %	17		
	11-20 %	10		
	21-29 %	5		
<b>Hämoglobin</b>	< 10 g/dl	18	94,624	< 0,00005
	> 10g/dl	41		
<b>Thrombozyten</b>	< 100.000/ $\mu$ l	13	130,039	< 0,00005
	> 100.000/ $\mu$ l	34		
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	< 1800/ $\mu$ l	20	3,856	0,05
	> 1800/ $\mu$ l	26		
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b>	niedrig	54	121,162	< 0,00005
	mittel	31		
	hoch	9		

Tabelle 27: **Überleben nach Grenzwerten der Variablen des IPSS**

#### 4.4.2 Überleben nach WPSS

##### 4.4.2.1 Überleben nach Risikogruppen des WPSS

##### 4.4.2.1.1 Supportiv therapierte Patienten

Die 607 nach WPSS eingestuften Patienten wurden hinsichtlich ihres Überlebens untersucht. Die Gruppe mit sehr niedrigem Risiko (11,4%) wies ein medianes Überleben von 141 Monaten auf. Im niedrigen Risikobereich (25,2 %) betrug das mediane Überleben 63 Monate, im intermediären Risikobereich (24,4 %) 44 Monate. Für Patienten mit einem hohen Risiko (30,0 %) wurde ein medianes Überleben von 25 Monaten analysiert. In der sehr hohen Risikogruppe (9,1 %) lag das mediane

Überleben nur noch bei 8 Monaten. Alle fünf Risikogruppen zeigten signifikante Unterschiede im Bezug auf das Überleben ( $p < 0,00005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 28, eine grafische Darstellung des Überlebens nach Risikogruppen des WPSS gibt Abbildung 14.

<b>Vergleich der Risikogruppen</b>	<b><i>p</i></b>
Sehr niedrige mit niedriger Risikogruppe	0,000115
Niedrige mit intermediärer Risikogruppe	0,045
Intermediäre mit hoher Risikogruppe	0,000006
Hohe mit sehr hoher Risikogruppe	0,000067

Tabelle 28: **Vergleich der Risikogruppen des WPSS nach Überleben**

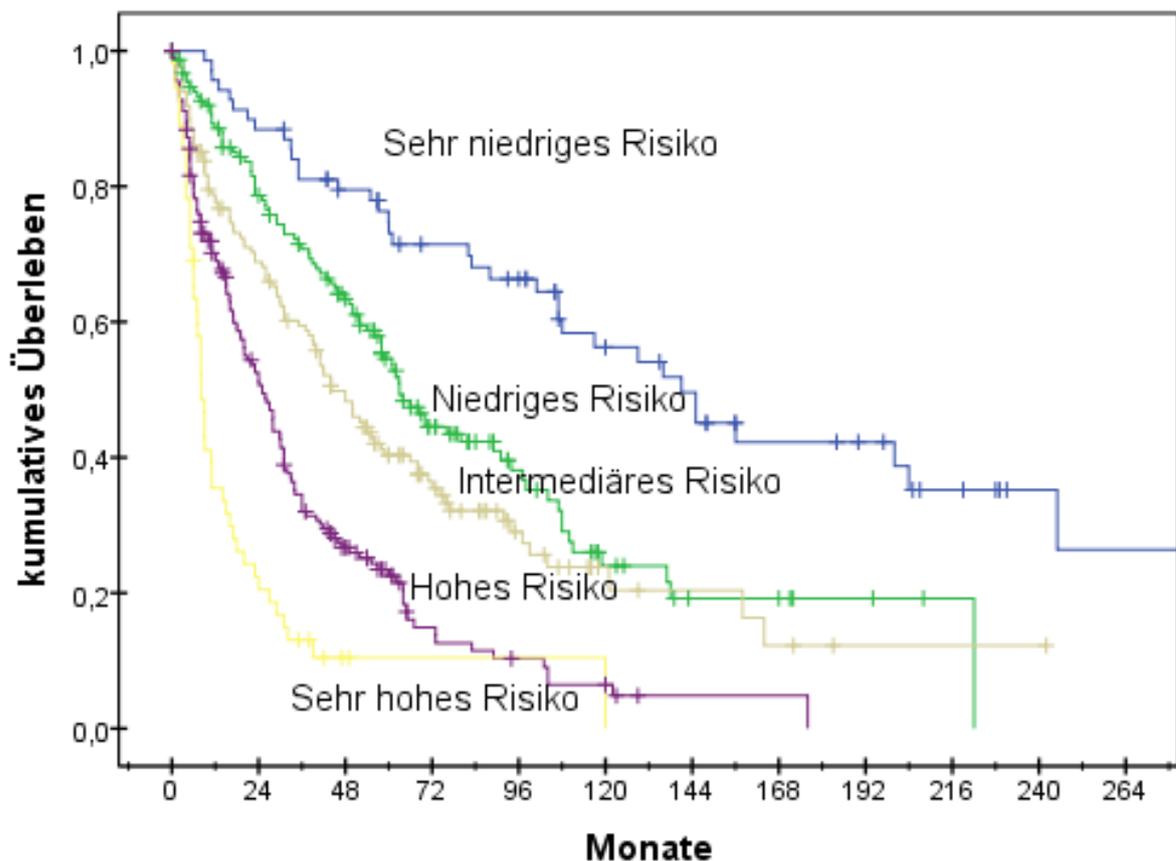


Abb.14: **Kumulatives Überleben nach WPSS**

#### 4.4.2.1.2 Transplantierte und/oder chemotherapierte Patienten

Für 173 therapierte Patienten wurde ebenfalls eine Analyse durchgeführt. Das mediane Überleben für die Gruppe mit sehr niedrigem Risiko (2,9 %, n = 5) konnte nicht bestimmt werden, da 80 % der Patienten (n = 4) zensiert worden waren. Im Niedrigrisikobereich (8,1 %) lag das mediane Überleben bei 65 Monaten. Die Gruppe mit intermediärem Risiko (19,1 %) erreichte ein medianes Überleben von 32 Monaten. Keine so große Differenz, wie bei den nicht therapierten Patienten, bezogen auf das mediane Überleben zeigte sich zwischen dem hohen Risikobereich (47,4 %) mit 23 Monaten und dem sehr hohen Risikobereich (22,5 %) mit 17 Monaten. Die Risikogruppen zeigten signifikante Unterschiede, im Vergleich zur Anwendung bei lediglich supportiv therapierten Patienten war dies allerdings nicht ganz so deutlich ( $p < 0,019$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen

miteinander zeigt Tabelle 29, eine grafische Darstellung des Überlebens nach Risikogruppen des WPSS gibt Abbildung 15.

Vergleich der Risikogruppen	<i>p</i>
Sehr niedrige mit niedriger Risikogruppe	0,292
Niedrige mit intermediärer Risikogruppe	0,015
Intermediäre mit hoher Risikogruppe	0,826
Hohe mit sehr hoher Risikogruppe	0,416

Tabelle 29: Vergleich der Risikogruppen des WPSS (therapierte Patienten) nach Überleben

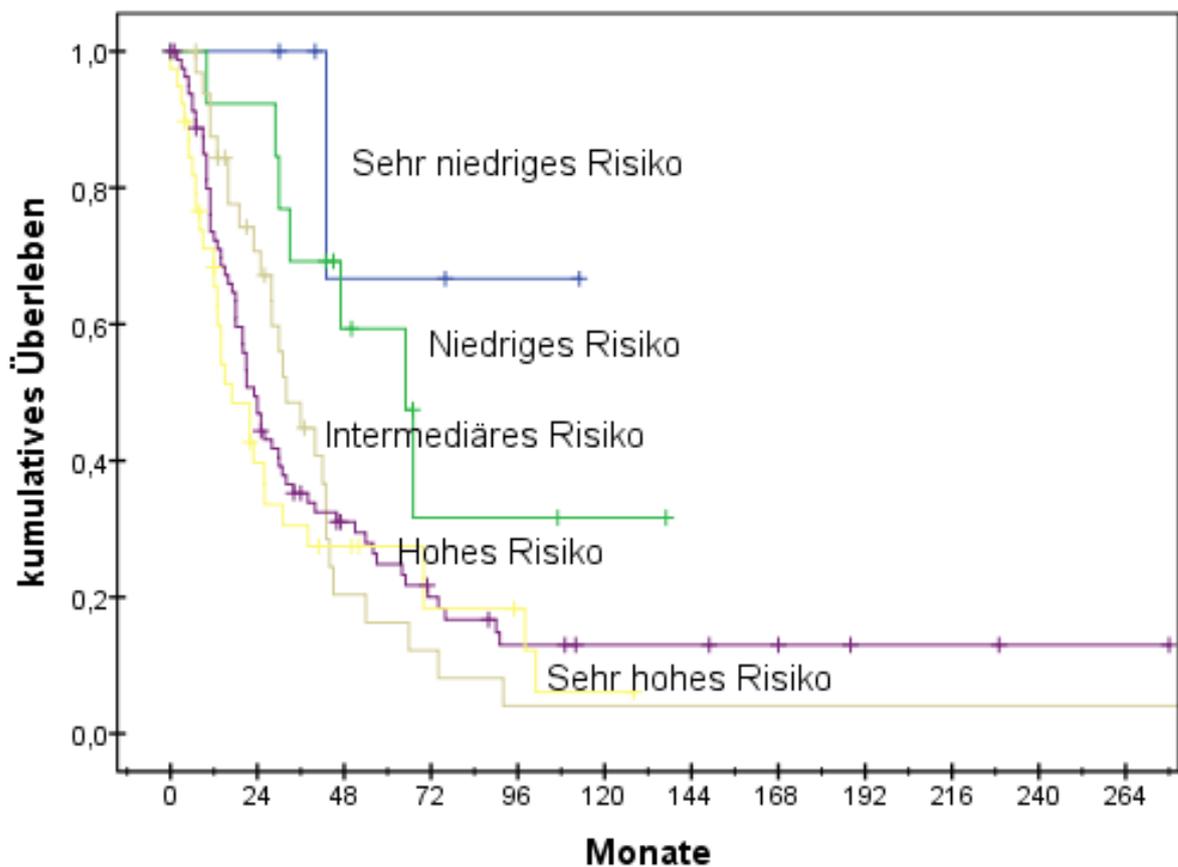


Abb. 15: Kumulatives Überleben nach WPSS (therapierte Patienten)

#### 4.4.2.2 Überleben nach Variablen des WPSS

Tabelle 30 veranschaulicht das mediane Überleben nach Grenzwerten der WPSS definierten Variablen.

WPSS-Variable	Grenzwert	Median Überleben in Monaten	log-rank	p
<b>WHO-Typ</b>	RA	54	294,456	< 0,00005
	RARS	68		
	5q-	61		
	RCMD	37		
	RSCMD	33		
	RAEB I RAEB II	19 10		
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b>	low	54	121,162	< 0,00005
	intermediate	31		
	high	10		
<b>Transfusionen</b>	nein	58	30,052	< 0,00005
	ja	30		

Tabelle 30: **Überleben nach Grenzwerten der Variablen des WPSS**

#### 4.4.3 Überleben nach Düsseldorf Score

##### 4.4.3.1 Überleben nach Risikogruppen des Düsseldorf Scores

Die 2111 nach Düsseldorf Score eingestuften Patienten wurden untersucht. Patienten in der Gruppe eines niedrigen Risikos (17,9 %) erreichten ein medianes Überleben von 69 Monaten. Die Gruppe des intermediären Risikos zeigte ein medianes Überleben von 26 Monaten, die eines hohen Risikos (21,1 %) ein medianes Überleben von nur 6 Monaten. Eine deutliche Signifikanz zwischen den drei Risikogruppen war zu verzeichnen ( $p < 0,00005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 31, eine grafische Darstellung des Überlebens nach Risikogruppen des Düsseldorf Scores gibt Abbildung 16.

Vergleich der Risikogruppen	$p$
Niedriges Risiko mit intermediärem Risiko	< 0,0000001
Intermediäres mit hohem Risiko	< 0,0000001

Tabelle 31: Vergleich der Risikogruppen des Düsseldorf Scores nach Überleben

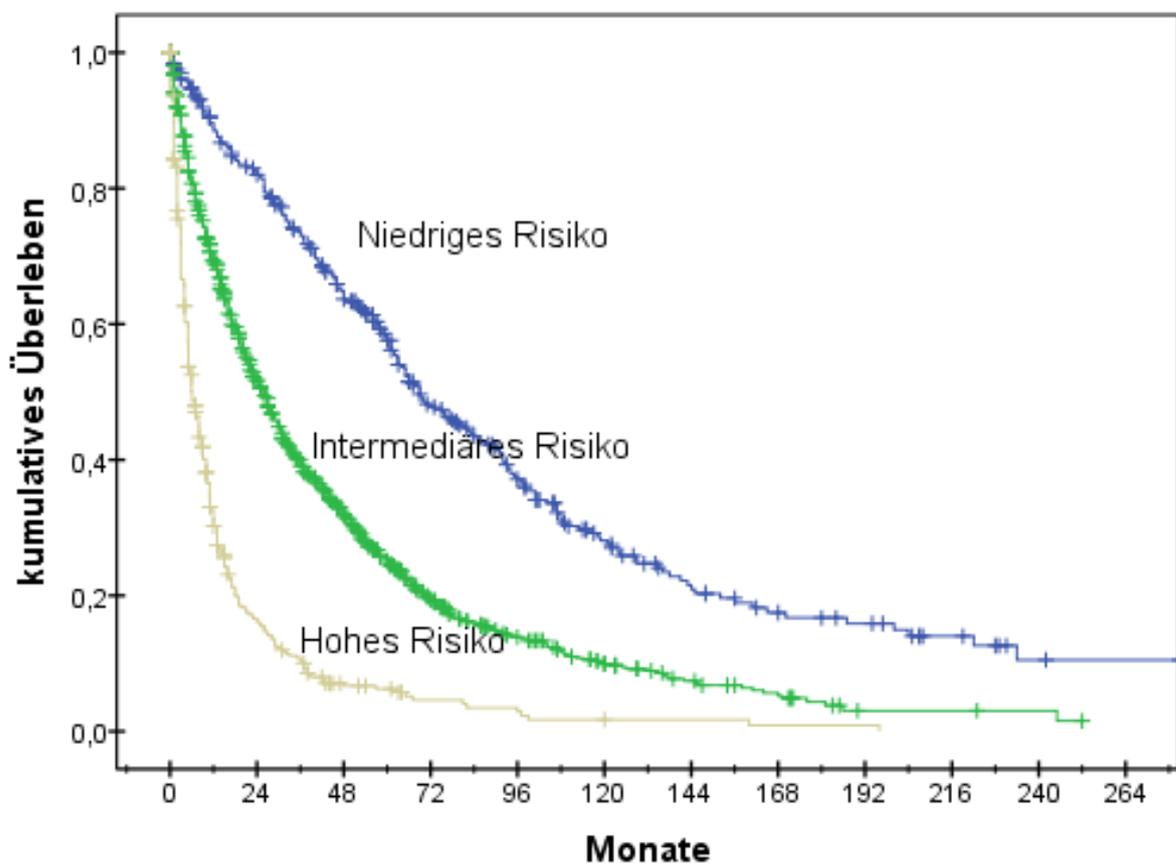


Abb. 16: Kumulatives Überleben nach Düsseldorf Score

#### 4.4.3.2 Überleben nach Variablen des Düsseldorf Scores

Tabelle 32 gibt einen Überblick über das mediane Überleben nach Grenzwerten der nach Düsseldorf Score definierten Variablen.

DUS-Variable	Grenzwert	Median Überleben in Monaten	log-rank	p
<b>Hämoglobin</b>	< 9 g/dl > 9 g/dl	15 36	123,436	< 0,00005
<b>Thrombozyten</b>	< 100.000/ $\mu$ l > 100.000/ $\mu$ l	13 34	130,039	< 0,00005
<b>LDH</b>	< 240 U/l > 240 U/l	31 11	131,466	< 0,00005
<b>Medull. Blastenteil</b>	< 5 % > 5 %	43 11	343,388	< 0,00005

Tabelle 32: **Überleben nach Grenzwerten der Variablen des Düsseldorf Scores**

#### 4.4.4 Überleben nach Houston Score

##### 4.4.4.1 Überleben nach Risikogruppen des Houston Scores

Die Analyse der vier Risikogruppen des Houston Scores, die durch vorherige Risikoeinstufung von 604 Patienten erreicht worden war, trug interessante Ergebnisse hervor. Patienten im Bereich eines niedrigen Risikos (29,1 %) erreichten ein medianes Überleben von 74 Monaten. Patienten, die einem intermediären Risiko 1 (30,6 %) zugeordnet worden waren, zeigten ein medianes Überleben von 31 Monaten, Patienten des intermediären Risikobereichs 2 (23,7 %) erreichten 24 Monate. Das geringste mediane Überleben war im Hochrisikobereich (16,6 %) mit nur 9 Monaten zu verzeichnen. Die Differenzierung durch die vier Risikogruppen zeigte eine eindeutige Signifikanz ( $p < 0,0005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 33, eine grafische Darstellung des Überlebens nach Risikogruppen des Houston Scores gibt Abbildung 17.

Vergleich der Risikogruppen	<i>p</i>
Niedrige Risikogruppe mit intermediärer Risikogruppe 1	< 0,0000001
Intermediäre Risikogruppe 1 mit intermed. Risikogruppe 2	0,309
Intermediäre Risikogruppe 2 mit hoher Risikogruppe	< 0,0000001

Tabelle 33: Vergleich der Risikogruppen des Houston Scores nach Überleben

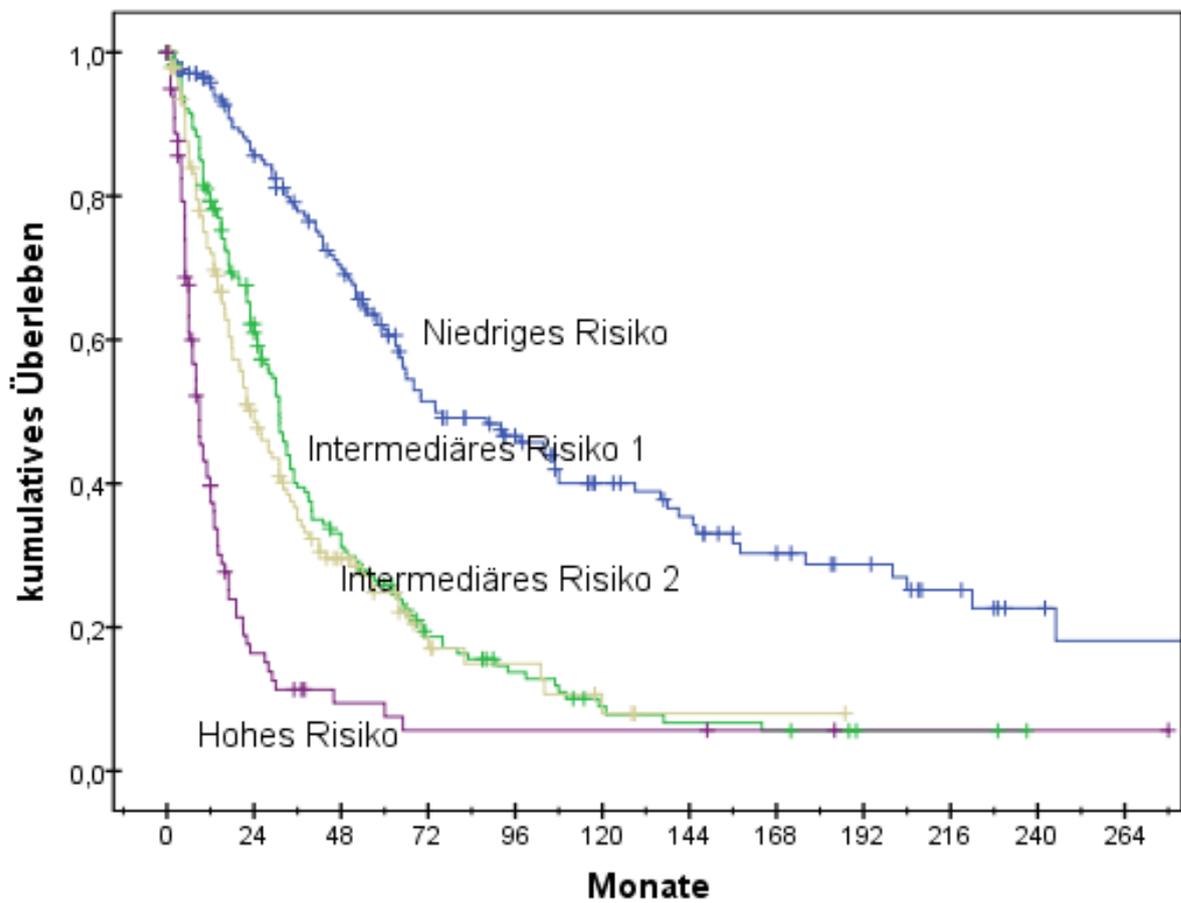


Abb. 17: Kumulatives Überleben nach Houston Score

#### 4.4.4.2 Überleben nach Variablen des Houston Scores

Tabelle 34 gibt einen Überblick über das mediane Überleben nach Grenzwerten der nach Houston Score definierten Variablen.

Houston-Variable	Grenzwert	Median Überleben in Monaten	Log-rank	p
Performance Status	< 2 ≥ 2	26 8	58,384	< 0,00005
Alter	< 60 60-64 ≥ 65	42 31 23	125,599	< 0,00005
Thrombozyten 10 <sup>9</sup> /l	≥ 200 50-199 30-49 < 30	47 24 14 10	177,264	< 0,00005
Hämoglobin g/dl	< 12 ≥ 12	23 51	48,139	< 0,0005
Medull. Blastenteil %	< 5 5-10 11-29	45 19 12	334,355	< 0,00005
Leukozyten 10 <sup>9</sup> /l	≤ 20 > 20	27 10	45,261	< 0,00005
Karyotyp	normal/divers 1-2 Chr. 7 oder komplex	42 13	149,013	< 0,00005
Transfusion	nein ja	47 17	116,798	< 0,00005

Tabelle 34: Überleben nach Grenzwerten der Variablen des Houston Scores

## 4.5 Übergang in eine akute myeloische Leukämie

### 4.5.1 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach IPSS

#### 4.5.1.1 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des IPSS

Das kumulative Risiko eine AML zu entwickeln lag im Niedrigrisikobereich bei 6 % innerhalb von 2 Jahren und bei 13 % innerhalb von 5 Jahren. Patienten der Gruppe eines intermediären Risikos I zeigten in 12 % der Fälle innerhalb von 2 Jahren und in 21 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren einen Progress in eine akute myeloische Leukämie. Die Fälle eines intermediären Risikos II hatten ein Risiko von 44 % innerhalb von 2 Jahren (63 % nach 5 Jahren) einem Übergang in eine AML zu unterliegen. In der Hochrisikogruppe lag das Risiko bei 76 % innerhalb von 2 Jahren und bei 80 % innerhalb von 5 Jahren eine AML zu entwickeln. Das IPSS erlaubte eine signifikante Differenzierung über seine Risikogruppen ( $p < 0,00005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 35, eine grafische Darstellung des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des IPSS gibt Abbildung 18.

Vergleich der Risikogruppen	<i>p</i>
Niedrige Risikogruppe mit intermediärer Risikogruppe I	0,044
Intermediäre Risikogruppe I mit intermediärer Risikogruppe II	< 0,0000001
Intermediäre Risikogruppe II mit hoher Risikogruppe	0,000003

Tabelle 35: Vergleich der Risikogruppen des IPSS nach Übergang in eine AML

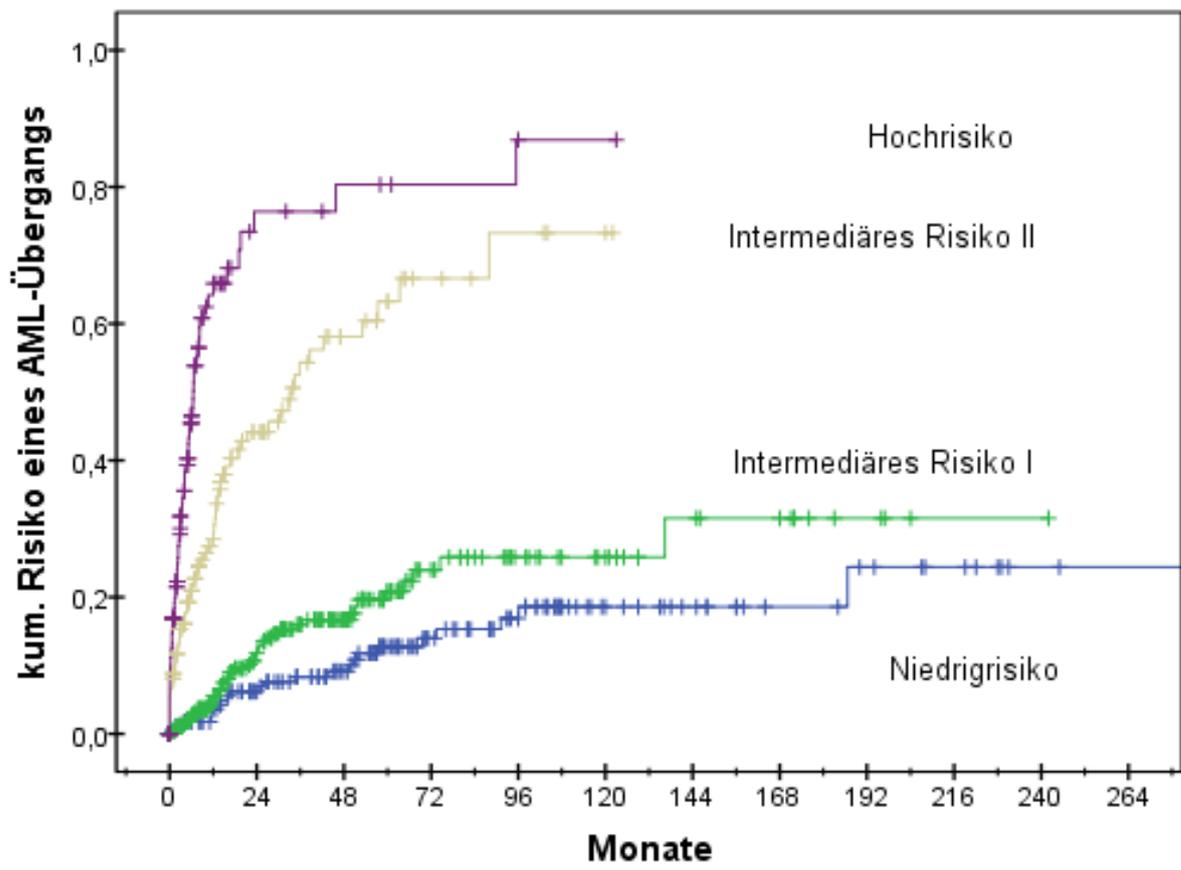


Abb. 18: Kumulatives Risiko eines AML-Übergangs nach IPSS

#### 4.5.1.2 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Variablen des IPSS

Tabelle 36 veranschaulicht das kumulative Risiko eines Übergangs in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der nach IPSS definierten Variablen.

IPSS Variable	Grenzwert	Kum.AML- 2 Jahre	Risiko 5 Jahre	Log-rank	p
<b>Medullärer Blastenanteil</b>	0-4 %	7	12	666,798	<0,00005
	5-10 %	21	32		
	11-20 %	37	57		
	21-29 %	73	76		
<b>Hämoglobin</b>	< 10 g/dl	20	27	12,289	0,00046
	> 10g/dl	13	20		
<b>Thrombozyten</b>	< 100.000/ $\mu$ l	27	37	72,817	<0,00005
	> 100.000/ $\mu$ l	12	17		
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	< 1800/ $\mu$ l	24	33	35,338	<0,00005
	> 1800/ $\mu$ l	13	18		
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b>	niedrig	15	23	65,221	<0,00005
	mittel	27	33		
	hoch	50	59		

Tabelle 36: **Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der Variablen des IPSS**

#### 4.5.2 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach WPSS

##### 4.5.2.1 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des WPSS

Patienten mit einem sehr niedrigen Risiko hatten in 5 % der Fälle nach 2 Jahren und in 6 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren eine AML entwickelt. Im Bereich eines niedrigen Risikos lag der Anteil eines Progresses bei 5 % nach 2 Jahren und 13 % nach 5 Jahren. Fälle eines intermediären Risikos gingen zu 11 % innerhalb von 2 Jahren und 18 % innerhalb von 5 Jahren in eine AML über. Für den Hochrisikobereich wurde ein AML-Risiko von 29 % innerhalb von 2 Jahren und 46 %

innerhalb von 5 Jahren analysiert. Patienten, die einem sehr hohen Risiko zugeordnet worden waren, erlitten in 70 % der Fälle einen Progress in eine AML innerhalb von 2 Jahren und zu 70 % innerhalb von 5 Jahren. Die Risikogruppen des WPSS ließen eine signifikante Auftrennung zu ( $p < 0,00005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 37, eine grafische Darstellung des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des WPSS gibt Abbildung 19.

<b>Vergleich der Risikogruppen</b>	<b><i>p</i></b>
Sehr niedrige mit niedriger Risikogruppe	0,055
Niedrige mit intermediärer Risikogruppe	0,243
Intermediäre mit hoher Risikogruppe	0,000001
Hohe mit sehr hoher Risikogruppe	0,00001

Tabelle 37: **Vergleich der Risikogruppen des WPSS nach Übergang in eine AML**

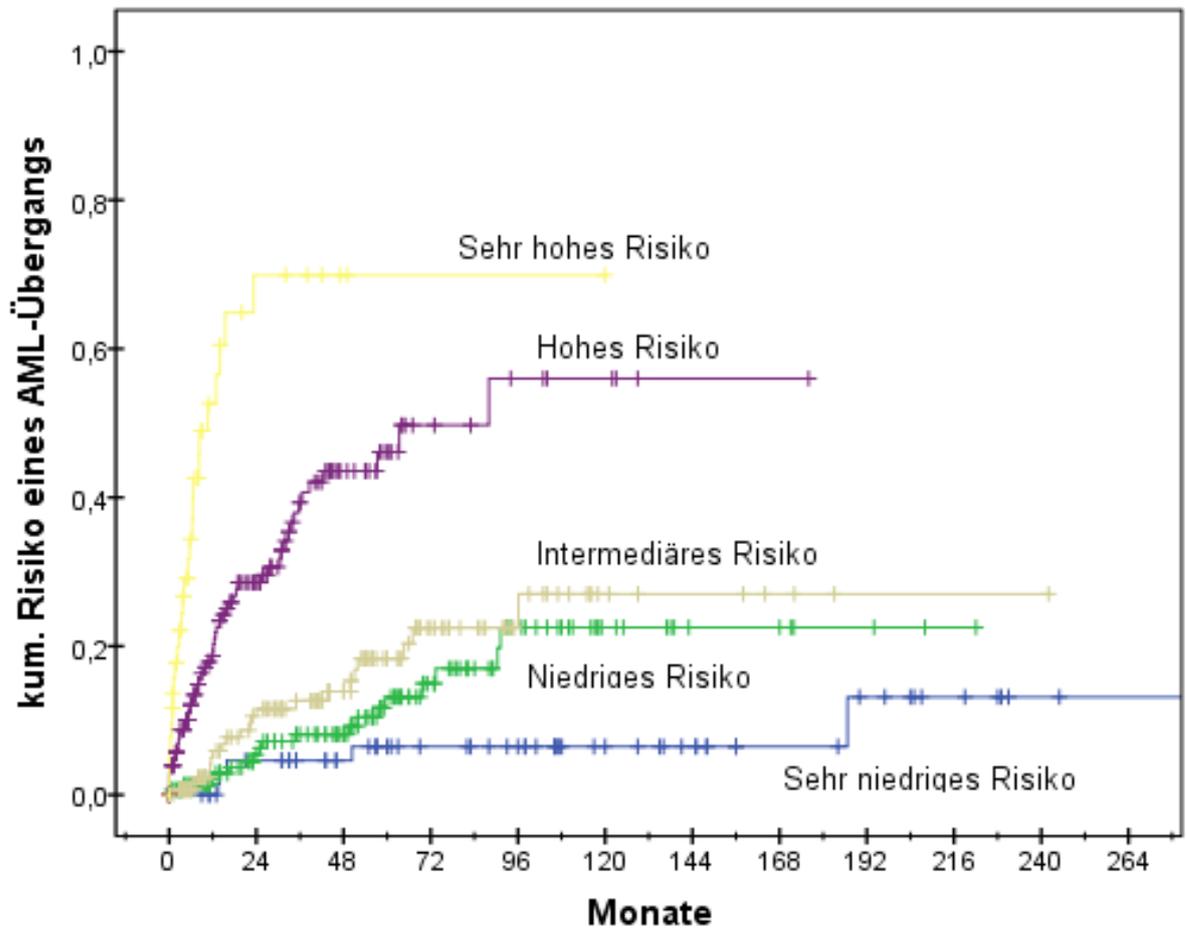


Abb. 19: Kumulatives Risiko eines AML-Übergangs nach WPSS

#### 4.5.2.2 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Variablen des WPSS

Tabelle 38 veranschaulicht den Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der nach WPSS definierten Variablen.

WPSS Variable	Grenzwert	Kum. Aml- 2 Jahre	Risiko (%) 5 Jahre	Log-rank	p
<b>WHO-Typ</b>	RA	8	13	362,417	< 0,00005
	RARS	3	4		
	5q-	7	16		
	RCMD	13	18		
	RSCMD	12	19		
	RAEB I RAEB II	25 47	40 62		
<b>Zytogenetische Risikogruppe</b>	low	15	23	67,497	< 0,00005
	intermediate	27	33		
	high	50	60		
<b>Transfusionen</b>	nein	15	23	3,654	0,056
	ja	21	30		

Tabelle 38: **Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der Variablen des WPSS**

#### 4.5.3 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Düsseldorf Score

##### 4.5.3.1 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des Düsseldorf Scores

Einen Progress in eine AML entwickelten Patienten, die einem niedrigen Risiko zugeordnet worden waren, zu 4 % innerhalb von 2 Jahren und 8 % innerhalb von 5 Jahren. Im intermediären Risikobereich lag das Risiko bei 14 % bzw. 24 % innerhalb von 2 bzw. 5 Jahren eine AML zu entwickeln. 48 % der Fälle eines hohen Risikos unterlagen innerhalb von 2 Jahren und 54 % der Fälle innerhalb von 5 Jahren einem Progress in eine akute myeloische Leukämie. Eine signifikante Trennung nach

Risikogruppen war gegeben ( $p < 0,00005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 39, eine grafische Darstellung des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des Düsseldorf Scores gibt Abbildung 20.

Vergleich der Risikogruppen	$p$
Niedriges Risiko mit intermediärem Risiko	$< 0,0000001$
Intermediäres mit hohem Risiko	$< 0,0000001$

Tabelle 39: Vergleich der Risikogruppen des Düsseldorf Scores nach Übergang in eine AML

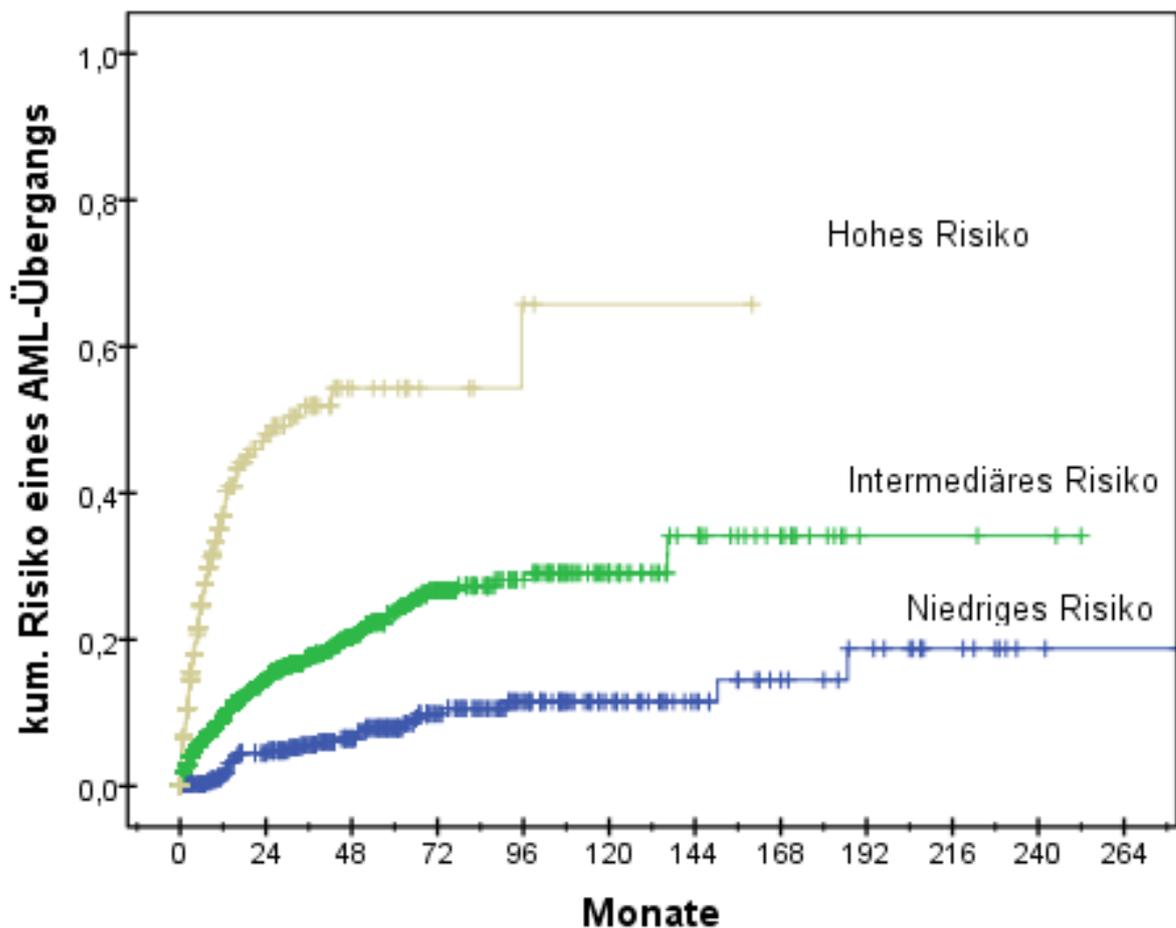


Abb. 20: Kumulatives Risiko eines AML-Übergangs nach Düsseldorf Score

#### 4.5.3.2 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Variablen des Düsseldorf Scores

Tabelle 40 veranschaulicht den Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der nach Düsseldorf Score definierten Variablen.

DUS Variable	Grenzwert	kum.AML-		Log-rank	p
		2 Jahre	Risiko (%) 5 Jahre		
<b>Hämoglobin</b>	< 9 g/dl	20	27	4,865	0,088
	> 9 g/dl	16	22		
<b>Thrombozyten</b>	< 100.000/ $\mu$ l	27	36	62,263	< 0,00005
	> 100.000/ $\mu$ l	12	18		
<b>LDH</b>	< 240 U/l	14	21	50,175	< 0,00005
	> 240 U/l	29	35		
<b>Medullärer Blastenteil</b>	< 5 %	8	13	251,415	< 0,00005
	> 5 %	36	48		

Tabelle 40: **Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der Variablen des Düsseldorf Scores**

#### 4.5.4 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Houston Score

##### 4.5.4.1 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des Houston Scores

In eine akute myeloische Leukämie ging die Niedrigrisikogruppe innerhalb von 2 Jahren in 8 % der Fälle und innerhalb von 5 Jahren in 16 % der Fälle über. Bei der intermediären Risikogruppe 1 war innerhalb von 2 Jahren in 31 % und innerhalb von 5 Jahren in 44 % der Fälle ein Progress in eine akute myeloische Leukämie zu verzeichnen. Patienten der intermediären Risikogruppe 2 erlitten zu 37 % innerhalb von 2 Jahren und zu 55 % innerhalb von 5 Jahren einen Progress. Im Hochrisikobereich lag die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 2 Jahren eine akute

myeloische Leukämie zu entwickeln bei 66 % und bei 76 % innerhalb von 5 Jahren. Die Risikogruppen des Houston Scores erlaubten eine signifikante Differenzierung ( $p < 0,00005$ ). Den direkten Vergleich der einzelnen Risikogruppen miteinander zeigt Tabelle 41, eine grafische Darstellung des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie nach Risikogruppen des Houston Scores gibt Abbildung 21.

<b>Vergleich der Risikogruppen</b>	<b><i>p</i></b>
Niedrige Risikogruppe mit intermediärer Risikogruppe 1	< 0,0000001
Intermediäre Risikogruppe 1 mit intermed. Risikogruppe 2	0,137
Intermediäre Risikogruppe 2 mit hoher Risikogruppe	0,000262

Tabelle 41: **Vergleich der Risikogruppen des Houston Scores nach Übergang in eine AML**

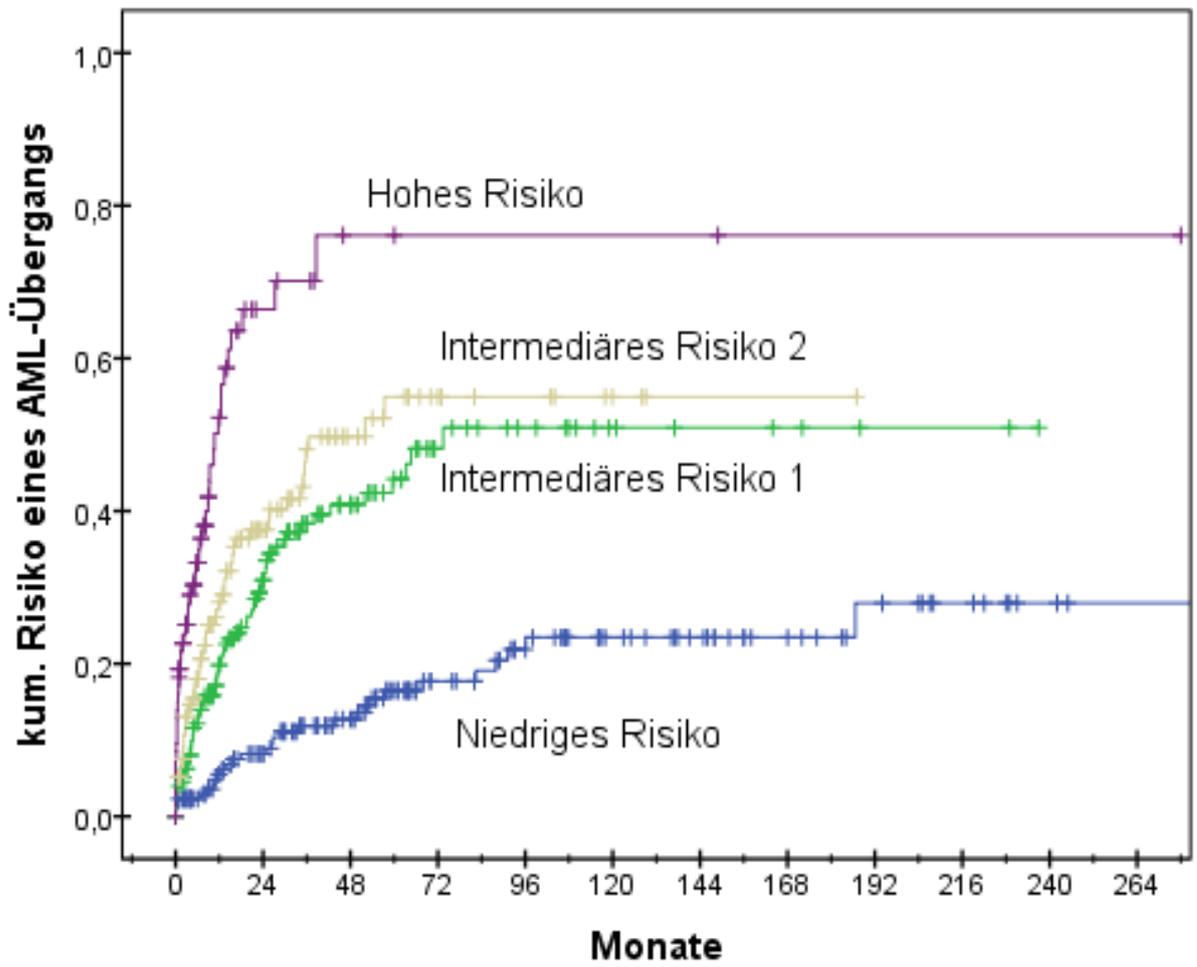


Abb. 21: Kumulatives Risiko eines AML-Übergangs nach Houston Score

#### 4.5.4.2 Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Variablen des Houston Scores

Tabelle 42 veranschaulicht den Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der durch den Houston Score definierten Variablen.

Houston Score Variable	Grenzwert	kum. AML- 2 Jahre	Risiko (%) 5 Jahre	Log-rank	p
<b>Allgemeinzustand</b>	< 2 ≥ 2	21 40	30 58	25,539	< 0,00005
<b>Alter</b>	< 60 60-64 ≥ 65	29 26 20	35 37 28	21,33	< 0,00005
<b>Thrombozyten 10<sup>9</sup>/l</b>	≥ 200 50-199 30-49 < 30	13 24 38 39	17 35 44 52	125,246	< 0,00005
<b>Hämoglobin g/dl</b>	< 12 ≥ 12	24 16	32 26	5,271	0,022
<b>Medullärer Blastenteil (%)</b>	< 5 5-10 11-29	10 25 52	16 38 67	650,275	< 0,00005
<b>Leukozyten 10<sup>9</sup>/l</b>	≤ 20 > 20	23 30	30 32	1,124	0,289
<b>Karyotyp</b>	norm./divers 1-2 Chr. 7 / komplex	25 52	35 60	60,952	< 0,00005
<b>Transfusion</b>	nein ja	21 30	30 37	15,295	0,00009

Tabelle 42: **Übergang in eine akute myeloische Leukämie nach Grenzwerten der durch den Houston Score definierten Variablen**

## 4.6 Überleben und AML-Übergänge nach Risikogruppen

In Tabelle 43 sind Überleben und Übergänge in eine akute myeloische Leukämie der verschiedenen Risikogruppen dargestellt. Auffällig ist, dass sich das kumulative Risiko eines AML-Übergangs im Bereich eines niedrigen Risikos vom 2-Jahres auf das 5-Jahres Beobachtungsintervall nahezu genau verdoppelt. Eine Ausnahme hiervon findet sich nur im sehr niedrigen Risikobereich des WPSS mit 5 bzw. 6 Monaten im 2-Jahres und 5-Jahres Beobachtungsintervall. Hervorzuheben ist außerdem die deutliche Isolation der Gruppe mit sehr niedrigem Risiko nach WPSS, die eine mediane Überlebenszeit von 141 Monaten verzeichnen konnte.

Score	Median Überleben in Monaten	Log-rank	p	Kum. AML-Risiko (%)		Log-rank	p
				2 Jahre	5 Jahre		
<b>IPSS</b> niedrig intermed. I intermed. II hoch	70 36 15 5	262,748	< 0,00005	6 12 44 76	13 21 63 80	287,355	< 0,00005
<b>WPSS</b> sehr niedrig niedrig intermed. hoch sehr hoch	141 63 44 25 8	163,672	< 0,00005	5 5 11 29 70	6 13 18 46 70	157,937	< 0,00005
<b>DUS</b> niedrig intermediär hoch	69 26 6	492,92	< 0,00005	4 14 48	8 24 54	246,559	< 0,00005
<b>Houston</b> niedrig intermed. 1 intermed. 2 hoch	74 31 24 9	159,562	< 0,00005	8 31 37 66	16 44 55 76	106,801	< 0,00005

Tabelle 43: Übersicht Überleben und AML-Übergänge nach Risikogruppen

## 4.7 Multivariate Analyse

In einem weiteren Schritt wurden alle in den Scoring Systemen verwendeten Parameter hinsichtlich ihres wechselseitigen und abhängigen Gesamteinflusses auf die Überlebenszeitfunktion überprüft. Anhand einer vorwärts gerichteten logistischen Regressionsanalyse konnte erfasst werden, dass der Parameter Hämoglobin mit einem nach IPSS definierten Grenzwert von 10 g/dl, der medulläre Blastenanteil nach IPSS sowie die zytogenetischen Risikogruppen nach IPSS und WPSS den größten prognostischen Beitrag leisteten. Tabelle 44 zeigt die dazugehörigen Signifikanzwerte der Regressionsanalyse.

<b>Parameter</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b><i>p</i></b>
Hämoglobin	51,789	< 0,0005
Blasten nach IPSS	96,969	< 0,0005
Zytogenetik IPSS/WPSS	92,415	< 0,0005

Tabelle 44: **Parameter und Signifikanzwerte der Regressionsanalyse**

## 5. Diskussion

### 5.1 IPSS

Die myelodysplastischen Syndrome bilden eine Gruppe heterogener Stammzellerkrankungen, deren klinischer Verlauf von harmlos erscheinenden Anämien ohne wesentliche Einschränkung der Überlebenswahrscheinlichkeit bis hin zu aktiven Krankheitsbildern mit raschen Übergängen in Leukämien reicht. Da etwaige therapeutische Maßnahmen an das individuelle Patientenrisikoprofil und die zu erwartende Prognose angepasst werden müssen, sind in den vergangenen 25 Jahren verschiedene Prognoseinstrumente erarbeitet und in Form von Prognosescores kombiniert worden. Nachdem zunächst in den 80er und zu Beginn der 90er Jahren Prognosescores entwickelt wurden, die im Wesentlichen Kriterien der hämatopoetischen Insuffizienz, des Zellumsatzes und der klonalen Expansion berücksichtigt haben (Aul, 1992), wurde 1993 der offenbar hohe Stellenwert karyotypischer Anomalien als weiterer bedeutsamer Prognoseparameter identifiziert (Morel, 1993).

Eine internationale Arbeitsgruppe, die sich 1994 und 1995 mit der Entwicklung neuartiger Prognoseinstrumente beschäftigte, publizierte 1997 das International Prognostic Scoring System (IPSS) (Greenberg, 1997), das neben der Anzahl verminderter Zellreihen im peripheren Blut und dem medullären Blastenanteil zusätzlich karyotypische Befunde berücksichtigte. Dieses International Prognostic Scoring System führte zur Bildung von vier etwa gleich großen, sehr homogenen Risikogruppen und hat über 10 Jahre fundamental zur Stratifizierung von Patientengruppen innerhalb klinischer Studien bis hin zu Zulassungsstudien für Medikamente beigetragen. Zwischen den Risikogruppen liegen signifikant unterschiedliche Prognosezeiten mit medianen Überlebenszeiten von 71 Monaten in der Niedrigrisikogruppe und nur 6 Monaten in der Hochrisikogruppe. Auffällig hierbei ist die Präzision der Abstufung. Mit einer höheren Risikogruppe ging eine Reduktion der medianen Überlebenszeit um etwa die Hälfte einher (71, 36, 15, 6 Monate). Genauso potent zeigte sich das IPSS hinsichtlich des Risikos eines Übergangs in eine akute myeloische Leukämie. Die kumulative Wahrscheinlichkeit nach 2 Jahren eine akute Leukämie zu entwickeln lag bei Niedrigrisikopatienten bei nur 6 %, Patienten der Hochrisikogruppe hingegen zeigten eine kumulative Wahrscheinlichkeit

von 76 % dem Übergang in eine akute Leukämie zu unterliegen. Aufgrund dieser prognostischen Schärfe hat sich das IPSS als fester Bestandteil therapeutischer Entscheidungsfindung etabliert. In diesem Zusammenhang muss jedoch ein Schwachpunkt des IPSS genannt werden, denn es wurden bei der Entwicklung des Scoring Systems nur Patienten berücksichtigt, die außer supportiven Therapiemaßnahmen keine anderen die Krankheit grundsätzlich beeinflussenden Medikamente bekommen haben. Ein weiterer Schwachpunkt des IPSS ist, dass es nur zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben wird, eine Neuevaluation der Prognoseeinschätzung im weiteren Verlauf der Erkrankung oder nach eingeleiteter Therapie ist nicht validiert worden. Der Zeitpunkt sowie die Auswahl einer geeigneten Therapieoption wird also für jeden Patienten individuell abgewogen werden müssen, retrospektive Analysen aus dem Jahre 2004 zeigten beispielsweise, dass Patienten mit Niedrigrisiko MDS möglichst erst einer allogenen Blutstammzelltransplantation zugeführt werden sollten, wenn sie sich im Verlauf durch ein Hinzutreten von Hochrisikoparametern als Hochrisikopatienten zeigten. Patienten die schon bei Diagnosestellung einen Hochrisikoparameter präsentieren, sollten hingegen möglichst rasch einer allogenen Blutstammzelltransplantation zugeführt werden (Cutler, 2004).

Schlussendlich sind die beiden intermediären Risikogruppen (I und II), denen ein großer Teil der Patienten nach IPSS zugeordnet wird, mit prognostischen Unsicherheiten assoziiert. Unter der Prämisse einer optimalen Risikostratifizierung und konsekutiven Therapiefindung bedürfen diese Gruppen vermutlich weiterer Verfeinerungen. Die vorliegenden Daten zeigen jedoch eindrucksvoll, dass sich die IPSS definierten Risikogruppen sowohl im Bezug auf die Überlebenszeit als auch im Hinblick auf einen Leukämieübergang signifikant voneinander unterscheiden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das IPSS ein geeignetes, im klinischen Alltag praktikables und im Rahmen dieser Arbeit validiertes Instrument zur Abschätzung der Prognose von Patienten mit primären myelodysplastischen Syndromen darstellt.

## 5.2 WHO Prognostic Scoring System

Nach Publikation der WHO-Klassifikation von 1999 mit neu definierten Subgruppen, zudem Aufteilung der RAEB-Gruppe in 2 Untergruppen entsprechend dem medullären Blastenanteil, wurden wesentliche der Klassifikation innewohnende Prognoseparameter evident. Dies führte zur Entwicklung und Validierung des WPSS, das nicht mehr nur den reinen medullären Blastenanteil, sondern den WHO-Subtyp als ein Risikomerkmals berücksichtigt. Neben dem Blastenanteil, der die WHO-Klassifikation wesentlich triggert, wird die Anzahl der dysplastischen Zellreihen im Knochenmark betrachtet, die prognostisch offenbar ebenfalls von hoher Relevanz sind. An Stelle der Anzahl der Zytopenien im peripheren Blut wurde das Merkmal der Transfusionsbedürftigkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als ausgesprochen prognoseträchtiger Faktor in das WPSS integriert (Malcovati, 2007; Cermak, 2009). Die zytogenetischen Risikogruppen des IPSS wurden unverändert übernommen, jedoch mit größerem Gewicht in der Aufaddierung der Risikomerkmale bedacht. Wesentlicher Vorteil dieses Scoring Systems war

1. die Berücksichtigung einer therapierelevanten Entscheidung, nämlich des Transfusionsbedarfs
2. die stärkere Gewichtung des Karyotyps
3. die verfeinerte Darstellung der Diagnose im Sinne der WHO-Klassifikation

Mit dem WPSS lag also erstmals ein Scoring System vor, das zu jedem gewünschten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf Anwendung finden konnte, eine Einstufung der Patienten von einer Risikogruppe in eine höhere Risikogruppe wurde ermöglicht. Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientengut zeigte, dass 49,8 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits transfusionspflichtig waren und somit einen der Risikofaktoren beinhalteten. Die Definition der Transfusionsbedürftigkeit erfolgte innerhalb der Publikation von Malcovati et al. quantitativ, insofern als mindestens die Gabe eines Erythrozyten-/oder Thrombozytenkonzentrates alle 8 Wochen über mindestens 3 Monate verlangt wurde. Diese Einteilung erscheint weit gegriffen, allerdings trägt dies der im klinischen Alltag weitläufig gefassten individuellen Indikationsstellung sicherlich Rechnung. Die Transfusionsbedürftigkeit zeigte sich im hier untersuchten Patientengut ebenfalls als signifikanter Prognoseparameter

( $p < 0,005$ ) mit einem medianen Überleben von 58 Monaten bei Transfusionsfreiheit und nur 30 Monaten bei Transfusionsbedürftigkeit der Patienten. Die fünf Risikogruppen des WPSS konnten das Patientengut sowohl hinsichtlich des medianen Überlebens als auch bezogen auf das Risiko eines AML-Übergangs signifikant auftrennen. Hervorzuheben ist die Isolation einer Gruppe mit sehr niedrigem Risiko, die mit einem medianen Überleben von 141 Monaten charakterisiert war. Diese Gruppe zeigte zudem extrem selten AML-Übergänge und sollte, sofern noch keine Transfusionsbedürftigkeit eingetreten ist, abwartend beobachtet werden.

Obwohl das WPSS ebenfalls nur für nicht therapierte Patienten entwickelt worden war, konnte anhand der hier vorliegenden Daten gezeigt werden, dass auch bei transplantierten und/oder chemotherapierten Patienten eine Aussage über die zu erwartende Überlebenswahrscheinlichkeit mit Hilfe des WPSS möglich ist. Ein Anteil von 68,3 % der chemotherapierten und/oder transplantierten Patienten war nach WPSS einem hohen oder sehr hohen Risiko zuzuordnen. Trotz der nur geringen Anzahl von 173 Patienten war es möglich eine Differenzierung der medianen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Gruppen herauszuarbeiten. Limitierend zu dieser Analyse muss jedoch gesagt werden, dass am vorliegenden Material der Zeitpunkt der eingeleiteten Chemotherapie oder durchgeführten Transplantation nicht erneut erhoben wurde, sodass möglicherweise der Abstand von Erstdiagnose bis zur Therapie per se ein prognostischer Parameter in zweierlei Hinsicht darstellen könnte. Es könnte sein, dass Patienten, die initial keiner Therapie zugeführt werden, da sie als Niedrigrisikopatient eingeschätzt wurden, in Wirklichkeit unentdeckte Hochrisikomerkmale beinhalten, die früher oder später zur Notwendigkeit einer Therapie führen. Andererseits wäre es möglich, dass Patienten, die einem hohen Risiko zugeordnet und damit einer Therapie zugeführt werden, möglicherweise ohne diese Therapie länger gelebt und sich dadurch als Niedrigrisikopatienten herausgestellt hätten. Diese Fragen lassen sich am vorliegenden Patientengut nicht eindeutig beantworten.

### 5.3 Düsseldorf Score

Der Düsseldorf Score stammt aus dem Jahre 1992 und wurde an den ersten Patienten, die im Düsseldorfer MDS Register erfasst wurden, entwickelt und validiert (Aul, 1992; Aul, 1994). Der Score greift nicht auf karyotypische Befunde der Patienten zurück, weshalb am vorliegenden Patientengut eine sehr große Zahl an Patienten (2111 Patienten) untersucht werden konnte. Als prognostisch bedeutender Faktor wurde die Höhe des Enzyms Laktatdehydrogenase im Serum identifiziert und neben Kriterien der hämatopoetischen Insuffizienz (Hb < 9 g/dl; Thrombozyten <100.000/ $\mu$ l) sowie Berücksichtigung des medullären Blastenanteils in den Score integriert. Bei einer LDH-Erhöhung über den Normbereich zeigt das vorliegende Patientengut eine Überlebenszeit von nur 11 Monaten, Patienten mit normalen LDH-Werten hingegen eine Überlebenszeit von 31 Monaten. Interessanterweise liegt eine Korrelation zwischen LDH-Erhöhung und höheren zytogenetischen Risikogruppen vor. Dies zeigt sich daran, dass Patienten der Niedrigrisikogruppe nach Düsseldorf Score mit einem medianen LDH-Wert von 171 U/l zu 81 % auch einer niedrigen zytogenetischen Risikogruppe zugeteilt wurden. Patienten, die nach Düsseldorf Score einer hohen Risikogruppe mit einem medianen LDH-Wert von 280 U/l zugeordnet worden waren, zeigten in 33 % der Fälle auch ein hohes zytogenetisches Risikoprofil. Es ist davon auszugehen, dass eine hohe Korrelation zwischen dem Düsseldorf Score und den Scoring Systemen, die zytogenetische Befunde berücksichtigen, besteht.

Die drei Risikogruppen des Düsseldorf Scores trennten das hier untersuchte Patientengut hinsichtlich des medianen Überlebens signifikant auf (69, 26, 6 Monate). Der Score erlaubte außerdem valide Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie. Eine wesentliche Schwäche des Düsseldorf Scores präsentierte sich am vorliegenden Patientengut insofern, als die mittlere Risikogruppe 61 % des Patientenkollektivs umfasste. Nur 39 % der Patienten konnten einer niedrigen Risikogruppe und konsekutiv abwartendem Verhalten oder einem Hochrisikoprofil, bei dem eine unmittelbare Therapie sinnvoll erscheint, zugeteilt werden. Ein höherer Grad an Differenzierung könnte für die betrachteten Parameter sinnvoll sein. Patienten mit einem medullären Blastenanteil von über 5 %, wie vom Düsseldorf Score als Grenzwert definiert, zeigten ein medianes Überleben von nur 11 Monaten, Patienten mit einem Anteil von unter 5 % hingegen 43 Monate.

Bei einem Anteil von 61 % der Patienten, die einen Blastenanteil von unter 5 % aufweisen, liegt die Vermutung nahe, dass weitere Abstufungen im Bereich niedriger Blastenanteile von Vorteil wären.

## 5.4 Houston Score

Ein neuartiger Score, der am M.D. Anderson Cancer Center in Houston entwickelt und von Kantarjian et al. im Jahre 2008 publiziert worden ist, versucht neben krankheitsassoziierten Parametern auch patienten-assoziierte Parameter zu berücksichtigen. Der Allgemeinzustand nach dem Karnofsky-Index geht mit in die Risikoordnung ein. Die Einzelparameter zur Berechnung des Houston Scores zeigten in der statistischen Analyse eine signifikante prognostische Bedeutung. Ein schlechterer Allgemeinzustand der Patienten ging mit einer Reduktion des medianen Überlebens um 18 Monate einher, das kumulative 2-Jahres Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln verdoppelte sich von 21 auf 40 %. Weiterhin berücksichtigt der Houston Score das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dieses Alter zeigte sich am vorliegenden Patientengut als eindeutig prädiktiver Faktor. Patienten in einem Alter unter 60 Jahren konnten ein doppelt so langes medianes Überleben als 65-jährige und über 65-jährige erwarten (42 versus 23 Monate). Der Nutzen der Hinzunahme des Patientenalters in ein Scoring System ist mehrfach kontrovers diskutiert worden (Pfeilstöcker, 2007; Nösslinger, 2010; Kim, 2010). Selbstverständlich ist das Alter bei Erstdiagnosestellung der alles überragende Prognoseparameter, das Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln sank hingegen mit steigendem Alter. Als Grund hierfür kann das höhere Alter an sich, die Kombination mit einer höheren Inzidenz lebenszeiteinschränkender Komorbiditäten und die häufigere Eingruppierung in höhere Risikogruppen gelten, sodass der untersuchte Zeitpunkt des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie nach zwei oder fünf Jahren seltener erreicht wurde. Die zytogenetische Eingruppierung des Houston Scores reduziert sich auf zwei Gruppen mit starker Gewichtung von komplexen Aberrationen oder Chromosom 7 Abnormalitäten. In diesen Fällen zeigte sich eine beträchtliche mediane Überlebenszeiteinschränkung (13 versus 42 Monate) und ein wesentlich erhöhtes Risiko einer AML-Entwicklung (52 versus 25 %) im 2-Jahres Beobachtungsintervall. Interessanterweise verlangt der

Houston Score neben allen drei hämatologischen Zellreihen im peripheren Blut auch den Transfusionsbedarf als zusätzliches Kriterium. Erwartungsgemäß liegt eine Korrelation zwischen dem Hämoglobin-Wert und dem Transfusionsbedarf vor, allerdings nicht in ausgeprägter Art und Weise, sodass es legitim erscheint beide Prognoseparameter einzubauen. Die Untersuchung des vorliegenden Patientenguts konnte die prognostische Relevanz des Transfusionsbedarfs eindeutig bestätigen.

Die vier Risikogruppen des Houston Scores teilten das Patientengut in signifikant unterschiedliche Gruppen auf. Der kleinste Anteil wurde einem hohen Risiko zugeordnet. Diese Gruppe hatte mit nur 9 Monaten medianer Überlebenszeit und einem AML-Risiko von 66 bzw. 76 % (2-bzw. 5-Jahres Risiko) eine sehr schlechte Prognose. Patienten der niedrigen Risikogruppe mit einem sehr langen medianen Überleben von 74 Monaten und einem sehr niedrigen Risiko eines AML-Übergangs (8 bzw. 16 %) wurden gut differenziert. Die Aufteilung und prognostische Differenzierung der intermediären Risikogruppen 1 und 2 stellte sich sowohl hinsichtlich des medianen Überlebens als auch einer AML-Progression deutlich eingeschränkter dar. Die Differenz des kumulativen Überlebens zwischen der intermediären Risikogruppe 1 und intermediären Risikogruppe 2 betrug im vorliegenden Kollektiv lediglich 7 Monate. Erfolgsversprechend sind also im Speziellen die gute Identifikation von Patienten mit sehr guter Prognose als auch sehr schlechter Prognose. Eine kleine Studie von Komrokji et al. aus dem Jahre 2011, die sich bislang als einzige mit der Validierung des Houston Scores beschäftigte, bestätigt ebenfalls die schlechte Abgrenzung im intermediären Risikobereich.

## 5.5 Vergleich der Scoring Systeme

Anhand der vorliegenden Daten wurden mittels Kreuztabellen die Scoring Systeme mit jeweils anderen Scoring Systemen in Bezug gesetzt. Die größten Übereinstimmungen zeigten sich bei der Einteilung nach IPSS und WPSS. Die größten Unterschiede offenbarten sich bei der Einteilung nach Düsseldorf Score im Vergleich mit allen drei weiteren Scoring Systemen. Grund hierfür mag zum einen die auf drei reduzierte Risikogruppenanzahl bei quantitativ gesehen größter Populationsbetrachtung sein, zum anderen die Tatsache, dass der Düsseldorf Score

als einziges Scoring System die Zytogenetik außer Acht lässt. Dies verwundert nicht, da im Jahre 1992 zur Zeit der Publikation des Düsseldorf Scores so gut wie keine zytogenetischen Untersuchungen durchgeführt wurden. Der Vergleich des Houston Scores mit dem IPSS zeigte eindeutige Variationen. Vor allen Dingen wurden Patienten, die vom Houston Score eindeutig in einen niedrigen oder hohen Risikobereich gezählt wurden, häufig vom IPSS in dessen intermediäre Risikogruppen eingeteilt. Einschränkend hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Scoring Systeme sei an dieser Stelle die von Kantarjian et al. propagierte Anwendbarkeit des Houston Scores auf alle MDS Formen unabhängig von ihrer Therapieform, im Gegensatz zum IPSS mit Betrachtung lediglich supportiv behandelter Patienten, erwähnt.

Die abschließende multivariate Analyse, die für alle verwendeten Parameter der Scoring Systeme durchgeführt wurde, konnte als wichtigste unabhängige prognostische Parameter den Hämoglobinwert und prozentualen medullären Blastenanteil nach Grenzdefinition des IPSS sowie die zytogenetische Einteilung nach IPSS und WPSS identifizieren.

Diese Ergebnisse lassen bedeutsame Schlussfolgerungen zu:

1. Der Düsseldorf Score lässt als wesentlichen prognostischen Parameter die Zytogenetik außer Acht, bietet demnach allerdings auch ohne Kenntnis des zytogenetischen Profils die Möglichkeit einer adäquaten Risikostratifizierung.
2. Das IPSS und dessen Grenzwerte der Parameter zeigen hohe prognostische Vorhersagekraft, betrachtet werden einschränkend nur supportiv therapierte Patienten zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose. Dynamische Prozesse innerhalb des Krankheitsverlaufs können nicht erfasst werden.
3. Sowohl der Düsseldorf Score als auch das IPSS wurden auf Basis der FAB-Klassifikation entwickelt, sodass die in der WHO-Klassifikation erfasste prognostische Bedeutung des Ausmaßes der Dysplasien im Knochenmark unberücksichtigt bleibt.
4. Das WPSS hingegen integriert die neuen WHO-Subtypen und legt mehr Gewicht auf die zytogenetischen Befunde.
5. Das WPSS berücksichtigt mit dem Transfusionsbedarf ein Therapeutikum, das die Notwendigkeit zur Bekämpfung der hämatopoetischen Insuffizienz dokumentiert. Der Transfusionsbedarf konnte im vorliegenden Patientengut

- ebenfalls als relevanter Prognoseparameter identifiziert werden. Die zusätzliche Aussagekraft gegenüber der reinen Einteilung nach definierter erythrozytärer Zytopenie erscheint jedoch fraglich.
6. Das WPSS als dynamisches Modell mit Anwendbarkeit bei allen Therapieformen wurde gesondert für chemotherapierte und/oder transplantierte Patienten untersucht. Auch in diesem Bereich erlaubte das WPSS, wenn auch eingeschränkter, statistisch signifikante Aussagen.
  7. Der Houston Score betrachtet eine weit größere Anzahl an Parametern, ist damit wesentlich aufwendiger in seiner Anwendung. Jeder einzelne Parameter erbrachte prognoseträchtige Aussagen. Die von Kantarjian et al. propagierte Überlegenheit der zytogenetischen Kategorisierung gegenüber der des IPSS konnte nicht verifiziert werden.
  8. Die Risikogruppeneinteilung des Houston Score zeigte sowohl hinsichtlich des kumulativen Überlebens als auch des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie deutliche Schwächen bezogen auf die Trennschärfe im Bereich des intermediären Risikos.
  9. Eine Hinzunahme des Patientenalters im Rahmen des Houston Scores erscheint zwar grundsätzlich sinnvoll, bedeutet aber, dass zumindestens bei Patienten im hohen Lebensalter gerade aufgrund dieser Tatsache, dass die Patienten alt sind, keine therapeutischen Interventionen begonnen werden und somit die Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention in Frage steht.
  10. Die Einstufung des Allgemeinzustands dürfte im klinischen Alltag problematisch sein. Eine präzise Einteilung nach definierten Komorbiditäten könnte in diesem Zusammenhang Abhilfe verschaffen und die Möglichkeit einer Einschätzung sowohl hinsichtlich Krankheitsverlauf als auch physischer und psychischer Akzeptanz erforderlicher Therapieoptionen geben.
  11. Als Vorteil des Houston Scores gegenüber den anderen Scoring Systemen kann seine in dieser Arbeit bestätigte Anwendbarkeit zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung, bei jeglicher Form eines myelodysplastischen Syndroms, unabhängig der aktuellen Therapieform oder vorausgegangenen Therapie, gelten.

Zusammenfassend ist der Houston Score den anderen Scoring Systemen aufgrund der Komplexität seiner Anwendung eindeutig unterlegen. Das IPSS und WPSS sollten weiterhin als Goldstandard für die Risikostratifizierung von Patienten mit myelodysplastischen Syndromen gelten. Die Überprüfung zytogenetischer Parameter, eine Feinjustierung zytopenischer Grenzwerte und Neudefinition von Blastenkategorien sollten in naher Zukunft in die Optimierung eines an das IPSS und WPSS angelehnten Scoring Systems münden.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects on myelodysplastic syndromes. *Br J Haem* **1992** Oct; 82(2):358-67.
2. 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**;6(1):52-9.
3. Aul C, Gattermann N, Germing U et al. Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Düsseldorf score. *Leukemia* **1994**;8(11):1906-13.
4. Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis , etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* **1998**;83:71-86.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Hematol.* **1982**;51:189-199.
6. Bennett JM World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol.* **2000**;72(2):131-3.
7. Bennett JM, MDS Foundation`s Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* **2008**;83(5):858-61.
8. Billström R, Thiede T, Hansen S et al. Bone marrow caryotype and prognosis in primary myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* **1988**;41(4):341-6.
9. Brunning R.D., Myelodysplastic syndromes/neoplasms,overview. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition **2008**:88-93.
10. Carli PM, Jooste V, Girodon F et al. Geographical disparities of incidence of myelodysplastic syndromes in a well-defined French population between 1980 and 1997. *Leuk Res.* **2001**;25 suppl 1:A174.
11. Cartwright RA. Incidence and epidemiology of the myelodysplastic syndromes. In: *The Myelodysplastic Syndromes*, eds. Mufti GJ, Galton DA. Churchill Livingstone, New York **1992**, p.23.
12. Cermak J, Kacirkova P, Mikulenкова D, Michalova K. Impact of transfusion dependency on survival in patients with early myelodysplastic syndrome without excess of blasts. *Leuk Res.* **2009** Nov;33(11):1469-74.
13. Cox DR Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B* **1972**;34:187-220.
14. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation

for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. **2004** Jul 15;104(2):579-85.

15. European Medicines Agency: European Public Assessment Report (EPAR) Vidaza, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

16. Fenaux P. Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*. **2001**;73(4):429-37.

17. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimes in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. **2009**;10(3):223-32.

18. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* **2011**;118(14):3765-76.

19. Gattermann N, Aul C, Schneider W Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia. *Br J Haematol*. **1990**;74:45-52.

20. Gattermann N, Rachmilewitz EA Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis and complications. *Ann Hematol*. **2011**;90(1):1-10.

21. Germing U, Strupp C, Kündgen A et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* **2004**;89:905-910.

22. Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstöcker M et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* **2005**;19(12):2223-31.

23. Germing U, Haas R Myelodysplastische Syndrome Bilanz des aktuellen Wissens **2009**, Düsseldorf University Press.

24. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* **1997**;89(6):2079-88.

25. Irons RD, Gross SA, Le A et al. Integrating WHO 2001-2008 criteria for the diagnosis of Myelodysplastic Syndromes: A case-case analysis of benzene exposure. *Chem Biol Interact*. **2010**;184(1-2):30-8.

26. Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC et al. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* **2005**;10(3):176-82.

27. Kantarjian H, Issan JP, Rosenfeld CS et al. Decitabine improves patient outcomes in in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* **2006**;106(8):1794-803.

28. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* **2008**;113(6):1351-61.
29. Kaplan EL, Meier P Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* **1958**;53: 457-481.
30. Kim SH, Lee JH, Choi J et al.Improvement of the WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS) by including age for Korean patients with the myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* **2010** Dec;34(12):1589-95.
31. Komrokji RS, Corrales-Yepe M, Al Ali N, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Fields T, Lancet JE, List AF. Validation of the MD Anderson Prognostic Risk Model for Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Cancer.* **2012** May 15;118(10):2659-64.
32. List A, Kurtin S, Roe DJ et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Eng J Med.* **2005**;352(6):549-57.
33. List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion.*N Eng J Med.* **2006**;355(14):1456-65.
34. Lübbert M, Suci S, Baila L et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* **2011**;29(15):1987-96.
35. Ma X, Does M, Raza A et al. Myelodysplastic syndromes. Incidence and survival in the United States. *Cancer* **2007**;109:1536-1542.
36. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* **2005**;23(30):7594-603.
37. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* **2007**;25(23):3503-10.
38. Martino R, Iacobelli S, Brand R et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* **2006**;108(3):836-46.
39. McCabe MT, Brandes JC, Vertino PM. Cancer DNA methylation: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Cancer Res.* **2009**;15(12):3927-39.
40. Morel P, Hebbar M, Lai JL et al.Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* **1993** Sep;7(9):1315-23.

41. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS- registry. *Leuk Res* **2011**;35(12):1591-6.
42. Nie N et al. *Statistical Package for the Social Sciences*. New York, McGraw-Hill. Eds 1 & 2 **1970,1975**.
43. Nolte F, Hofmann WK Myelodysplastic syndromes: Molecular pathogenesis and genomic changes. *Ann Hematol*. **2008**;87(10):777-95.
44. Nösslinger T, Tüchler H, Germing U Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol*. **2010** Jan;21(1):120-5.
45. Pearson K On the criterion that a given system of derivations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* **1900**;50(302):157-175.
46. Pfeilstöcker M, Karlic H, Nösslinger T Myelodysplastic syndromes, aging, and age: correlations, common mechanisms, and clinical implications. *Leuk Lymphoma* **2007** Oct;48(10):1900-9.
47. Raza A, Reeves JA, Feldmann EJ et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* **2008**;111(1):86-93.
48. Scott BL, Storer B, Loken MR et al. Pretransplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. **2005**;11(1):65-73.
49. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. **2002**;20(10):2429-40.
50. Van den Berghe H, Cassimann JJ, David G et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature* **1974**;251(5474):437-8.
51. Wijermans P, Lübbert M, Verhoef G et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine , a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol*. **2000**;18(5):956-62.

## 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.

17. November 2015, Katharina Sabine Gräf