Aus der Klinik
der Hämatologie, Onkologie und klinischen Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

Entwicklung von Klassifikationssystemen für die Diagnose myelodysplastischer Syndrome

Dissertation

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

vorgelegt von:
Claudia Jelena Bierbach
2019

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

gez.:

Dekan/in:	Prof. Dr. Klöcker
Erstgutachter/in:	Prof. Dr. Germing
Zweitgutacher/in:	PD Dr. Laws

Diese Arbeit widme ich

Familie Bierbach
Jelena, Detlef und Sandra

Familie Lazarevic
Krstena und Ilija

Familie Zikic
Milica und Milan

Familie Kracke
Dubravka und Michael

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Validierung der Klassifikationssysteme myelodysplastischer Syndrome (MDS) auf der Basis von 3855 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register. Untersucht wurde die Klassifikation nach *FAB* von 1982 und die Klassifikationen der *WHO* von 2001, 2008 und 2016, die alle aufeinander aufbauen. Ziel aller Einteilungen war es, die Krankheitsgruppen der myelodysplastischen Syndrome bestmöglich zu definieren sowie eine verbesserte Prognoseeinschätzung zu erzielen.

Alle untersuchten Klassifikationen konnten anhand der vorliegenden Daten als prognostisch hilfreich validiert werden. Insgesamt betrachtet kann die beste Einteilung myelodysplastischer Syndrome mithilfe der *WHO*-Klassifikation von 2016 getroffen werden. Diese Klassifikation verwendet nicht nur den medullären und peripheren Blastenanteil, das Ausmaß der Dysplasiezeichen, den Anteil der Ringsideroblasten und Auerstäbchen für die Beurteilung, sondern berücksichtigt auch molekulare (*SF3B1*-Mutationen) und chromosomale (del(5q)) Veränderungen für die Einteilung der Patienten. Die zunehmende Detaillierung innerhalb der Jahre führt zu einer präziseren Beschreibung und einer noch genaueren Zuteilung der Patienten in die einzelnen Gruppen. Dies führt zu einer besseren Prognoseeinschätzung sowie dem früheren Erkennen von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. Die Ausarbeitung der Klassifikationen und das Einbringen neuer Einteilungskriterien verschaffen möglicherweise in Zukunft auch einen Vorteil bei der Behandlung der MDS-Patienten.

Summary

Based on centrally diagnosed 3855 patients in the Duesseldorf MDS registry, different proposals for the classification of myelodysplastic syndromes (MDS) were validated. The development and the ongoing refinements since the first classification of the French-American-British *WHO* classification from 1982 up until the most recent from 2016, were examined in detail. The proposals were analysed based on a large data set with high quality diagnostic procedures and follow-up of affected patients.

The intention of this work was to define the different groups of patients with MDS. Throughout this, a more reliable estimation of prognosis should be achieved. Therefore all classifications have been taken into consideration and validation.

In summary the best discriminatory results are provided by the *WHO* classification 2016. This classification is more thoughtful, including biologic parameters, such as molecular marker (SF3B1) and chromosomal marker (del(5q)), a more precise wording and a new definition of MDS. The examination and development of the new classification extends the allocation criteria and offers a more detailed diagnosis of affected patients. Furthermore it allows the exact assignment of patients to MDS-groups according to their diagnosis. Through the comprehensive review of chromosomal and molecular findings, this analysis shows that estimation of the forecast is increasingly accurate. As a result, treatment of MDS could be improved in the future.

Abkürzungsverzeichnis

AML	akute myeloische Leukämie
ASXL1	*additional sex combs-like 1*
BSC	*best supportive care*
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
del(5q) / 5q-Syndrom	Deletion auf dem langen Arm des 5. Chromosoms
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FAB	*French-American-British-Classification*
g/dl	Gramm pro Deziliter
G-CSF	*Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor*
Hb-Wert	Hämoglobin-Wert
IPSS	*International Prognostic Scoring System*
IPSS-R	*Revised International Prognostic Scoring System*
JAK-2	*non-receptor tyrosine kinase*
kum-Überleben	kumulatives Überleben
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MDS	myelodysplatische Syndrome
MDS-del(5q)	myelodysplastisches Syndrom mit del(5q)
MDS-EB	myelodysplastisches Syndrom mit Blastenexzess
MDS-MLD	myelodysplastisches Syndrom mit multilineären Dysplasien
MDS-RS	myelodysplastisches Syndrom mit Ringsideroblasten
MDS-RS-MLD	myelodysplastisches Syndrom mit Ringsideroblasten und multilineären Dysplasien
MDS-RS-SLD	myelodysplastisches Syndrom mit Ringsideroblasten und unilineären Dysplasien
MDS-SLD	myelodysplastisches Syndrom mit unilineären Dysplasien
MDS-U	myelodysplastische Syndrome unklassifiziert
MDS-U-nodys	myelodysplastische Syndrome unklassifiziert, basierend auf definierten zytogenetischen Anomalien ohne Dysplasien
MDS-U-pan	myelodysplastische Syndrome unklassifiziert mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie
MDS-U-pb	myelodysplastische Syndrome unklassifiziert mit 1 % peripheren Blasten
MPN	myeloproliferative Neoplasien
n. e.	nicht erreicht

n. s.	nicht signifikant
NCCSS	*New Comprehensive Cytogenetic Scoring System*
RA	refraktäre Anämie
RAEB	refraktäre Anämie mit Blastenexzess
RAEB-T	refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RARS-T	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
RAS-Onkogen	Rat-Sarcoma-Onkogen (G-Protein Ras)
RCMD	refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCMD-RS	refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
RN	refraktäre Neutropenie
RT	refraktäre Thrombozytopenie
RUNX1	*runt-related transcription factor 1*
SF3B1	*splicing factor 3B subunit 1*
TET2	*ten/eleven translocation-2*
WHO	*World-Health-Organization*
WPSS	*WHO adapted Prognostic Scoring System*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die verfeinerte morphologische Klassifizierung der myelodysplastischen Syndrome 22
Abbildung 2: Überlebenskurven für MDS mit den jeweiligen Kurven der Klassifikation nach *FAB* 23
Abbildung 3: MDS-Typen nach *FAB*-Klassifikation mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML 24
Abbildung 4: Überlebenskurven für MDS mit den jeweiligen Kurven der *WHO*-Klassifikation von 2001 25
Abbildung 5: MDS-Typen nach *WHO*-2001-Klassifikation mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML 26
Abbildung 6: Überlebenskurven für MDS mit den jeweiligen Kurven der *WHO*-Klassifikation von 2008 27
Abbildung 7: MDS-Typen nach *WHO*-2008-Klassifikation mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML 28
Abbildung 8: Überlebenskurven für MDS mit den jeweiligen Kurven der *WHO*-Klassifikation von 2016 29
Abbildung 9: MDS-Typen nach *WHO*-2016-Klassifikation mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML 30
Abbildung 10: Überlebenskurven für MDS mit unilineären und multilineären Dysplasien 31
Abbildung 11: Überlebenskurven für MDS mit unilineären Dysplasien, multilineären Dysplasien und MDS unklassifiziert 32
Abbildung 12: Überlebenskurven für MDS mit del(5q) isoliert und mit del(5q) plus einer Aberration 33
Abbildung 13: Überlebenskurven für MDS mit EB-1 und EB-2 34

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DEFINITION DER *FAB*-KLASSIFIKATION (BENNETT ET AL. 1982) 6

TABELLE 2: DEFINITION DER *WHO*-KLASSIFIKATION-2001 (GERMING ET AL. 2001) 7

TABELLE 3: DEFINITION DER *WHO*-KLASSIFIKATION-2008 (VARDIMAN ET AL. 2009)..... 8

TABELLE 4: DEFINITION DER *WHO*-KLASSIFIKATION-2016 (ARBER ET AL. 2016) 9

TABELLE 5: *IPSS* NACH GREENBERG (GREENBERG ET AL. 1997) 10

TABELLE 6: MEDIANES ÜBERLEBEN UND DIE MEDIANE ZEIT, BIS 25 % DER PATIENTEN EINEN AML-ÜBERGANG ZEIGEN, FÜR DIE VERSCHIEDENEN RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS* (GREENBERG ET AL. 1997) 11

TABELLE 7: MEDIANES ÜBERLEBEN UND DIE MEDIANE ZEIT, BIS 25 % DER PATIENTEN EINEN AML-ÜBERGANG ZEIGEN, FÜR DIE VERSCHIEDENEN RISIKOKATEGORIEN NACH *IPSS-R* (GREENBERG ET AL. 2012) 12

TABELLE 8: *IPSS-R* NACH GREENBERG (GREENBERG ET AL. 2012) 12

TABELLE 9: *NCCSS* NACH SCHANZ (SCHANZ ET AL. 2012) 12

TABELLE 10: *WPSS* NACH MALCOVATI (MALCOVATI ET AL. 2007) 13

TABELLE 11: *WPSS* NACH MALCOVATI (MALCOVATI ET AL. 2007) 13

TABELLE 12: VERGLEICH DER PATIENTENANZAHL ZWISCHEN *FAB*, *WHO*-2001, 2008 UND 2016 18

TABELLE 13: VERGLEICH DER ZUORDNUNG DER PATIENTEN ZU DEN KLASSIFIKATIONEN *FAB* UND *WHO*-2001 19

TABELLE 14: VERGLEICH DER ZUORDNUNG DER PATIENTEN ZU DEN KLASSIFIKATIONEN *WHO*-2001 UND 2008 20

TABELLE 15: VERGLEICH DER ZUORDNUNG DER PATIENTEN ZU DEN KLASSIFIKATIONEN *WHO*-2008 UND -2016 21

TABELLE 16: PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER *FAB*-KLASSIFIKATION 23

TABELLE 17: PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER *WHO*-2001-KLASSIFIKATION 24

TABELLE 18: PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER *WHO*-2008-KLASSIFIKATION 26

TABELLE 19: PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER *WHO*-2016-KLASSIFIKATION 28

TABELLE 20: PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER UNILINEÄREN VERSUS MULTILINEÄREN DYSPLASIEN 31

TABELLE 21: VERGLEICH DER PROGNOSTISCHEN BEDEUTUNG DER MDS-U VERSUS MDS-SLD UND MDS-MLD 32

TABELLE 22: VERGLEICH DER PROGNOSTISCHEN BEDEUTUNG DER MDS 5Q- ISOLIERT VERSUS MDS (5Q-) PLUS EINER ABERRATION 33

TABELLE 23: VERGLEICH DER PROGNOSTISCHEN BEDEUTUNG DER MDS-EB-1 VERSUS MDS-EB-2 34

TABELLE 24: VERTEILUNG DER RA-PATIENTEN NACH *FAB*-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **35**

TABELLE 25: VERTEILUNG DER RARS-PATIENTEN NACH *FAB*-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **35**

TABELLE 26: VERTEILUNG DER RAEB-PATIENTEN NACH *FAB*-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **36**

TABELLE 27: VERTEILUNG DER RAEB-T-PATIENTEN NACH *FAB*-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **36**

TABELLE 28: VERTEILUNG DER RA-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **37**

TABELLE 29: VERTEILUNG DER RCMD-RS-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **37**

TABELLE 30: VERTEILUNG DER RARS-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **38**

TABELLE 31: VERTEILUNG DER RCMD-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **38**

TABELLE 32: VERTEILUNG DER 5Q-SYNDROM-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **38**

TABELLE 33: VERTEILUNG DER RAEB-1-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **39**

TABELLE 34: VERTEILUNG DER *RAEB*-2-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **39**

TABELLE 35: VERTEILUNG DER AML-PATIENTEN (ZUVOR RAEB-T) NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **40**

TABELLE 36: VERTEILUNG DER MDS-U-PB-PATIENTEN NACH *WHO*-2001-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **40**

TABELLE 37: VERTEILUNG DER RA-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **41**

TABELLE 38: VERTEILUNG DER RARS-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **41**

TABELLE 39: VERTEILUNG DER RCMD-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **41**

TABELLE 40: VERTEILUNG DER MDS-DEL(5Q)-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **42**

TABELLE 41: VERTEILUNG DER RAEB-1-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **42**

TABELLE 42: VERTEILUNG DER RAEB-2-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **42**

TABELLE 43: VERTEILUNG DER AML-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **43**

TABELLE 44: VERTEILUNG DER MDS-U-PB-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **43**

TABELLE 45: VERTEILUNG DER MDS-U-PAN-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **44**

TABELLE 46: VERTEILUNG DER MDS-U-NODYS-PATIENTEN NACH *WHO*-2008-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **44**

TABELLE 47: VERTEILUNG DER MDS-SLD-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **45**

TABELLE 48: VERTEILUNG DER MDS-RS-MLD-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **45**

TABELLE 49: VERTEILUNG DER MDS-RS-SLD-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **46**

TABELLE 50: VERTEILUNG DER MDS-MLD-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **46**

TABELLE 51: VERTEILUNG DER MDS-DEL(5Q)-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **46**

TABELLE 52: VERTEILUNG DER EB-1-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **47**

TABELLE 53: VERTEILUNG DER EB-2-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **47**

TABELLE 54: VERTEILUNG DER AML-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **47**

TABELLE 55: VERTEILUNG DER MDS-U-PB-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **48**

TABELLE 56: VERTEILUNG DER MDS-U-PAN-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **48**

TABELLE 57: VERTEILUNG DER MDS-U-NODYS-PATIENTEN NACH *WHO*-2016-KLASSIFIKATION AUF DIE RISIKOGRUPPEN NACH *IPSS-R* **48**

TABELLE 58: ERGEBNISSE DER MULTIVARIATEN ANALYSE MIT *FAB* UND *WHO*-2016, OHNE BERÜCKSICHTIGUNG DES *IPSS-R* **49**

TABELLE 59: ERGEBNISSE DER MULTIVARIATEN ANALYSE MIT *FAB* UND *WHO*-2016 PLUS BERÜCKSICHTIGUNG DES *IPSS-R* **49**

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG ..... **I**

SUMMARY ..... **II**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... **III**

ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... **V**

TABELLENVERZEICHNIS ..... **VI**

INHALTSVERZEICHNIS ..... **IX**

1. EINLEITUNG **1**

1.1 Myelodysplastisches Syndrom: Definition, Ätiologie und Epidemiologie 1

1.2 Pathogenese 3

1.3 Klassifikationen 4

1.4 Prognosescores 10

1.4.1 International Prognostic Scoring System (IPSS) *10*

1.4.2 Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) *11*

1.4.3 WHO adapted Prognostic Scoring System (WPSS) *13*

1.5 Therapie *14*

1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit 15

2. MATERIAL UND METHODEN **16**

2.1 Statistik 17

3. ERGEBNISSE **18**

3.1. Zuordnung der Patienten in die Kategorien der verschiedenen Klassifikationssysteme 18

3.2. Prognostische Bedeutung der verschiedenen Klassifikationssysteme 23

3.3. Testung der in den verschiedenen *WHO*-Klassifikationen benutzten Parameter 31

3.3.1 unilineäre versus multilineäre Dysplasien *31*

3.3.2. MDS-U versus MDS-SLD und MDS-MLD 32

3.3.3. MDS del(5q) isoliert versus MDS del(5q) plus 1 Aberration 33

3.3.4. MDS-EB-1 vs. MDS-EB-2 34

3.4. Bedeutung des *IPSS-R* für die Kategorien der verschiedenen Klassifikationssysteme 35

3.4.1 *FAB* und *IPSS-R* 35

3.4.2 *WHO*-2001 und *IPSS-R* 37

3.4.3 *WHO*-2008 und *IPSS-R* 41

3.4.4 *WHO*-2016 und *IPSS-R* 45

3.5. Multivariate Analyse der Klassifikationen 49

4. DISKUSSION **50**

LITERATURVERZEICHNIS **58**

DANKSAGUNG **67**

1. Einleitung

1.1 Myelodysplastisches Syndrom: Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Myelodysplastische Syndrome (MDS) gehören zu den erworbenen Knochenmarks-erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, bedingt durch Mutations- und Funktionsdefekte, die zu einer gestörten Hämatopoese führen. Kennzeichnend ist der gehäufte Übergang in eine akute myeloische Leukämie (Germing et al. 2013a). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind (Neukirchen et al. 2011). Bei über 90 % der Fälle können keine krankheitsauslösenden Ursachen gefunden werden (primäre MDS). Hingegen können beim sekundären MDS eine Strahlenexposition, Chemotherapien oder organische Lösungsvermittler wie Benzol als Ursachen betrachtet werden (Germing et al. 2013a).

Zwar tritt diese sekundäre Form mit nur 10 % auf, weist aber eine höhere Wahrscheinlichkeit bezüglich des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie (AML) auf (Aul et al. 1995). Damit verbunden ist auch das Risiko einer kürzeren Überlebenszeit. Fraglich ist der Zusammenhang mit Pestiziden, halogenierten Kohlenwasserstoffen, Haarfärbemittel, Alkohol und Rauchen (Aul et al. 1998). Hierzu gibt es bislang noch keine gesicherten Daten. Darüber hinaus können sich myelodysplastische Syndrome aus anderen hämatologischen Erkrankungen wie der aplastischen Anämie oder der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie entwickeln (Germing et al. 2013a).

Trotz der Unterteilung der MDS in verschiedene Formen ist allen der Nachweis typischer Dysplasiezeichen der hämatopoietischen Zelle im Blut und Knochenmark gemeinsam. Hiervon können alle 3 Zelllinien betroffen sein (Erythropoese, Granulopoese, Thrombozytopoese). Die Patienten werden im Hinblick auf chromosomale Aberrationen zytogenetisch untersucht, dies gibt Aufschluss über die Prognose und die Therapiemöglichkeiten (Germing et al. 2013a).

Betrachtet man die Zahlen an Erkrankten innerhalb eines Jahres, können aus der aktuellsten Datenlage circa 20.000 neudiagnostizierte Patienten innerhalb der Europäischen Union mit einer Einwohnerzahl von 492.000.000 ermittelt werden. 20 % der Erkrankten in Europa weisen ein Alter von weniger als 65 Jahren auf (Neukirchen et al. 2011).

Oftmals liegt bei der Diagnose des MDS ein Zufallsbefund vor und die Diagnose wird anlässlich einer Routineblutbilduntersuchung gestellt. Es fallen Symptome infolge der Zytopenie, wie Anämiesymptome, Infekte und Blutungsneigung auf. Seltener kommt es zu Organomegalie, Lymphknotenschwellungen und extramedullärer Krankheitsmanifestation (Germing et al. 2013a).

Wichtig sind der Ausschluss von Differenzialdiagnosen und die Durchführung von Untersuchungen des Knochenmarks mit Zytologie und Biopsie zur Diagnose des MDS. Weiterhin sind eine Chromosomenanalyse sowie eine histologische und molekularzytogenetische Untersuchung von Bedeutung. Somatische Mutationen, z.B. der Gene *ASXL1*, *TET2* und *RUNX1*, prognostizieren eine eher ungünstige Prognose (Nachtkamp et al. 2017). Bei ringsideroblastischem MDS finden sich fast immer Mutationen des *SF3B1*-Gens (Malcovati et al. 2015, Papaemmanuil et al. 2011).

1.2 Pathogenese

Die myeloisch differenzierte hämatologische Stammzelle ist Angriffspunkt der malignen Entartung. Dies zeigt sich auch im überwiegenden Übergang in eine myeloische Leukämie. Die anfänglichen Verläufe dieser Pathogenese sind bisher noch unbekannt, doch anzunehmen ist eine altersbedingte Schädigung der Hämatopoese (Bernasconi et al. 2010). In Frage kommen auch defekte DNS-Reparatursysteme, freie Sauerstoffradikale oder Dysfunktionen des Immunsystems. Hierbei spielen auch chromosomale Aberrationen eine entscheidende Rolle. Auf molekularer Ebene konnten Veränderungen im RAS-Onkogen, wie auch in der Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53, beobachtet werden (Wang et al. 2017).

Die reguläre Entwicklung und Differenzierung zur reifen funktionsfähigen Zelle wird durch die maligne Entartung gestört und die unreifen Zellen vermehren sich, was als Blastenexpansion bezeichnet wird. Die damit einhergehende ineffektive Hämatopoese führt zum intramedullären programmierten Zelltod, der sogenannten Apoptose. Die Folge ist eine periphere Zytopenie, die mit Blutungs- und Infektneigung sowie einem Schwächegefühl einhergeht (Aul et al.1998).

1.3 Klassifikationen

Nachdem im Jahre 1982 (Bennett et al. 1982) eine erste Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome vorgeschlagen wurde, sind darauf aufbauend drei weitere Versuche einer *WHO*-Arbeitsgruppe unternommen worden, die diagnostische Klassifikation zu verbessern. Lange Zeit diente die Französisch-Britisch-Amerikanische Klassifikation von 1982 als Goldstandard, der die zytomorphologischen Kriterien und Blutzellwerte heranzieht. Die nachfolgenden *WHO*-Klassifikationen von 2001, 2008 und 2016 (Jaffe et al. 2001; Brunning et al. 2008; Hasserjian et al. 2016) verwenden zudem chromosomale und molekulare Kriterien. Die Therapieplanung eines Patienten hängt von der verwendeten Diagnose im Hinblick auf die Untersuchungsart sowie der verwendeten Klassifikation ab. Eine ideale Klassifikation würde die Patienten so prognostizieren, dass die Zuordnung zu verschiedenen therapeutischen Interventionen möglich ist.

Zur Klassifizierung eines Patienten ist die Berücksichtigung einzelner Parameter für die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe ausschlaggebend. Hierzu gehören die Anzahl der unreifen Zellen im Knochenmark, die sogenannten medullären Blasten, sowie unreife Zellen im Blut, die als periphere Blasten bezeichnet werden. Diese sogenannten Blasten beschreiben die morphologischen Vorläuferzellen innerhalb der Entwicklung zum reifen und funktionsfähigen Blutkörperchen. Der prozentuale Anteil an medullären und peripheren Blasten entscheidet nicht nur über die Zugehörigkeit eines Patienten zu einer Subgruppe, sondern auch über die Prognose und das Risiko für den Übergang von einem MDS zur AML. Beispielsweise gehört ein Patient mit über 30 % Blasten im Knochenmark laut *FAB*-Klassifikation in die Gruppe der AML (Bennett et al. 1982).

In den Klassifikationen werden sogenannte Auerstäbchen als weiteres Einteilungskriterium herangezogen. Hiermit werden strichförmige beziehungsweise stäbchenförmige Einlagerungen im Zytoplasma von Vorläuferzellen beschrieben, die sich typischerweise nach Pappenheim-Färbung azurophil darstellen (Begemann, 1978). Zu diesen Vorläuferzellen der Blutbildung gehören beispielsweise Myeloblasten und Promyelozyten. Diese Zelleinschlüsse sind eine Form der Irregularität von Zellorganellen (Auer, 1906). Sie enthalten abnorme lysosomale Enzyme und weisen auf eine Reifungsstörung hin (Harada, 1951). Somit ist die Entwicklung zum reifen funktionsfähigen Blutkörperchen gestört. Der Nachweis von Auerstäbchen in Vorläuferzellen beweist den myeloischen Charakter der Erkrankung (Freeman, 1966; Goldberg, 1964).

Ein weiterer Begriff, der ebenfalls bei den Gruppenbezeichnungen erwähnt wird, ist der Ringsideroblast. Er ist Zeichen einer Reifungsstörung innerhalb der roten Zellreihe. Für die gesunde Reifung zum roten Blutkörperchen ist Eisen ein wichtiger Bestandteil. Im Verlauf der Differenzierung zum reifen Erythrozyt nimmt der Hämoglobingehalt zu, die Organellen und letztendlich der Zellkern werden jedoch ausgestoßen. Vorläuferzellen, die sogenannten Erythroblasten, speichern das Eisen in Granula. Eisengranula bezeichnet man in der hämatologischen Mikroskopie als Siderosomen. Gehäuft beobachtbar bei MDS ist die ringförmige Anordnung der Eisengranula um den Zellkern. Wenn sich mehr als fünf dieser Siderosomen um den Zellkern anordnen, liegt definitionsgemäß ein Ringsideroblast vor (Löffler et al. 1999). Ringsideroblasten sind bei Bleivergiftungen, schwerem Kupfermangel und bei MDS nachweisbar.

Die Klassifikation der *French-American-British-Group* (Bennett et al. 1982) für MDS teilt die Erkrankung in fünf Subtypen, basierend auf der Blastenanzahl im Knochenmark und im peripheren Blut, ein. Weitere wichtige Parameter stellen die Ringsideroblastenzahl, der Nachweis von Auerstäbchen und die absolute Monozytenzahl im peripheren Blut dar. Patienten mit einem prozentualen Anteil von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark gehören zur Gruppe der refraktären Anämie (RA). Bei einem Ringsideroblastennachweis von mehr als 15 % und einem Blastenanteil von weniger als 5 % im Knochenmark wird die Diagnose einer refraktären Anämie mit Ringsideroblasten, kurz RARS (s. Tabelle 1), gestellt. Eine refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB) beschreibt den Nachweis von Blasten mit einem Anteil zwischen 5 % und 20 % im Knochenmark. Findet sich im Befund jedoch ein Blastenanteil von 20-29 %, beziehungsweise können Auerstäbchen oder mehr als 5 % Blasten im Blut nachgewiesen werden, so wird die Diagnose einer RAEB-T (refraktäre Anämie in Transformation in eine akute myeloische Leukämie) gestellt (Vardiman et al. 2002). Der bereits erwähnte Parameter der absoluten Monozytenzahl ist im Hinblick auf die Diagnose einer chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) mit einer peripheren Monozytenzahl von über 1000/µl und einem Blastenanteil von unter 20 % im Knochenmark wichtig (Bennett et al. 1994; Stornilio et al. 1989). Die soweit beschriebenen Parameter haben in Bezug auf die Klassifikation eine unterschiedliche Bedeutung: wichtigster Parameter ist der medulläre und periphere Blastenanteil, gefolgt von der Monozytenzahl und den Auerstäbchen. Das Vorhandensein von über 15 % Ringsideroblasten ist nur für die Patienten mit einem Blastenanteil von weniger als 5 % im Knochenmark und weniger als 1 % im Blut relevant (Bennett et al. 1982).

Typ	KM	Blut	andere Kriterien
RA	< 5 %	< 1 %	Granulo-/Thrombozytopenie
RARS	< 5 %	< 1 %	> 15 % Ringsideroblasten
RAEB	5 - 19 %	< 5 %	Bi- oder Trizytopenie
RAEB-T	20 - 29 %	< 5 %	Auerstäbchen
CMML	< 20 %	< 5 %	periphere Monozytose > 1000/µl

Tabelle 1: Definition der *FAB*-Klassifikation (Bennett et al. 1982)

Im Jahre 1990 wurde die Gruppe der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) in eine rein dyserythropoetische Subgruppe und in eine Subgruppe mit zusätzlichem Nachweis von multilineären Dysplasien unterteilt. Dies erfolgte, da sich diese zwei Subgruppen hinsichtlich der Prognose signifikant unterscheiden (Garand et al. 1992; Gattermann et al. 1990).

Ebenso wurde die Gruppe der refraktären Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB) in zwei Formen aufgeteilt. Hier entscheidet der Anteil an Knochenmarkblasten über die Zuteilung. Bei einem Prozentanteil von 5-10 % im Knochenmark spricht man von einer RAEB-1, während die RAEB-2 einen Anteil von 11-20 % ausmacht. Wichtig ist diese Unterscheidung hinsichtlich der Prognose, denn mit steigender Blastenzahl sinkt die mittlere Überlebenszeit (Sanz et al. 1989). Eine Gruppe MDS-unklassifiziert (MDS-U) wurde definiert, in die sämtliche Patienten einsortiert werden, die keiner anderen Gruppe zugeordnet werden können (Vardiman et al. 2002).

Eine weitere wichtige Veränderung stellte die Einführung einer Subgruppe mit Deletion des langen Armes des Chromosoms 5 (del(5q)) dar (van den Berghe et al. 1974), welche sich durch einen normalen Blastengehalt, hypolobulierte kleine Megakaryozyten und eine in vielen Fällen vorliegende Thrombozytose hervorhebt. Diese Gruppe der sogenannten 5q-Syndrome wiederum impliziert, dass die zytogenetische Analyse bei allen MDS-Patienten erforderlich ist, um die korrekte Diagnose zu stellen (Germing et al. 2012a).

Diese neuen Erkenntnisse veranlasste eine *WHO*-Arbeitsgruppe 1999 zur Erstellung einer neuen Klassifikation, die in ihrer finalen Version im Jahre 2001 im Blauen Buch veröffentlicht wurde (Brunning et al. 2008; Jaffe et al. 2001).

Typ	KM	Blut	andere Kriterien
RA	< 5 %	< 1 %	
RARS	< 5 %	< 1 %	> 15 % Ringsideroblasten
RCMD	< 5 %	> 1 %	< 15 % Ringsideroblasten + Dysgranulopoese, + Dysmegakaryopoese, keine Auerstäbchen, keine isolierte del(5q)
RCMD-RS	< 5 %	> 1 %	> 15 % Ringsideroblasten + Dysgranulopoese + Dysmegakaryopoese
5q-Syndrom	< 5 %	< 1 %	Nachweis eines del(5q), hypolobulierte Megakaryozyten, Thrombozytose
RAEB-1	5 - 10 %	1 - 5 %	
RAEB-2	11 - 20 %	1 - 20 %	
AML	> 20 %	> 20 %	
MDS-U	< 5 %	< 1 %	keine Auerstäbchen
CMML-1	< 10 %	< 5 %	> 1000 Monozyten/µl
CMML-2	< 20 %	< 5 %	> 1000 Monozyten/µl

Tabelle 2: Definition der *WHO*-Klassifikation-2001 (Germing et al. 2001)

Die Klassifikation gemäß Tabelle 2 berücksichtigt als Einteilungskriterium vornehmlich das Ausmaß der Dysplasien im Knochenmark. Liegt nur eine Dyserythropoese vor, wird je nach Vorhandensein von mehr als 15 % Ringsideroblasten die Diagnose einer RA oder einer RARS gestellt. Durch die Beteiligung von mindestens einer weiteren Zellreihe (Granulopoese oder/und Megakaryopoese), wird die Diagnose einer refraktären Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) oder einer refraktären Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS) gestellt (Vardiman et al. 2002).

Die Unterteilung der RAEB-Patienten zu den jeweiligen Subgruppen (RAEB-1 oder RAEB-2) erfolgt anhand ihres Blastenanteils im Knochenmark (Vardiman et al. 2002). Dies wird ebenfalls bei dem Befund einer CMML angewandt. Man unterscheidet demnach eine CMML-1 von einer CMML-2. Weiterhin werden CMML-Patienten einer weiteren neuen Gruppe zugeordnet, nämlich den myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien (Germing et al. 2013a; Germing et al. 1998).

In den folgenden Jahren wurde die Klassifikation von 2001 zur Anwendung gebracht. Sie hat sich zwar im klinischen Alltag, jedoch nicht im Rahmen von klinischen Studien durchgesetzt. Ihre Anwendung ist komplexer, da die Anforderungen an die zytologischen und histologischen Befunde weitaus höher sind (Germing et al. 2001).

Eine weitere Verfeinerung stellt die Klassifikation von 2008 dar (Brunning et al. 2008), die der *WHO*-2001 hinsichtlich der Gruppeneinteilung ähnlich ist (s. Tabelle 3). Zu der vorherigen refraktären Anämie kommt nun auch die refraktäre Neutropenie (RN) und refraktäre Thrombozytopenie (RT) hinzu. Ein weiterer Unterschied ist, dass innerhalb der Gruppe der RCMD der Ringsideroblastenanteil nicht mehr berücksichtigt wird (Vardiman et al. 2009).

Die Gruppe der MDS-unklassifiziert (MDS-U) wird in drei Untergruppen unterteilt: Patienten mit Einliniendysplasien und einer Panzytopenie werden nun als eigene Krankheitsentität der Gruppe MDS-U-pan zugeteilt. Patienten mit Einliniendysplasie und dem Nachweis von 1 % Blasten im Blut bilden die Gruppe der MDS-U-pb. Patienten mit weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und keinen eindeutigen Dysplasiezeichen, jedoch mit dem Nachweis einer MDS-typischen chromosomalen Aberration, bilden die letzte Untergruppe mit der Bezeichnung MDS-U-nodys (Margolskee et al. 2017).

Die 2001 erstmals in den Kontext gebrachte Begrifflichkeit des 5q-Syndromes wird ab 2008 durch die Bezeichnung MDS-del(5q) ersetzt (Vardiman et al. 2009).

Typ	KM	Blut	andere Kriterien
RA	< 5 %	< 1 %	
RN	< 5 %	< 1 %	Neutropenie
RT	< 5 %	< 1 %	Thrombozytopenie
RARS	> 5 %	> 1 %	> 15 % Ringsideroblasten
RCMD	< 5 %	< 1 %	+ Dysgranulopoese, + Dysmegakaryopoese
MDS del(5q)	< 5 %	< 1 %	del(5q), hypolobulierte Megakaryozyten, Thrombozytose
RAEB-1	5 - 10 %	1 - 5 %	keine Auerstäbchen
RAEB-2	11 - 20 %	1 - 20 %	
AML	> 20 %	> 20 %	
MDS-U-pan	< 5 %	< 1 %	b) RA mit Panzytopenie
MDS-U-pb	< 5 %	< 1 %	c) RA/RCMD mit 1 % Blasten im peripheren Blut
MDS-U-nodys	< 5 %	< 1 %	a) Dysplasien in < 10 % der Zellen einer myeloischen Reihe und typischer zyto-genetischer Befund
CMML-1	< 10 %	< 5 %	> 1000 Monozyten/µl, Dysplasien in 1 bis 2 Zellreihen
CMML-2	< 20 %	< 5 %	> 1000 Monozyten/µl

Tabelle 3: Definition der *WHO*-Klassifikation-2008 (Vardiman et al. 2009)

2016 wurde die neuste Klassifikation erarbeitet (Hasserjian et al. 2016), die auf den vorherigen Klassifikationen aufbaut, jedoch hinsichtlich ihrer Nomenklatur neue Wege beschreitet.

Nach wie vor wird zwischen einer Einliniendysplasie (MDS-SLD) und einer Mehrliniendysplasie (MDS-MLD) unterschieden. Erneut wird der Nachweis von Ringsideroblasten klassifikatorisch genutzt. Die Gruppe der Einliniendysplasien mit zuzüglich über 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark (MDS-RS-SLD), sowie die Mehrliniendysplasien mit ebenfalls über 15 % Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD), bilden jeweils eine eigene Gruppe (s. Tabelle 4). Nicht zwingend muss aber für die Zuteilung zur MDS-RS-MLD eine Prozentzahl von über 15 % Ringsideroblasten vorliegen. Wenn über 5 % Ringsideroblasten nachgewiesen werden können und eine *SF3B1*-Mutation vorliegt, kann der jeweilige Patient je nach Anzahl der Dysplasien den Gruppen MDS-RS-SLD oder MDS-RS-MLD zugeordnet werden. Die *SF3B1*-Mutation ist eine Mutation des

Spliceosoms, die offenbar hochgradig mit dem ringsideroblastischen Phänotyp korreliert (Malcovati et al. 2015).

Die bisherige Einteilung in RAEB-1 und RAEB-2 bleibt nach wie vor bestehen, nur mit einer anderen Namensgebung (EB-1, EB-2). Die Gruppe der MDS mit 5q-Deletion bleibt auch in der *WHO*-2016 ein Bestandteil der Klassifikation. Hierzu gehören nun auch Patienten mit einer zusätzlichen chromosomalen Aberration (außer Chromosom 7) (Germing et al. 2012a; Giagounidis et al. 2004; Mallo et al. 2011). Die Unterteilung der MDS-unklassifiziert in drei Gruppen, wie bereits 2008 beschrieben, bleibt bestehen.

Typ	KM	Blut	andere Kriterien
MDS-SLD	< 5 %	< 1 %	nur Einliniendysplasie; < 15 % Ringsideroblasten
MDS-MLD	< 5 %	< 1 %	Mehrliniendysplasie, kein *SF3B1*-Status; > 5 aber < 15 % Ringsideroblasten
MDS-RS-SLD	< 5 %	< 1 %	nur Einliniendysplasien; > 15 % Ringsideroblasten
MDS-RS-MLD	< 5 %	< 1 %	Mehrliniendysplasien; > 15 % Ringsideroblasten oder > 5 % Rings. + *SF3B1*-Mutationsnachweis
MDS-del (5q)	< 5 %	< 1 %	del(5q) isoliert oder mit einer anderen non-chr. 7 Aberrat.; 1 bis 3 dysplastische Zellreihen; 1 bis 2 Zytopenien
MDS-EB-1	5 - 9 %	2 - 4 %	keine Auerstäbchen
MDS-EB-2	10 - 19 %	5 - 19 %	Auerstäbchen
AML	> 20 %	> 20 %	
MDS-U-pan	< 5 %	< 1 %	3 Zytopenien
MDS-U-pb	< 5 %	= 1 %	1 % Blasten im Blut
MDS-U-nodys	< 5 %	< 1 %	Chromosomale Aberrationen, keine Dysplasien

Tabelle 4: Definition der *WHO*-Klassifikation-2016 (Arber et al. 2016)

1.4 Prognosescores

Mittels klinischer, laborchemischer, morphologischer und zytogenetischer Parameter wurden verschiedene Scoringsysteme erstellt, welche wertvolle prognostische Informationen liefern und die Therapieentscheidungen beeinflussen. Entscheidende Parameter sind Zellzahlen, der medulläre Blastenanteil, der zytogenetische Befund, der LDH-Wert sowie die Indikation zur Transfusionsbehandlung (Aul et al. 1992).

1.4.1 *International Prognostic Scoring System (IPSS)*

Etabliert ist das internationale prognostische Punktesystem (*IPSS*) (Greenberg et al. 1997), basierend auf der Datenanalyse von 816 Patienten, ausgeführt von den führenden MDS-Zentren. Der Kernpunkt des *IPSS* bestand darin, möglichst exakt die Risikogruppen zu definieren. Hierzu wurden der Blastenanteil im Knochenmark, die chromosomalen Aberrationen (Karyotyp) und die Anzahl und Schwere der Zytopenien integriert (s. Tabelle 5).

Prognostischer Parameter	**Scorepunkte**				
	0	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**
medullärer Blastenanteil	< 5 %	5 - 10 %	-	11 - 20 %	21 - 30 %
Karyotyp	*good*	*intermediate*	*poor*	-	-
Anzahl der Zytopenien *	0 / 1	2 / 3	-	-	-

Tabelle 5: *IPSS* nach Greenberg (Greenberg et al. 1997)

* Hämoglobin < 10 g/dl, neutrophile Granulozyten < 1,8/nl, Thrombozyten < 100/nl

Während der medulläre Blastenanteil in Prozent angegeben wird (5 % vs. 5-10 % vs. 11-20 % vs. 21-30 %), teilt man den Karyotypen in die Kategorien *good*, *intermediate* und *poor* ein. Beispielsweise gehören MDS-Patienten mit dem Nachweis einer Deletion auf dem langen Arm von Chromosom 5 (MDS del(5q)) einem Karyotypen der Kategorie *good* an, da mit dieser Anomalie eine gute Prognose assoziiert ist. Der Nachweis von drei oder mehr Anomalien und Aberrationen von Chromosom 7 entsprechen der Kategorie *poor*. Alle weiteren Aberrationen werden der Kategorie *intermediate* zugeteilt. Die Anzahl der Zytopenien hingegen wird in absoluten Zahlen von 0 bis 3 angegeben.

Jeder prognostische Parameter wird je nach Ausprägung mit einem Scorepunkt zwischen 0 und 2 bewertet (in 0,5 Schrittpunkten). Beispielsweise erhält ein Patient mit einem medullären Blastenanteil von unter 5 % eine Wertung von 0, ein Patient mit dem Nachweis von 15 % Knochenmarkblasten eine Wertung von 1,5 Punkten. Ein ungünstiger Karyotyp und eine steigende Anzahl an Zytopenien führt zu einer höheren Punktevergabe (s. Tabelle 5).

Die Scorepunkte, die sich aus den drei Parametern ergeben, werden jeweils addiert. Die Summe ergibt einen Risikoscore, der wiederum die Zuordnung zu einer Risikogruppe bestimmt (s. Tabelle 6).

Der *IPSS* definiert vier Risikogruppen (*low, intermediate 1, intermediate 2* und *high*) mit jeweils signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten und Zeiten bis zum Leukämie-übergang.

Risikogruppe	Risikoscore	medianes Überleben (in Jahren)	mediane Zeit, bis 25 % der Patienten einen AML-Übergang zeigen (in Jahren)
low	0	5,7	9,4
intermediate 1	0,5 - 1	3,5	3,3
intermediate 2	1,5 - 2	1,2	1,1
high	≥ 2,5	0,4	0,2

Tabelle 6: Medianes Überleben und die mediane Zeit, bis 25 % der Patienten einen AML-Übergang zeigen, für die verschiedenen Risikogruppen nach *IPSS* (Greenberg et al. 1997)

Es werden durch den *IPSS* insbesondere Patienten mit sehr niedrigem AML-Risiko ermittelt. Eine relativ große Hochrisikogruppe verhindert allerdings die Differenzierung von Patienten mit sehr schlechter Prognose (Greenberg et al. 1997). Weiter ist die prognostische Aussagekraft des *IPSS* für Patienten mit komplexen bzw. seltenen Karyotypen eingeschränkt (Haase et al. 2007). Während der *IPSS* für 86 % der chromosomalen Aberrationen gut anwendbar ist, bleiben 14 % prognostisch unklar und werden der Kategorie andere Aberrationen zugeteilt (Schanz et al. 2012). Wichtige Faktoren, wie der Nachweis uni- oder multilineärer Dysplasien, eine Thrombozytopenie oder der Bedarf an Transfusionen, bleiben beim *IPSS* unberücksichtigt (Fenaux und Adès 2013).

1.4.2 *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)*

Der *IPSS* wurde von einer multinationalen Arbeitsgruppe zum *revised international prognostic scoring system (IPSS-R)* verfeinert und im Jahre 2012 veröffentlicht (Greenberg et al. 2012). Statt der vier bisherigen, sind fünf Risikogruppen entstanden (s. Tabelle 7). Es erfolgt nun eine Differenzierung zwischen Patienten mit einem hohen Risiko und einem sehr hohen Risiko beziehungsweise mit einem niedrigen und einem sehr niedrigen Risiko. Zudem gibt es hier nur eine intermediäre Gruppe (Voso et al. 2013, Bernasconi et al. 2013, Neukirchen et al. 2014).

Risikogruppen	Risikoscore	medianes Überleben (in Jahren)	mediane Zeit in Jahren, bis 25 % der Patienten eine AML entwickeln
very low	≤ 1,5	8,8	nicht erreicht
low	> 1,5 - 3	5,3	10,8
intermediate	> 3 - 4,5	3	3,2
high	> 4,5 - 6	1,6	1,4
very high	> 6	0,8	0,73

Tabelle 7: Medianes Überleben und die mediane Zeit, bis 25 % der Patienten einen AML-Übergang zeigen, für die verschiedenen Risikokategorien nach *IPSS-R* (Greenberg et al. 2012)

Innerhalb der einzelnen Gruppen unterscheiden sich die mediane Überlebenszeit und das Risiko eines AML-Überganges signifikant voneinander. Der Vorteil des *IPSS-R* liegt in der Anwendbarkeit zu jedem Untersuchungszeitpunkt. Zusätzlich zum medullären Blastenanteil und Karyotyp wird die hämatologische Insuffizienz (Ausmaß der Thrombozytopenie, Anämie und Granulozytopenie) mitberücksichtigt (s. Tabelle 8).

Score	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**3**	**4**
Karyotyp	*very good*	-	*good*	-	*intermediate*	*poor*	*very poor*
Knochenmark-blasten (%)	≤ 2	-	> 2 - < 5	-	5 - 10	> 10	-
Hämoglobin-wert (g/dl)	≥ 10	-	8 - ≤ 10	< 8	-	-	-
Thrombozyten (/nl)	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
Neutrophile (/nl)	≥ 800	< 800	-	-	-	-	-

Tabelle 8: *IPSS-R* nach Greenberg (Greenberg et al. 2012)

Die einzelnen chromosomalen Aberrationen wiederum werden durch das sogenannte *New Comprehensive Cytogenetic Scoring System (NCCSS)* klassifiziert (Bernasconi et al. 2013). Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, wurde der Karyotyp nach *IPSS* in drei Kategorien (*good, intermediate, poor*) eingeteilt. Gemäß dem *NCCSS* wurde die Spanne der Einteilung um zwei Kategorien (*very poor* und *very good)* erweitert. Hiermit wird eine noch genauere Risikobestimmung erreicht: Die Anzahl und die Komplexität der Aberrationen werden zu einem wichtigen Kriterium der Unterteilung (s. Tabelle 9). Damit können nun 91 % der Patienten hinsichtlich ihrer chromosomalen Aberration und deren prognostischen Bedeutung klassifiziert werden (Haase et al. 2007).

Klassifizierung	Karyotyp
very good	Deletion 11q, -Y
good	normal, Deletion 5q, Deletion 12p, Deletion 10q als einzelne Aberration, doppelte Aberrationen mit Deletion 5q
intermediate	Deletion 7q, + 8, Isochromosom (17q)(q10), + 19, + 21, alle anderen Aberrationen, unabhängige Klone, doppelte Aberrationen ohne Deletion 5q oder Deletion 7 / 7q
poor	Inversion 3 / Translokation 3q / Deletion 3q, Deletion 7 und doppelte Aberrationen mit Deletion 7 / Deletion 7 q und komplexe Karyotypen (3 Aberration)
very poor	komplex mit mehr als 3 Aberration

Tabelle 9: *NCCSS* nach Schanz (Schanz et al. 2012)

Zur Errechnung des *IPSS-R* wird, wie beim *IPSS*, jeder prognostische Parameter je nach Ausprägung mit einem Scorepunkt bewertet (s. Tabelle 8), hier jedoch zwischen 0 und 4 (in 0,5 Schrittpunkten). Die Summe ergibt den Risikoscore, mit dem ein medianes Überleben und ein Leukämieübergang prognostiziert werden kann (s. Tabelle 7).

1.4.3 *WHO adapted Prognostic Scoring System (WPSS)*

Die Entwicklung des *WPSS* (*WHO adapted Prognostic Scoring System*) im Jahre 2007 zielte auch darauf hin, die Beurteilung der Prognose der Patienten mit MDS zu verbessern. Dies erfolgte durch die Berücksichtigung des *WHO*-Subtyps, der zytogenetischen Risikogruppe (*good, intermediate, poor*) und der Transfusionsabhängigkeit des Patienten (s. Tabelle 10).

	Scorepunkte			
Prognostische Parameter	**0**	**1**	**2**	**3**
***WHO*-Kategorie**	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-I	RAEB-II
Karyotyp*	*good*	*intermediate*	*poor*	-
Transfusionsbedürftigkeit #	nein	regelmäßig	-	-

Tabelle 10: *WPSS* nach Malcovati (Malcovati et al. 2007)

*Niedrigrisiko = normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y
Hochrisiko = komplex Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Chromosom 7- Anomalien
Intermediäres Risiko = alle anderen Aberrationen
#Transfusionsbedarf: mindestens 1 Transfusion alle 8 Wochen über mind. 3 Monate

Risikogruppe	**Risikoscore**	**medianes Überleben (in Monaten)**	**kumulatives Risiko für den Übergang in eine *AML* nach 2 Jahren (%)**
very low	0	141	3
low	1	66	6
intermediate	2	48	21
high	3 - 4	26	38
very high	5 - 6	9	80

Tabelle 11: *WPSS* nach Malcovati (Malcovati et al. 2007)

Auch hier wird die Ausprägung des jeweiligen Parameters mit einem Scorepunkt bewertet und die Summe ergibt den Risikoscore. Der *WPSS* definiert fünf Risikogruppen (s. Tabelle 11) mit signifikant unterschiedlichen Überlebenszeiten und Leukämieübergängen. Bei Vorliegen eines Transfusionsbedarfs und dem zuzüglichen Nachweis chromosomaler Aberrationen, liegt eine deutliche Verschlechterung der Prognose vor.

Insbesondere Patienten mit einem sehr geringen Risiko werden durch den *WPSS* erkannt und profitieren von der Einführung dieses Scoringsystem. Ihnen wird im Hinblick auf die Therapie zunächst ein abwartendes Verhalten empfohlen, nach dem Prinzip des *best supportive care* (Malcovati et al. 2007).

1.5 Therapie

Eine medikamentöse Heilung ist bislang nicht möglich. Bei einem kurativen Therapieansatz entscheidet man sich für eine allogene Stammzelltransplantation. Diese wird vorwiegend bei jüngeren Patienten mit hohem Risiko angewendet. Da MDS-Patienten überwiegend ein fortgeschrittenes Alter aufweisen und für einen kurativen Ansatz nicht in Frage kommen, wird die Indikation zur Transplantation nur selten gestellt (Germing et al. 2013a).

Grundsätzlich kann eine Standardtherapie für MDS nicht beschrieben werden, denn die Therapieversuche richten sich nach der individuellen Prognose des Patienten. Berücksichtigt werden die Symptomatik des Patienten, das Alter und das Ausmaß von Komorbiditäten. Den Schwerpunkt setzt man besonders auf den Leitbefund der peripheren Zytopenien und behandelt demnach mit Erythrozytenkonzentraten und Thrombozytenkonzentraten (Germing et al. 2013b). Polytransfundierte Patienten können eine Eisenchelattherapie erhalten, um einer transfusionsbedingten Hämochromatose vorzubeugen (Germing et al. 2013b; Gattermann 2008; Rose et al. 2010; Cheong et al. 2014). Alternativ zu den Erythrozytenkonzentraten kann eine Therapie mit Zytokinen angewandt werden, die besonders bei Niedrig-Risiko-Patienten Erfolge zeigt. Zugelassen ist für Patienten mit niedrigem Risiko Erythropoietin-alpha, sofern der endogene Erythropoetinspiegel < 200 U/l liegt (Fenaux und Adès 2013; Greenberg et al. 2009). Hinsichtlich der Thrombozytopenie steht die Anwendung von Agonisten des Thrombopoetin-Rezeptors zur Diskussion, welche einen Anstieg der Thrombozytenzahl erzielen können. Patienten mit einer nachgewiesenen Deletion (5q) können Lenalidomid erhalten. Ca. 2/3 dieser Patienten werden hierunter transfusionsfrei (List et al. 2006; Germing et al. 2013a). Lenalidomid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren, bekannt unter dem Handelsnamen Revlimid®. MDS mit einem ungünstigen Karyotyp, wie beispielsweise die Mutation am Chromosom 7, zeigen ein gutes Ansprechen auf hypomethylierende Substanzen wie Vidaza oder Decitabine, die auch als Überbrückung zu einer allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt werden (Fenaux et al. 2009; Götze, et al 2010). Für eine Indikation zur Transplantation müssen Alter und Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt werden. Die allogene Stammzelltransplantation stellt die Therapie der Wahl dar, wenn ein kurativer Ansatz angestrebt wird (Wetzko et al. 2014). Beschwerdefreies Überleben kann hierunter durchaus beobachtet werden. Die therapiebedingte Mortalität stellt nach wie vor das Problem der Transplantation dar (Cutler et al 2004; Kroger et al. 2013; Saure et al. 2012; Mufti et al 2012).

1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist, anhand von 3855 in Düsseldorf diagnostizierten MDS-Patienten die bis heute vorgeschlagenen Klassifikationssysteme auf ihre Anwendbarkeit, ihren klinischen Nutzen und ihre prognostische Wertigkeit zu untersuchen. Im Mittelpunkt stehen die rein dysplastischen MDS. Die Gruppen der CMML sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Folgende Fragen sollen im Einzelnen behandelt werden:

1) Welche der Klassifikationen bietet die genaueste Abgrenzung von Risikogruppen, die sich hinsichtlich der Prognose voneinander unterscheiden?

2) Haben sich die neuen Klassifikationskriterien (Ausmaß der Dysplasien, Ringsideroblasten, Deletion (5q), *SF3B1*-Mutation, Blutzellwerte) als hilfreich erwiesen?

3) Welche Bedeutung haben die Kategorien der unklassifizierten MDS?

2. Material und Methoden

3855 Patienten aus dem MDS-Register Düsseldorf wurden in Hinblick auf Einteilung jedes einzelnen Patienten in die Subtypen der verschiedenen Klassifikationssysteme zugeordnet und die entstandenen Gruppen hinsichtlich Überleben und Risiko des AML-Überganges verglichen. Die Diagnostik des Knochenmarks fand vereinheitlicht im MDS-Zytologielabor des Universitätsklinikum Düsseldorf statt. Die zytologische Befundung erfolgte ausschließlich durch Prof. Dr. med. C. Aul bis 1999 sowie Prof. Dr. med. U. Germing ab 1999.

Die zytologischen Befunde, die Blutbilder, die Genetik und Molekulargenetik wurden entsprechend den Klassifikationen ermittelt und in einem einheitlichen Datenblatt erfasst. Weiterhin wurde der individuelle Krankheitsverlauf der Patienten dokumentiert. Die von den verschiedenen Klassifikationen definierten Gruppen wurden im Hinblick auf prognostische Bedeutung für Patienten analysiert, die mit verschiedenen Therapieverfahren behandelt wurden (hypomethylierende Substanzen, Induktions-chemotherapie, immunmodulatorische Substanzen, allogene Transplantation).

Zur Verfügung stand das MDS-Register, aus welchem nur Patienten aus Düsseldorf und Duisburg ausgewählt wurden, da all diese Patienten mit einem einheitlichen zyto-logischen Befund diagnostiziert wurden. Die für die Klassifikationseinteilung notwendigen Parameter jedes einzelnen Patienten wurden auf ihre Vollständigkeit überprüft und für viele Patienten ergänzt. Mithilfe von vorherigen Arztbriefen aus den Krankenakten und dem Krankenhausinformationssystem Medico der Uniklinik Düsseldorf, wurden die fehlenden Laborwerte und Zytologie- wie auch Karyotypbefunde recherchiert und nachträglich im MDS-Register eingetragen. Die betroffenen Patienten wurden hinsichtlich ihres *follow-up* überprüft und ergänzt. Bei unklarer Datenlage wurde eine Anfrage an das Einwohnermeldeamt gestellt, mit der Bitte um Mitteilung des Todesdatums der Patienten. Anhand der Untersuchungsbefunde wurden die Patienten in die Klassifikationen nach *FAB*, *WHO*-2001, -2008 und -2016 eingeteilt. Die zum Teil schon vorhandenen Einträge im Register und ihre Zuordnungen zu den einzelnen Klassifikationen wurden überprüft und, wenn notwendig, korrigiert.

Für die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf das vorgelegte Studienprotokoll „Projekt Deutsches MDS-Register“ mit der Studiennummer 3973 genehmigt.

Zwei weitere vorgelegte Studienprotokolle mit dem Titel „Projekt 1: *Prospective multicenter European registry for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndromes of IPSS low and intermediate-1 subtypes*“ und „Projekt 2: Beobachtungsstudie von MDS-Patienten der Deutsch-Österreich-Schweizerischen MDS-Gruppe“ wurden mit der Studiennummer 3008 ebenfalls von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Umlaufverfahren geprüft und bestätigt.

Von Seiten der Kommission bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der geplanten Studie.

2.1 Statistik

Für die statistische Auswertung des Datenmaterials wurde das Statistik Programm *IBM SPSS* verwendet. Zur Analyse der Überlebenszeitdaten wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewandt und hiermit Überlebensraten wie auch die mediane Überlebenszeit ermittelt. Mithilfe des *Log-Rank-Test* wurden die Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen verglichen. Zur Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Überlebenszeit wurde das *Cox Proportional-Hazard Model* als deskriptives Maß eingesetzt. Durch die schrittweise Regression konnten die unabhängigen Variablen erarbeitet werden. Zur Analyse multivariabler Modelle hat sich die *Cox-Regression* bewährt, weshalb sie hier angewandt wurde. Definiert wurde für alle Untersuchungen ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Zuordnung der Patienten in die Kategorien der verschiedenen Klassifikationssysteme

FAB	**n**	**%**
RA	1680	43,6
RARS	630	16,3
RAEB	1095	28,4
RAEB-T	450	11,7
Gesamt	**3855**	**100 %**

***WHO*-2001**	**n**	**%**
RA	302	7,8
RARS	245	6,4
RCMD	1180	30,6
RCMD-RS	385	9,9
5q-Syndrom	150	3,9
RAEB-1	516	13,4
RAEB-2	689	17,9
AML	370	9,6
MDS-U	18	0,5
Gesamt	**3855**	**100 %**

***WHO*-2008**	**n**	**%**
RA	248	6,4
RN	20	0,5
RT	12	0,3
RARS	237	6,1
RCMD	1451	37,6
MDS-del(5q)	150	3,9
RAEB-1	527	13,7
RAEB-2	685	17,7
AML	370	9,6
MDS-U-pan	25	0,6
MDS-U-pb	125	3,2
MDS-U-nodys	5	0,1
Gesamt	**3855**	**100 %**

***WHO*-2016**	**n**	**%**
MDS-SLD	278	7,2
MDS-MLD	1074	27,9
MDS-RS-SLD	235	6,09
MDS-RS-MLD	354	9,2
MDS-del(5q)	171	4,4
MDS-EB-1	527	13,7
MDS-EB-2	685	17,7
AML	370	9,6
MDS-U-pan	125	3,2
MDS-U-pb	31	0,8
MDS-U-nodys	5	0,1
Gesamt	**3855**	**100 %**

Tabelle 12: Vergleich der Patientenanzahl zwischen *FAB*, *WHO*-2001, 2008 und 2016

Tabelle 12 zeigt sowohl die nummerische Anzahl als auch den prozentualen Anteil an Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen in den verschiedenen Klassifikationen. In der *FAB*-Klassifikation von 1982 überwiegt der Anteil an Patienten mit einer RA, gefolgt von Patienten mit einer RAEB. Am geringsten vertreten ist die Gruppe der RAEB-T, da nur wenige Patienten einen medullären Blastenanteil von über 20 % aufweisen.

In der *WHO*-Klassifikation von 2001 macht die RCMD-Gruppe den größten Anteil aus, gefolgt von den Gruppen RAEB-2 und RAEB-1. Mit nur 18 Patienten ist die Gruppe der MDS-U vertreten. MDS-Patienten mit dem Nachweis einer del(5q) machen mit 3,9 % nur einen geringen Anteil aus. Die ehemalige RAEB-T-Gruppe wird nun als AML geführt.

Die Dominanz der RCMD-Gruppe bleibt auch in der *WHO*-Klassifikation von 2008 erhalten und macht mit 37,6 % den Großteil aus. Nach Aufteilung der MDS-U, macht die Gruppe der MDS-U-nodys den geringsten Anteil mit nur 5 Patienten aus.

In 2016 ist der überwiegende Anteil der Patienten in den Gruppen der multilineären Dysplasien mit oder ohne Ringsideroblasten > 15 % zu finden. Die Zahl der MDS-del(5q) ist hier etwas höher, da nun auch Patienten mit einer zusätzlichen Anomalie dieser Gruppe zugeordnet werden. Die Gruppe der MDS-U-nodys ist weiterhin mit nur 5 Patienten vertreten und stellt damit den geringsten Anteil aller Patienten dar.

	WHO- 2001								
FAB	**RA**	**RARS**	**RCMD**	**RCMD-RS.**	**5q-Syndrom**	**RAEB-1**	**RAEB-2**	**AML**	**MDS-U**
RA	284 (17 %)	-	1229 (74 %)	-	133 (8 %)	-	-	-	18 (1 %)
RARS	-	242 (38,4 %)	-	373 (59,2 %)	15 (2,4 %)	-	-	-	-
RAEB	-	-	-	-	-	498 (45,5 %)	597 (54,5 %)	-	-
RAEB-T	-	-	-	-	-	5 (1,1 %)	81 (18 %)	364 (80,9 %)	-

Tabelle 13: Vergleich der Zuordnung der Patienten zu den Klassifikationen *FAB* und *WHO*-2001

	WHO-2001								
***WHO*-2008**	**RA**	**RARS**	**RCMD**	**RCMD-RS**	**5q-Syn.**	**RAEB-1**	**RAEB-2**	**AML**	**MDS-U**
RA/RN/RT	302 (100 %)	-	-	-	-	-	-	-	13 (72,2 %)
RARS	-	244 (99,2 %)	-	-	-	-	-	-	-
RCMD	-	-	1179 (99,7 %)	381 (98,4 %)	-	-	-	-	-
MDS del (5q)	-	-	-	-	150 (100 %)	-	-	-	-
RAEB-1	-	-	-	-	-	597 (99,4 %)	-	-	-
RAEB-2	-	-	-	-	-	-	685 (99,1 %)	-	-
AML	-	-	-	-	-	-	-	370 (99,7 %)	-
MDS-U	13 (72,2 %)	-	-	-	-	-	-	-	4 (22,2 %)

Tabelle 14: Vergleich der Zuordnung der Patienten zu den Klassifikationen *WHO*-2001 und 2008

Die beiden Kreuztabellen 13 und 14 geben die Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Klassifikationen wieder. Bei der Verteilung der *FAB*-Gruppen zur *WHO*-2001 Klassifikation fällt auf, dass die RA- und RARS-Patienten sich überwiegend zu den multilineär dysplastischen Typen bewegen und deutlich weniger zu den unilineär dysplastischen Typen. Etwa die Hälfte der RAEB-Patienten wird jeweils den RAEB-1 und RAEB-2 Gruppen zugeordnet. Der Großteil der RAEB-T-Patienten wird der Kategorie AML zugeordnet, während diejenigen Patienten, die nur wegen des Nachweises von Auerstäbchen der RAEB-T-Gruppe eingeteilt waren, nun in der RAEB-2 Gruppe eingefügt werden.

	WHO-2016										
***WHO*-2008**	**MDS-SLD**	**MDS-MLD**	**MDS-RS-SLD**	**MDS-RS-MLD**	**MDS-del(5q)**	**MDS-EB-1**	**MDS-EB-2**	**AML**	**MDS-U-pan**	**MDS-U-pb**	**MDS-U-nodys**
RA/RN/RT	278 (88,3 %)	-	-	-	2 (0,6 %)	-	-	-	21 (6,7 %)	13 (4,1 %)	1 (0,3 %)
RARS	-	-	235 (96,3 %)	-	2 (0,8 %)	-	-	-	-	7 (2,9 %)	-
RCMD	0 (0,0 %)	1074 (68,9 %)	0 (0,0 %)	353 (22,6 %)	23 (1,5 %)	-	-	-	4 (0,3 %)	105 (6,7 %)	-
MDS-del(5q)	-	-	-	-	144 (96 %)	-	-	-	6 (4,0 %)	-	-
RAEB-1	-	-	-	-	-	527 (100 %)	-	-	-	-	-
RAEB-2	-	-	-	-	-	-	685 (100 %)	-	-	-	-
AML	-	-	-	-	-	-	-	370 (100 %)	-	-	-
MDS-U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (100 %)

Tabelle 15: Vergleich der Zuordnung der Patienten zu den Klassifikationen *WHO*-2008 und -2016

Bei der Umverteilung der *WHO*-Klassifikation von 2008 auf die Kategorien der *WHO*-Klassifikation von 2016 (s. Tabelle 15), fällt die Rückbesinnung auf die *WHO*-2001-Klassifikation auf, mit der Trennung von je 2 uni- und multilineären MDS, entsprechend dem Nachweis von Ringsideroblasten. Zudem ist die MDS del(5q) Gruppe um 21 Patienten gewachsen, die mit einer chromosomalen Zusatzaberration dieser Gruppe zugeordnet wurden. Die Definition, dass unilineäre Dysplasien und MDS del(5q) nur 2 Zytopenien haben sollen, führt zu einer Zunahme der MDS-U-pan.

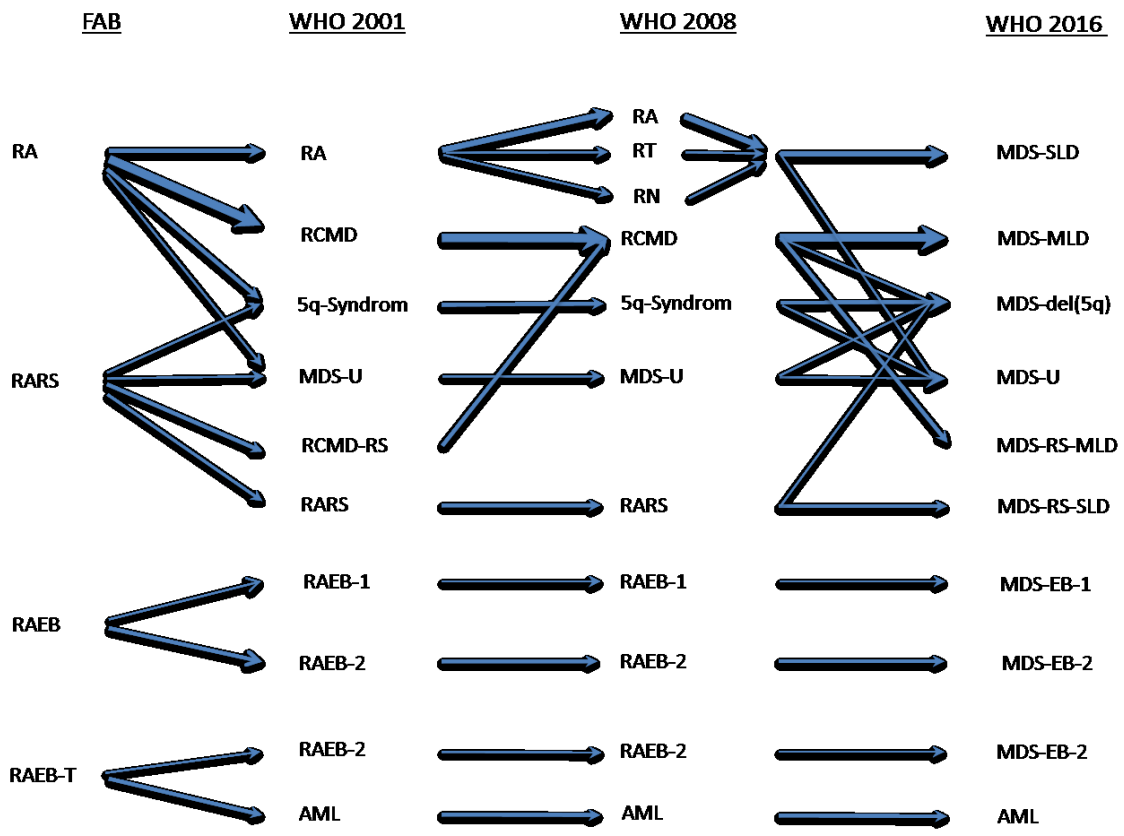

Abbildung 1: Übersicht über verfeinerte morphologische Klassifizierung der myelodysplastischen Syndrome und die sich wandelnde Zuordnung der Patienten in die verschiedenen Klassifikationen

In Abbildung 1 wird der Übergang der einzelnen Gruppen von Klassifikation zu Klassifikation deutlich. Die unterschiedliche Dicke der Pfeile weist auf die Mächtigkeit der jeweiligen Gruppen hin, entsprechend der Anzahl an Patienten. Beispielsweise geht ein überwiegender Anteil der Patienten mit einer anfänglichen RA nach *FAB* zu einer RCMD nach *WHO*-2001 über, nur ein geringerer Teil der Patienten verbleibt in der RA-Gruppe. Beim Übergang zu *WHO*-2008 bleibt die Dominanz der RCMD-Gruppe erhalten. Nur ein geringer Anteil der Patienten aus der Gruppe RA nach *WHO*-2001 wird in die Gruppen RN und RT nach *WHO*-2008 eingeordnet. In der neusten Klassifikation von 2016 gehen die Patienten aus der Gruppe RCMD nach *WHO*-2008 überwiegend in die Gruppe der MDS-MLD über. Einige Betroffene weisen nach 2008 zusätzlich Ringsideroblasten auf und werden daher Teil der MDS-RS-MLD. Ein sehr geringer Anteil der Patienten aus der Gruppe RCMD wird nun erstmalig nach 2008, falls der Nachweis einer einzelnen Zusatzaberration (außer auf Chromosom 7) vorliegt, der Gruppe MDS del(5q) zugeteilt. Mit jeder hier dargestellten Gruppe kann die Entwicklung über Jahre hinweg betrachtet werden und auch die Häufigkeit mit der die Patienten die Gruppe formal wechseln. Die meisten Bewegungen zwischen den Klassifikationen finden in den Gruppen der Patienten mit Blastenvermehrung < 5 % statt.

3.2. Prognostische Bedeutung der verschiedenen Klassifikationssysteme

FAB	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Über-lebenszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
RA	1680	972	708	42,1	45,9	360,635	< 0,00005
RARS	630	452	178	28,3	45,9		
RAEB	1095	735	360	32, 9	18,9		
RAEB-T	450	371	79	17,6	9,1		
Gesamt	**3855**	**2530**	**1325**	**34,4**	**29,0**		

Tabelle 16: Prognostische Bedeutung der *FAB*-Klassifikation

Betrachtet man die prognostische Bedeutung der *FAB*-Klassifikation (s. Tabelle 16 und Abbildung 2), so fällt auf, dass mit steigendem Blastenanteil die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit kontinuierlich sinkt, während der Nachweis von Ringsideroblasten keinen Einfluss auf die Prognose hat.

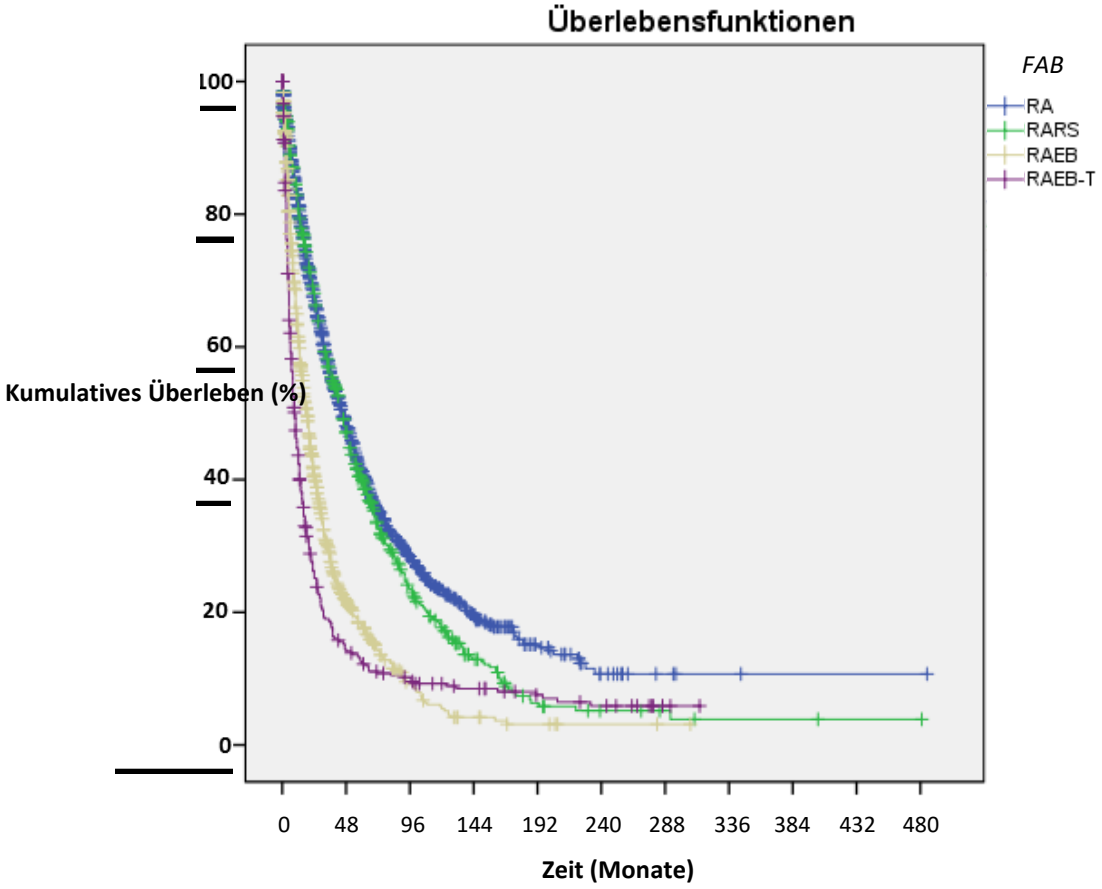

Abbildung 2: Überlebenskurven für MDS mit den jeweiligen Gruppen der *FAB*-Klassifikation

Patienten mit einem Knochenmarkblastenanteil von unter 5 % (RA und RARS) weisen eine mediane Überlebenszeit von 46 Monaten auf. Steigt der medulläre Blastenanteil bis auf 19 % an (RAEB), leben die Patienten im Median 19 Monate. Überschreitet der Blastenanteil 19 % (RAEB-T), liegt die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit bei weniger als einem Jahr.

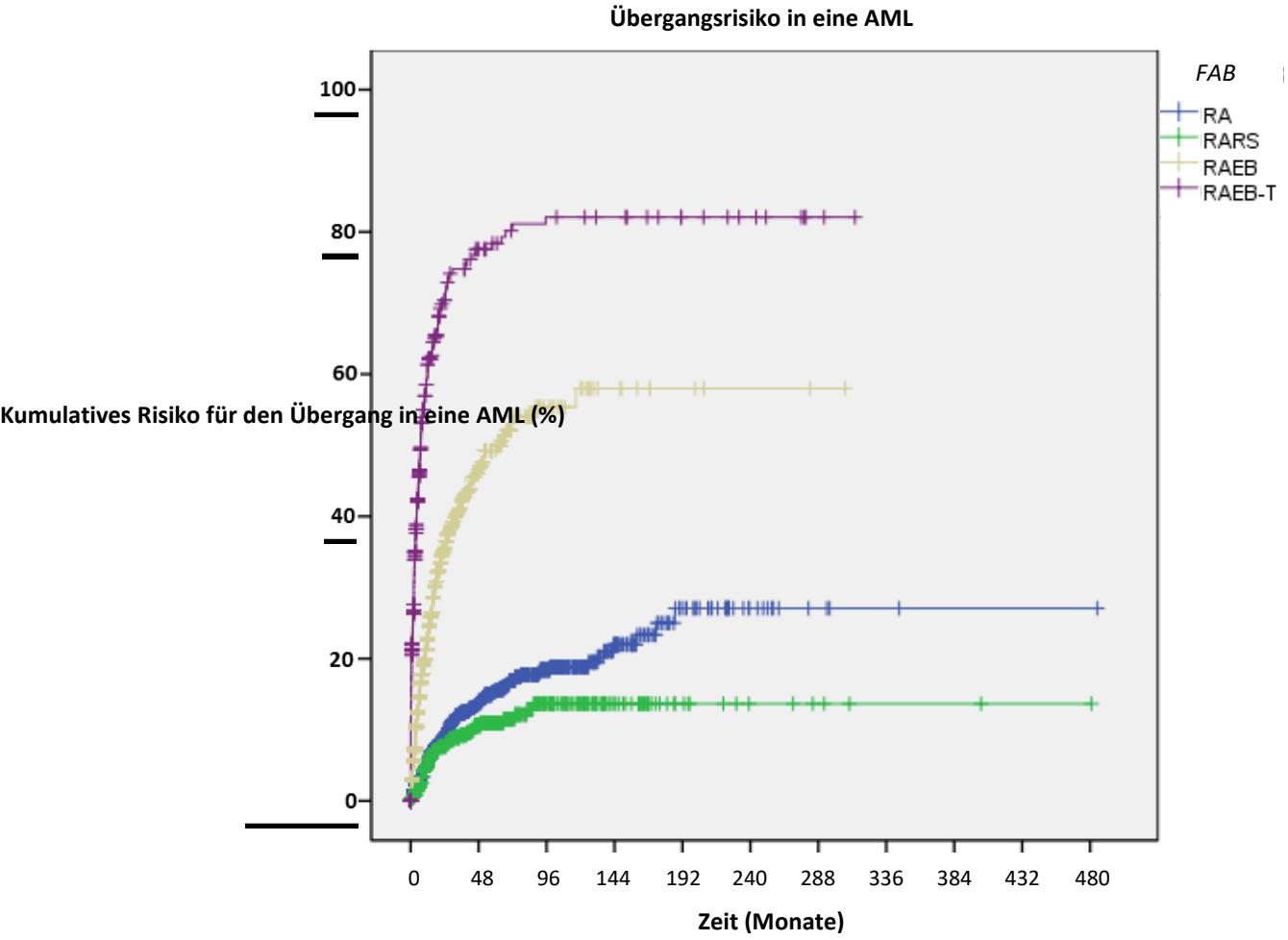

Abbildung 3: MDS-Typen nach *FAB*-Klassifikation mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML

Bezüglich des kumulativen Risikos einer AML-Progression sind die *FAB*-Typen ebenfalls signifikant unterschiedlich (s. Abbildung 3). Nach zwei Jahren waren in der RA-Gruppe 17 %, in der RARS-Gruppe 10 %, in der RAEB-Gruppe 45 % und in der RAEB-T-Gruppe 78 % in eine AML übergegangen ($p < 0{,}00005$).

***WHO*-2001**	**Gesamt-zahl**	**Anzahl der Verstor-benen**	**Anzahl der Lebenden**	**Lebende (%)**	**Mediane Über-lebenszeit (Monate)**	***Log Rank***	**p-Wert**
RA	302	165	137	45,4	53,9	405,180	< 0,00005
RARS	245	161	84	34,3	61,9		
RCMD	1180	725	455	38,6	38,9		
RCMD-RS	385	287	98	25,5	32,9		
5q-Syndrom	150	70	80	53,3	77,0		
RAEB-1	516	335	181	35,1	22,9		
RAEB-2	689	480	209	30,3	13,9		
AML	370	302	68	18,4	9,9		
MDS-U	18	5	13	72,2	64,0		
Gesamt	**3855**	**2530**	**1325**	**34,4**	**29,0**		

Tabelle 17: Prognostische Bedeutung der *WHO*-2001-Klassifikation

Tabelle 17 zeigt die prognostische Bedeutung der MDS-Gruppen nach der *WHO*-Klassifikation von 2001. Zu sehen ist auch hier, dass mit steigendem Blastenanteil die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt. Der Nachweis multilineärer Dysplasien (RCMD-RS, RCMD) ist mit einer deutlich schlechteren Prognose als der Nachweis unilineärer Dysplasien (RA, RARS) assoziiert. Steigt der medulläre Blastenanteil bis auf 19 % (RAEB-2), leben die Patienten im Median 14 Monate. Wird der Blastenanteil von 19 % überschritten, prognostiziert man eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als einem Jahr. Mit dem Nachweis eines 5q-Syndroms wird die beste Prognose ermittelt.

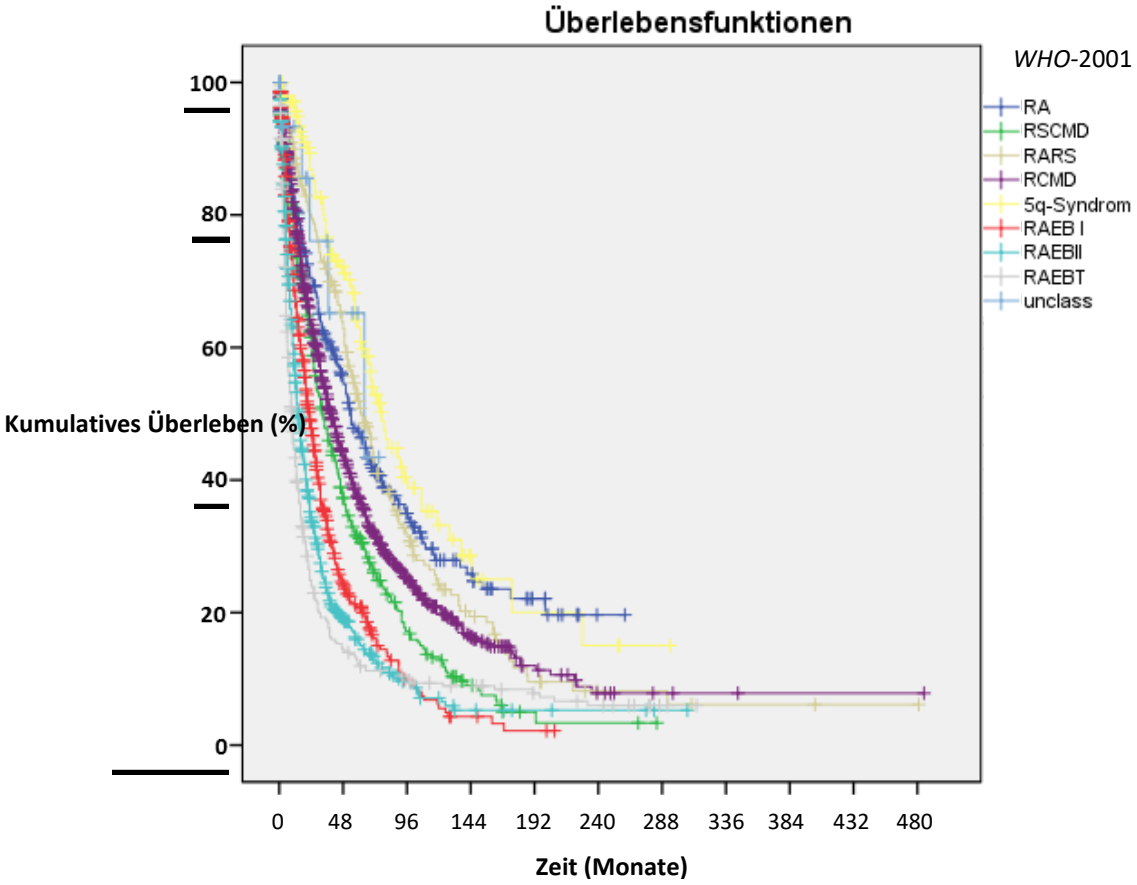

Abbildung 4: Überlebenskurven für MDS mit den jeweiligen Gruppen der *WHO*-Klassifikation von 2001

In Abbildung 4 wird das geringste kumulative Überleben nach zwei Jahren innerhalb der AML-Gruppe (vormals RAEB-T Gruppe) beobachtet. Ihre Prognoseeinschätzung liegt deutlich unter denen der anderen *WHO*-Gruppen (knapp 10 Monate). Eine ebenfalls schlechte Prognose zeigt sich im Kurvenverlauf der RAEB-2-Patienten. Ihr kumulatives Überleben wird nach einem Zeitraum von 48 Monaten mit circa 20 % eingeschätzt. Im Gegensatz hierzu wird bei der prognosestärksten Gruppe 5q-Syndrom ein kumulatives Risiko von über 80 % und eine mittlere Überlebenszeit von sechs Jahren ermittelt.

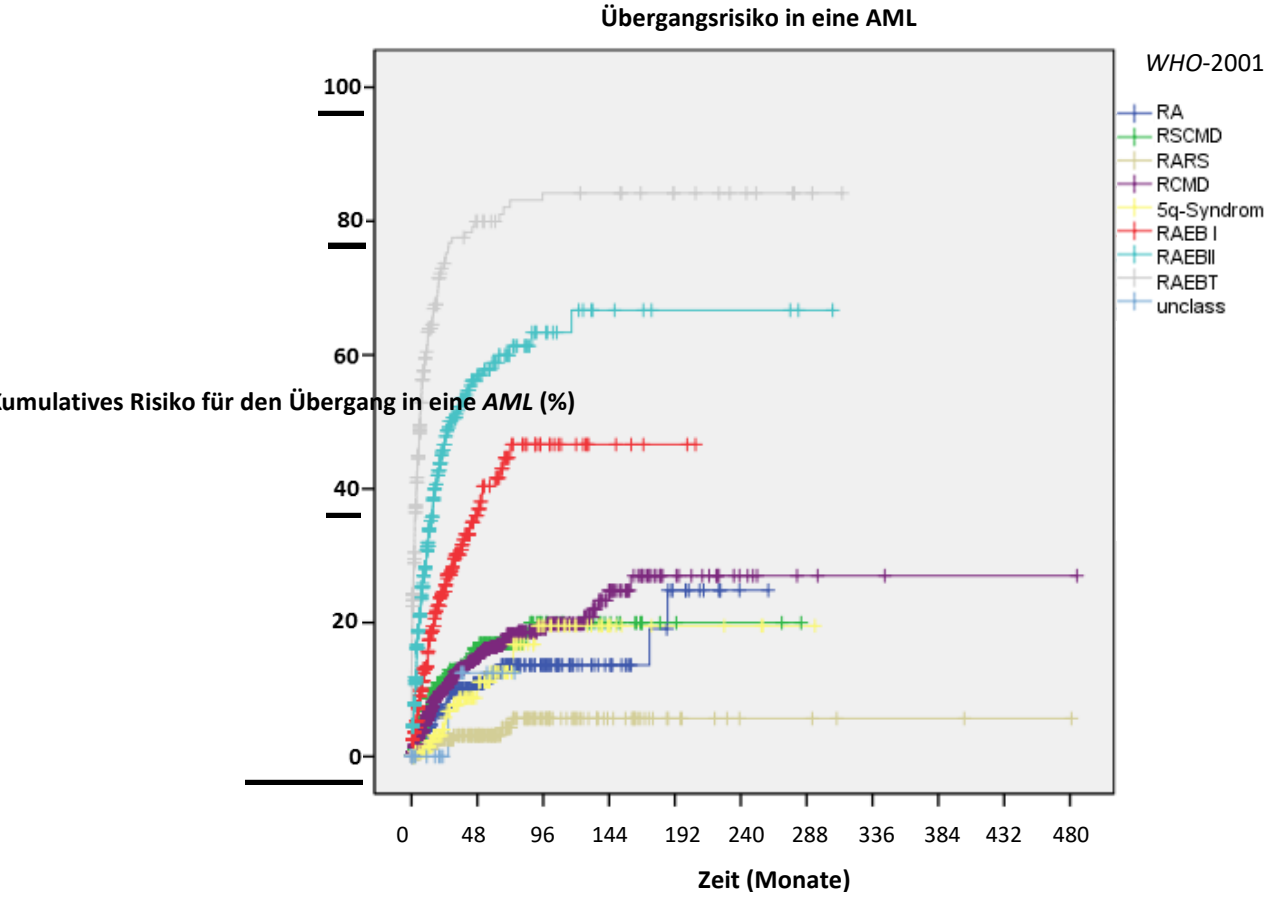

Abbildung 5: MDS-Typen nach *WHO*-2001 mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML

Bezüglich des kumulativen Risikos einer AML-Progression sind die Subgruppen der *WHO*-Klassifikation von 2001 ebenfalls signifikant unterschiedlich. Nach zwei Jahren waren in der RA-Gruppe 10 %, in der RARS-Gruppe 3 %, in der RCMD-RS-Gruppe 15 %, in der RCMD-Gruppe 17 %, in der RAEB-1-Gruppe 34 %, in der RAEB-2-Gruppe 55 % und in der RAEB-T-Gruppe 79 % in eine AML übergegangen (p < 0,00005).

***WHO*-2008**	**Gesamt-zahl**	**Anzahl der Verstor-benen**	**Anzahl der Lebenden**	**Lebende (%)**	**Mediane Überle-benszeit (Monate)**	***Log Rank***	**p-Wert**
RA	248	129	119	48,0	53,9		
RN	20	8	12	60,0	153,0		
RT	12	5	7	58,3	n.e.		
RARS	237	158	79	33,3	61,9		
RCMD	1451	933	518	35,7	38,0		
MDS del(5q)	150	70	80	53,3	77,0		
RAEB-1	527	342	185	35,1	22,0	413,637	< 0,00005
RAEB-2	685	479	206	30,1	13,9		
AML	370	302	68	18,4	9,0		
MDS-U-pan	25	18	7	28,0	29,0		
MDS-U-pb	125	82	43	34,4	34,9		
MDS-U-nodys	5	4	1	20,0	36,9		
Gesamt	**3855**	**2530**	**1325**	**34,4**	**29,0**		

Tabelle 18: Prognostische Bedeutung der *WHO*-2008-Klassifikation

Betrachtet man die prognostische Bedeutung der *WHO*-Klassifikation von 2008 (s. Tabelle 18), so fällt Folgendes auf: 1) Die Aufteilung der unilineären dysplastischen MDS in RA, RN und RT ist trotz der kleinen Fallzahl der RN und der RT prognostisch insofern interessant, als die RN- und RT-Patienten die höchsten Überlebenszeiten aller MDS-Patienten erreichen. 2) Die neu entstandene RCMD-Gruppe (RCMD und RSCMD) hat dieselbe mediane Überlebenswahrscheinlichkeit wie die vorherige RCMD-Gruppe ohne ringsideroblastische Phänotypen. 3) Die drei neu definierten Gruppen der MDS-unklassifiziert verhalten sich prognostisch ähnlich wie die RCMD-Gruppe.

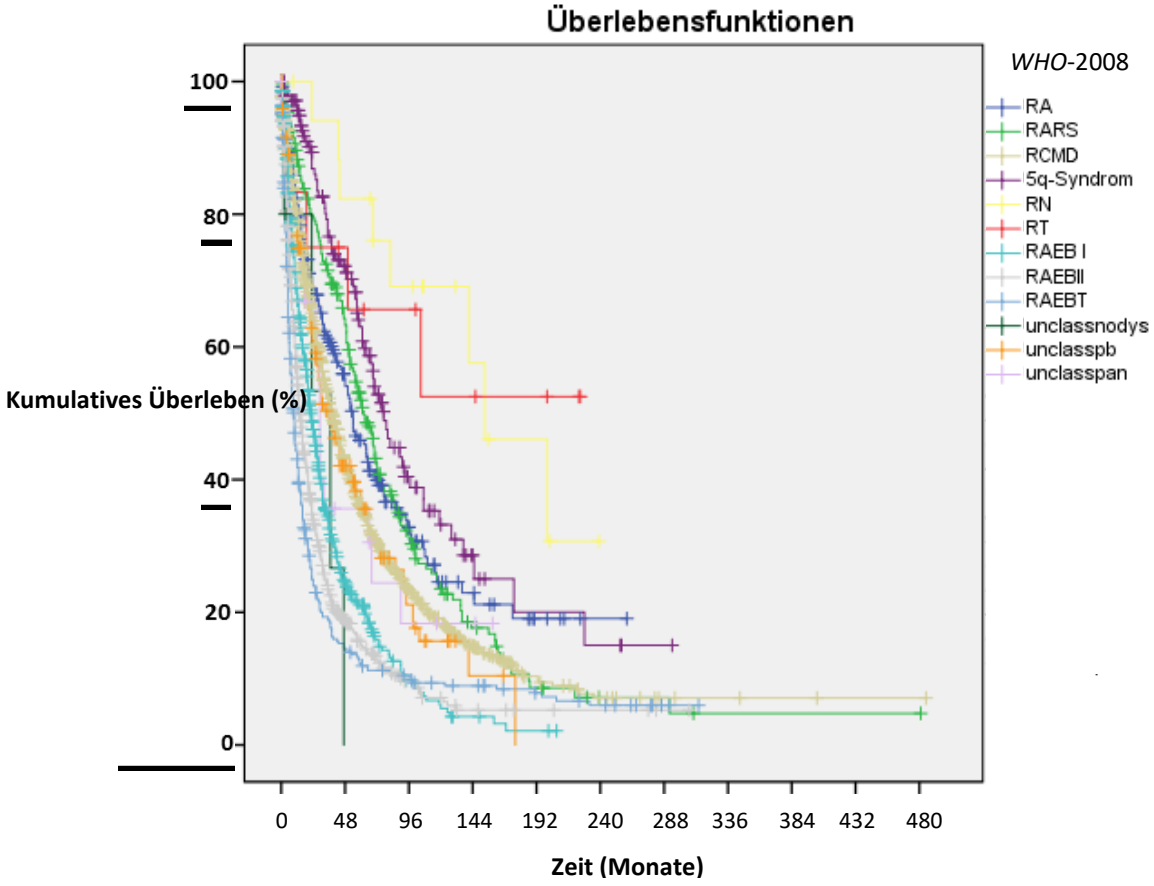

Abbildung 6: Überlebenskurven für MDS mit den einzelnen Gruppen der *WHO*-Klassifikation von 2008

In Abbildung 6 wird ersichtlich, dass nach zwei Jahren die Patienten der RAEB-T-Gruppe das geringste kumulative Überleben mit 15 % aufweisen. Ihre mittlere Überlebenszeit beträgt neun Monate (s. Tabelle 18). Prognostisch ähnlich verhalten sich Patienten aus der RAEB-2-Gruppe.

Die in der *WHO*-2008 erstmals eingeführte Gruppe der RN zeigt in ihrem Kurvenverlauf das beste kumulative Überleben mit über 90 % nach 48 Monaten. Ihnen wird ein medianes Überleben von knapp 13 Jahren prognostiziert.

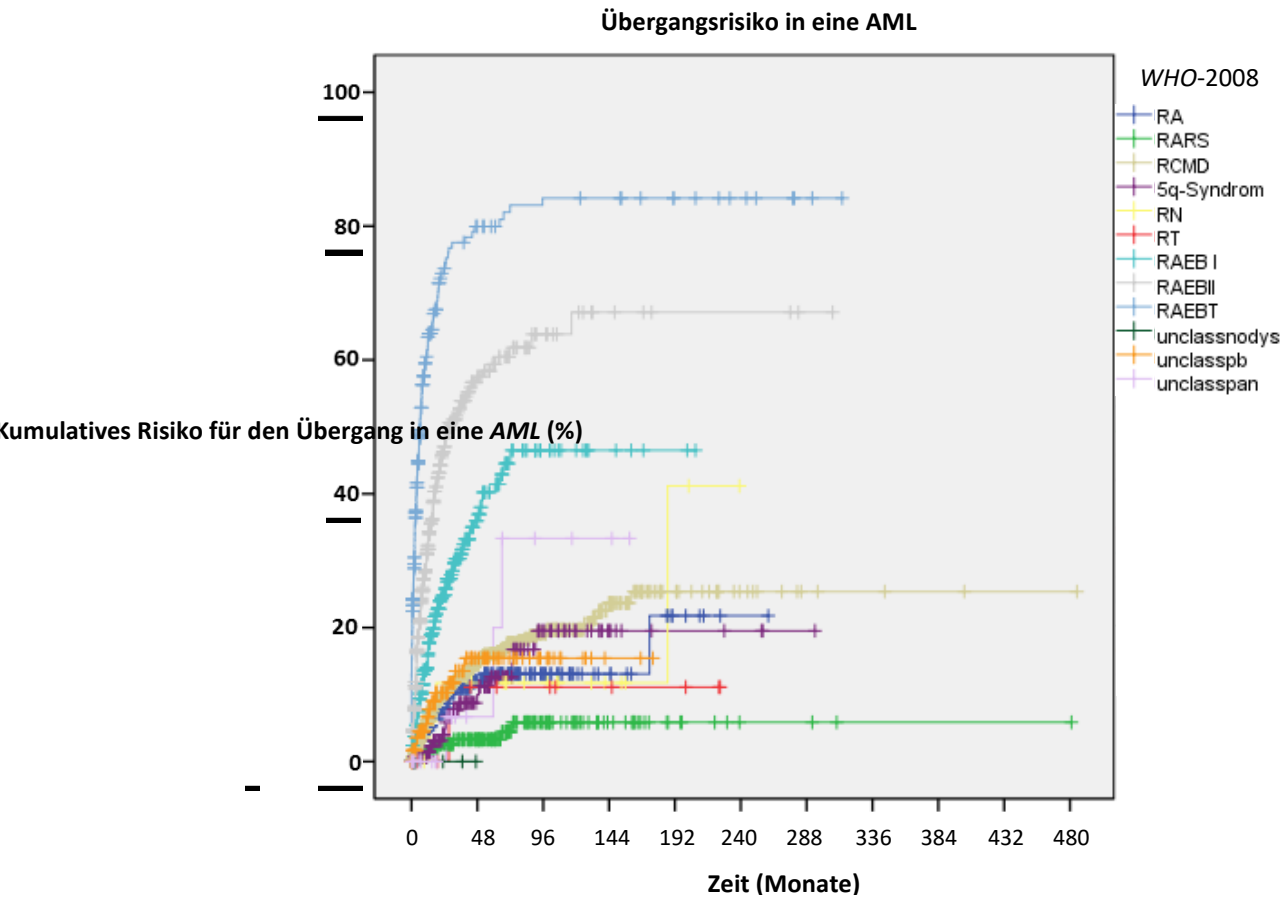

Abbildung 7: MDS-Typen nach *WHO*-2008 mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML

Bezüglich des kumulativen Risikos einer AML-Progression sind die Subgruppen der *WHO*-Klassifikation von 2008 signifikant unterschiedlich. Nach zwei Jahren waren in der RA-Gruppe 10 %, in der RARS Gruppe 3 %, in der RCMD-Gruppe 15 %, in der RAEB-1-Gruppe 31 %, in der RAEB-2-Gruppe 55 % und in der RAEB-T-Gruppe 78 % in eine AML übergegangen ($p < 0{,}00005$).

***WHO*-2016**	**Gesamt-zahl**	**Anzahl der Verstor-benen**	**Anzahl der Lebenden**	**Lebende (%)**	**Mediane Überle-benszeit (Monate)**	***Log Rank***	**p-Wert**
MDS-SLD	278	141	137	49,3	61,9	416,298	< 0,00005
MDS-MLD	1074	660	414	38,5	38,9		
MDS-RS-SLD	235	157	78	33,2	61,0		
MDS-RS-MLD	354	260	94	26,6	35,9		
MDS-del(5q)	171	82	89	52,0	77,0		
MDS-EB-1	527	342	185	35,1	22,0		
MDS-EB-2	685	479	206	30,1	13,9		
AML	370	302	68	18,4	9,0		
MDS-U-pan	31	21	10	32,3	29,0		
MDS-U-pb	125	82	43	34,4	34,9		
MDS-U-nodys	5	4	1	20,0	36,9		
Gesamt	**3855**	**2530**	**1325**	**34,4**	**29,0**		

Tabelle 19: Prognostische Bedeutung der *WHO*-2016-Klassifikation

Veranschaulicht wird die prognostische Bedeutung der *WHO*-Klassifikation von 2016 in Tabelle 19. Die Wiederauftrennung der MDS mit ringsideroblastischem Phänotyp in eine unilineäre und multilineäre dysplastische Gruppe berücksichtigt nun erneut, wie in der *WHO*-Klassifikation-2001, das Ausmaß der Dysplasie und zeigt, dass der reine Nachweis von Ringsideroblasten prognostisch keine Relevanz hat. Die Gruppen MDS-SLD und MDS-RS-SLD weisen beide eine Prognose von 61 Monaten auf. Hingegen verringert sich die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit nahezu um die Hälfte, wenn der Nachweis multilineärer Dysplasien mit oder ohne Ringsideroblasten vorliegt. Diese Patienten leben im Median 35 Monate. Die jetzt größer gewordene Gruppe der MDS-del(5q) bleibt hinsichtlich ihres medianen Überlebens gleich und liegt bei ca. sechs Jahren.

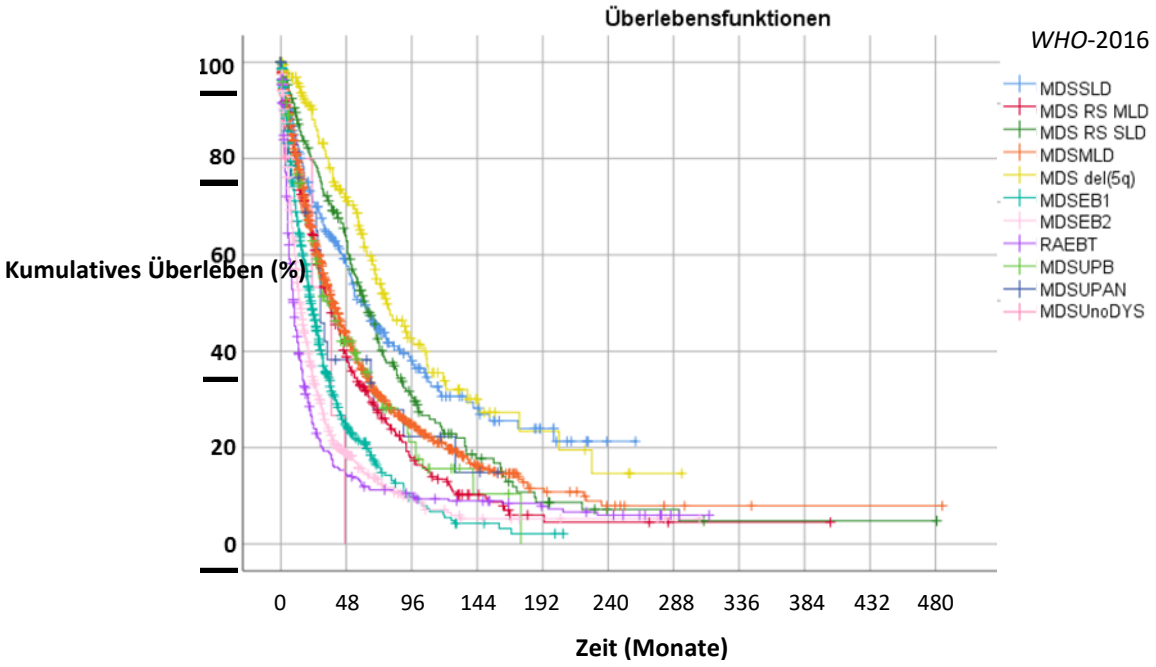

Abbildung 8: Überlebenskurven für MDS mit den einzelnen Gruppen der *WHO*-Klassifikation von 2016

Auch bei Betrachtung von Abbildung 8 fällt insbesondere der Kurvenverlauf der Patienten mit einem MDS del(5q) auf. Sie weisen die beste Prognose aller Gruppen aus der *WHO*-Klassifikation von 2016 auf. Nach 48 Monaten liegt das geringste kumulative Überleben hingegen bei Patienten in der RAEB-T-Gruppe. Ihnen wird ein medianes Überleben von nur neun Monaten prognostiziert.

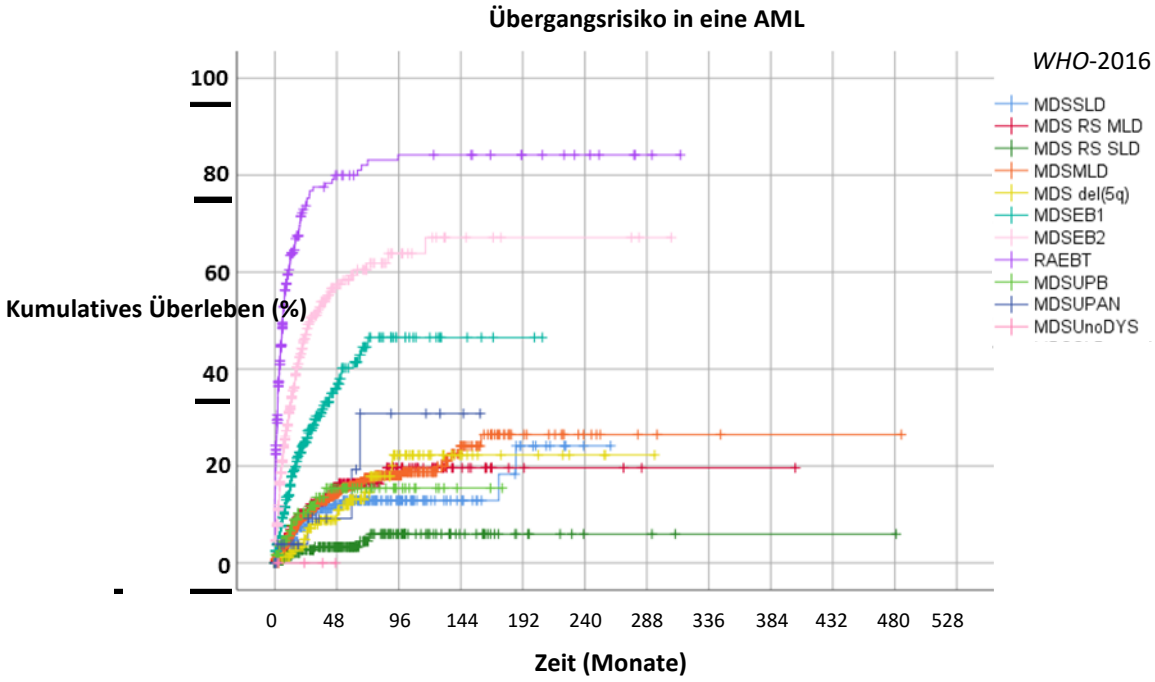

Abbildung 9: MDS-Typen nach *WHO*-2016 mit Darstellung des kumulativen Risikos eines Übergangs in eine AML

Bezüglich des Leukämieüberganges ist auch bei den jeweiligen Subgruppen der *WHO*-Klassifikation von 2016 mit signifikant unterschiedlichen kumulativen Risiken zu rechnen (s. Abbildung 9).

Nach zwei Jahren waren in der MDS-SLD-Gruppe 10 %, in der MDS-MLD-Gruppe 15 %, in der MDS-RS-MLD-Gruppe 18 %, in der MDS-del(5q)-Gruppe 8 %, in der MDS-RS-SLD-Gruppe 3 %, in der MDS-EB-1-Gruppe 30 %, in der MDS-EB-2-Gruppe 52 %, in der RAEB-*T*-Gruppe 79 %, in der MDS-U-pb-Gruppe 17 %, in der MDS-U-pan-Gruppe 14 % und in der MDS-U-nodys-Gruppe ca. 1 % in eine AML übergegangen ($p > 0{,}00005$).

3.3. Testung der in den verschiedenen *WHO*-Klassifikationen benutzten Parameter

3.3.1 Unilineäre versus multilineäre Dysplasien

WHO-2008	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Über-lebenszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
unilineär	559	329	230	41,1	59,9	22,980	< 0,00005
multilineär	1710	1075	635	37,1	41,0		
Gesamt	**2269**	**1404**	**865**	**38,1**	**45,9**		

Tabelle 20: Prognostische Bedeutung der unilineären versus multilineären Dysplasien

In Tabelle 20 werden Patienten mit unilineärer und multilineärer Dysplasie hinsichtlich ihrer Prognose gegenübergestellt. Die überwiegende Anzahl an Patienten weist multilineäre Dysplasien auf. Sie leben im Median 41 Monate. Einem Patienten mit dem Nachweis einer Einliniendysplasie prognostiziert man hingegen eine mediane Überlebenszeit von ca. 60 Monaten. Der Nachweis multilineärer Dysplasien ist somit eindeutig mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

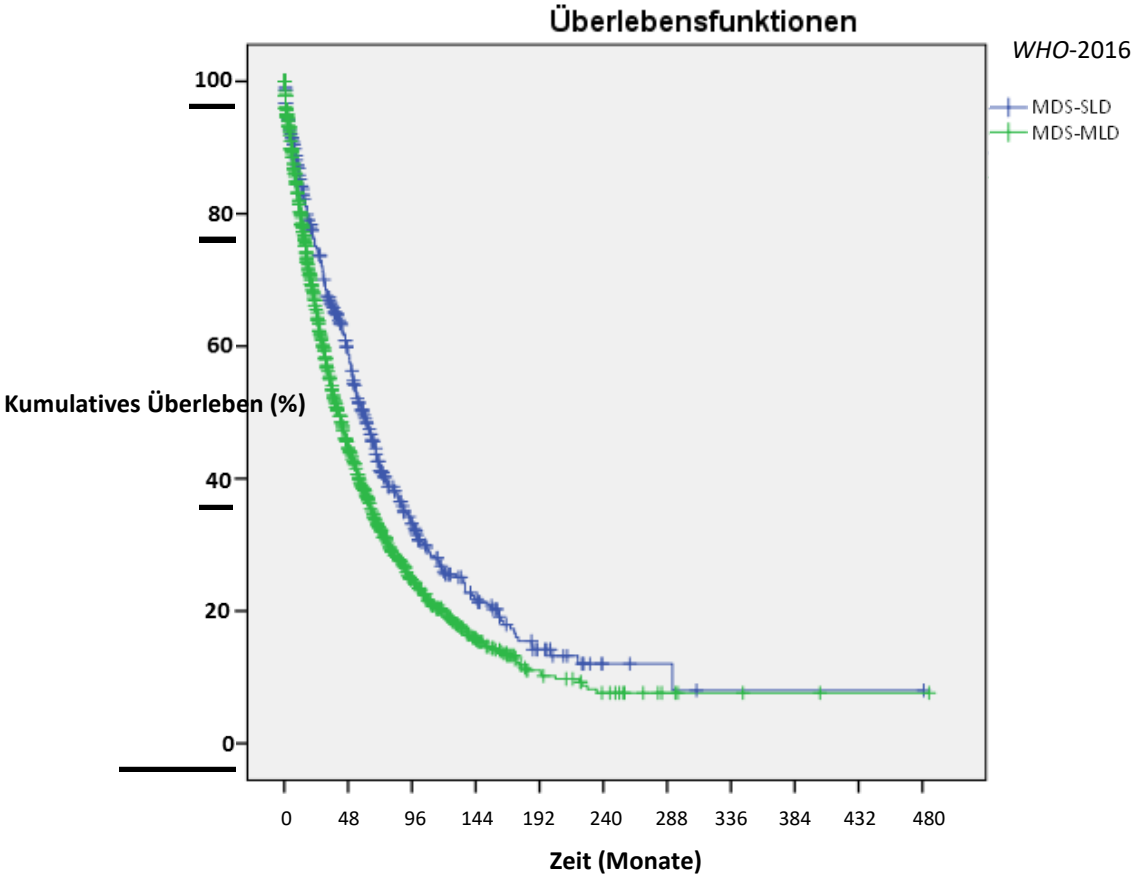

Abbildung 10: Überlebenskurven für MDS mit unilineärer und multilineärer Dysplasie

Durch die Ergebnisse in Abbildung 10 wird ebenfalls bestätigt, dass die Patienten mit unilineärer Dysplasie über den gesamten Krankheitsverlauf eine bessere Prognose aufweisen als Patienten mit multilineärer Dysplasie.

3.3.2. MDS-U versus MDS-SLD und MDS-MLD

WHO-2016 MDS-U	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Über-lebenszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
MDS-SLD	559	329	230	41,1	60	30,561	< 0,00005
MDS-MLD	1710	1075	635	37,1	41		
MDS-U	161	107	54	33,5	32		
Gesamt	**2269**	**1404**	**865**	**38,1**	**43**		

Tabelle 21: Vergleich der prognostischen Bedeutung der MDS-U versus MDS-SLD und MDS-MLD

In Tabelle 21 wird die Gruppe der MDS-U den Gruppen MDS-SLD und MDS-MLD hinsichtlich ihrer Prognose gegenübergestellt. Der überwiegende Anteil der Patienten weist multilineäre Dysplasien auf (1710 Patienten). Ihr medianes Überleben liegt bei 41 Monaten. Patienten mit dem Nachweis einer unilineären Dysplasie hingegen prognostiziert man eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 60 Monaten. Den geringsten Anteil an Patienten macht die Gruppe der MDS-U aus. Im direkten Vergleich weisen sie die schlechteste Prognose aller Gruppen auf und leben im Median 32 Monate.

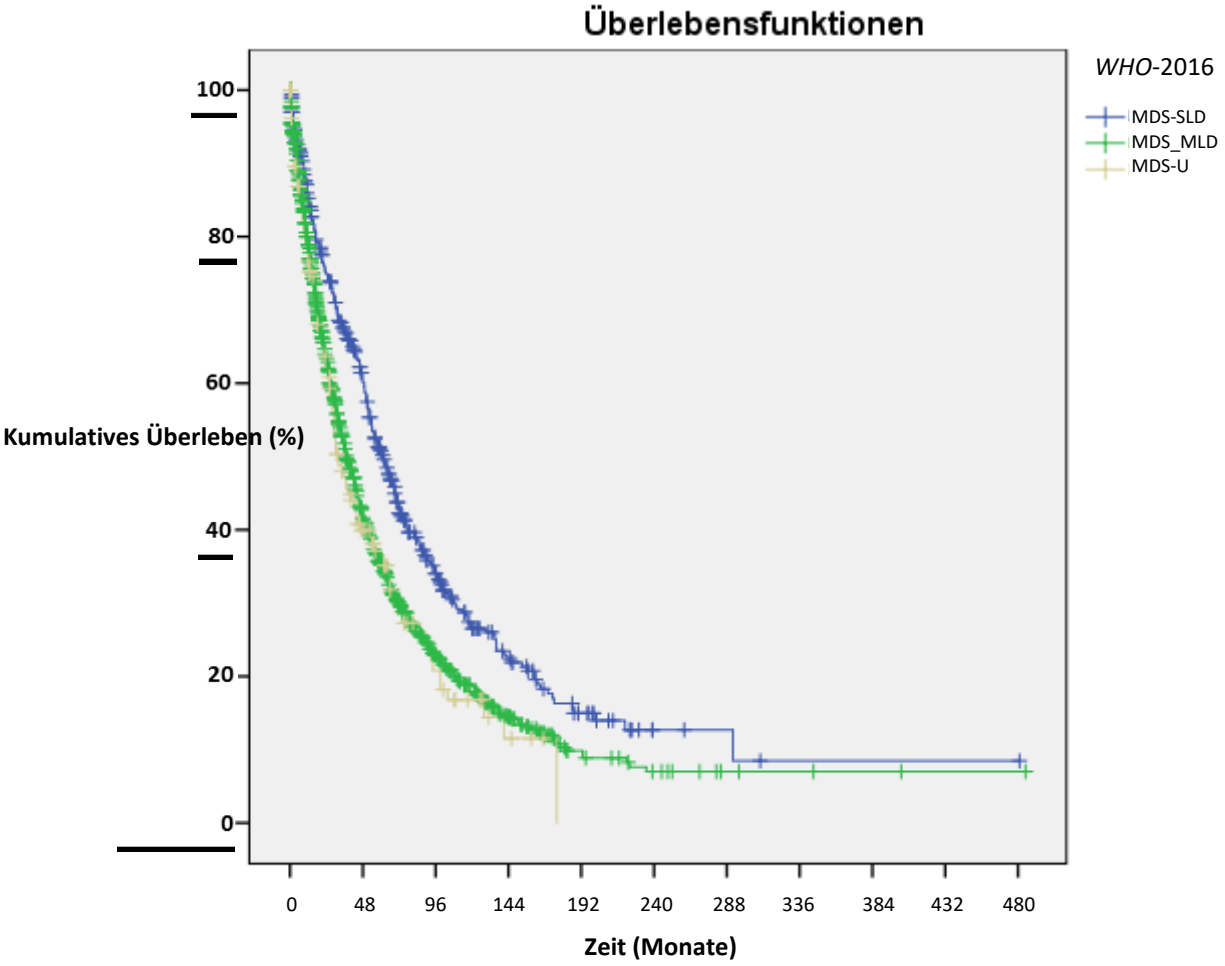

Abbildung 11: Überlebenskurven für MDS mit unilineären Dysplasien, multilineären Dysplasien und MDS-unklassifiziert.

Aus Abbildung 11 geht hervor, dass Patienten mit MDS-U einen ähnlichen Krankheitsverlauf haben wie Patienten mit MDS-MLD, sicher aber einen deutlich schlechteren Verlauf als Patienten mit MDS-SLD.

3.3.3. MDS del(5q) isoliert versus MDS del(5q) plus 1 Aberration

WHO-2016 MDS-5q	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Über-lebenszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
isoliert	144	67	77	53,5	77,0	0,079	0,779
+ 1 Aberr.	27	15	12	44,4	103,9		
Gesamt	**171**	**82**	**89**	**52,0**	**77,0**		

Tabelle 22: Vergleich der prognostischen Bedeutung der MDS 5q- isoliert versus MDS (5q-) plus einer Aberration

Mehrheitlich vertreten sind Patienten mit dem Nachweis einer isolierten 5q-Deletion (s. Tabelle 22). Sie leben im Median circa 6,5 Jahre. Der Nachweis einer zusätzlichen Aberration hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Prognose (p = 0,779).

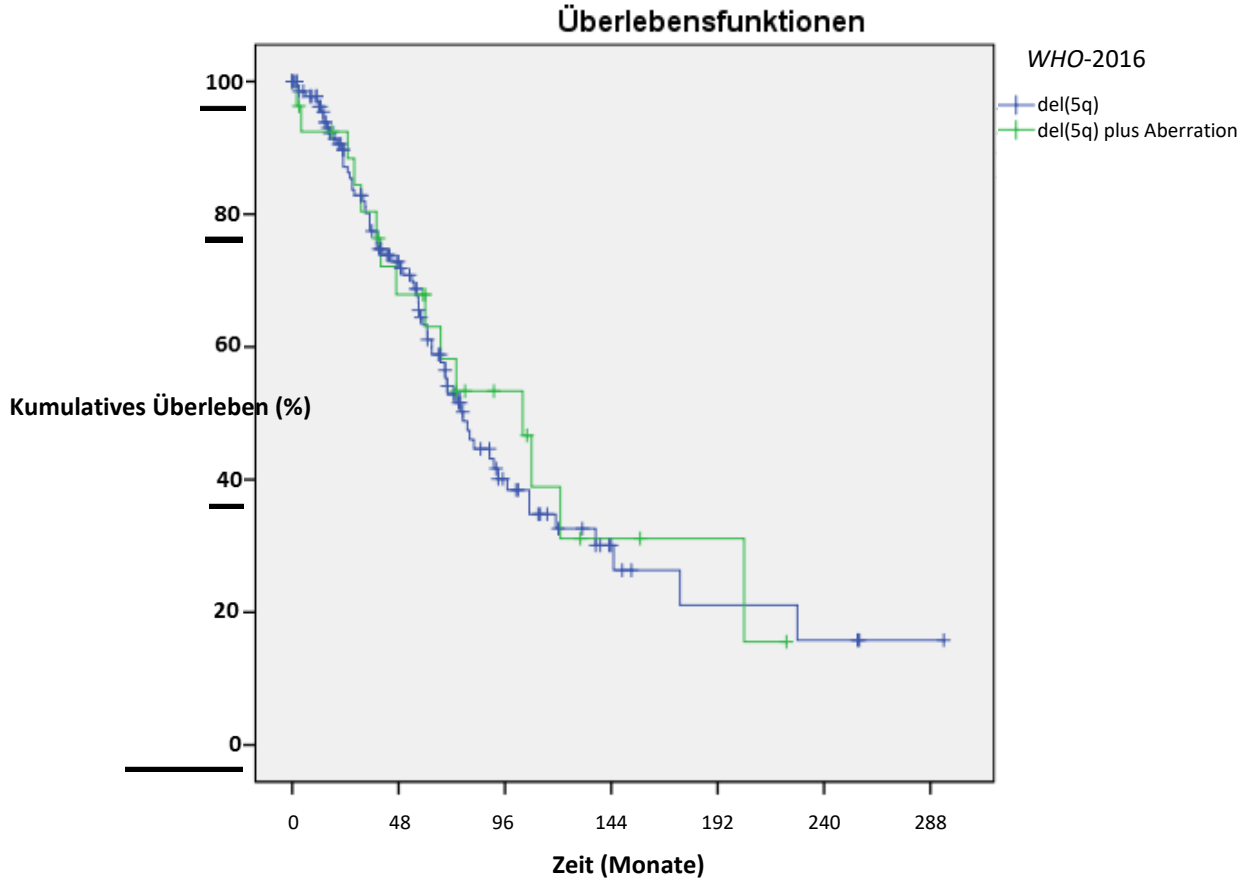

Abbildung 12: Überlebenskurven für MDS mit del(5q) isoliert und mit del(5q) plus einer Aberration

Nach Betrachtung von Abbildung 12 zeigt sich ein prognostisch ähnliches Verhalten beider Gruppen.

3.3.4. MDS-EB-1 vs. MDS-EB-2

WHO-2016	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Über-lebenszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
MDS-EB-1	527	342	185	35,1	22,0	12,213	< 0,00005
MDS-EB-2	685	479	206	30,1	13,9		
Gesamt	**1212**	**821**	**391**	**32,3**	**17,9**		

Tabelle 23: Vergleich der prognostischen Bedeutung der MDS-EB-1 versus MDS-EB-2

Tabelle 23 stellt Patienten aus den Gruppen MDS-EB-1 und MDS-EB-2 (vormals RAEB 1 und 2) prognostisch gegenüber. Patienten mit einem Blastenanteil zwischen 5 und 9 % (EB-1) leben im Median 22 Monate. Dem gegenüber liegt die mediane Überlebenszeit in der EB-2-Gruppe (Blasten über 10 %) bei knapp 14 Monaten. Ein erhöhter Blastenanteil im Knochenmark ist demnach mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

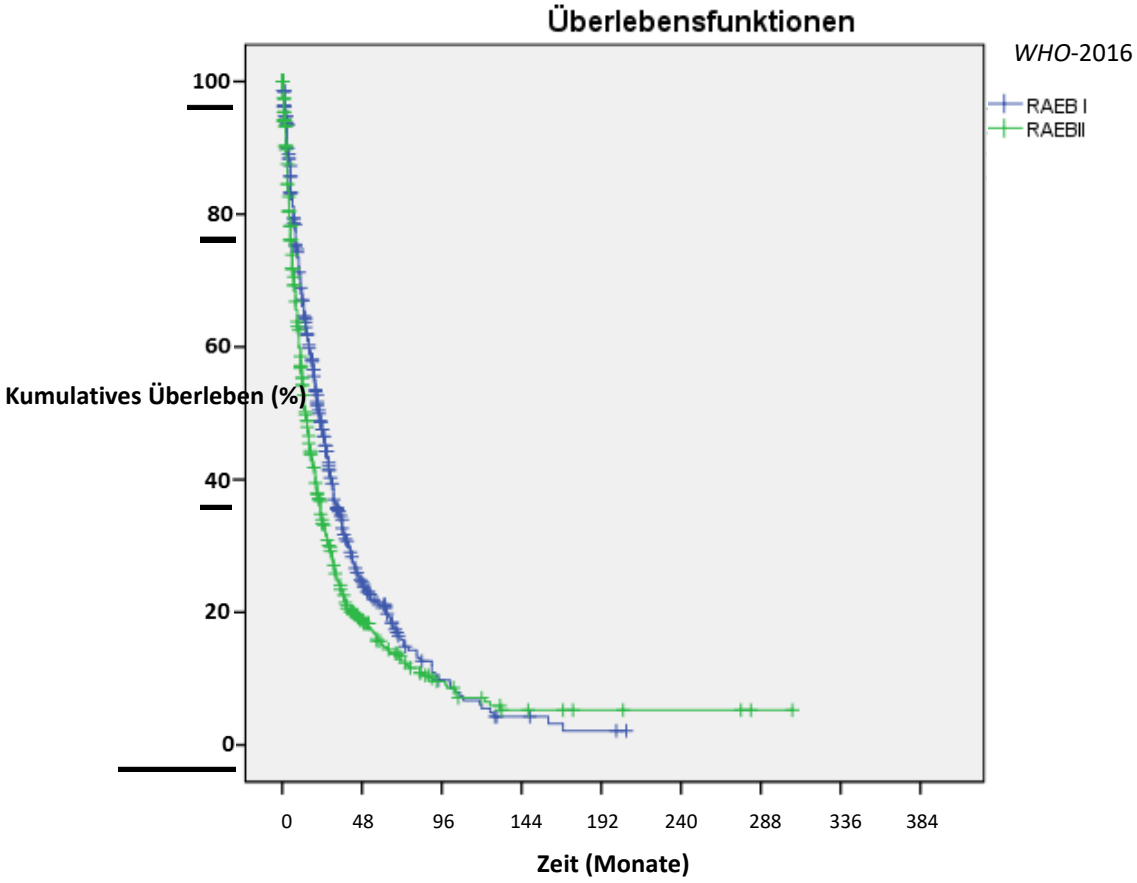

Abbildung 13: Überlebenskurven für MDS mit EB-1 und EB-2

In Abbildung 13 wird die bessere Prognose der EB-1-Gruppe bestätigt. Anhand des Kurvenverlaufes ist eine zunächst kontinuierliche prognostische Verschlechterung der EB-2-Gruppe zu beobachten. Ab dem vierten Jahr hingegen hält sich das kumulative Überleben mit circa 5 % nahezu konstant.

3.4. Bedeutung des *IPSS-R* für die Kategorien der verschiedenen Klassifikationssysteme

3.4.1 *FAB* und *IPSS-R*

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamtzahl	Anzahl der Verstorbenen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	125	51	74	59,2	99,0	84,087	< 0,00005
low	384	193	191	49,7	64,0		
intermediate	177	116	61	34,5	30,0		
high	43	30	13	30,2	27,9		
very high	18	14	4	22,2	7,0		
Gesamt	**747**	**404**	**343**	**45,9**	**54,0**		

Tabelle 24: Verteilung der RA-Patienten nach *FAB*-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Patienten aus der RA-Gruppe nach *FAB*-Klassifikation wurden hinsichtlich ihres Risikos und ihrer Prognose unter Anwendung des *IPSS-R* untersucht. Der Tabelle 24 zufolge, sind die Patienten mehrheitlich in der Kategorie *low* (384 Betroffene) vertreten. Mit steigendem Risiko sinkt die mediane Überlebenszeit kontinuierlich. Während Patienten mit sehr niedrigem Risiko im Median acht Jahre leben, prognostiziert man Patienten mit sehr hohem Risiko eine mittlere Überlebenszeit von sieben Monaten.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamtzahl	Anzahl der Verstorbenen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	54	29	25	46,3	106,0	69,590	< 0,00005
low	103	58	45	43,7	82,9		
intermediate	23	14	9	39,1	24,0		
high	13	12	1	7,7	16,9		
very high	10	10	0	0,0	10,9		
Gesamt	**203**	**123**	**80**	**39,4**	**69,9**		

Tabelle 25: Verteilung der RARS-Patienten nach *FAB*-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Eine ähnliche Risikoeinteilung und Prognoseeinschätzung zeigt sich innerhalb der RARS-Gruppe (s. Tabelle 25). Die Kategorie *low* ist auch hier mehrheitlich vertreten (103 Patienten). Die beste mediane Überlebenszeit innerhalb der RARS-Gruppe liegt bei knapp neun Jahren und betrifft Patienten mit sehr niedrigem Risiko. 10 untersuchte Patienten werden mit einem sehr hohen Risiko eingeschätzt, sie leben im Median knapp 11 Monate.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	70,120	< 0,00005
low	35	16	19	54,3	56,0		
intermediate	150	90	60	40,0	37,0		
high	177	126	51	28,8	20,0		
very high	167	128	39	23,4	11,0		
Gesamt	**533**	**361**	**172**	**32,3**	**22,9**		

Tabelle 26: Verteilung der RAEB-Patienten nach *FAB*-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Betrachtet man die Verteilung der RAEB-Patienten auf die einzelnen Kategorien nach *IPSS-R* (s. Tabelle 26), zeigt sich der mehrheitliche Patientenanteil in der Risikogruppe *high*, gefolgt von *very high*. Demnach sind Patienten mit der Diagnose einer RAEB nach *FAB*-Klassifikation überwiegend mit einem höheren Risiko behaftet. Im Vergleich dazu weisen nur wenige Patienten ein geringes Risiko auf (35 Betroffene), daher prognostiziert man ihnen das höchste mediane Überleben in dieser Gruppe mit 56 Monaten.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
low	-	-	-	-	-	9,108	0,021
intermediate	29	23	6	20,7	29,9		
high	77	59	18	23,4	15,9		
very high	94	81	13	13,8	9,9		
Gesamt	**202**	**165**	**37**	**18,3**	**13,9**		

Tabelle 27: Verteilung der RAEB-T-Patienten nach *FAB*-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

In Tabelle 27 wird die anzahlmäßig stärkste Verteilung der RAEB-T-Patienten in der Kategorie *very high* beobachtet. Sie leben im Median nur knapp 10 Monate. Die längste mediane Überlebenszeit prognostiziert man Patienten in der Kategorie *intermediate* mit nahezu 30 Monaten.

Der *IPSS-R-Score* ist demnach in der Lage, die verschiedenen *FAB*-Gruppen in prognostisch unterschiedliche Kategorien einzuteilen. Die Risikoeinschätzung der Patienten ist ein hilfreiches und wichtiges Verfahren zur weiteren Einschätzung des Krankheitsverlaufes und der Therapieplanung.

3.4.2 *WHO*-2001 und *IPSS-R*

Unter Anwendung des *IPSS-R* wurden die Patienten aus den jeweiligen Gruppen der *WHO*-Klassifikation von 2001 hinsichtlich ihrer Prognose und ihrer Risikoeinschätzung untersucht. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargelegt.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	30	11	19	63,3	116,961	29,001	< 0,00005
low	44	18	26	59,1	141,043		
intermediate	21	9	12	57,1	54,012		
high	6	3	3	50,0	16,066		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**103**	**43**	**60**	**58,3**	**99,023**		

Tabelle 28: Verteilung der RA-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Betrachtet man die Prognose der RA-Gruppe nach *WHO*-Klassifikation-2001 (s. Tabelle 28), so fällt auf, dass die Patienten mehrheitlich der Kategorie *low* zugeordnet werden. Interessanterweise wird ihnen auch das längste mediane Überleben prognostiziert. Hiermit wird erstmals die Kategorie *very low* übertroffen. Eindrücklich ist auch der große prognostische Unterschied zwischen den Risikokategorien *low* und *intermediate*. Während Patienten mit niedrigem Risiko eine mediane Überlebenszeit von knapp 12 Jahren aufweisen, erreichen Patienten mit durchschnittlichem Risiko nur 4,5 Jahre. Dieses Ergebnis verdeutlicht die prognostische Relevanz der Risikoeinteilung innerhalb einer *WHO*-Gruppe.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	27	17	10	37,0	87,0	40,236	< 0,00005
low	60	34	26	43,3	73,0		
intermediate	20	10	10	50,0	23,9		
high	14	13	1	7,1	16,9		
very high	9	8	1	11,1	10,9		
Gesamt	**130**	**82**	**48**	**36,9**	**50,0**		

Tabelle 29: Verteilung der RCMD-RS-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Tabelle 29 veranschaulicht, dass mit steigendem Risiko die mediane Überlebenszeit der Patienten mit RCMD-RS kontinuierlich sinkt. Patienten mit einem sehr geringen Risiko leben im Median 87 Monate. Eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als einem Jahr wird Patienten aus der Kategorie *very high* prognostiziert.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	22	10	12	54,5	156,025	63,443	< 0,00005
low	37	17	20	54,1	97,938		
intermediate	5	3	2	40,0	31,967		
high	1	1	0	0,0	4,041		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**65**	**31**	**34**	**52,3**	**102,998**		

Tabelle 30: Verteilung der RARS-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Mit 13 Jahren medianer Überlebenszeit weisen Patienten aus der Kategorie *very low* nach *IPSS-R* nicht nur die beste Prognose innerhalb der RARS-Gruppe auf, sondern auch innerhalb der hier untersuchten gesamten *WHO*-Klassifikation von 2001. Im Gegensatz hierzu, lebt ein RARS-Patient mit hohem Risiko im Median weniger als ein halbes Jahr (s. Tabelle 30).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	82	35	47	57,3	57,002	37,284	< 0,00005
low	238	129	109	45,8	55,031		
intermediate	137	98	39	28,5	26,021		
high	29	22	7	24,1	29,963		
very high	13	10	3	23,1	7,951		
Gesamt	**499**	**294**	**205**	**41,1**	**42,021**		

Tabelle 31: Verteilung der RCMD-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Betrachtet man die Prognose der RCMD-Gruppe (s. Tabelle 31), so zeigt sich, dass zwischen den Kategorien *very low* und *low* bezüglich der medianen Überlebenswahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied vorliegt (circa 56 Monate). Auch hier fällt die kontinuierliche Senkung der Prognose mit steigendem Risiko auf.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	18	8	10	55,6	118,965	3,776	0,151
low	91	47	44	48,4	70,012		
intermediate	12	8	4	33,3	38,012		
high	-	-	-	-	-		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**121**	**63**	**58**	**47,9**	**76,057**		

Tabelle 32: Verteilung der 5q-Syndrom-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Mehrheitlich vertreten sind Patienten mit einem 5q-Syndrom in der Kategorie *low* (s. Tabelle 32). Das höchste mediane Überleben wird in der Kategorie *very low* mit knapp zehn Jahren beobachtet. Die schlechteste Prognose weisen in dieser Gruppe Betroffene aus der Kategorie *intermediate* (38 Monate) auf. Patienten mit hohem beziehungsweise sehr hohem Risiko werden in dieser Gruppe nicht identifiziert.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	Log Rank	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	39,465	< 0,00005
low	29	13	16	55,2	50,0		
intermediate	86	49	37	43,0	36,0		
high	74	54	20	27,0	21,0		
very high	48	40	8	16,7	11,0		
Gesamt	**240**	**156**	**84**	**35,0**	**23,0**		

Tabelle 33: Verteilung der RAEB-1-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Den Ergebnissen aus Tabelle 33 zufolge, kann das höchste mediane Überleben den Betroffenen in der Kategorie *low* prognostiziert werden. Ein Patient mit dieser Risikoeinschätzung lebt im Median 50 Monate. Erwartungsgemäß sinkt auch hier die mediane Überlebenszeit mit steigendem Risiko. Mehrheitlich vertreten sind die RAEB-1-Patienten in der Kategorie *intermediate*, gefolgt von *high*.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	Log Rank	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	21,564	< 0,00005
low	15	7	8	53,3	56,9		
intermediate	77	52	25	32,5	37,0		
high	121	87	34	28,1	18,0		
very high	138	102	36	26,1	11,0		
Gesamt	**351**	**248**	**103**	**29,3**	**19,9**		

Tabelle 34: Verteilung der *RAEB*-2-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Betrachtet man die errechnete Prognose der Patienten aus der RAEB-2-Gruppe nach *IPSS-R* (s. Tabelle 34), so fällt auf, dass zwar wenige Patienten in der Kategorie *low* vertreten sind, jedoch weisen sie mit circa 57 Monaten die beste mediane Überlebenszeit auf. Der Großteil an Patienten liegt in der Kategorie *very high* und *high*.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	27,758	< 0,00005
low	-	-	-	-	-		
intermediate	20	14	6	30,0	36,9		
high	64	46	18	28,1	16,0		
very high	79	71	8	10,1	8,9		
Gesamt	**164**	**132**	**32**	**19,5**	**13,0**		

Tabelle 35: Verteilung der AML-Patienten (zuvor RAEB-T) nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Den Kategorien *very low* und *low* werden nach *IPSS-R* keine AML-Patienten zugeordnet (s. Tabelle 35). Der überwiegende Anteil der Patienten liegt in der Kategorie *very high*. Sie leben im Median weniger als ein Jahr. Die beste Prognose weisen Patienten mit durchschnittlichem Risiko auf (37 Monaten mediane Überlebenszeit).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	1	0	1	100,0	n.e.	-	n.s.
low	9	3	6	66,7	38,0		
intermediate	1	0	1	100,0	n.e.		
high	1	1	0	0,0	2,0		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**12**	**4**	**8**	**66,7**	**64,0**		

Tabelle 36: Verteilung der MDS-U-pb-Patienten nach *WHO*-2001-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Die Patienten innerhalb der Kategorie *very low* und *intermediate* sind zum Zeitpunkt der Analyse mittels *IPSS-R* noch am Leben, daher konnte die mediane Überlebenszeit nicht ermittelt werden und der p-Wert nicht errechnet werden.

Der Großteil der untersuchten Patienten aus der Gruppe MDS-U-pb, findet sich in der Kategorie *low* (s. Tabelle 36). Alle anderen Kategorien sind jeweils mit nur einem Patienten vertreten. Die höchste mediane Überlebenszeit mit 38 Monaten erreichen Patienten mit einer niedrigen Risikoeinschätzung.

3.4.3 *WHO*-2008 und *IPSS-R*

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	22	8	14	63,6	108,0	25,515	< 0,00005
low	36	13	23	63,9	73,0		
intermediate	17	5	12	70,6	64,0		
high	4	2	2	50,0	16,0		
very high	2	2	0	0,0	7,0		
Gesamt	**81**	**30**	**51**	**63,0**	**98,0**		

Tabelle 37: Verteilung der RA-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Die mittels *IPSS-R* durchgeführte Risikoeinschätzung der RA-Gruppe nach *WHO*-2008-Klassifikation, lieferte das Ergebnis, dass die überwiegende Anzahl der untersuchten Patienten ein niedriges Risiko aufweisen (s. Tabelle 37). Das höchste mediane Überleben wird Patienten der Kategorie *very low* prognostiziert (108 Monate). Im direkten Vergleich wurde bei Patienten mit sehr hohem Risiko eine mittlere Überlebenszeit von sieben Monaten ermittelt.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	20	9	11	55,0	128,9	60,851	< 0,00005
low	37	18	19	51,4	97,9		
intermediate	5	3	2	40,0	31,9		
high	1	1	0	0,0	4,0		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**63**	**31**	**32**	**50,8**	**100,9**		

Tabelle 38: Verteilung der RARS-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Mit knapp elf Jahren wird in der Kategorie *very low* nicht nur das längste mediane Überleben innerhalb der RARS-Gruppe, sondern auch innerhalb aller nach *IPSS-R* untersuchten Gruppen der *WHO*-2008-Klassifikation prognostiziert (s. Tabelle 38).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	102	48	54	52,9	62,9	57,648	< 0,00005
low	286	155	131	45,8	57,9		
intermediate	143	100	43	30,1	25,9		
high	37	30	7	18,9	27,9		
very high	15	12	3	20,0	7,9		
Gesamt	**583**	**345**	**238**	**40,8**	**44,0**		

Tabelle 39: Verteilung der RCMD-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Die Mehrheit an RCMD-Patienten wird mit einer niedrigen Risikoeinschätzung bewertet. Mit circa 5 Jahren medianer Überlebenszeit wird die beste Prognose innerhalb der Kategorie *very low* beobachtet. Es besteht jedoch kein relevanter Unterschied zur Prognoseeinschätzung der Kategorie *low*. Betroffene der Kategorien *intermediate* und

high verhalten sich prognostisch ähnlich und weisen eine mediane Überlebenszeit von durchschnittlich 26 Monaten auf (s. Tabelle 39).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	18	8	10	55,6	118,9	3,776	0,151
low	91	47	44	48,4	70,0		
intermediate	12	8	4	33,3	38,0		
high	-	-	-	-	-		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**121**	**63**	**58**	**47,9**	**76,0**		

Tabelle 40: Verteilung der MDS-del(5q)-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Innerhalb der MDS-del(5q) Gruppe konnten Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko erneut nicht ermittelt werden (s. Tabelle 40). Dies verdeutlicht bereits die insgesamt gute Prognose der MDS-Patienten mit Nachweis einer Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 5. Mit knapp 10 Jahren wird das längste mediane Überleben in der Kategorie sehr niedrigen Risikos beobachtet.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	3	0	3	100,0	n.e.	42,149	< 0,00005
low	31	14	17	54,8	50		
intermediate	88	50	38	43,2	36		
high	76	55	21	27,6	21		
very high	52	42	10	19,2	11		
Gesamt	**250**	**161**	**89**	**35,6**	**22**		

Tabelle 41: Verteilung der RAEB-1-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Innerhalb der RAEB-1-Gruppe nach *WHO*-2008 sind Patienten mit durchschnittlichem Risiko zahlenmäßig am stärksten vertreten (88 Patienten). Nur drei der untersuchten Patienten weisen nach *IPSS-R* ein sehr geringes Risiko auf (s. Tabelle 41). Da diese Patienten zum Zeitpunkt der Risikostratifizierung noch am Leben sind, kann für die Kategorie *very low* keine mediane Überlebenszeit ermittelt werden. Den bisher errechneten Ergebnissen zufolge, wird mit vier Jahren mittlerer Überlebenszeit die beste Prognose innerhalb der Kategorie *low* beobachtet.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	21,429	< 0,00005
low	13	6	7	53,8	56,9		
intermediate	76	51	25	32,9	38,0		
high	120	87	33	27,5	18,0		
very high	138	103	35	25,4	11,0		
Gesamt	**347**	**247**	**100**	**28,8**	**18,0**		

Tabelle 42: Verteilung der RAEB-2-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Patienten mit sehr geringem Risiko innerhalb der untersuchten RAEB-2-Gruppe konnten nicht ermittelt werden. Dieses Ergebnis verdeutlicht erneut, dass eine steigende medulläre Blastenzahl mit einem höheren Risiko assoziiert ist. Dies bestätigt sich ebenfalls anhand der mehrheitlichen Patientenzahl in der Kategorie *very high* (s. Tabelle 42). Ihr medianes Überleben wird mit weniger als einem Jahr eingeschätzt.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	**Gesamt-zahl**	**Anzahl der Verstor-benen**	**Anzahl der Lebenden**	**Lebende (%)**	**Mediane Überle-benszeit (Monate)**	***Log Rank***	**p-Wert**
very low	-	-	-	-	-	27,263	< 0,00005
low	1	1	0	0,0	2,0		
intermediate	20	14	6	30,0	36,9		
high	64	46	18	28,1	16,0		
very high	79	71	8	10,1	8,9		
Gesamt	**164**	**132**	**32**	**19,5**	**12,9**		

Tabelle 43: Verteilung der AML-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Die Risikostratifizierung der AML-Gruppe nach *IPSS-R* zeigt ähnliche Erkenntnisse wie in der RAEB-2-Gruppe. Kein Patient der untersuchten AML-Gruppe wurde mit einem sehr niedrigen Risiko identifiziert, nur ein Patient wird der Kategorie *low* zugeordnet. Der Großteil der Patienten weist ein sehr hohes Risiko auf. Ihr medianes Überleben wird mit knapp 9 Monaten eingeschätzt (s. Tabelle 43).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	**Gesamt-zahl**	**Anzahl der Verstor-benen**	**Anzahl der Lebenden**	**Lebende (%)**	**Mediane Überle-benszeit (Monate)**	***Log Rank***	**p-Wert**
very low	-	-	-	-	-	3,00	0,083
low	3	2	1	33,3	22,9		
intermediate	-	-	-	-	-		
high	1	1	0	0,0	1,9		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**4**	**3**	**1**	**25,0**	**22,9**		

Tabelle 44: Verteilung der MDS-U-pb-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Patienten aus der MDS-U-pb-Gruppe nach *WHO*-Klassifikation-2008 werden nach *IPSS-R* nur den Kategorien *low* und *high* zugeordnet. Während Patienten mit niedrigem Risiko im Median knapp zwei Jahre leben, prognostiziert man einem Patienten mit einem hohen Risiko ein Überleben von knapp zwei Monaten (s. Tabelle 44).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	11	6	5	45,5	99,0	7,427	0,115
low	12	6	6	50,0	59,9		
intermediate	14	9	5	35,7	34,9		
high	5	3	2	40,0	18,0		
very high	3	3	0	0,0	23,0		
Gesamt	**45**	**27**	**18**	**40,0**	**59,9**		

Tabelle 45: Verteilung der MDS-U-pan-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Innerhalb der MDS-U-pan-Gruppe wiederum sind alle Kategorien nach *IPSS-R* vertreten (s. Tabelle 45). Der überwiegende Anteil an Patienten wird mit einem durchschnittlichen Risiko eingeschätzt. Im direkten Vergleich zur MDS-U-pb-Gruppe (Tabelle 44) können Patienten hier mit dem Nachweis einer Panzytopenie maximale mediane Überlebenszeiten von acht Jahren erreichen. Damit wird ihre Prognose weitaus besser eingeschätzt.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	6,093	0,048
low	5	3	2	40,0	68,0		
intermediate	4	3	1	25,0	29,0		
high	2	2	0	0,0	2,0		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**11**	**8**	**3**	**27,3**	**29,0**		

Tabelle 46: Verteilung der MDS-U-nodys-Patienten nach *WHO*-2008-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Die Gruppe MDS-U-nodys zeigt sich relativ indolent. Wie in Tabelle 46 ersichtlich, basiert die Verteilung der Patienten auf den Kategorien *low*, *intermediate* und *high*. Patienten der Kategorie *low* zeigen mit circa fünfeinhalb Jahren medianer Überlebenszeit die beste Prognose auf.

Diese Ergebnisse bestärken, dass die Beurteilung von peripheren Blutausstrichen bei MDS-Patienten essentiell für die genaue Klassifizierung und Prognoseermittlung ist. Die Werte der hier durchgeführten Risikostratifizierung bestätigen den prognostischen Nutzen einer 2008 eingeführten Unterteilung der MDS-unklassifiziert in ihre drei Untergruppen.

3.4.4 *WHO*-2016 und *IPSS-R*

Zur Risikostratifizierung und Prognoseeinstufung der MDS-Patienten von *WHO*-2016 ist auch hier das Risikomodell *IPSS-R* verwendet worden. Dementsprechend werden die Patienten in fünf Risikokategorien für den Übergang in eine AML und für die Einschätzung des medianen Überlebens eingeteilt.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	29	10	19	65,5	136,0	32,7	0,044
low	43	16	27	62,8	141,0		
intermediate	17	5	12	70,6	64,0		
high	4	2	2	50,0	16,0		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**95**	**35**	**60**	**63,2**	**116,9**		

Tabelle 47: Verteilung der MDS-SLD-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

MDS-Patienten mit dem Nachweis von Dysplasien einer Zellreihe weisen überwiegend ein niedriges Risiko vor (s. Tabelle 47). Mit knapp 12 Jahren geschätzter medianer Überlebenszeit in der Kategorie *low* wird die beste Prognose innerhalb der MDS-SLD-Gruppe erreicht. Patienten mit sehr hohem Risiko konnten nicht identifiziert werden.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	27	17	10	37,0	87,0	26,5	0,044
low	57	32	25	43,9	73,0		
intermediate	17	9	8	47,1	19,9		
high	11	10	1	9,1	26,9		
very high	4	4	0	0,0	10,9		
Gesamt	**116**	**72**	**44**	**37,9**	**57,0**		

Tabelle 48: Verteilung der MDS-RS-MLD-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Mit sieben Jahren medianer Überlebenszeit wird die beste Prognose in der Kategorie *very low* für MDS-RS-MLD-Patienten erfasst (s. Tabelle 48). Demgegenüber lebt ein Patient mit sehr hoch eingeschätztem Risiko weniger als ein Jahr. Im Vergleich zu den Ergebnissen der MDS-MLD-Gruppe (Tabelle 50), lässt sich der positive Einfluss der Ringsideroblasten auf die Prognose beobachten. Die Mehrheit der Patienten wird mit einem niedrigen Risiko identifiziert.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	20	9	11	55,0	128,9	58,5	< 0,00005
low	35	17	18	51,4	88,0		
intermediate	5	3	2	40,0	31,9		
high	1	1	0	0,0	4,0		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**61**	**30**	**31**	**50,8**	**97,9**		

Tabelle 49: Verteilung der MDS-RS-SLD-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Über 90 % der MDS-RS-SLD-Patienten werden den Kategorien *low* und *very low* zugeteilt (s. Tabelle 49). Die Kategorie *very high* ist nicht vertreten. Sie verhalten sich prognostisch ähnlich zur MDS-SLD-Gruppe: Mit steigendem Risiko sinkt die mediane Überlebenszeit.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt -zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	71	31	40	56,3	53,9	33,5	< 0,00005
low	217	114	103	47,5	55,0		
intermediate	122	89	33	27,0	26,0		
high	26	20	6	23,1	29,9		
very high	11	8	3	27,3	7,9		
Gesamt	**447**	**262**	**185**	**41,4**	**41,0**		

Tabelle 50: Verteilung der MDS-MLD-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Knapp die Hälfte aller Patienten innerhalb der MDS-MLD-Gruppe wird mit einem niedrigen Risiko identifiziert. Ein relevanter prognostischer Unterschied zwischen den Kategorien *very low* und *low* besteht nicht. Diese Patienten weisen mit circa 4 Jahre die beste Prognose auf (s. Tabelle 50).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	22	8	14	63,6	228,0	4,6	0,117
low	104	57	47	45,2	74,0		
intermediate	13	8	5	38,5	38,0		
high	-	-	-	-	-		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**139**	**73**	**66**	**47,5**	**77,0**		

Tabelle 51: Verteilung der MDS-del(5q)-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

In Tabelle 51 wird die entscheidende Bedeutung der Untersuchung chromosomaler Aberrationen verdeutlicht. Mit dem Nachweis einer 5q-Deletion bei MDS-Patienten kann ein guter Krankheitsverlauf prognostiziert werden. Mit 19 Jahren medianer Überlebenszeit innerhalb der Kategorie *very low* wird die beste Prognose aller nach *IPSS-R* untersuchten *WHO*-Gruppen von 2016 beschrieben. Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko werden wie in den vorherigen Klassifikationen nicht identifiziert.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	42,149	< 0,00005
low	31	14	17	54,8	61,9		
intermediate	88	50	38	43,2	36,0		
high	76	55	21	27,6	21,0		
very high	52	42	10	19,2	11,0		
Gesamt	**250**	**161**	**89**	**35,6**	**22,0**		

Tabelle 52: Verteilung der EB-1-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Wie bereits in der *WHO* von 2008 beschrieben, ist mit steigender Blastenzahl eine schlechtere Prognose assoziiert. Innerhalb der EB1-Gruppe (vormals RAEB-1) zeigt sich demnach die Mehrheit der Patienten in den höheren Risikokategorien. Prognostisch stark ist die Kategorie *low* mit einer geschätzten medianen Überlebenszeit von fünf Jahren.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	21,4	< 0,00005
low	13	6	7	53,8	56,9		
intermediate	76	51	25	32,9	38,0		
high	120	87	33	27,5	18,0		
very high	138	103	35	25,4	11,0		
Gesamt	**347**	**247**	**100**	**28,8**	**18,9**		

Tabelle 53: Verteilung der EB-2-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Der Großteil der EB-2-Patienten weist ein hohes bis sehr hohes Risiko auf (s. Tabelle 53). Trotz einer medullären Blastenzahl von über 10 % kann ein Patient niedrigen Risikos eine mediane Überlebenszeit von knapp 5 Jahren erreichen. Die Mehrheit der Patienten bringt jedoch eine schlechte Prognose mit sich und lebt im Median weniger als ein Jahr (Kategorie *very high*).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	27,3	< 0,00005
low	-	-	-	-	-		
intermediate	20	14	6	30,0	36,9		
high	64	46	18	28,1	16,0		
very high	79	71	8	10,1	8,9		
Gesamt	**164**	**132**	**32**	**19,5**	**12,9**		

Tabelle 54: Verteilung der AML-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Eine ebenfalls schlechte Prognoseeinschätzung nach *IPSS-R* wird in der AML-Gruppe beobachtet (s. Tabelle 54). Die anzahlmäßig stärkste Kategorie *very high* zeigt eine mittlere Überlebenszeit von knapp 9 Monaten. Damit wird die Prognose im Vergleich zur EB-2-Gruppe noch schlechter eingestuft.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	11	6	5	45,5	99,0	7,4	< 0,00005
low	12	6	6	50,0	59,9		
intermediate	14	9	5	35,7	34,9		
high	5	3	2	40,0	18,0		
very high	3	3	0	0,0	23,0		
Gesamt	**45**	**27**	**18**	**40,0**	**59,9**		

Tabelle 55: Verteilung der MDS-U-pb-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Patienten, die nach *WHO*-Klassifikation von 2016 in die Gruppe der *MDS-U-pb* eingeteilt wurden, weisen nach *IPSS-R* überwiegend ein mittleres Risiko auf. Mit 99 Monaten ist die beste Prognose in der Kategorie *very low* zu beobachten. Betroffene mit einem hohen Risiko leben erwartungsgemäß deutlich kürzer (s. Tabelle 55).

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	11,7	0,006
low	8	4	4	50,0	68,0		
intermediate	7	5	2	28,6	31,9		
high	2	2	0	0,0	2,0		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**17**	**11**	**6**	**35,3**	**31,9**		

Tabelle 56: Verteilung der MDS-U-pan-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Tabelle 56 zeigt die Verteilung der MDS-U-pan-Patienten zu den Kategorien nach *IPSS-R*. Mit steigendem Risiko sinken zum einen die Patientenzahl und zum anderen auch die mediane Überlebenszeit. Patienten mit einem hohen Risiko wird eine mediane Überlebenszeit von nur 2 Monaten prognostiziert. Die beste Prognose mit 68 Monaten erwartet man in der Kategorie *very low*.

Risikoeinteilung gemäß *IPSS-R*	Gesamt-zahl	Anzahl der Verstor-benen	Anzahl der Lebenden	Lebende (%)	Mediane Überle-benszeit (Monate)	*Log Rank*	p-Wert
very low	-	-	-	-	-	3,0	0,083
low	3	2	1	33,3	22,9		
intermediate	-	-	-	-	-		
high	1	1	0	0,0	1,9		
very high	-	-	-	-	-		
Gesamt	**4**	**3**	**1**	**25,0**	**22,9**		

Tabelle 57: Verteilung der MDS-U-nodys-Patienten nach *WHO*-2016-Klassifikation auf die Risikogruppen nach *IPSS-R*

Die Gruppe der MDS-U-nodys ist mit nur vier Patienten vertreten. Im Vergleich zu den weiteren Untergruppen der MDS-unklassifiziert prognostiziert man ihnen einen schlechteren Krankheitsverlauf. Während eine mediane Überlebenszeit von 23

Monaten in der Kategorie *low* beobachtet wird, lebt ein Patient mit einer hohen Risikoeinschätzung im Median nur knapp 2 Monate (s. Tabelle 57).

3.5. Multivariate Analyse der Klassifikationen

Mithilfe einer multivariaten Analyse (n = 3855) wurde ermittelt, welche Klassifikationssysteme unabhängig voneinander prognostische Bedeutung haben, oder ob es sinnvoll sein könnte, 2 Klassifikationen parallel zu verwenden, um so zusätzliche prognostische Informationen zu bekommen. Alle Klassifikationen wurden in das Regressionsmodel aufgenommen. Das Regressionsmodel identifizierte zunächst die *FAB*-Gruppe als bedeutsamstes Klassifizierungssystem, berechnete aber zusätzlich die *WHO*-2016 unabhängig davon.

Schritte	Variable	Wald	Signifikanz
Schritt 1	*FAB*	336,3	< 0,00005
Schritt 2	*WHO*-2016	5,3	0,021
	FAB	105,122	< 0,00005

Tabelle 58: Ergebnisse der multivariaten Analyse mit *FAB* und *WHO*-2016, ohne Berücksichtigung des *IPSS-R*

Wurde jedoch der *IPSS-R* als rein prognostischer *Score* hinzugenommen, spielte die prognostische Bedeutung der Klassifikationssysteme keine relevante Rolle mehr.

Schritte	Variable	Wald	Signifikanz
Schritt 1	*IPSS-R*	73,443	< 0,00005
Schritt 2	*WHO*-2016	0,348	0,555
Schritt 3	*FAB*	1,851	0,174

Tabelle 59: Ergebnisse der multivariaten Analyse mit *FAB* und *WHO*-2016 plus Berücksichtigung des *IPSS-R*

4. Diskussion

Basierend auf den Daten von 3855 Patienten mit primärem MDS aus dem Düsseldorfer Register war es möglich, die Anwendbarkeit und den Nutzen der verschiedenen Vorschläge der *World Health Organisation* (*WHO*) für die Klassifizierung von MDS zu überprüfen und die Überlegenheit der rein morphologischen Klassifikation der *FAB* zu zeigen. Die Überlegenheit zeigt sich im Hinblick auf

a) die Identifikation homogenerer MDS-Typen

b) die prognostische Abgrenzung der verschiedenen Gruppen voneinander und

c) die Neudefinition von seltenen Untergruppen.

Die 1982 publizierte Klassifikation der MDS, die eine Französisch-Amerikanisch-Britische-Arbeitsgruppe erarbeitet hat (Bennett et al. 1982), basierte auf der zytologischen Beurteilung von nur 80 Knochenmarkausstrichpräparaten von einer 7-köpfigen Expertengruppe. Ziel des Projektes war die Erarbeitung von Diagnosekriterien, um die nicht-leukämischen, nicht-proliferativen myeloischen Neoplasien eindeutiger diagnostizieren zu können. Trotz der nur geringen Fallzahl und der weitgehend fehlenden Erfahrung in der Beurteilung von Dysplasien, gelang es unter Berücksichtigung nur des Blastenanteils im Blut und Knochenmark, dem Nachweis von Auerstäbchen und dem Ausmaß von Ringsideroblasten, 4 MDS-Typen zu definieren, die sich hinsichtlich der Prognose deutlich voneinander unterscheiden. Darüber hinaus schlug die *FAB* Gruppe eine Definition zur Abgrenzung der MDS von akuten myeloischen Leukämien vor. So wurden myeloische Neoplasien mit bis zu 29 % Blasten im Blut und Knochenmark als Präleukämien (MDS) definiert und alle Patienten mit > 29 % Blasten als AML. Natürlich war den Autoren der arbiträre Charakter dieser Einteilung bewusst, die Grenze erschien aber plausibel und hatte zudem prognostische Bedeutung, da Patienten mit < 29 % Blasten eine bessere Prognose hatten als Patienten mit > 29 % Blasten (Bennett et al. 1982). Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Daten erlauben die eindeutige Validierung der *FAB*-Klassifikation im Hinblick auf die prognostische Bedeutung und Anwendbarkeit. Patienten mit einer RA und einer RARS hatten mit 46 Monaten eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit > 4 % Blasten. Patienten mit > 4 % und < 19 % Blasten (RAEB) hatten wiederum mit 19 Monaten eine bessere Prognose als Patienten mit 20-29 % Blasten (RAEB-T; 9 Monate). Der Begriff der *RAEB-in-Transformation* (in eine AML) zeigt, dass die Autoren den Transitcharakter der Präleukämie zur Leukämie auch namentlich dokumentieren wollten. Völlig unberücksichtigt blieben in dieser Klassifikation sowohl Blutzellwerte als auch chromosomale Befunde.

Die Zellwerte wurden nicht herangezogen, weil im Focus die zytologische Diagnostik stand und zum damaligen Zeitpunkt noch unbekannt war, ob es eine Korrelation zwischen Ausmaß der Blastenexpansion, den Dysplasiezeichen und den Zellwerten gab. Chromosomale Befunde waren zu Beginn der 1980er Jahre noch nicht verfügbar und konnten daher noch keine Rolle spielen. Der klonale Charakter der MDS war also zu diesem Zeitpunkt für den Großteil der Patienten nicht diagnostiziert. Nur die Deletion 5q war 1977 von van den Berghe (van den Berghe et al. 1974) als klonale Aberration im Kontext von makrozytären Anämien entdeckt worden. Trotz dieser Limitierungen war die *FAB*-Klassifikation von 1982 bis zur Jahrtausendwende das weltweit gebräuchliche Instrument zur Diagnose der MDS und hat wie auch in den vorliegenden Analysen ihre prognostische Bedeutung klar unter Beweis gestellt. Die Limitierungen wurden aber im Laufe der 1990er Jahre evident:

a) Die Gruppe der RAEB Patienten ist sehr groß und birgt damit die Gefahr der Heterogenität (Strupp et al. 2003; Sanz et al. 1989; Germing et al. 2006a).

b) Es wurde zunehmend klar, dass viele Patienten mit refraktärer Anämie multilineäre Dysplasien zeigen und damit den Definitionen der refraktären Anämie als vorwiegend rein dyserythropoetische Fälle widersprechen (Balduini et al. 1998; Garand et al. 1992; Gattermann et al. 1990; Germing et al. 2000a; Germing et al. 2012a; Matsuda et al. 2007; Matsuda et al. 1998; Rosati et al. 1996; Cermák et al. 2005; van de Loosdrecht, A. A. et al. 2008).

c) Es zeigte sich zudem, dass es nicht wie erwartet eine Korrelation des Blastenanteils mit dem Ausmaß der Dysplasien gab, da Patienten mit RAEB und RAEB-T keine ausgeprägteren Dysplasien als Patienten mit RA und RARS haben (nach *FAB*). Damit korreliert die Expansion der Blastenpopulation nicht notwendigerweise mit einer Zunahme der Dysplasien (Maassen et al. 2013; Germing et al. 2012b).

d) Im Laufe der Jahre wurden genetische Daten, vor allem Chromosomenanalysen, erarbeitet, die sich zum Teil als prognostisch relevant erwiesen haben (Haase et al. 2007; Rong et al. 2000).

Die Subgruppe der refraktären Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB) ist sehr groß und umfasst ca. 28 % der Patienten nach *FAB*. Da sie Patienten mit einem Knochenmarkblastenanteil von 5-19 % enthält, ist sie hinsichtlich der Prognose besonders heterogen. Sanz et al. (Sanz et al. 1989) haben diese Beobachtungen als Erste publiziert und empfahlen daher eine Auftrennung der Patienten in zwei Untergruppen. In den vorliegenden Daten konnte dieser Unterschied eindeutig bestätigt werden.

Weiterhin wurde der Aspekt der Beteiligung der verschiedenen Zellreihen am dysplastischen Geschehen in der *FAB*-Einteilung nicht berücksichtigt. Die Autoren der *FAB*-Klassifikation gingen davon aus, dass der Großteil der Patienten mit refraktärer Anämie ausschließlich Dysplasien der Erythropoese und nur wenige Patienten auch Dysplasien der Megakaryopoese und Granulopoese aufweisen (Bennett et al 1982). Diese Vorstellung stellte sich jedoch in den Jahren nach der Publikation der *FAB* als fälschlich heraus, da die Einliniendysplasien insgesamt sehr viel seltener als die Mehrliniendysplasien sind (Germing et al. 2000b). Im hier beschriebenen Patientengut machten nämlich die multilineären Dysplasien 44 % der refraktären Anämien und die Einliniendysplasien nur 14 % aus.

Zudem sind diese morphologischen Veränderungen innerhalb der Zellreihen ein entscheidendes Kriterium für die Prognose eines Patienten. Patienten mit einer Mehrliniendysplasie hatten ein medianes Überleben von 35 Monaten, während die einliniendysplastischen Patienten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 58 Monaten im Median aufwiesen.

Darüber hinaus wurde nach und nach klar, dass das Ausmaß der Dysplasien nicht notwendigerweise mit steigender Blastenanzahl zunimmt (Germing et al. 2012a). Unklarheit bestand auch bezüglich der Minimalkriterien für Dysplasiezeichen, die sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können und nicht notwendigerweise mit dem Ausmaß der Zytopenie korrelieren (Maassen et al. 2013). Manche dieser morphologisch nicht eindeutigen Fälle werden durch den Nachweis karyotypischer Veränderungen diagnostisch klarer. Die anfangs erwähnte Gruppe der 5q-Syndrome, erstmals von Herman von der Berghe in den Kontext gebracht, impliziert, dass die zytogenetische Analyse bei MDS-Patienten erforderlich ist, um eine korrekte Diagnose zu stellen. Die genetischen Veränderungen konnten als Kriterium 1982 noch nicht eingebracht werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit dem Nachweis von Auerstäbchen nicht unbedingt eine schlechte Prognose aufweisen, wie von der *FAB*-Einteilung impliziert (Strupp et al. 2003), da es auch Patienten mit Nachweis von Auerstäbchen und Blasten unter 20 % im Knochenmark gibt, die sich prognostisch wie eine RAEB verhalten.

Somit konnte auch nach Durchführung größerer Studien gezeigt werden, dass die *FAB*-Einteilung zwar wichtige prognostische Informationen liefert, aber bestimmte Patienten nur unzureichend klassifiziert. Erkrankungen wurden ebenfalls eingeschlossen, die nach heutiger Erkenntnis nur strittig zum MDS gehören. Patienten mit chronischer myelomonozytärer Leukämie beispielsweise, ähneln in ihrer Klinik oftmals myeloproliferativen Syndromen. Sie konnten durch die *FAB*-Klassifikation allerdings

nicht richtig differenziert werden (Bennett et al. 1994; Germing et al. 1998; Germing et al. 2007; Neuwirtová et al. 1996).

Nach Erfassung dieser Limitationen wurde von der Düsseldorfer Arbeitsgruppe (Garand et al. 1992) 1990 der Vorschlag gemacht, spezifische Neuerungen einzubringen. Patienten mit dem Nachweis von über 15 % Ringsideroblasten (RARS) wurden zwei Untergruppen zugeordnet. Dabei beschränkt sich die eine Subgruppe auf eine rein sideroblastische Anämie, und zwar auf Dysplasien, ausschließlich in der Erythropoese (RARS). Die zweite Untergruppe beschreibt das Vorhandensein von multilineären Dysplasien, mit Vorkommen ebenfalls in der Granulozytopoese und Megakaryozytopoese (RCMD-RS). Patienten mit multilineärer Dysplasie, aber einem Ringsideroblastenanteil von unter 15 %, wurden der RCMD-Gruppe zugeteilt. Dies war ein entscheidender Schritt bei der Berücksichtigung morphologischer Befunde für die Klassifikation. Die Unterteilung bringt eine morphologische und prognostische Bedeutung mit sich, da durch die Entwicklung zweier Untergruppen eine Differenzierung erkannt wird, die den *FAB*-Kriterien nicht entspricht.

Auch die Subgruppe der refraktären Anämie stellt sich prognostisch heterogen dar. Somit erfolgte der Vorschlag einer morphologischen Unterteilung mit Bezug zu den beteiligten Zellreihen. Dabei gelten eine Neutropenie und Thrombozytopenie als Unterteilungskriterium. Die bereits beschriebene Heterogenität der Gruppe der refraktären Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB) veranlasste eine Auftrennung mit Beachtung morphologischer und prognostischer Kriterien (RAEB-1*,* RAEB-2). Es entstand eine Unterteilung mit Berücksichtigung des medullären Blastenanteils (Germing et al. 2000b.). Insbesondere wurden neue Kriterien für die Diagnosestellung einer AML eingeführt. Ein Blastenanteil von 20 % im Knochenmark und/oder peripheren Blut führte ab der *WHO*-2001-Klassifikation zur Diagnose einer AML, was gleichbedeutend mit der Abschaffung der RAEB-T ist. Chronische myelomonozytäre Leukämien (CMML) wurden nun basierend auf dem Nachweis von Monozyten im Blut und Dysplasien im Knochenmark nach Ausschluss zahlreicher reaktiver Monozytosen diagnostiziert und den myeloproliferativ-myelodysplastischen Neoplasien zugeordnet (Orazi et al. 2008). Die CMML können sich wie myelodysplastische Syndrome (MDS) mit einer begleitenden Monozytose (Leukozyten < 13.000/µl) oder wie eine reine myeloproliferative Neoplasie (MPN) präsentieren (Leukozyten > 13.000/µl). Dies wurde in der Klassifikation von 2001 mitberücksichtigt und in die Neuerungen der Klassifikation miteingebracht. Auch die Gruppe der MDS-U wurde ein neuer Bestandteil der Einteilung myelodysplastischer Syndrome. Diese Gruppe diente als Sammeltopf für Patienten mit weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und weniger als 1 % Blasten im Blut, die keiner anderen Gruppe

zugeordnet werden konnten (Knipp et al. 2008; Maassen et al. 2013). Patienten mit dem Nachweis einer 5q-Deletion wurden nun als eigenständige Entität berücksichtigt. Diese genetische Veränderung wurde somit ein neues Kriterium der Klassifizierung. Nicht nur wurde ein diagnostischer Aspekt erweitert, auch eine prognostische Einschätzung konnte mit diesem Nachweis genauer getroffen werden. Patienten mit einem *5q-Syndrom* weisen nämlich meist eine günstige Prognose auf.

Die Gesamtheit dieser Ergebnisse veranlasste die *WHO*-Gruppe zur Erstellung einer neuen Klassifikation, die schlussendlich in ihrer finalen Version im Jahre 2001 im Blauen Buch veröffentlicht wurde (Jaffe et al. 2001). Die Vorschläge für die neue Klassifikation beschäftigen sich in erster Linie mit dem Schweregrad der Dysplasie, vor allem bei Patienten, die keinen erhöhten Blastenanteil aufweisen. Die positiven Veränderungen der *WHO*-2001 konnten an den hier vorliegenden Daten zur Gänze als korrekt eingeschätzt werden.

Im Jahre 2007 wurde von der *WHO*-Arbeitsgruppe beschlossen, die bereits bestehenden Definitionen und Klassifikationen basierend auf der *WHO*-2001 Klassifikation zu revidieren. Es wurden Neuerungen vorgeschlagen, mit dem Ziel einheitliche Krankheitsentitäten klarer zu beschreiben, die nicht nur einen klinischen und prognostischen Nutzen erbringen, sondern auch die betroffenen MDS-Patienten auch zytogenetisch und molekular voneinander besser differenzieren. Darüber hinaus wurden die unilineär dysplastischen MDS nun entsprechend der betroffenen Zytopenie als RA, RN und RT bezeichnet (Brunning et al. 2008).

Zudem kam es zur Neudefinition der Gruppe der MDS-U. Patienten mit einer *RA* und dem Nachweis einer Panzytopenie bildeten die Untergruppe MDS-U-pan. Ein Erkrankter mit der Diagnose einer RA oder RCMD und 1 % peripheren Blasten wurde der Gruppe MDS-U-pb zugeteilt. Eine weitere Gruppe beschreibt die MDS-U-nodys. Hierzu zählen Betroffene mit weniger als 10 % dysplastischer Zellen im Knochenmark, die alleine für die Diagnose eines MDS nicht ausreichend sind, die sich aber dennoch mit dem Nachweis einer chromosomalen Veränderung, wie sie für die MDS-Patienten typisch ist, als MDS herausstellen (Margolskee et al. 2017). Diese Dreiteilung war ein entscheidender Schritt in der Klassifikation von 2008 und galt als nützliche Detaillierung bei der Einteilung eines MDS-Patienten.

Innerhalb der Gruppe der *mixed MDS/MPS Neoplasia*, wie sie bereits in Zusammenhang mit der CMML erwähnt wurde, zeigt sich seit 2008 die RARS-T hier als eine eigene Krankheitsentität (Arber et al. 2016). Der zusätzliche Nachweis neben den Ringsideroblasten ist die Thrombozytose über 450.000/µl, die weniger prognostisch, vor

allem aber klinisch einen Unterschied darstellt. Diese Patienten präsentieren sich meist mit einer *JAK2*-Mutation und einer *SF3B1*-Mutation (Gattermann et al. 2007; Schmitt-Graeff et al. 2008; Zipperer et al. 2008; Broséus et al. 2014; Broséus et al. 2013) und haben häufiger thromboembolische Komplikationen.

Die *WHO*-2008-Klassifikation schlug die Wiedervereinigung der RCMD-RS- und RCMD-Gruppe vor, da es keinen dramatischen prognostischen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gab. Diese Zusammenführung stellte als Unterscheidungskriterium die Prognose und nicht die Morphologie in den Mittelpunkt. Weiter wurde die Begrifflichkeit des 5q-Syndromes hin zu der Bezeichnung eines MDS mit del(5q) verändert. Die anderen Gegebenheiten der Klassifikation von 2001 wurden belassen.

Die MDS-Klassifikation von 2016 bringt nicht nur neue Termini auf, sondern enthält fünf wesentliche Veränderungen:

1) Die erneute Auftrennung der multilineär dysplastischen Gruppe (RCMD) nach dem Ringsideroblastenanteil (< 15 % vs. ≥ 15 %), wie sie bereits 2001 beschrieben wurde.

2) Die Erkenntnis, dass ein Mutationsnachweis im *SF3B1*-Gen eine sehr hohe Korrelation mit dem Vorkommen von Ringsideroblasten zeigt, resultiert in der Aufteilung von 4 Gruppen (MDS-SLD, MDS-MLD, MDS-RS-SLD, MDS-RS-MLD) und führt zu der Nutzung dieser Mutation als klassifizierendes Kriterium. Patienten mit ≥ 5 % Ringsideroblasten, die eine *SF3B1*-Mutation haben, gelten nun ebenfalls als MDS-RS Typen.

3) Die Erweiterung der Subgruppe mit dem Nachweis einer 5q-Deletion um jene MDS-Patienten, die zusätzlich auch eine chromosomale Aberration vorweisen, mit Ausnahme von Aberrationen des Chromosoms 7.

4) Die CMML-Gruppe wird nun in drei Untergruppen unterteilt, entsprechend dem Blastenanteil im Knochenmark und Blut.

5) Die schlechte Korrelation zwischen der betroffenen dysplastischen Zellreihe mit der jeweiligen Zytopenie im Blut führte zu dem Prinzip, die Klassifikation in erster Linie auf die Knochenmarkmorphologie und genetische Befunde basieren zu lassen, und nicht mehr auf die zytopene Zellreihe.

Die Klassifikation nach *FAB* von 1982 und die *WHO*-Klassifikation von 2001 und 2008 bilden den Baustein der heutigen Einteilung von 2016 (Garand et al. 1992; Gattermann et al. 1990). Der entscheidende Schritt in der *WHO*-Klassifikation von 2001, die Unterscheidung zwischen einer RCMD-RS und RCMD bei Patienten mit multilineärer Dysplasie, wurde wie bereits erläutert 2008 aufgehoben. In der Klassifikation von 2016 wurde sie, wie sie in der Klassifikation von 2001 vorlag, wiedereingeführt. Nun werden sie aber als MDS-MLD und MDS-RS-MLD bezeichnet. Nachgewiesen wurde nämlich, dass der Nachweis von Mutationen im *SF3B1*-Gen mit dem Vorliegen von Ringsideroblasten assoziiert ist (Malcovati et al. 2007).

Daher wird dieser weitere genetische Aspekt mitberücksichtigt und die Gruppen klarer voneinander abgegrenzt. Hier wurde also erstmals der Nachweis einer somatischen Mutation (*SF3B1*) als Klassifikationskriterium herangezogen und als diagnostisch ausreichend erachtet, wenn nur 5-14 % Ringsideroblasten nachweisbar sind. Die offenbar bestehende Genotyp-Phänotyp Korrelation erlaubt eine solche Vorgehensweise.

Die Daten von Maassen (Maassen et al. 2013) zeigten, dass zwischen der dysplastischen Zellreihe im Knochenmark und den zytopenen Zellreihen im Blut nur eine schwache Korrelation besteht. Dies nahm die *WHO*-2016-Gruppe zum Anlass, die Klassifikation nur noch auf dem Knochenmarkbefund basieren zu lassen und nicht mehr auf der Zytopenie im Blut. Daher wird die Gruppe der Einliniendysplasien nun mit dem Begriff MDS-SLD versehen, sofern 1-2 Zellreihen im Blut zytopen sind. Liegt eine Panzytopenie mit Einliniendyplasie vor, fällt der Patient in die Gruppe der MDS-U-pan.

Die Gruppe der 5q-Syndrome aus der Klassifikation von 2001 wurde in der Klassifikation von 2016 im Prinzip beibehalten und prognostiziert dem Patienten einen guten Krankheitsverlauf (Giagounidis et al. 2004; Germing et al. 2012a; Mallo et al. 2011; Kuendgen et al. 2013), wurde aber nun um die Patienten mit einer Zusatzanomalie, mit Ausnahme des Chromosoms 7, erweitert. Diese Entscheidung fußt auf Daten von Mallo (Mallo et al. 2011) und Kuendgen (Kuendgen et al. 2013). Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen dieses Vorgehen aus prognostischer Sicht.

Die Einführung der Unterscheidung zwischen einem Blastenanteil von 5 bis 9 %, sowie Blasten über 10 % mit der Gruppenzuteilung RAEB-1 und 2 wurde in der Klassifikation von 2001 erstmals beschrieben und bis heute beibehalten (Sanz et al. 1989; Strupp et al. 2003; Germing et al. 2006b). Die Unterteilung ist hinsichtlich der Prognoseeinschätzung ein hilfreiches Kriterium. Die Begrifflichkeit, die 2016 verwendet wird, hat sich nur zur EB-1 und EB-2 verändert.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der MDS-U eine wichtige klinische Bedeutung hat, da ein vergleichsweise schlechterer prognostischer Verlauf bei diesen Patienten beobachtet werden konnte (Maassen et al. 2013; Knipp et al. 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Klassifikation von 2016 die genaueste Abgrenzung von Krankheitsgruppen bietet, die sich hinsichtlich der Prognose voneinander unterscheiden. Die neuen Klassifikationskriterien (Ausmaß der Dysplasien, Ringsideroblasten, Deletion 5q, *SF3B1*-Mutation, Blutzellwerte) haben sich als hilfreich erwiesen und bringen einen erheblichen Vorteil bei der Prognoseeinschätzung eines betroffenen Patienten. Demnach können Beratungsgespräche, Therapiekonzepte und Aussichten auf das Überleben ausgearbeitet werden.

Obwohl alle vier hier untersuchten Klassifikationssysteme von hoher prognostischer Bedeutung sind, zeigte die hier durchgeführte Analyse, dass das bislang beste Prognosesystem, der *IPSS-R*, fast alle Untergruppen nach *FAB* und *WHO* in unterschiedliche Risikogruppen mit zum Teil sehr unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten einteilen kann. Diese Befunde zeigen, dass es offenbar mit diagnostischen Systemen, so gut sie auch konzipiert werden, nicht gelingt, Prognosesysteme zu ersetzen.

Anhand der hier vorliegenden Daten konnte erstmals eine simultane Überprüfung aller bislang verfügbaren Klassifikationen in Hinblick auf ihre prognostische Bedeutung erfolgen. Die *WHO*-2016-Klassifikation ist diesen Daten zufolge am besten geeignet, die unterschiedlichen Krankheitsgruppen voneinander zu trennen und homogene Gruppen zu bilden, die sich prognostisch voneinander unterscheiden. Vor dem Hintergrund, dass mit dem *IPSS-R* ein vorzüglicher Prognosescore entwickelt wurde (Greenberg et al. 2012), der naturgemäß nicht als diagnostisches Klassifikationsinstrument taugt, aber hinsichtlich seiner prognostischen Wertigkeit allen Klassifikationssystemen in der multivariaten Analyse überlegen ist, sollten in Zukunft bei der Weiterentwicklung von Klassifikationssystemen nicht nur die Prognose, sondern vor allem genetische Einteilungskriterien herangezogen werden. Dieses Vorgehen erlaubt dann zunehmend die Beschreibung von Krankheitsgruppen mit gleichen oder zumindest ähnlichen chromosomalen und molekularen Charakteristika, die die Pathophysiologie beeinflussen und in Zukunft mehr und mehr potentielle therapeutische Ansätze erhoffen lassen.

Literaturverzeichnis

Arber, D.A.; Orazi, A.; Hasserjian, R.; Thiele, J.; Borowitz, M. J.; Le Beau, M. M.; Bloomfield, C. D.; Cazzola, M.; Vardiman, J. W. (**2016**): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. In: *Blood* April 11, 2016 (127): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.

Auer, J. (**1906**): Some hitherto undescribed structure found in the large lymphocytes of a case of acute leukemia. In: *AmJ Med Sci* 131:1002-1015.

Aul, C.; Bowen, D. T.; Yoshida, Y. (**1998**): Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. In: *Haematologica* 83 (1), S. 71–86.

Aul, C.; Gattermann, N.; Heyll, A.; Germing, U.; Derigs, G.; Schneider, W. (**1992**): Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. In: *Leukemia* (6), 52-9.

Aul, C.; Gattermann, N.; Schneider, W. (**1995**): Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. In: *Leukemia & lymphoma* 16 (3-4), S. 247–262. DOI: 10.3109/10428199509049764.

Balduini, C. L.; Guarnone, R.; Pecci, A.; Centenara, E.; Ascari, E. (**1998**): Multilineage dysplasia without increased blasts identifies a poor prognosis subset of myelodysplastic syndromes. In: *Leukemia* 12 (10), S. 1655–1656.

Begemann, H. (**1978**): Teil 6 Leukämien: Handbuch der inneren Medizin/begr. von L. Mohr u. R. Staehelin. Hrsg. von H. Schwiegk. - Berlin, Heidelberg, New York 1978: *Springer*, S. 348-349. DOI: 10.1007/978-3-642-66388-8.

Bennett, J. M.; Catovsky, D.; Daniel, M. T.; Flandrin, G.; Galton, D. A.; Gralnick, H. et al. (**1994**): The chronic myeloid leukaemias. Guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. In: *British journal of haematology* 87 (4), S. 746–754.

Bennett, J. M.; Catovsky, D.; Daniel, M. T.; Flandrin, G.; Galton, D. A.; Gralnick, H. R.; Sultan, C. (**1982**): Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. In: *British journal of haematology* 51 (2), S. 189–199.

Bernasconi, P.; Klersy, C.; Boni, M.; Cavigliano, P. M.; Dambruoso, I.; Zappatore, R. (**2013**): Validation of the new comprehensive cytogenetic scoring system (NCCSS) on 630 consecutive de novo MDS patients from a single institution. *Am J Hematol*, 88, 120-9.

Bernasconi, P.; Klersy, C.; Boni, M.; Cavigliano, P. M.; Giardini, I.; Rocca, B. et al. (**2010**): Does cytogenetic evolution have any prognostic relevance in myelodysplastic

syndromes? A study on 153 patients from a single institution. In: *Annals of hematology* 89 (6), S. 545–551. DOI: 10.1007/s00277-010-0927-z.

Broséus, J.; Alpermann, T.; Wulfert, M.; Florensa Brichs, L.; Jeromin, S.; Lippert, E. et al. (**2013**): Age, JAK2(V617F) and *SF3B1* mutations are the main predicting factors for survival in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. In: *Leukemia* 27 (9), S. 1826–1831. DOI: 10.1038/leu.2013.120.

Broséus, J.; Lippert, E.; Harutyunyan, A. S.; Jeromin, S.; Zipperer, E.; Florensa, L. et al. (**2014**): Low rate of calreticulin mutations in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. In: *Leukemia* 28 (6), S. 1374–1376. DOI: 10.1038/leu.2014.49.

Brunning, R. S.; Orazi, A.; Germing, U.; LeBeau, M. M. (**2008**): Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In Swerdlow SH; Campo E; Lee Haris N; Jaffe ES; Pileri SA; Stein H; Thile J; Vardiman JW (Edt) WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lympoid Tissues. In: *IARC Press, Lyon*.

Cermák, J.; Belicková, M.; Krejcová, H.; Michalová, K.; Zilovcová, S.; Zemanová, Z. et al. (**2005**): The presence of clonal cell subpopulations in peripheral blood and bone marrow of patients with refractory cytopenia with multilineage dysplasia but not in patients with refractory anemia may reflect a multistep pathogenesis of myelodysplasia. In: *Leukemia research* 29 (4), S. 371–379. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.08.008.

Cheong, J.Wl, Kim, H.J., Lee, K.H., Yoon, S.S., Lee, J.H., Park, H.S., Kim, H.Y., Shim, H., Seong, C.M., Kim, C.S., Chung, J., Hyun, M.S., JO, D.Y., Jung, C.W., Sohn, S.K., Yoon, H.J., Kim, B.S., Joo, Y.D., Park, C.Y., & Min, Y.H. (**2014**): Deferasirox improves hematologic and hepatic function with effective reduction of serum ferritin and liver syndrome or aplastic anemia. *Transfusion*, 54, 1542-51.

Cutler, C. S; Lee, S. J.; Greenberg, P., et al (**2004**): 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; 104: 579-85.

Fenaux, P.; Adès, L. (**2013**): How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. In: *Blood* 121 (21), S. 4280–4286. DOI: 10.1182/blood-2013-02-453068.

Fenaux, Pierre; Mufti, Ghulam J.; Hellstrom-Lindberg, Eva; Santini, Valeria; Finelli, Carlo; Giagounidis, Aristoteles et al. (**2009**): Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. A randomised, open-label, phase III study. In: *The Lancet. Oncology* 10 (3), S. 223–232. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.

Freeman, J. A. (**1966**): Origin of Auer bodies. In: *Blood* 1966, 27: 499-510; published by the American Society of Hematology.

Garand, R.; Gardais, J.; Bizet, M.; Bremond, J. L.; Accard, F.; Callat, M. P. et al. (**1992**): Heterogeneity of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). In: *Leukemia research* 16 (5), S. 463–468.

Gattermann, N. (**2008**): Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88:24-9.

Gattermann, N.; Aul, C.; Schneider, W. (**1990**): Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). In: *British journal of haematology* 74 (1), S. 45–52.

Gattermann, N.; Billiet, J.; Kronenwett, R.; Zipperer, E.; Germing, U.; Nollet, F. et al. (**2007**): High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count600x109/L) and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPD, unclassifiable. In: *Blood* 109 (3), S. 1334–1335. DOI: 10.1182/blood-2006-05-022491.

Germing, U.; Gattermann, N.; Aivado, M.; Hildebrandt, B.; Aul, C. (**2000**a.): Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). A time-tested distinction. In: *British journal of haematology* 108 (4), S. 724–728.

Germing, U.; Gattermann, N.; Minning, H.; Heyll, A.; Aul, C. (**1998**): Problems in the classification of CMML--dysplastic versus proliferative type. In: *Leukemia research* 22 (10), S. 871–878.

Germing, U.; Gattermann, N.; Strupp C. et al. (**2001**): Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. In: *Deutsches Arzteblatt* 2001; 98(36): A-2272-8.

Germing, U.; Gattermann, N.; Strupp C.; Aivado, M.; Aul, C. (**2000**b.): Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res*, 24, 983-92.

Germing, U.; Kobbe, G.; Haas, R.; Gattermann, N. (**2013**a.): Myelodysplastic syndromes. Diagnosis, prognosis, and treatment. In: *Deutsches Arzteblatt international* 110 (46), S. 783–790. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0783.

Germing, U.; Lauseker, M.; Hildebrandt, B.; Symeonidis, A.; Cermák, J.; Fenaux, P. et al. (**2012**a.): Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q). A multicenter study. In: *Leukemia* 26 (6), S. 1286–1292. DOI: 10.1038/leu.2011.391.

Germing, U.; Strupp, C.; Giagounidis, A.; Haas, R.; Gattermann, N.; Starke, C.; Aul, C. (**2012**b.): Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. In: *Leukemia research* 36 (6), S. 727–734. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.02.014.

Germing, U.; Strupp, C.; Knipp, S.; Kuendgen, A.; Giagounidis, A.; Hildebrandt, B. et al. (**2007**): Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. In: *Haematologica* 92 (7), S. 974–977.

Germing, U.; Strupp, C.; Kuendgen, A.; Aivado, M.; Giagounidis, A.; Hildebrandt, B. et al. (**2006**a): Refractory anaemia with excess of blasts (RAEB). Analysis of reclassification according to the WHO proposals. In: *British journal of haematology* 132 (2), S. 162–167. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05853.x.

Germing, U.; Strupp, C.; Kuendgen, A.; Isa, S.; Knipp, S.; Hildebrandt, B. et al. (**2006**b): Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. In: *Haematologica* 91 (12), S. 1596–1604.

Germing, U., Neukirchen, J.; Haas, R. (**2013**b): Myelodysplastische Syndrome (MDS): Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapie. In: *Klinikarzt* (42), S. 328–334.

Giagounidis, A. A. N.; Germing, U.; Haase, S.; Hildebrandt, B.; Schlegelberger, B.; Schoch, C. et al. (**2004**): Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. In: *Leukemia* 18 (1), S. 113–119. DOI: 10.1038/sj.leu.2403189.

Goldberg, A. (**1964**): Acid phosphatase activities in Auer bodies. *Blood* 24:305.

Götze, K.; Platzbecker, U.; Giagounidis, A. et al. (**2010**): Azacitidine for treatment of patients with myelodyspalstic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2010; 89: 841-50.

Greenberg, P.; Cox, C.; LeBeau, M. M.; Fenaux, P.; Morel, P.; Sanz, G. et al. (**1997**): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. In: *Blood* 89 (6), S. 2079–2088.

Greenberg, P. L.; Sun, Z.; Miller, K.B. et al. (**2009**): Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulationg factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009; 114: 2393-400.

Greenberg, P. L.; Tuechler, H.; Schanz, J.; Sanz, G.; Garcia-Manero, G.; Solé, F. et al. (**2012**): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. In: *Blood* 120 (12), S. 2454–2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.

Haase, D.; Steidl, C.; Schanz, J.; Schabla, R.; Pfeilstöcker, M.; Nösslinger, T. et al. (**2007**): Correlation of cytogenetic findings with morphology, clinical course and prognosis in 2124 patients with MDS. In: *Blood 106*, 232A, 787.

Harada, N. (**1951**): Histochemical studies on the Auer body. *Nagoya J. Med. Sci*. 14:129.

Hasserjian, R. P.; Orazi, A.; Brunning, R. D.; Germing, U.; LeBeau, M. M.; Porwit, A. et al. (**2016**): MDS overview. In: WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. In: *IARC Press*.

Jaffe, E. S.; Harris, N. L.; Stein, H.; Vardiman, J. W. (**2001**): WHO Classification of Tumours: Tumours of Haematoloietic and Lymphoid Tissues. In: *IARC Press, Lyon*.

Knipp, S.; Strupp, C.; Gattermann, N.; Hildebrandt, B.; Schapira, M.; Giagounidis, A. et al. (**2008**): Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome. In: *Leukemia research* 32 (1), S. 33–37. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.02.021.

Kroger, N.; Zabelina, T.; de Wreede, et al. (**2013**): Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. In: *Leukemia* 2013; 27: 604-9.

Kuendgen, A.; Lauseker, M.; List, A. F.; Fenaux, P.; Giagounidis, A. A.; Brandenburg, N. A. et al. (**2013**): Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q). A comparative analysis. In: *Leukemia* 27 (5), S. 1072–1079. DOI: 10.1038/leu.2012.369.

List, A.; Dewald, G.; Bennett, J., et al. (**2006**): Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456-65.

Löffler, H.; Rastetter, J. (**1999**): Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. *Springer-Verlag*, Berlin Heidelberg New York, S.10-11.

Maassen, A.; Strupp, C.; Giagounidis, A.; Kuendgen, A.; Nachtkamp, K.; Hildebrandt, B. et al. (**2013**): Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. In: *Leukemia research* 37 (1), S. 64–70. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.09.021.

Malcovati, L.; Germing, U.; Kuendgen, A.; Della Porta, M. G.; Pascutto, C.; Invernizzi, R. et al. (**2007**): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (23), S. 3503–3510. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696.

Malcovati, L.; Karimi, M.; Papaemmanuil, E.; Ambaglio, I.; Jädersten, M.; Jansson, M. et al. (**2015**): *SF3B1* mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. In: *Blood* 126 (2), S. 233–241. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633537.

Mallo, M.; Cervera, J.; Schanz, J.; Such, E.; García-Manero, G.; Luño, E. et al. (**2011**): Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. In: *Leukemia* 25 (1), S. 110–120. DOI: 10.1038/leu.2010.231.

Margolskee, E.; Hasserjian, R.P.; Hassane, D.; Tam, W.; Mathew, S.; Ok, C.Y.; Wang, S.A.; Oak, J.; Arber, D.A.; Orazi, A. (**2017**): Myelodysplastic Syndrome, unclassifiable (MDS-U) with 1% blasts is a distinct subgroup of MDS-U with a poor prognosis. In: *Am J Clin Pathol.* 2017 Jul 1;148(1):49-57. doi:10.1093/ajcp/aqx043.

Matsuda, A.; Germing, U.; Jinnai, I.; Iwanaga, M.; Misumi, M.; Kuendgen, A. et al. (**2007**): Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the *FAB* classification. In: *Leukemia* 21 (4), S. 678–686. DOI: 10.1038/sj.leu.2404571.

Matsuda, A.; Jinnai, I.; Yagasaki, F.; Kusumoto, S.; Minamihisamatsu, M.; Honda, S. et al. (**1998**): Refractory anemia with severe dysplasia. Clinical significance of morphological features in refractory anemia. In: *Leukemia* 12 (4), S. 482–485.

Mufti, G. J.; Potter, V. (**2012**): Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 49-55.

Nachtkamp, K.; Rautenberg, C.; Schroeder, T.; Kündgen, A.; Germing, U. (**2017**): Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapie der myelodysplastischen Syndrome. In: *Thieme-Refresher Onkologie* 2017; 9:25-40. DOI: 10.1055/s-0043-118378.

Neukirchen, J.; Lauseker, M.; Blum, S.; Giagounidis, A.; Lubbert, M.; Martino, S.; Siragusa, S.; Schlenk, R. F.; Platzbecker, U.; Hofmann, W. K.; Gotze, K.; Palumbo, G. A.; Magrin, S.; Kuendgen, A.; Aul, C.; Hildebrandt, B.; Hasford, J.; Kobbe, G.; Haas, R.; Germing, U. (**2014**): Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. *Leuk Res*, 38, 57-64.

Neukirchen, J.; Schoonen, W. M.; Strupp, C.; Gattermann, N.; Aul, C.; Haas, R.; Germing, U. (**2011**): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes. Data from the Duesseldorf MDS-registry. In: *Leukemia research* 35 (12), S. 1591–1596. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.001.

Neuwirtová, R.; Mociková, K.; Musilová, J.; Jelínek, J.; Havlícek, F.; Michalová, K.; Adamkov, M. (**1996**): Mixed myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. In: *Leukemia research* 20 (9), S. 717–726.

Orazi, A.B.J.; Germing, U.; Brunning, R.D. et al (**2008**): Myelodysplastic/myeloproliferative syndromes. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: *IARC Press:* 76-86.

Papaemmanuil E et al. (**2011**): Somatic *SF3B1* mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. NEJM 2011; 365(15):1384-1395.

Rong, A.; Gattermann, N.; Germing, U.; Aul, C.; Aivado, M. (**2000**): RAS Mutations are rare in acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA) and apparently absent in pure sideroblastic anemia (PSA). In: *Onkologie 23: Suppl 7 A181*, Suppl 7 A181.

Rosati, S.; Mick, R.; Xu, F.; Stonys, E.; Le Beau, M. M.; Larson, R.; Vardiman, J. W. (**1996**): Refractory cytopenia with multilineage dysplasia. Further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome. In: *Leukemia* 10 (1), S. 20–26.

Rose, C.; Brechignac, S.; Vassilief, D.; Pascal, L.; Stamatoullas, A.; Guerci, A. et al. (**2010**): Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). In: *Leukemia research* 34 (7), S. 864–870. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.12.004.

Sanz, G. F.; Sanz, M. A.; Vallespí, T.; Cañizo, M. C.; Torrabadella, M.; García, S. et al. (**1989**): Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes. A multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. In: *Blood* 74 (1), S. 395–408.

Saure, C.; Schroeder, T.; Zohren, F., et al. (**2012**): Upfront allogeneic blood stem cell transplantation for patients with high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia using a FLAMSA-based high-dose sequential conditioning regimen. In: *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 466-72.

Schanz, Julie; Tüchler, Heinz; Solé, Francesc; Mallo, Mar; Luño, Elisa; Cervera, José et al. (**2012**): New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (8), S. 820–829. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6394.

Schmitt-Graeff, A. H.; Teo, S.-S.; Olschewski, M.; Schaub, F.; Haxelmans, S.; Kirn, A. et al. (**2008**): JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed

sideroblasts associated with marked thrombocytosis. In: *Haematologica* 93 (1), S. 34–40. DOI: 10.3324/haematol.11581.

Stornilio, A. M.; Moloney, W. C.; Rosenthal, D. S.; Cox, C.; Bennett, J. M. (**1989**): Chronic myelomonocytic leukemia. In: *Leukemia* 1989; 4:766-770.

Strupp, C.; Gattermann, N.; Giagounidis, A.; Aul, C.; Hildebrandt, B.; Haas, R.; Germing, U. (**2003**): Refractory anemia with excess of blasts in transformation. Analysis of reclassification according to the WHO proposals. In: *Leukemia research* 27 (5), S. 397–404.

van de Loosdrecht, A. A.; Westers, T. M.; Westra, A. H.; Dräger, A. M.; van der Velden, V. H. J.; Ossenkoppele, G. J. (**2008**): Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. In: *Blood* 111 (3), S. 1067–1077. DOI: 10.1182/blood-2007-07-098764.

van den Berghe, H.; Cassiman, J. J.; David, G.; Fryns, J. P.; Michaux, J. L.; Sokal, G. (**1974**): Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. In: *Nature* 251 (5474), S. 437–438.

Vardiman, J. W.; Harris, N. L.; Brunning R. D. (**2002**): The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. In: *Blood* 2002, 100: 2292-2302, published by The American Society of Hematology (2002). DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.

Vardiman, J.W.; Thiele, J.; Arber, D. A.; Brunning, R. D.; Borowitz, M. J.; Porwit, A.; Harris, N. L.; LeBeau, M. M.; Hellström-Lindberg, E.; Tefferi, A.; Bloomfield, C. D. (**2009**): The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. In: *Blood* 2009; 114(5):937-51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.

Voso, M. T.; Fenu, S.; Latagliata, R.; Buccisano, F.; Piciocchi, A.; Aloe-Spiriti, M. A.; Breccia, M.; Criscuolo, M.; Andriani, A.; Mancini, S.; Niscola, P.; Naso, V.; Nobile, C.; Piccioni, A. L.; D'andrea, M.; D'addosio, A.; Leone, G.; Venditti, A. (**2013**): Revised International Prognostic Scoring System (*IPSS-R*) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation of the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol*, 31, 2671-7.

Wang, W.; Routbort, M. J.; Tang, Z.; Ok, C. Y.; Patel, K. P.; Daver, N. et al. (**2017**): Characterization of TP53 mutations in low-grade myelodysplastic syndromes and myelodysplastic syndromes with a non-complex karyotype. In: *European journal of haematology* 99 (6), S. 536–543. DOI: 10.1111/ejh.12971.

Wetzko, K.; Platzbecker, U. (**2014**): Transplants in myelodysplastic syndromes. In: *Hematol Oncol Clin North Am* 28:1011-1022, 2014. DOI:10.1016/j.hoc.2014.08.012.

Zipperer, E.; Wulfert, M.; Germing, U.; Haas, R.; Gattermann, N. (**2008**): MPL 515 and JAK2 mutation analysis in MDS presenting with a platelet count of more than 500 x 10(9)/l. In: *Annals of hematology* 87 (5), S. 413–415. DOI: 10.1007/s00277-007-0409-0.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Zeit als Medizinstudentin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Rahmen der Untersuchungen der Klassifikationen für myelodysplastische Syndrome.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Germing für die Förderung und Betreuung der Arbeit sowie für die wertvollen Anregungen in den zahlreichen Fachdiskussionen während der Durchführung. Die kooperative Zusammenarbeit und die guten Vorschläge trugen zur stetigen Verbesserung bei. Ich bewundere die Präzision und Schnelligkeit seiner Arbeit, den fürsorglichen Umgang mit seinen Patienten und seinen Beitrag zu sich weiterentwickelnden Erkenntnissen in der Klassifizierung und Behandlung von myelodysplastischen Syndromen.

Ein weiterer Dank geht an Frau Dr. Schuck für die Empfehlung einer Doktorarbeit bei Herrn Prof. Dr. Germing. Ihre Begeisterung für die Hämatologie und Onkologie hat in meiner Zeit als Famulantin „den Funken“ auf mich überspringen lassen.

Insbesondere danke ich meiner Familie für die Unterstützung und den Glauben an mich.