

Aus der Klinik für
Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Direktor Prof. Dr. med. Rainer Haas)

Neue Erkenntnisse zur Klassifikation der
chronischen myelomonozytären Leukämien und
Therapie der myelodysplastischen Syndrome

Habilitationsschrift
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von
Dr. med. Esther Schuler
Düsseldorf
2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	3
Einleitung.....	5
Klassifikation der CMML.....	11
Therapie der MDS.....	16
Intensive Chemotherapie für MDS- und sAML-Patienten	16
LE-MON5-Studie	20
Schlussfolgerung und Ausblick	27
Referenzen	30
Abkürzungsverzeichnis.....	35
Danksagung	37
Publikationsliste meiner Originalarbeiten	38
Zusammengefasste Publikationen und Sonderdrucke	41

Zusammenfassung

Meine Habilitationsschrift basiert auf sechs Originalarbeiten, die sich mit der Klassifikation und der Therapie der myelodysplastischen Syndrome (MDS) sowie der chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML) befassen.

Zu der Klassifikation und den Diagnosekriterien der chronischen myelomonozytären Leukämien werden zwei Arbeiten beschrieben. In der ersten habe ich die prognostische Aussagekraft des Blastenanteils der CMML-Untergruppen und das Verhältnis der CMML zu den Hauptgruppen der myeloischen Neoplasien MDS und myeloproliferative Neoplasien (MPN) untersucht. Zunächst wurden sechs CMML-Untergruppen durch Trennung der dysplastischen und proliferativen CMML (Leukozyten \leq 13.000/ μ L) und durch Aufteilung dieser beiden Gruppen in jeweils drei Untergruppen: CMML-0 mit $<$ 5% Knochenmarkblasten, CMML-I mit 5-9% Knochenmarkblasten und CMML-II mit 10-19% Knochenmarkblasten, gebildet. Die Untergruppe CMML-0 wurde erstmals eingeführt. Die Patienten, die eine CMML-0 hatten, hatten eine bessere Prognose als die CMML-1 und -2-Patienten. Die Schlussfolgerung, dass die CMML zusätzlich zur Trennung in dysplastische und proliferative Subtypen ein dreistufiges Klassifikationsmodell erhalten sollte, wurde in die WHO-Klassifikation von 2016 aufgenommen. In einer weiteren Arbeit habe ich mich mit der Tatsache beschäftigt, dass es formal nicht möglich ist, bei einer bestehenden Knochenmarkmonozytose in Abwesenheit einer Monozytose im peripheren Blut die Diagnose CMML zu stellen. Um die Sinnhaftigkeit dieser Definition zu überprüfen, habe ich den Verlauf dieser Patienten beobachtet und festgestellt, dass diese Patienten häufiger als solche ohne Knochenmarkmonozytose eine CMML entwickeln. Außerdem zeigte sich, dass die molekularen Veränderungen dieser Patienten denen der CMML-Patienten ähneln. Eine aktuelle Arbeit von Valent et al spricht hier derzeit von einer oligomonozytären CMML.

Des Weiteren habe ich mich mit der Therapie von MDS-Patienten beschäftigt. In einer Paar-Analyse, in der Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhielten, mit Patienten, die keine intensive Chemotherapie erhielten, verglichen wurden, konnte ich zeigen, dass das Überleben der Patienten, die eine intensive Chemotherapie erhielten, nicht signifikant länger war, als das der Patienten, die keine erhielten. In der multivariaten Analyse waren das Erreichen einer kompletten Remission, das Vorhandensein von Auerstäbchen und ein Prozentsatz von weniger als 30% Knochenmarkblasten signifikant positiv assoziiert mit längerem Überleben. Ein Rückfall trat bei 63% der Patienten nach einem Median von 9,9 Monaten auf. Nach einem

Rezidiv überlebten die Patienten noch 7,6 Monaten. In Anbetracht der hohen Rückfallrate und des kurzen Überlebens schließen wir, dass eine intensive Chemotherapie bei Hoch-Risiko-MDS- oder sAML-Patienten nicht erfolgversprechend ist.

In dem zweiten hier berichteten Therapieprojekt wurde die Sicherheit in Hinblick auf Krankheitsprogression während der Standardtherapie (Lenalidomid) bei transfusionsbedürftigen Patienten mit MDS mit isolierter Deletion (5q) in einer prospektiven Studie (LE-MON 5) untersucht. Das Screening umfasste eine zentralisierte Histologie, Zytologie und Karyotypisierung. Während des Screening Prozess wurden 56 von 147 Patienten ausgeschlossen. Siebenundsechzig Prozent der 89 behandelten Patienten erreichten nach 12,1 Wochen Behandlungsdauer die Transfusionsunabhängigkeit. Das kumulative Risiko für die Entwicklung einer AML betrug 8% nach zwei bzw. 14% nach vier Jahren. Parameter, die die Überlebenszeit positiv beeinflussten, waren eine geringe Transfusionsbelastung vor der Behandlung mit Lenalidomid, jüngeres Alter als kontinuierliche Variable sowie das Nicht-Eintreten der Progression. Auf der Basis dieser Daten schließen wir, dass die Behandlung mit Lenalidomid bei MDS-Patienten mit isolierter Deletion (5q) sicher ist und die Häufigkeit des Fortschreitens der Erkrankung mit unbehandelten Patienten vergleichbar ist.

Einleitung

Myelodysplastische Syndrome

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe von Knochenmarkerkrankungen, deren gemeinsames Charakteristikum die Zytopenien im peripheren Blut darstellen. Ursächlich sind klonale Veränderungen der hämatopoetischen Stamm- oder Progenitorzellen, die entweder primär oder nach vorangegangener Therapie mit Zytostatika, Immunsuppressiva oder Strahlentherapie, auftreten¹. Besonders häufig werden diese therapieassoziierten MDS (tMDS) nach Exposition mit Topoisomerase-I-Inhibitoren beschrieben^{2,3}; auch eine vorangegangene Radio-Jod-Therapie begünstigt die Entstehung eines MDS⁴. Klinisch führend sind in der Regel die Symptome einer Anämie, die ggf. durch Infektneigung und Blutungszeichen - bedingt durch Neutropenie und Thrombozytopenie - begleitet werden. Für die formale Diagnosestellung müssen im Knochenmark mindestens 10% einer oder mehrerer Zellreihen dysplastisch sein. In der Regel ist das Knochenmark hyperzellulär, ggf. normozellulär und selten (<10%) hypozellulär⁵. Die Diskrepanz zwischen den Zytopenien in der Peripherie und dem hyperzellulären Knochenmark erklärt sich durch die hohe Apoptoserate im Rahmen einer insuffizienten Hämatopoese im Knochenmark.

MDS sind seltene Erkrankungen mit 4-5 Fällen pro 100.000 pro Jahr, deren Inzidenz in der Altersgruppe über 70 Jahre auf mehr als 30/100.000/Jahr steigt. Der Altersmedian bei Erstdiagnose liegt bei 75 Jahren, Männer erkranken etwas häufiger^{6,7}. Die Klassifikation erfolgt gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO), zuletzt 2016 aktualisiert¹. Diese hat die bis dahin dominierende, auf der Morphologie beruhende Klassifikation der französisch-amerikanisch-britischen kooperativen Leukämie- Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1982 abgelöst⁸ (Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation der MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 (adaptiert nach Arber et al⁹⁾)

	Dysplastische Zelllinien	Zytopenien	RS	Blasten in KM und pB	Karyogramm
MDS-SLD	1	1-2	<15%/ <5%*	KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen	nicht den Kriterien für MDS mit isolierter del(5q) entsprechend
MDS-MLD	2-3	1-3	<15%/ <5%*	KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen	nicht den Kriterien für MDS mit isolierter del(5q) entsprechend
MDS-RS-SLD	1	1-2	≥15%/ ≥5%*	KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen	nicht den Kriterien für MDS mit isolierter del(5q) entsprechend
MDS-RS-MLD	2-3	1-3	≥15%/ ≥5%*	KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen	nicht den Kriterien für MDS mit isolierter del(5q) entsprechend
MDS mit isolierter Deletion (5q)	1-3	1-2		KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen	Deletion (5q) isoliert oder mit einer weiteren Aberration außer -7 oder Deletion 7q
MDS-EB1	0-3	1-3		KM 5-9% oder pB 2-4%, keine Auerstäbchen	
MDS-EB2	0-3	1-3		KM 10-19% oder pB 5-19% oder Auerstäbchen	
<u>MDS-unklassifizierbar</u>					
mit 1 % Blasten im Blut	1-3	1-3		KM <5%, pB=1%, keine Auerstäbchen	
mit SLD und Panzytopenie	1	3		KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen	
ohne eindeutige Dysplasien, aber mit MDS definierender chromosomaler Aberration	0	1-3	<15 %	KM <5%, pB <1%, keine Auerstäbchen	MDS definierende Aberration

* falls SF3B1 mutiert,

KM Knochenmark; pB peripheres Blut; RS Ringsiderblasten (% der erythroiden Zellen); MDS myelodysplastisches Syndrom; SLD unilineäre Dysplasie, MLD multilineäre Dysplasie; EB Blastenvermehrung; Deletion (del)

Der klinische Verlauf ist abhängig von dem Ausmaß der Zytopenien, dem Blastenanteil in Blut und Knochenmark sowie vor allem von den molekularen und zytogenetischen Veränderungen der hämatopoetischen Stamm- oder Progenitorzellen¹⁰. Die verschiedenen Untergruppen haben sehr heterogene Verläufe. Um diese vorhersagen zu können, wurden diverse Systeme und Indices zur Prognoseabschätzung entwickelt, deren Goldstandard das internationale prognostische Bewertungs-System (*International Prognostic Scoring System-revised* (IPSS-R)) ist¹¹, das auf dem IPSS von 1997 basiert¹². Auch das Risiko einer Progression in eine sekundäre akute myeloische Leukämie (sAML) steigt mit einem höherem IPSS-R. Es gibt nur begrenzte Therapieoptionen, die abhängig vom Risikoprofil ausgewählt werden. Für Niedrig-Risiko Patienten stehen neben der supportiven Behandlung (BSC) mit z.B. Bluttransfusionen, Wachstumsfaktoren wie Erythropoese-stimulierende Substanzen ggf. in Kombination mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren¹³ und Thrombopoetinanaloga zur Verfügung. Selten werden insbesondere bei hypoplastischen MDS Immunsuppressiva eingesetzt^{14,15}. Aufgrund der häufig notwendigen Erythrozyten-Transfusionen und der damit einhergehenden Eisenüberladung¹⁶ ist die Therapie mit Eisenchelatoren ein weiteres Standbein der Niedrig-Risiko MDS-Behandlung¹⁷. Die Eisenchelation ist insbesondere auch deshalb wichtig, da viele ältere MDS-Patienten an kardialen Komorbiditäten leiden¹⁸ und Eisenüberladung des Myokards zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führen kann. Für Hoch-Risiko-Patienten kommt als einzige kurative Option die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSCT) in Frage. Aufgrund der Einführung toxizitätsreduzierter Konditionierungsprotokolle und verbesserter supportiver Therapie steht diese Option auch immer mehr älteren Patienten zur Verfügung. Weiterhin ist erfreulicherweise die Spenderverfügbarkeit vor allem für Kaukasier sehr gut¹⁹. Sollte eine alloHSCT nicht in Frage kommen, können in palliativer Intention hypomethylierende Substanzen (HMA) eingesetzt werden²⁰. Zum Stellenwert der intensiven Chemotherapie bei MDS-Patienten möchte ich auf eine im Folgenden diskutierte Erstautorenschaft verweisen²¹.

Eine seit 2001 eigenständige Untergruppe ist MDS mit isolierter Deletion (5q) (MDS (del5q))²² (Tabelle 1). Diese ist durch das isolierte Vorliegen einer Deletion am langen Arm des fünften Chromosoms charakterisiert; die am häufigsten deletierte Region ist del(5)(q13q33). Der Phänotyp des Knochenmarks ist durch hypolobulierte Megakaryozyten geprägt. Im peripheren Blut zeigt sich in der Regel eine makrozytäre Anämie, eine moderate Leukopenie sowie normale oder erhöhte Thrombozytenzahlen. Klinisch zeichnet sich diese Untergruppe durch ein relatives niedriges Risiko einer AML-Transformation und eine insgesamt gute Prognose aus. Im Gegensatz zur gesamten MDS-Population sind von MDS (del5q) mehr weibliche als männliche Patienten betroffen (Verhältnis 7:3)^{23,24}. Das Chromosom 5 codiert für Tumorsuppressorgene und zahlreiche Gene, die für die Regulation der Hämatopoese wichtig sind; dazu zählen Zytokine, Zytokin-Rezeptoren, Zellzyklusregulatoren, Transkriptionsfaktoren und Signalmediatoren²⁵. Auf der Suche nach dem für die Klinik des MDS (del5q) verantwortlichen Gens konnte eine „*critical deleted region*“ lokalisiert werden. Diese muss von der Region 5q31.1 unterschieden werden, die bei AML und anderen MDS-Untergruppen häufig im Rahmen eines komplexen Karyotyps deletiert ist und eher mit einer schlechten Prognose einhergeht²⁴. Trotz Eingrenzung der möglichen pathogenetisch relevanten Gene ist es nicht gelungen, ein bestimmtes Gen als alleinige Ursache des MDS (del5q) zu definieren²⁶. Wahrscheinlich beruht der Phänotyp auf einem Gendosiseffekt im Rahmen einer Haploinsuffizienz eines oder mehrerer Gene²⁷.

Eine weitere Besonderheit dieser Untergruppe stellt die gute Behandelbarkeit dar. Nach Etablierung der Therapie mit Lenalidomid (Len)^{28,29} habe ich durch Auswertung und Veröffentlichung einer an der Uniklinik Düsseldorf entwickelten klinischen Studie dazu beigetragen, die Sicherheit dieser Therapieoption zu belegen. In dieser *open*-Label, nicht randomisierten, einarmigen, Multicenter- Phase-II-Studie der deutschen MDS-Studien Gruppe wurde die Sicherheit von Lenalidomid bei MDS (del5q) geprüft (LE-MON5; EudraCT-Nummer: 2008-001866-10)³⁰.

Len ist eine sogenannte immunmodulatorische Substanz (IMiD), deren genauer Wirkmechanismus nicht geklärt ist. Es wirkt u.a. antiangiogenetisch und hemmt die Produktion proinflammatorischer Zytokine, insbesondere TNF- α , Interleukin-6 und Interleukin-12 und stimuliert T- sowie natürliche Killerzellen und die Erythropoese³¹.

Im Düsseldorfer MDS-Register werden seit 1982 Daten von MDS-Patienten aus Düsseldorf und Umgebung nach Einholung deren Einverständnisses dokumentiert und ausgewertet. Die entsprechenden Ethikvota der Ethikkommission der Universität Düsseldorf (Nr. 3008 von 15.01.2008, Amendment vom 05.02.2018 und Nr.3768 vom 28.6.2012) liegen vor. Ein großer Vorteil unseres Registers ist die zentrale zytomorphologische Auswertung, die dazu geführt hat, dass auch andere Zentren ihre Patienten pseudonymisiert in das MDS-Register einschließen. Im Rahmen eines Projektes der Deutschen Krebshilfe haben wir unserem Register 2013 eine Biobank anschließen können.

Chronische myelomonozytäre Leukämien

Die chronischen myelomonozytären Leukämien (CMML) werden durch die WHO als MDS/Myeloproliferative- (MP) Neoplasien eingeordnet. Aufgrund der Heterogenität dieser seltenen Entität wurde die Zuordnung zu den Hauptgruppen MDS bzw. MPN während der letzten Überarbeitungen der WHO-Klassifikation in den Jahren 2001³², 2008^{33,34} und 2016³⁵ immer wieder verändert. Die Inzidenz beträgt <1/100.000/Jahr und das mediane Alter liegt mit 76 Jahren noch etwas höher als bei den MDS. Zur Diagnosestellung führen häufig Allgemeinsymptome oder die Abklärung von Blutbildveränderungen, die während Routineuntersuchungen auffallen. Für die Diagnose müssen im Differenzialblutbild 10% Monozyten vorliegen, absolut müssen es zusätzlich mehr als 1000 Monozyten pro μ l Blut sein. Anhand der absoluten Leukozytenzahl wird zwischen einem dysplastischen und einem proliferativen Subtyp unterschieden³⁶. Knochenmark-spezifische Kriterien werden für die Diagnose einer CMML nicht gefordert, ein Punkt, den ich in einer Erstautorenschaft bearbeitet habe³⁷. Anhand der Blastenzahl in Blut und Knochenmark werden drei Untergruppen unterschieden⁹. Da meine Arbeit maßgeblich zur Unterscheidung von drei statt zwei Untergruppen beigetragen hat, wird dies im späteren Verlauf wieder aufgegriffen³⁸.

Das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt etwa 12-36 Monate. Analog zu MDS-Patienten wird für CMML-Patienten das CMML-Prognosesystem (CMML *Prognostic Scoring System* (CPSS))³⁹ und dessen Erweiterung um molekulare Daten (CPSSmol)⁴⁰ benutzt. Letzteres basiert zusätzlich auf dem genetischen Risiko, das sich aus den molekularen Markern ASXL1, NRAS, RUNX1, SETBP1 und der zytogenetischen Risikogruppe, die auf dem konventionellen Karyotyp basiert, zusammensetzt. Die konventionellen Prognosefaktoren wie der Blastenanteil, die Leukozytenzahl und die Transfusionsnotwendigkeit fließen ebenfalls mit ein. An der Etablierung des CPSSmol war ich beteiligt. Ein weiterer Prognose-Score ist der bereits 1992 entwickelte Düsseldorf-Score⁴¹.

Die Therapie erfolgt risikoadaptiert. Aufgrund des in der Regel hohen Alters liegen außerdem häufig Komorbiditäten vor, die ggf. die Therapieoptionen weiter einschränken. Prinzipiell steht als einzig kurativer Ansatz wie beim MDS die alloHSCT zur Verfügung¹⁹. Im palliativen Sektor besteht die Möglichkeit einer antiproliferativen Therapie mit Hydroxyurea, sofern erforderlich. Sollte ein dysplastischer Subtyp vorliegen, ist eine Therapie mit der hypomethylierenden Substanz Azacitidine (Aza) möglich. Ferner sollten supportive Maßnahmen wie Bluttransfusionen, sofern nötig, durchgeführt werden⁴².

Klassifikation der CMML

Nachdem ich mich bereits während meiner Doktorarbeit mit der Klassifikation und der genetischen Charakterisierung einer MDS/MP-Neoplasie - der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) - gewidmet habe⁴³⁻⁴⁵, habe ich mich, meinem Interesse folgend, mit der CMML, einer weiteren MDS/MP-Neoplasie, beschäftigt. Aufgrund dieser Klassifizierung und der weiteren Unterteilung innerhalb dieser Entität in einen dysplastischen Subtyp ($<13 \times 10^9/l$ Leukozyten im peripheren Blut) und einen proliferativen Subtyp ($>13 \times 10^9/l$ Leukozyten im peripheren Blut) werden die CMML in der Regel aus klinischen Studien ausgeschlossen. Dies führt dazu, dass die CMML in den Zulassungstexten der neu zugelassenen Medikamente häufig nicht berücksichtigt werden. Um dies zu verbessern, ist eine möglichst genaue Klassifikation dieser Entität inklusive ihres Verhältnisses zu den Hauptgruppen MDS und MPN wichtig. In zwei meiner Erstautorenschaften habe ich mich aus diesen Gründen mit der Klassifikation und den Diagnosekriterien der CMML befasst.

Tabelle 2 zeigt die WHO-Klassifikationen der CMML von 2008 und von 2016. Eine Veränderung in der Version von 2016 gegenüber der Version von 2008 wurde bezüglich der Einteilung anhand des Blastenanteils eingeführt. Anstatt zwei werden nun drei Untergruppen unterschieden (Tabelle 2). Zu der Aufteilung in ein dreistufiges Klassifikationssystem habe ich mit der Arbeit „*Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias*“ maßgeblich beigetragen. In dieser habe ich 386 CMML-Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register untersucht. Zunächst wurden in Analogie zu der Klassifikation der MDS (Tabelle 1) die CMML-Patienten anhand des Blastenanteils in drei anstatt zwei Gruppen eingeteilt. Dafür wurden die Patienten, die gemäß WHO-Klassifikation 2008 eine CMML-1 hatten, sprich einen Blastenanteil von $<10\%$ im Knochenmark (Tabelle 2), aufgeteilt in eine Gruppe mit einem Blastenanteil im Knochenmark $<5\%$ nun CMML-0 und in eine zweite Gruppe mit einem Blastenanteil von 5-9% CMML-1.

Tabelle 2. Diagnosekriterien der CMML 2008 und 2016 (adaptiert nach Orazi et al 2008³⁴ und 2017³⁵)

WHO 2008	WHO 2016
MDS/MP-Neoplasie	
persistierende Monozytose > 3 Monate im peripheren Blut >1x10 ⁹ /l und größer >10%	
Kein Philadelphia-Chromosom und kein BCR/ABL-Rearrangement	die WHO-Kriterien für BCR/ABL positive CML, PMF, PV und ET werden nicht erfüllt
Kein Rearrangement von PDGFA oder PDGFB	Kein Rearrangement von PDGFA oder PDGFB, keine FGFR1 oder PCM1-JAK2 Mutation
Dysplasie in mindestens einer Zellreihe oder in Abwesenheit von oder bei minimaler Dysplasie Zutreffen der anderen Kriterien und - eine erworbene genetische Veränderung oder - Ausschluss aller anderen Gründe für eine Monozytose	
CMML-1 <10% Blasten im KM, < 5% im PB CMML-2 10-19% Blasten im KM, 5-19% im PB, oder Vorhandensein von Auerstäbchen unabhängig von dem Blastenanteil	CMML-0 <5% Blasten im KM, <2% im PB CMML-1 5-9% Blasten im KM, < 5% im PB CMML-2 10-19% Blasten im KM 5-19% im PB, oder Vorhandensein von Auerstäbchen unabhängig von dem Blastenanteil

KM= Knochenmark, PB=peripheres Blut

Um zu überprüfen, ob eine Wiedereingliederung der dysplastischen CMML in die MDS-Hauptgruppe und der proliferativen CMML in die MPN-Hauptgruppe gerechtfertigt sein könnte, wurden nun die hämatologischen Parameter Hämoglobin, Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl sowie LDH untersucht und zwischen den MDS- und CMML- sowie zwischen den dysplastischen und proliferativen CMML-Subtypen verglichen.

Jeder CMML-Subtyp hatte im Vergleich zu dem MDS-Subtyp mit dem gleichen Blastenanteil signifikant höhere Hämoglobin-Werte. Die Thrombozytenzahlen unterschieden sich nicht. Zwischen den dysplastischen und proliferativen CMML-Subtypen unterschieden sich weder Hämoglobin-Werte noch Thrombozytenzahl voneinander. Die proliferativen CMML-1 und -2 Patienten hatte eine signifikant höhere LDH im Vergleich zu den dysplastischen CMML-Gegenständen. Als nächstes wurde untersucht, ob die etablierten Prognosescores in dem dreistufigen System weiter anwendbar sind. Wir berechneten den Düsseldorf-Score⁴¹ und den CPSS³⁹. Mit Hilfe des Düsseldorf-Scores waren wir in der Lage, innerhalb jeder der drei neuen CMML-Untergruppen sich unterscheidende Risikogruppen zu identifizieren. Innerhalb der CMML-0 Gruppe war der Anteil der Patienten mit verfügbarem CPSS zu klein, um signifikante Ergebnisse zu ermitteln. Die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs unterschied sich signifikant zwischen den drei neuen CMML-Untergruppen mit 7, 18 und 35% zwei Jahre nach Diagnosestellung (Abbildung 1). Zwischen den dysplastischen und den proliferativen CMML-Untergruppen und zwischen den dysplastischen CMML- und den MDS-Untergruppen unterschied sich die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs nicht.

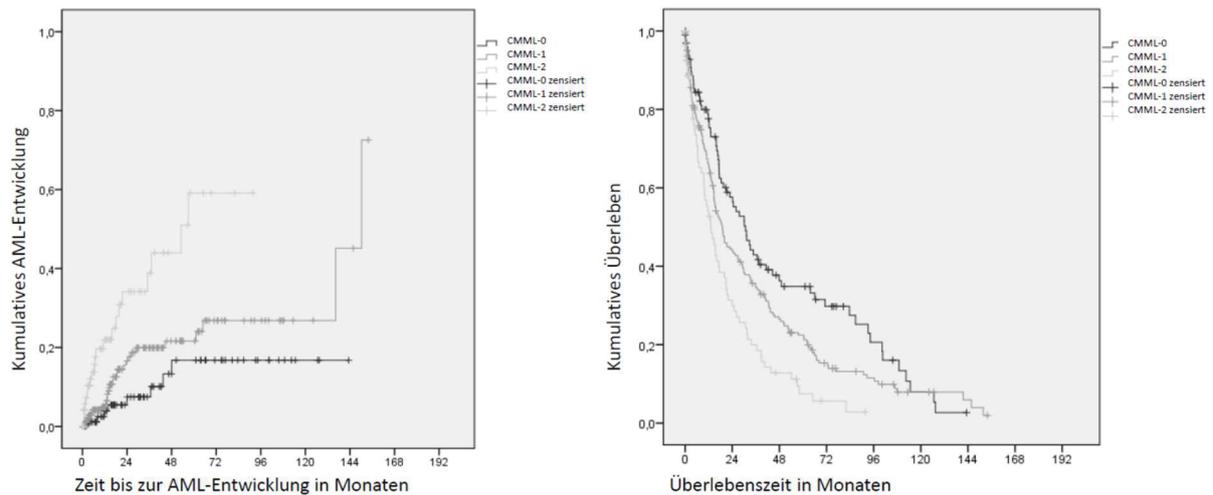


Abbildung 1: AML Evolution und Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens der CMML-Subtypen (adaptiert und gedruckt mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlages, DOI 10.1016/j.leukres.2014.09.003³⁸)

In einer Kaplan-Meier Analyse unterschieden sich die medianen Gesamtüberlebenszeiten zwischen den drei neuen CMML-Untergruppen mit 31, 19 und 13 Monaten signifikant ($p < 0.0001$) (Abbildung 1). Auch die medianen Gesamtüberlebenszeiten der dysplastischen versus der proliferativen Subtypen der CMML unterschieden sich voneinander: CMML-0 48 Monate versus 17 Monate ($p=0.03$), CMML-1 29 versus 15 Monate ($p=0.008$) und CMML-2 17 versus 10 Monate ($p=0.09$). Das Gesamtüberleben der CMML-Untergruppen im Vergleich zu ihren MDS-Gegenstücken wurde als nächstes untersucht. Die dysplastischen CMML-0 und CMML-2 unterschieden sich bezüglich des Überlebens nicht von ihren MDS-Gegenstücken MDS-MLD und MDS-EB-2. Die dysplastischen CMML-1 hatten ein signifikant besseres Überleben als die MDS-EB-1 Patienten.

Die Untergruppe CMML-0 proliferativ hatte ein signifikant schlechteres Überleben als MDS-MLD-Patienten, und das mediane Überleben der Patienten mit CMML-1 und -2 proliferativ unterschied sich nicht von Patienten mit MDS-EB-1 bzw. MDS-EB-2.

Zusammengefasst haben wir aufgrund dieser Daten vorgeschlagen, eine neue CMML-Untergruppe mit weniger als 5% Blasten zu bilden; eine Wiedereingliederung in die MDS- bzw. MPN-Hauptgruppe konnte nicht ausreichend begründet werden.

Ich habe mich weiter mit den Diagnosekriterien der CMML beschäftigt, insbesondere mit der Tatsache, dass es bezüglich der Monozytenanzahl im Knochenmark weder in früheren noch in der aktuellen CMML-Klassifikation Diagnosekriterien gibt. Da es aber MDS-Patienten mit einer Knochenmarkmonozytose ohne periphere Monozytose gibt, ebenso wie Patienten mit einer ausgeprägten Monozytose im peripheren Blut, die sich als reaktiv herausstellt, habe ich mich mit der Frage befasst, ob nicht die Monozytose im Knochenmark das entscheidende Kriterium der Diagnose einer CMML sein könnte. In meiner Arbeit *“Myelodysplastic syndromes without peripheral monocytosis but with evidence of marrow monocytosis share clinical and molecular characteristics with CMML”* habe ich 315 MDS-Patienten ohne periphere Monozytose untersucht. Diese wurden anhand der peripheren Monozytenanzahl und der Monozytose im Knochenmark in zwei Gruppen eingeteilt und bezüglich ihrer Monozytenanzahl und des weiteren Krankheitsverlaufs, insbesondere in Bezug auf die Entwicklung einer CMML, nachverfolgt. Gruppe A bestand aus Patienten mit einer Monozytose im Knochenmark, diagnostiziert entweder anhand eines Monozytenanteils $\geq 10\%$ oder eines positiven Ausfalls der Monozytenesterase-Färbung. Innerhalb dieser Gruppe musste die periphere Monozytenzahl 101-900/ μl betragen. Gruppe B bestand aus Patienten, die keine Knochenmark-Monozytose ($< 10\%$ Monozyten, Esterase-Färbung negativ) und ≤ 100 Monozyten/ μl peripheren Blutes hatten. Bezüglich der klinischen Parameter waren die Patienten in Gruppe A älter als in Gruppe B (72 versus 67 Jahre, $p=0.005$) und hatten etwas häufiger eine Lymphknotenschwellung (9 versus 4%, p nicht signifikant). Der Anteil der Patienten mit Hepato- oder Splenomegalie unterschied sich nicht. Die hämatologischen Parameter unterschieden sich signifikant mit höheren Leukozyten, Neutrophilen, Hämoglobin-Werten und Thrombozyten in Gruppe A. Hypozellularität des KMs war weniger häufig in Gruppe A (10,6 versus 17,4%; p nicht signifikant.). Die Patienten der Gruppe B hatten einen etwas höheren Blastenanteil (p nicht signifikant), und der Anteil der Patienten mit MDS-EB-1 war signifikant höher ($p=0,023$). Bezüglich des Anteils der Patienten, die im Verlauf eine CMML entwickelten, war der Anteil in Gruppe A zwar höher aber nicht signifikant (4,9% versus 1,5%).

Die klinisch hämatologischen Daten deuten bereits auf eine Ähnlichkeit der Gruppe A mit der klassischen CMML hin, insofern als diese Gruppe höhere periphere Zellzahlen aufwies, älter war und weniger häufig ein hypozelluläres Mark zeigte. Um die Gruppen weiter zu charakterisieren, habe ich aus jeder Gruppe bei 20 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die vier molekularen Veränderungen, die auch Einzug in den CPSSmol gefunden haben, sowie zwei weitere, SRFS2 und TET2, untersucht⁴⁰. Mittels der molekularen Analyse konnte ich zeigen, dass die Mutationsfrequenz in Gruppe A höher ist (2,05 versus 1,4 pro Patient) und dass die drei Mutationen, die bei CMML besonders häufig sind, TET2, SRFS2, NRAS, häufiger mutiert sind (n=18 versus n=11). Interessanterweise fanden wir viermal das gleichzeitige Vorliegen von TET2 und SRFS2-Mutation, wie es typisch, wenn auch nicht spezifisch, für CMML ist⁴⁶. Zusammengefasst denken wir, dass die strenge Bindung der Diagnose CMML an die periphere Monozytenzahl gelockert werden sollte, und die Diagnose CMML auch bei einer Knochenmarkmonozytose gestellt werden können sollte; insbesondere, wenn somatische Mutationen auf eine monozytäre Population hinweisen. Dieser Vorschlag wird durch das höhere Alter, eine weniger schwere Thrombozytopenie, die höheren Leukozytenzahlen sowie Hämoglobin-Werte in Gruppe A unterstützt.

Therapie der MDS

Intensive Chemotherapie für MDS- und sAML-Patienten

Die intensive Chemotherapie (IC) als Therapieoption für MDS- und sAML-Patienten ist seit der Zulassung von HMA und der breiteren Verfügbarkeit der alloHSCT deutlich in den Hintergrund gerückt. So wurden in unserer Klinik von 1980 bis zur Jahrtausendwende ca. 10% aller Patienten mit IC behandelt und seither nur noch weniger als 5%⁴⁷. Ferner konnte eine Analyse aus unserer Klinik bereits 2007 zeigen, dass insbesondere ältere Patienten und Patienten mit komplexem Karyotyp nicht von einer IC profitieren⁴⁸. Ich habe mich in der Arbeit: „*Long-term outcome of high risk patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy*“ der Langzeit-Beobachtung der Patienten, die eine IC erhalten haben, gewidmet, um herauszufinden, ob es Patienten gibt, die mehrere Jahre von der IC profitieren und wenn ja, welche Faktoren das Langzeitüberleben positiv beeinflussen. Mit dieser Analyse wollte ich 10 Jahre nach unserer ersten Analyse den Stellenwert der IC in der aktuellen Therapielandschaft der MDS einordnen.

Insgesamt konnte ich 299 Patienten innerhalb des MDS-Registers identifizieren, die eine IC erhalten hatten. Um dem Setting einer Randomisierung möglichst nah zu kommen, habe ich nach der Recherche aller mit IC behandelten Patienten eine Paar-Analyse durchgeführt. Kriterien, die miteinander abgestimmt wurden, waren Alter, Geschlecht, Diagnose adaptiert nach WHO-Klassifikation 2016, Karyotyp-Risikogruppe nach IPSS-R und Zeitpunkt der IC (Erstdiagnose versus Progress). Es wurde jeweils ein Patient, der eine IC erhalten hatte, mit einem Patienten, der BSC oder eine andere Therapie erhalten hatte, gepaart, mit dem Ziel herauszufinden, welche Parameter das Erreichen einer kompletten Remission sowie das Gesamtüberleben beeinflussen. Patienten, die eine alloHSCT erhalten hatten, wurden aus der Paar-Analyse ausgeschlossen. Ein Partner konnte für 96 Patienten gefunden werden. Die Patientencharakteristika der Patienten, die in die Paar-Analyse eingeschlossen wurden, unterschieden sich bzgl. des Geschlechts, der hämatologischen Parameter, des Blastenanteils \leq 30% und der Karyotyp-Risikogruppe nicht von denen der Gesamtkohorte. Bezüglich des Alters stellte ich jedoch einen signifikanten Unterschied fest. Die Patienten, die wir innerhalb der Paar-Analyse untersuchten, waren signifikant älter, als die der Gesamtkohorte.

Wahrscheinlich ist dies der Tatsache geschuldet, dass jüngere Patienten allogene Stammzelltransplantiert wurden und aufgrund dessen aus der Paar-Analyse ausgeschlossen wurden. Die IC erhielten die Patienten in den Jahren 1989 bis 2013 und waren bei Diagnose im Median 63 Jahre alt. Bereits 74% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der IC einen Progress in ein höhergradiges MDS oder mehrheitlich in eine AML erlitten. Der Großteil der Patienten hatte einen sehr Niedrig-, Niedrig- oder Intermediär-Risiko Karyotyp und einen Niedrig-Risiko MDS-Komorbiditäten Index⁴⁹. Das am häufigsten verabreichte Chemotherapie-Protokoll war ICE (Idarubicin, Cytarabin und Etoposid) oder ein ICE-ähnliches Protokoll. Bei 50% der Patienten konnte eine komplette Remission erreicht werden. In der univariaten Analyse bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer kompletten Remission waren der Blastenanteil im Knochenmark <30%, das Alter <65 Jahre, das Vorhandensein von Auer-Stäbchen und eine kurze MDS Vorgeschichte <6 Monate vorteilhaft. In der multivariaten Analyse konnten wir keine signifikant positiven Parameter identifizieren. Besonders hervorzuheben ist, dass wir keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die intensiv chemotherapiert wurden, finden konnten (12.7 Monate vs. 7 Monate, log rank $p=0.381$) (Abbildung 2).

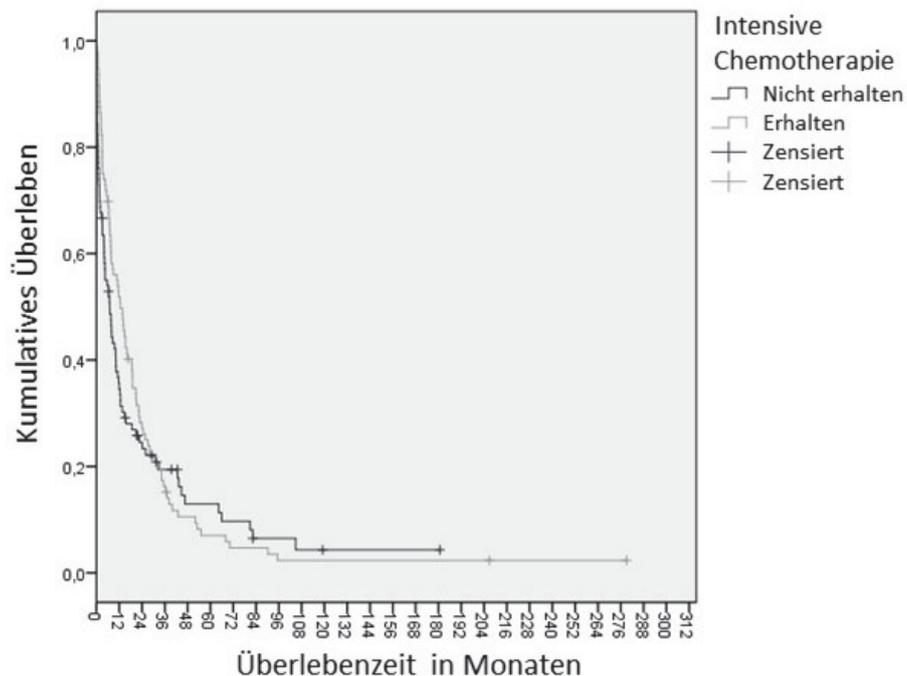


Abbildung 2 Überlebenskurve der Patienten aus der Paaranalyse (adaptiert und gedruckt mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature Verlags²¹)

Die Parameter, die sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirkten, waren das Vorhandensein von Auer-Stäbchen, das Alter <60 Jahre, ein Blastenanteil im KM <30% und der Erhalt der Chemotherapie bei ED (im Vergleich zu „im Progress“) sowie das Erreichen einer kompletten Remission. Einen signifikanten Unterschied zwischen den IPSS-R Karyotyp-Risikogruppen konnten wir am ehesten aufgrund des kleinen Anteils der Patienten mit einem Hoch- oder sehr Hoch-Risiko-Karyotyp nicht finden (sehr Niedrig-, Niedrig- oder Intermediärem-Risiko Karyotyp (n=74) versus der beiden Hoch-Risiko Gruppen (n=22); 14,7 Monate versus 7,5 Monate. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse waren das Erreichen einer kompletten Remission, das Vorhandensein von Auer-Stäbchen und der Blastenanteil im Knochenmark <30% relevant für ein längeres Überleben. Nicht in die Regressionsgleichung aufgenommen wurden Alter und Zeitpunkt der IC. Bezüglich des Erleidens eines Rezidivs lagen für 76 Patienten Informationen vor, von diesen rezidierten 48 Patienten (63%) nach einer medianen Zeit von 9,9 Monaten. Nach dem Auftreten des Rezidivs betrug das mediane Überleben noch 7,6 Monate.

Zusammengefasst zeigt meine Analyse erneut, dass eine IC nicht zu einer nennenswerten Verbesserung des Überlebens führt. Dies liegt in erster Linie an der niedrigen Rate der kompletten Remissionen und der hohen Rezidivrate. Therapiestudien bei Hoch-Risiko MDS- und sAML-Patienten haben in der Regel verschiedene Chemotherapie-Regime verglichen. Die wenigen anderen Autoren, die IC mit einer anderen Therapiemodalität verglichen, kommen zu demselben Ergebnis wie ich. Morita et al. fanden keinen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zwischen IC und niedrigdosiertem Cytarabin in Kombination mit Aclarubicin (Zwei-Jahresüberleben 28 versus 32%)⁵⁰. In der europäischen Zulassungsstudie von Aza, in der dieses mit BSC, IC oder niedrigdosiertem Cytarabin verglichen wurde, konnte ein besseres Gesamtüberleben für die Aza behandelten Patienten gezeigt werden (24,5 vs. 15 Monate). Die Subgruppen-Analyse Aza versus IC war wegen der kleinen Anzahl der Patienten, die eine IC erhielten, nicht signifikant (25,1 vs. 15,7 Monate)⁵¹. Decitabine zeigte in einer Studie des MD Anderson Cancer Center ebenfalls bessere Therapieergebnisse als IC⁵².

Der häufig angestrebte Versuch, die Überlebensraten durch Veränderung der chemotherapeutischen Agentien zu beeinflussen, schlug bisher fehl, sodass das seit 1981 angewendete 3+7 (Anthracyclin + Cytarabin) nach wie vor die Grundfeste der MDS- und AML-Chemotherapie ist. 2018 wurde erstmals eine Studie publiziert, die einen Vorteil einer Formulierung gegenüber dem klassischen 3+7 zeigen konnte. Die Substanz CPX351 besteht aus einer liposomalen Formulierung bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin in einem Verhältnis von 5:1 und kann aufgrund dieser speziellen Formulierung besser in die Leukämie Zellen eindringen⁵³. Der CD33-Antikörper Gemtuzumab-Ozogamizin (GO) hingegen konnte keinen Durchbruch erzielen, wenn auch neuere Daten über GO in niedriger Dosierung in Kombination mit Decitabine vorliegen. Diese Kombination erbrachte zwar höhere Raten an kompletten Remissionen bei Patienten mit MDS und sAML im Rezidiv, das Gesamtüberleben wurde jedoch nicht beeinflusst⁵⁴.

Eine große Rolle bei der Therapieauswahl spielen neben Remissionsraten und Gesamtüberlebenszeit natürlich die Lebensqualität der Patienten und die Therapie-assoziierte Mortalität. Beides ist bei Patienten, die eine IC erhielten, aufgrund der langen Hospitalisierung und hohen Komplikationsrate im Sinne von Infektionen und Blutungen eher ungünstig. Patienten, die Aza erhalten, müssen deutlich weniger Zeit im Krankenhaus verbringen⁵⁵.

Die einzige Indikation, in der IC ggf. noch eine Rolle spielt, ist die überbrückende Therapie zur Zytoreduktion vor alloHSCT, sollten Hydroxyurea oder HMA nicht ausreichen. Dagegen spricht, dass wir und andere bereits sehr gute Ergebnisse für eine alloHSCT ohne vorherige Zytoreduktion (*upfront* alloHSCT) zeigen konnten⁵⁶⁻⁵⁹. Für Patienten mit einer Hoch-Risikozytogenetik liegen inzwischen sogar Daten vor, die eine IC auch nicht vor einer alloHSCT empfehlen⁵⁹. Dies ist insbesondere deshalb interessant, da Stammzell-Spender heutzutage immer schneller verfügbar sind, und eine Aplasie, durch IC herbeigeführt, die Chancen des Patienten, die alloHSCT komplikationslos und ohne Organschäden zu erreichen, eher verschlechtern.

Zusammengefasst sehen wir die Indikation zur intensiven Chemotherapie bei MDS- und sAML-Patienten sehr kritisch und raten, abgesehen von Einzelfällen, von dieser Therapie ab.

LE-MON5-Studie

Ähnlich wie mit MDS/MP-Neoplasien habe ich mich auch mit dem MDS mit isolierter Deletion (5q) bereits während meiner Doktorarbeit beschäftigt⁶⁰. Seit 2001 wird MDS (del5q) mit weniger als 5% Blasten im Knochenmark als eigene Entität im Klassifikationssystem der WHO betrachtet²². Trotz der allgemein günstigen Prognose ist die Lebenserwartung von Patienten mit MDS (del5q) im Vergleich zu der an Alter und Geschlecht angepassten Normalbevölkerung niedriger. In mehreren Studien wurde Len bei Patienten mit MDS erfolgreich angewendet; die Mehrheit der Patienten wird jedoch letztendlich wieder transfusionsabhängig. In der Untergruppenanalyse der ersten Studie mit Len, innerhalb derer 43 MDS-Patienten behandelt worden waren, zeigte sich bei Patienten mit MDS mit der interstitiellen Deletion des Chromosoms 5q31.1 eine Ansprechrate von 83% (10 von 12 Patienten)²⁸. Basierend auf dieser Beobachtung wurde die klinische Studie MDS-003 speziell für MDS mit einer Deletion (5q) konzipiert und 148 Patienten behandelt; davon erreichten 99 (67%) eine Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten. Die Dosis betrug entweder 10 mg an den Tagen 1 bis 21, gefolgt von 7 Tagen Pause oder 10 mg täglich durchgehend²⁹. Sieben bis siebzehn Prozent der Patienten mit MDS mit Deletion (5q) entwickelten nach zwei Jahren während der Behandlung mit Len eine AML⁶¹⁻⁶³. Zum Zeitpunkt der Einleitung unserer Studie war nicht bekannt, bei welchen Patienten während der Behandlung mit Len ein Progressionsrisiko bestand. Bekannt war, dass Niedrig- und Intermediär-I-Risiko MDS-Patienten gemäß IPSS ein AML-Transformationsrisiko von ca. 13% nach zwei Jahren haben. Deshalb war das Hauptziel der von der deutschen MDS-Studiengruppe durchgeführten Studie LE-MON5 (EudraCT-Nr: 2008-001866-10) die Bewertung der Patientensicherheit im Hinblick auf Krankheitsprogression während Therapie mit Len bei MDS-Patienten mit niedrigem und intermediären 1-Risiko gemäß IPSS mit isolierter Deletion (5q). Die sekundären Endpunkte waren: Transfusionsunabhängigkeit an 56 aufeinander folgenden Tagen sowie das Erreichen eines Ansprechens gemäß den Kriterien der Internationalen Arbeitsgruppe (IWG)⁶⁴, insbesondere auch das Erreichen eines zytologisch und zytogenetischen Ansprechens, außerdem die Zeitspanne bis zum Erreichen und die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit und -häufigkeit sowie die Zeitspanne bis zum Progress der Erkrankung sowie Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (AE).

Ferner wurde in wissenschaftlichen Begleitprojekten das zytogenetische Ansprechen aus CD34⁺-Zellen mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) aus peripherem Blut evaluiert, der TP53-Mutationsstatus erstmals prospektiv untersucht und die Rolle von Mutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA) - im Kontext von der Behandlung mit Len - analysiert.

Eine hervorzuhebende Stärke unserer Studie, deren Ergebnisse ich unter dem Titel „*Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5)*“ publiziert habe, ist die Beschränkung auf eine sehr homogene Patientenpopulation. Bedeutend ist weiterhin ein sehr strenger Screening-Prozess mit zentraler zyto- und histomorphologischer Bewertung sowie zytogenetischem Review, da möglicherweise insbesondere bezüglich des Blastenanteils eine hohe Variabilität zwischen den Zytomorphologen der einzelnen Zentren hätte bestehen können. Es wurden nur Patienten mit weniger als 5% Blasten eingeschlossen. Bei 147 Patienten wurde untersucht, ob diese den Studienkriterien entsprächen, 91 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien und 89 wurden behandelt. Die Transfusionsunabhängigkeit wurde von 60 Patienten (67%) nach im Median 85 Tagen erreicht, die Hämoglobin-Werte stiegen im Median um 3,6g/dl. Dreiundsiebzig Prozent dieser Patienten blieben auch bis zum Ende der Beobachtungszeit (im Median 20 Monate) transfusionsunabhängig. Gemäß IWG-Kriterien⁶⁴ lag bei 60 Patienten (67%) eine hämatologische Verbesserung vor; von diesen erreichten 28 Patienten eine komplette und 13 Patienten eine partielle Remission. Von 59 Patienten war die Zytogenetik aus dem Knochenmark auswertbar, 49 Patienten (83%) hatten angesprochen, davon 28 (47%) mit einem Major-Ansprechen und 21 (36%) mit einem Minor-Ansprechen. Alle 28 Patienten mit Major-Ansprechen und 76% der Patienten mit Minor-Ansprechen ($p=0.01$) hatten auch eine Transfusionsunabhängigkeit erreicht. Bemerkenswert war, dass sieben von zehn Patienten, die zytogenetisch kein Ansprechen zeigten, trotzdem die Transfusionsunabhängigkeit erreichten. Zytogenetisches Ansprechen war mit niedrigerer Progressionswahrscheinlichkeit im Sinne des Verlustes der Transfusionsunabhängigkeit bzw. einer Entwicklung einer AML oder eines weiter fortgeschrittenen MDS ($p=0.003$) assoziiert. Wenn nur der Progress, definiert durch einen erhöhten Blastenanteil, berücksichtigt wurde, war der p-Wert nicht mehr signifikant ($p=0.07$). In einem wissenschaftlichen Begleitprojekt publiziert unter dem Titel „*Peripheral blood cytogenetics allows treatment monitoring and early identification of treatment failure to lenalidomide in MDS patients: results of the LE-MON-5 trial*“ wurde das

zytogenetische Ansprechen außerdem aus CD34⁺-Zellen aus peripherem Blut evaluiert⁶⁵. Aufgrund der guten Prognose und des entsprechend langen Krankheitsverlaufs wäre ein Verfahren aus peripherem Blut, das zuverlässig das Ansprechen dokumentiert und vor allem frühzeitig den Verlust des Ansprechens zeigt, nicht nur für den Patienten mit weniger Aufwand und Komplikationsrisiko verbunden, sondern auch klinisch diagnostisch relevant. Außer der erneuten Validierung des Verfahrens war ein weiteres Ziel dieses Begleitprojektes, klonale Evolution zu dokumentieren. Im ersten Jahr nach Studieneinschluss erfolgten die Untersuchungen aus peripherem Blut nach jedem zweiten Zyklus und im Anschluss nach jedem dritten Zyklus. Die routinemäßig vorgesehenen Knochenmarkpunktionen fanden nach 6, 12, 24 und 36 Monaten statt sowie bei vermutetem Progress. Auch die Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschlossen wurden, konnten nach Maßgabe des behandelnden Arztes mittels CD34⁺-FISH aus peripherem Blut weiterverfolgt werden.

Bezüglich des zytogenetischen Ansprechens aus peripherem Blut lagen von 87 Patienten, die dem wissenschaftlichen Begleitprogramm zugestimmt hatten, für 76 Patienten Daten vor, 74% (56/76) hatten zytogenetisch nach einer medianen Zeit von 3,6 Monaten angesprochen. Davon hatten 46 (60%) Patienten ein Major-Ansprechen und 10 (13%) Patienten ein Minor-Ansprechen erzielt. Ein Knochenmarkansprechen in der 12 Monats-Knochenmarkpunktion konnte auch bei 83% der Patienten, die im peripheren Blut angesprochen hatten, gezeigt werden, im Vergleich zu nur 17% der FISH-Nicht-Ansprecher ($p < 0,001$). Eine Transfusionsunabhängigkeit nach 12 Monaten zeigten 98% der Ansprecher versus 47% der Nicht-Ansprecher ($p < 0,001$). Während der Beobachtungszeit blieben 29% der Patienten in zytogenetischer Remission und 45% verloren ihr Ansprechen wieder. So wie auch Patienten ohne zytogenetisches Ansprechen transfusionsunabhängig wurden, gab es auch Patienten, die im CD34⁺-FISH aus peripherem Blut ansprachen, aber nicht transfusionsunabhängig wurden ($n=3$).

Eine Karyotyp-Evolution wurde bei 16 von 76 Patienten festgestellt (21%). Bei den meisten wurden zusätzliche Klone entdeckt, bei zwei Patienten jedoch ein komplettes Verschwinden des (del5q) -Klons während Len-Therapie und Erwerb einer neuen Karyotyp-Veränderung. In einem Fall war dies eine Deletion des Chromosoms 11; diese Patientin verlor ihr Ansprechen auf Len nach 42 Monaten, entwickelte aber keinen Blastenüberschuss.

Im Gegensatz dazu entwickelte der andere Patient eine Translokation (3;3) und 20 Monate später eine AML. Das Risiko für eine AML-Progression war insgesamt höher in der Gruppe der Patienten mit Karyotyp-Evolution (42% versus 16% nach 4 Jahren, $p=0,013$). Bei acht weiteren Patienten wurden kleine Klone (5-10% Klongröße) entdeckt, die nicht reproduzierbar waren. Eine Progression in ein höhergradiges MDS oder eine AML konnten wir bei 23% der Patienten feststellen, im Einzelnen waren das 3 (3%) MDS-EB-I, 4 (5%) MDS-EB-II, 3 (3%) zunächst MDS-EB-I und später AML, 4 (5%) zunächst MDS-EB-II dann AML und 6 (7%) direkt in eine AML. Insgesamt hatten damit 13 Patienten einen AML-Übergang. Die mediane Zeit bis zum AML-Übergang betrug 54,1 Monate nach Beginn der Len-Therapie. Das Risiko, eine AML zu entwickeln, lag nach zwei Jahren bei 8% und nach vier Jahren bei 14%. Sieben der Progressen fanden während der Behandlungsphase statt. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen AML-Evolution und Nicht-Ansprechen auf Len finden.

Bezüglich des Gesamtüberlebens waren folgende Parameter mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert: Ansprechen gemäß IWG-Kriterien, zytogenetisches Ansprechen sowie Transfusionsunabhängigkeit und Folgende mit schlechterem: Krankheitsprogress, Verlust der Transfusionsunabhängigkeit, höheres Alter und hohe Transfusionslast in den acht Wochen vor Studieneinschluss. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde das Überleben negativ von einer hohen Transfusionslast vor Behandlungsbeginn ($p=0.0088$), einer Krankheitsprogression in MDS-EB oder AML ($p=0.0309$) und von hohem Alter ($p=0.0464$) beeinflusst.

In einem weiteren wissenschaftlichen Begleitprojekt wurde bei 67 Patienten erstmals prospektiv der TP53-Mutationsstatus untersucht: *„Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS)“*⁶⁶. Eine TP53-Mutation wurde initial bei acht Patienten (12%) gefunden, der Anteil des mutierten Allels betrug zwischen 15,8 und 51,5%. Die Patientencharakteristika der Patienten mit mutierten und nicht-mutierten TP53-Status zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses unterschieden sich nicht voneinander.

Weder zytologisches noch zytogenetisches Ansprechen korrelierte mit dem TP53-Status. In der TP53-Wildtyp Gruppe hatten 25% einen Progress oder starben, im Vergleich zu 63% in der TP53-mutierten Gruppe ($p=0,045$). Der Unterschied im Ereignisfreien-Überleben war korrespondierend dazu grenzwertig signifikant ($p=0,05$), das Gesamtüberleben aber signifikant besser für die Wildtyp-Gruppe ($p=0,002$). Im Cox-Regressionsmodell zeigte sich für den TP53-Status eine Hazard-Ratio von 3.722 ($p=0.03$) für das Ereignisfreie-Überleben und eine Hazard-Ratio von 5,044 für das Gesamtüberleben ($p=0.008$). Der Anteil des mutierten Allels spielte keine Rolle für das Ereignisfreie-Überleben oder das Gesamtüberleben.

Weiterhin wurde bei 15 zufällig ausgewählten Patienten mit nicht-mutierten TP53 zu Studienbeginn nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten (11-36 Monate) der TP53-Status erneut überprüft. Bei sechs Patienten wurde eine Mutation detektiert. Zwischen den Patienten mit mutierten und Wildtyp-TP53-Status konnte weder bezüglich der Charakteristika noch bezüglich des Überlebens ein Unterschied gefunden werden.

Ferner wurde ebenfalls im Rahmen des wissenschaftlichen Begleitprogramms bei Patienten, die auf Len angesprochen hatten, die mitochondriale DNA untersucht, um festzustellen, ob die Mutationslast somatischer Mutationen durch die Therapie beeinflusst würde. Bei 17 Patienten entdeckten wir klonale mitochondriale Marker; diese verschwanden bei 12 Patienten (70%). Fünfzehn der untersuchten 17 Patienten zeigten auch ein zytogenetisches Ansprechen; eine Konkordanz von Verschwinden von zytogenetischen und mitochondrialem Marker wurde bei 80% der Patienten festgestellt.

Basierend auf den Daten, die wir im Rahmen der LE-MON5-Studie gesammelt haben, können wir folgende Erkenntnisse präsentieren:

1. Zwei Drittel der Patienten erreichen eine Transfusionsunabhängigkeit, ähnliche Ansprechraten wurden auch für die Zulassungsstudien MDS-003 und MDS-004 berichtet. Ein interessanter Aspekt ist, dass in diesen Studien auch Patienten mit höheren Blastenzahlen eingeschlossen werden konnten. Dieser Aspekt könnte ein Hinweis dafür sein, dass für das Ansprechen nicht nur die morphologischen und zytogenetischen Merkmale der Erkrankung eine Rolle spielen, sondern ggf. auch die Wirkung des Medikaments auf das Mikroenvironment^{67,68}. Patienten, die angesprochen haben, hatten ein längeres Gesamtüberleben. Da dies nicht mit weniger AML-Übergängen einhergeht, ist dies vielleicht Ausdruck der verbesserten Hämatopoese.

2. Ein Viertel der Patienten wird während der Behandlung mit Len wieder transfusionsabhängig. Da die Einschlusskriterien eine so homogene Studienpopulation verlangten, können wir keine Aussage darüber treffen, ob und welche Faktoren diesbezüglich eine Rolle spielen, abgesehen vom zytogenetischen Ansprechen.
3. Eine Progression in eine AML haben wir bei ca. 15% der Patienten beobachtet. Das Risiko nach zwei Jahren beträgt 8% und das nach vier Jahren 14%. Dieser Anteil ist sowohl vergleichbar mit unbehandelten Patienten^{69,70} dieser Risikogruppe als auch mit Len behandelten Patienten anderer Kohorten mit MDS (del5q)^{28,29,63}.

Der primäre Endpunkt unserer Studie war die Patientensicherheit in Bezug auf Progression in höhergradige MDS-Subtypen oder eine AML. Dazu ist zu sagen, dass Len keinen Einfluss auf die Progressionsrate zu haben scheint. Diese Aussage bestätigen auch mehrere post-hoc Analysen der Zulassungsstudien, wie die der MDS-004 Studie, in der ein kumulatives Progressionsrisiko nach zwei Jahren von 12,6% im 10 mg Arm, von 17,4% im 5 mg Arm und von 16,7% im Placebo-Arm gesehen wurde^{61,71}. Die Len-behandelten Patienten aus den MDS-003 und MDS-004 Studien wurden außerdem in einer retrospektiven Analyse mit unbehandelten Patienten aus internationalen Registern verglichen und zeigten AML-Progressionsraten von 6,9% versus 12,1%⁶³. Die spanische Arbeitsgruppe für MDS veröffentlichte aus ihrem Register Zwei- und Fünf-Jahres Wahrscheinlichkeiten für einen AML-Übergang für Len-behandelte Patienten von 6% und 31% und von 12% und 25% für Patienten, die nicht mit Len behandelt wurden⁶². Zu dem Schluss, dass sich die AML-Progressionsraten von Len-behandelten und nicht Len-behandelten Patienten nicht unterscheiden, kommt auch die *Groupe Francophone des Myélodysplasies*⁷². Zusammengefasst gibt es keinen Hinweis darauf, dass Len die Progressionsrate beeinflusst.

Ein Major-zytogenetisches Ansprechen wurde im Knochenmark bei 47% der Patienten und im peripheren Blut bei 60% der Patienten festgestellt. Die Korrelation mit dem Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit war jeweils hoch, wenn es auch einzelne Patienten gab, bei denen der del(5q)-Klon trotz Transfusionsunabhängigkeit persistierte. Möglicherweise ist das Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit in diesen Fällen auf die Len-Wirkung auf einen anderen Klon zurückzuführen. Dass es generell auch andere Klone gibt, belegen unsere wissenschaftlichen Begleitprojekte eindrücklich, einerseits im Sinne einer Selektion Len-resistenter Klone mit TP53-Mutation andererseits auch durch den Nachweis der fluktuierenden Mini-Klone mittel CD34⁺-FISH. Ferner spielt wohl auch das Mikroenvironment in den

Mechanismen der Len-Wirkung^{67,68} eine Rolle. Bezüglich der TP53-Mutation konnten wir erstmalig prospektiv zeigen, dass diese einen negativen Einfluss auf das Überleben der MDS (del5q)- Patienten hat, die mit Len behandelt werden, was wahrscheinlich mit der schlechteren Behandelbarkeit der TP53- mutierten Klone durch Len zu begründen ist.

Außerdem konnten wir zeigen, dass somatische Mutationen der mitochondrialen DNA als Marker für minimale Resterkrankung (MRD) genutzt werden können. Da diese aber hochgradig mit zytogenetischen Ansprechen korrelieren, erscheint das MRD-Monitoring mittels CD34⁺-FISH aus peripherem Blut praktikabler. Die sequenzielle FISH aus peripherem Blut ermöglicht dem Kliniker außerdem frühzeitig, oft Monate vor dem Verlust der Transfusionsunabhängigkeit, den Verlust des Ansprechens zu erkennen und ggf. im Falle einer Karyotypevolution, insbesondere einer ungünstigen, wie im Falle unseres Patienten mit dem Erwerb der Translokation (3;3), frühzeitig zu reagieren und ggf. sogar eine alloH SCT zu planen. Zudem sollte der TP53-Mutationsstatus zu Beginn der Therapie und ggf. auch zu einem späteren Zeitpunkt, sofern es denn eine Therapiekonsequenz hätte, bestimmt werden, um ggf. schlecht ansprechende Patienten zu identifizieren. Auch andere Arbeitsgruppen konnten bereits zeigen, dass Len den 5q-Klon effektiv unterdrückt, aber ggf. zu einer Selektion therapieresistenter Klone führt⁷³.

Generell zeigen unsere Daten, dass weitere Parameter, die auch für andere MDS Patienten mit niedrigem und intermediären IPSS zutreffen^{14,15}, wie hohe Transfusionsbedürftigkeit, höheres Alter und natürlich der AML-Übergang, sich schlecht auf das Gesamtüberleben auswirken. Die hohe Transfusionsbedürftigkeit steht für das Ausmaß der hämatopoetischen Insuffizienz, der AML-Übergang für eine klonale Expansion. Das höhere Alter geht möglicherweise mit weiteren patientenbezogenen negativen Faktoren wie Fragilität und/oder Komorbidität einher^{63,69}.

Zuletzt sei noch angemerkt, dass insgesamt zwar viele Patienten AEs hatten, die Therapie aber nur bei einer Minderheit der Patienten wegen unerwünschter anderer Wirkungen abgebrochen werden musste.

Zusammengefasst ist die Behandlung von Transfusions-abhängigen MDS (del5q)-Patienten mit Len effizient und sicher. Dennoch gibt es eine Minderheit der Patienten, die nicht anspricht und eine Progression erleidet. Diese Patienten können möglicherweise mit den Techniken unserer wissenschaftlichen Begleitprojekte früher erkannt werden⁷⁴.

Schlussfolgerung und Ausblick

In der hier vorliegenden Habilitationsschrift habe ich einige Schwerpunkte des Forschungsinteresses, welches sich bereits während meiner Doktorarbeit etabliert hat, weiterverfolgt. Meine Arbeit über die prognostische Aussagekraft des Blastenanteils der CMML wurde in die WHO-Klassifikation aufgenommen, wenn auch einschränkend erwähnt werden muss, dass die Validierung durch andere Arbeitsgruppen gezeigt hat, dass die Einführung der Kategorie CMML-0 nicht in allen Kohorten von prognostischer Relevanz war^{75,76}. Da es sich bei allen diesen Studien um retrospektive Studien handelt, und ein erheblicher Anteil der molekularen Daten der Patienten aus den Registern fehlt, ist davon auszugehen, dass die Unterschiede bezüglich der Relevanz des Blastenanteils mit unterschiedlichen Anteilen von molekularen Hoch-Risiko-Konstellationen einhergehen. Dies zeigt auch, dass der Blastenanteil bei Erstdiagnose nicht notwendigerweise mit dem molekularen Risiko korreliert. Positiv hervorzuheben ist, dass sich, seit der Diskussion um die „richtigen“ Schwellenwerte des Blastenanteils in der Klassifikation der CMML, mehrere Phase I/II-Studien mit der Therapie speziell der CMML beschäftigen (z.B. orale Thrombopoetin-Analoga (Eltrombopag, NCT02323178), JAK2-Inhibitoren (Ruxolitinib, NCT01776723), Farnesyltransferase-Inhibitoren (Tipifarnib, NCT02807272) und Histon-Deacetylase-Inhibitoren (Tefinostat, EudraCT 2015-002281-23)). Dadurch zeigt sich, dass eines meiner Hauptziele, nämlich mehr Aufmerksamkeit für die CMML zu wecken, erreicht wurde. Mutmaßlich werden die folgenden Klassifikationsmodelle immer mehr an molekulare Marker gebunden, so dass die Patienten mit Knochenmarkmonozytose, die dem molekularen Profil der CMML entsprechen, bald auch als CMML klassifiziert und als solche behandelt werden können. Eine aktuelle Arbeit eines Expertengremiums spricht hier derzeit von einer oligomonozytären CMML^{77,78}.

Mein persönliches Interesse an den CMML in Verbindung mit dem auch hier gezeigten Interesse an der Therapie der MDS hat dazu geführt, dass ich ein neues Projekt bezüglich der Therapie der dysplastischen CMML begonnen habe, dessen erste Ergebnisse ich auf der letzten Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie präsentiert habe⁷⁹.

Als ein wichtiges Ergebnis meiner hier präsentierten Untersuchung der Therapie der MDS möchte ich die Unterlegenheit der klassischen IC erneut hervorheben. In meiner Analyse konnte ich 10 Jahre nach Identifikation der Faktoren hohes Alter und Hoch-Risiko-Zytogenetik, die ungünstig für ein Ansprechen und das Gesamtüberleben sind, in einer Kohorte, in denen der Anteil der Patienten mit ungünstiger Zytogenetik unter 25% lag, keinen Überlebensvorteil für die IC zeigen. In einem 2018 veröffentlichten Therapiealgorithmus wird die IC als Therapieoption gar nicht mehr erwähnt, während diese in der Therapieempfehlung des Europäischen Leukämie Netzwerks von 2013 noch für junge Patienten mit gutem Performance Status, Niedrig-Risiko Zytogenetik und mehr als 10% Blasten empfohlen wurde, wenn kein Spender für eine alloHSCT vorliegt. Auch als überbrückende Therapie bis zur alloHSCT sind die HMA der IC mindestens ebenbürtig und bezüglich der Toxizität sogar zu bevorzugen. Die Zukunft der klassischen Substanzen ist CPX-351, eine liposomale Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin im Verhältnis 5:1, die länger im Blut persistiert und aufgrund der speziellen Formulierung in Leukämiezellen besser aufgenommen wird als in normale Zellen. Wahrscheinlich überwindet die Substanz auch Resistenzmechanismen wie die Medikamenten-Efflux-Pumpen⁵³. CPX-351 wurde im August 2018 europaweit für tAML und AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen zugelassen.

Das zweite hier berichtete Therapieprojekt ist die LE-MON5-Studie mit ihren wissenschaftlichen Begleitprojekten. Hierdurch konnten wir dazu beitragen, die Sicherheitsbedenken, die zwischenzeitlich bezüglich einer beschleunigten bzw. vermehrt auftretenden Progression aufkamen, auszuräumen. Im Mai 2019 wurde die statistische Endauswertung durchgeführt, deren Publikation bevorsteht. Wir können dieser Publikation vorwegnehmen, dass während der weiteren Observationszeit seit dem letzten Report (ca. 4 Jahre) bei zwei weiteren Patienten ein Progress auftrat, also bei insgesamt 22 Patienten (24,7%) und sich der Median bis zum Auftreten des Progresses von 54,1 Monaten auf 84,5 Monaten verschoben hat. Len ist und bleibt damit eine effektive und sichere Therapie für MDS (del5q). Durch die Evaluation der CD34⁺-Zellen aus peripherem Blut und der TP53-Analyse, die in unseren wissenschaftlichen Begleitprojekten evaluiert wurden, kann ggf. die Minderheit der Patienten, die nicht auf Len anspricht, früher erkannt werden.

In den kommenden Jahren werde ich weiter aktives Mitglied der Düsseldorfer MDS-Arbeitsgruppe sein. Anknüpfend an die hier berichtete Arbeit stehen zunächst das Projekt der Therapie der dysplastischen CMML sowie der Abschlussbericht der LE-MON5-Studie an. Weiterhin hat sich mein Interesse an der Therapie der MDS und der CMML auf die alloHSCT ausgeweitet und ich beschäftige mich derzeit mit der Rezidivtherapie nach alloHSCT mit HMA und Venetoclax. Nachdem ich zunächst die Patienten, die in unserer Klinik mit HMA und Venetoclax behandelt wurden, analysiert habe⁸⁰, habe ich erste Ergebnisse zu einer in Düsseldorf initiierten multizentrischen Studie mit 11 deutschen Zentren auf dem Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie 2019 präsentiert⁸¹.

Referenzen

1. Hasserjian R, Orazi A, Brunnig RD, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, Hellström-Lindberg E, List AF, Cazzola M, Foucar K. Myelodysplastic Syndromes. In: Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, ed. WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017:p 97-120.
2. Desai P, Roboz GJ. Clonal Hematopoiesis and therapy related MDS/AML. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2019;32(1):13-23.
3. Ganser A, Heuser M. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Hematol.* 2017;24(2):152-158.
4. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica.* 2012;97(2):206-212.
5. Schemenau J, Baldus S, Anlauf M, et al. Cellularity, characteristics of hematopoietic parameters and prognosis in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2015;95(3):181-189.
6. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev.* 2019;34:1-15.
7. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res.* 2011;35(12):1591-1596.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51(2):189-199.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
10. Weinberg OK, Hasserjian RP. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol.* 2019;56(1):15-21.
11. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454-2465.
12. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-2088.
13. Affentranger L, Bohlius J, Hallal M, Bonadies N. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor in combination with erythropoiesis stimulating agents for treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndromes: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;136:37-47.
14. Neukirchen J, Platzbecker U, Sockel K, Tsamaloukas A, Haas R, Germing U. Real life experience with alemtuzumab treatment of patients with lower-risk MDS and a hypocellular bone marrow. *Ann Hematol.* 2014;93(1):65-69.
15. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv.* 2018;2(14):1765-1772.
16. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol.* 2018;107(1):55-63.
17. Leitch HA, Gattermann N. Hematologic improvement with iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: Clinical data, potential mechanisms, and outstanding questions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;141:54-72.
18. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2009;94(5):729-732.
19. de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(13):1753-1762.
20. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood.* 2013;122(17):2943-2964.

21. Schuler E, Zadrozny N, Blum S, et al. Long-term outcome of high risk patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy. *Ann Hematol.* 2018;97(12):2325-2332.
22. Brunning R, Bennett, JM, Flandrin, G, Matules, E, Head, D, Vardiman, JW, Harris, NL. Myelodysplastic Syndromes. In: ES Jaffe NH, H Stein, JW Vardimann ed. WHO Classification of Tumours; Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001:p 63-73.
23. Giagounidis AA, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia.* 2004;18(1):113-119.
24. Giagounidis AA, Germing U, Aul C. Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2006;12(1):5-10.
25. Nilsson L, Astrand-Grundstrom I, Arvidsson I, et al. Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q-deleted myelodysplastic syndromes: evidence for involvement at the hematopoietic stem cell level. *Blood.* 2000;96(6):2012-2021.
26. Horrigan SK, Arbivia ZH, Xie HY, et al. Delineation of a minimal interval and identification of 9 candidates for a tumor suppressor gene in malignant myeloid disorders on 5q31. *Blood.* 2000;95(7):2372-2377.
27. Lee JH, List A, Sallman DA. Molecular Pathogenesis of Myelodysplastic Syndromes with deletion 5q. *Eur J Haematol.* 2018.
28. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352(6):549-557.
29. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1456-1465.
30. Schuler E, Giagounidis A, Haase D, et al. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia.* 2016;30(7):1580-1582.
31. Fink EC, Ebert BL. The novel mechanism of lenalidomide activity. *Blood.* 2015;126(21):2366-2369.
32. Vardiman JW, Pierre, R, Bain, B, Bennett, JM, Imbert M, Brunning RD Chronic myelomonocytic leukaemia. In: ES Jaffe NH, H Stein, JW Vardimann ed. WHO Classification of Tumours; Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC Press; 2001:p 49-52.
33. Brunning RD OA, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Bauman I, Vardiman JW, Hellström-Lindberg E. Myelodysplastic Syndromes. In: Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW., ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: IARC Lyon 2008.
34. Orazi A BJ, Germing U, Brunning RD, Bain BJ, Thiele J. Chronic myelomonocytic Leukemia. In: Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW., ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC press; 2008:p 76-79.
35. Orazi A BJ, Germing U, Brunning RD, Bain BJ, Cazzola M Chronic myelomonocytic leukemia. In: Swerdlow SH HN, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber D, Hasserjan PH, LeBeau MM, Orazi A, Siebert R, ed. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Lyon IARC; 2017:p82-86.
36. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2016 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(6):631-642.
37. Schuler E, Frank F, Hildebrandt B, et al. Myelodysplastic syndromes without peripheral monocytosis but with evidence of marrow monocytosis share clinical and molecular characteristics with CMML. *Leuk Res.* 2018;65:1-4.
38. Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, et al. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res.* 2014;38(12):1413-1419.
39. Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2013;121(15):3005-3015.
40. Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2016;128(10):1408-1417.

41. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia*. 1992;6(1):52-59.
42. Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2017;130(2):126-136.
43. Broseus J, Florensa L, Zipperer E, et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2012;97(7):1036-1041.
44. Gattermann N, Billiet J, Kronenwett R, et al. High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count >600x10⁹/L) and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPD, unclassifiable. *Blood*. 2007;109(3):1334-1335.
45. Zipperer E, Wulfert M, Germing U, Haas R, Gattermann N. MPL 515 and JAK2 mutation analysis in MDS presenting with a platelet count of more than 500 x 10⁹/l. *Ann Hematol*. 2008;87(5):413-415.
46. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014;124(9):1513-1521.
47. Neukirchen J, Nachtkamp K, Schemenau J, et al. Change of prognosis of patients with myelodysplastic syndromes during the last 30 years. *Leuk Res*. 2015;39(7):679-683.
48. Knipp S, Hildebrand B, Kundgen A, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007;110(2):345-352.
49. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2011;96(3):441-449.
50. Morita Y, Kanamaru A, Miyazaki Y, et al. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 2010;91(1):97-103.
51. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562-569.
52. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer*. 2007;109(6):1133-1137.
53. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692.
54. Daver N, Kantarjian H, Ravandi F, et al. A phase II study of decitabine and gemtuzumab ozogamicin in newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2016;30(2):268-273.
55. Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. *Ann Hematol*. 2017;96(7):1097-1104.
56. Saure C, Schroeder T, Zohren F, et al. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(3):466-472.
57. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, et al. Comparison between Upfront Transplantation and different Pretransplant Cytoreductive Treatment Approaches in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1550-1559.
58. Damaj G, Mohty M, Robin M, et al. Upfront allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity/nonmyeloablative conditioning for patients with myelodysplastic syndrome: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1349-1355.

59. Konuma T, Shimomura Y, Ozawa Y, et al. Induction chemotherapy followed by allogeneic HCT versus upfront allogeneic HCT for advanced myelodysplastic syndrome: A propensity score matched analysis. *Hematol Oncol.* 2019;37(1):85-95.
60. Ingram W, Lea NC, Cervera J, et al. The JAK2 V617F mutation identifies a subgroup of MDS patients with isolated deletion 5q and a proliferative bone marrow. *Leukemia.* 2006;20(7):1319-1321.
61. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol.* 2014;93(5):429-438.
62. Sanchez-Garcia J, Del Canizo C, Lorenzo I, et al. Multivariate time-dependent comparison of the impact of lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. *Br J Haematol.* 2014;166(2):189-201.
63. Kuendgen A, Lauseker M, List AF, et al. 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. *Leukemia.* 2013;27(5):1072-1079.
64. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2000;96(12):3671-3674.
65. Bräulke F, Schulz X, Germing U, et al. Peripheral blood cytogenetics allows treatment monitoring and early identification of treatment failure to lenalidomide in MDS patients: results of the LE-MON-5 trial. *Ann Hematol.* 2017;96(6):887-894.
66. Mossner M, Jann JC, Nowak D, et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the German MDS study group (GMDS). *Leukemia.* 2016;30(9):1956-1959.
67. Geyh S, Oz S, Cadeddu RP, et al. Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells. *Leukemia.* 2013;27(9):1841-1851.
68. Ferrer RA, Wobus M, List C, et al. Mesenchymal stromal cells from patients with myelodysplastic syndrome display distinct functional alterations that are modulated by lenalidomide. *Haematologica.* 2013;98(11):1677-1685.
69. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia.* 2012;26(6):1286-1292.
70. Mallo M, Cervera J, Schanz J, et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. *Leukemia.* 2011;25(1):110-120.
71. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood.* 2011;118(14):3765-3776.
72. Ades L, Le Bras F, Sebert M, et al. Treatment with lenalidomide does not appear to increase the risk of progression in lower risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion. A comparative analysis by the Groupe Francophone des Myelodysplasies. *Haematologica.* 2012;97(2):213-218.
73. Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, et al. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1025-1037.
74. Jadersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1971-1979.
75. Xicoy B, Triguero A, Such E, et al. The division of chronic myelomonocytic leukemia (CMML)-1 into CMML-0 and CMML-1 according to 2016 World Health Organization (WHO) classification has no impact in outcome in a large series of patients from the Spanish group of MDS. *Leuk Res.* 2018;70:34-36.
76. Loghavi S, Sui D, Wei P, et al. Validation of the 2017 revision of the WHO chronic myelomonocytic leukemia categories. *Blood Adv.* 2018;2(15):1807-1816.
77. Valent P, Orazi A, Savona MR, et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions. *Haematologica.* 2019;104(10):1935-1949.

78. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(1):97-115.
79. Schuler E, Knoop, V, Kündgen, A, Hildebrandt, B, Schroeder, T, Kaivers, J, Haas, R, Kobbe, G and Germing, U. Type of applied Therapy and Outcome of dysplastic CMML Patients. *Oncology Research and Treatment*. 2019;42(suppl 4).
80. Schuler E, Kaivers, J, Rautenberg, C, Ulrych, T, Lopez-Niederhoff, D, Lesch, C, Haas, R, Kondakci, M, Germing, U, Schroeder, T and Kobbe, G. Treatment of refractory relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) with venetoclax, hypomethylating agents and DLI. *Oncology Research and Treatment*. 2019;42(Suppl. 4).
81. Schuler E, Wagner-Drouet, EM, Ajib, S, Bug, G, Crysandt, M, Dressler, S, Hausmann, A, Heidenreich, D, Hirschbühl, K, Hoepfing, M, Jost, E, Kaivers, J, Klein, S, Kordelas, L, Krieger, O, Müller, L, Rautenberg, C, Schaffrath, J, Schmid, C, Wolff, D, Bornhäuser, M, Schroeder, T and Kobbe, G. Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Venetoclax, Hypomethylating Agents and DLI – a Retrospective Multi Center Study. *Blood* 1. 2019;34(Supplement_1):4563-4563.

Abkürzungsverzeichnis

In der deutschen Sprache gebräuchliche Abkürzungen, physikalische Einheiten und von der IUPAC festgelegte Abkürzungen werden nicht gesondert aufgeführt.

AE	adverse event
alloHSCT	allogene hamatopietische Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
ASXL1	additional sex combs-like 1
Aza	Azacitidine
BCR/Abl	break cluster region/
BSC	best-supportive-care
CD	cluster of differentiation
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämien
CPSS	CMML prognostic scoring system
CPSSmol	CMML prognostic scoring system molecular
Del	Deletion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EB	Blastenvermehrung (excess of blasts)
EPO	Erythropoietin
FAB	French-American-British (Cooperative Leukemia Study Group)
FiSH	Fluoreszenz in-vitro Hybridisierung
FGFR1	fibroblast growth factor 1
Flt3	fetal-liver tyrosine kinase 3
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GO	Gemtuzumab-Ozogamicin
Hb	Hämoglobin
HMA	hypomethylierende Agenzien
IC	intensive Chemotherapie
ICE	Idarubicin, Cytarabin, Etoposid
IMiD	immunmodulatorische Substanz
IPSS	international prognostic scoring system
IPSS-R	international prognostic scoring system revised
IWG	international working group
KM	Knochenmark
Len	Lenalidomid

LE-MON5	A multicenter, single-arm, open-label phase II study of the safety of lenalidomide monotherapy and markers for disease progression in patients with IPSS low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality (del 5q)
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MLD	multilineage dysplasia
MPN	myeloproliferative Neoplasien
MRD	minimal residual disease
mtDNA	mitochondriale Desoxyribonukleinsäure
NRas	N-Neuroblastoma rat sarcoma
PB	peripheres Blut
PCM1-Jak2	pericentriolar material1-Janus Kinase 2
PDGFA	platelet derived growth factor alpha
PDGFB	platelet derived growth factor alpha
PCR	polymerase chain reaction
RARS-T	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten mit Thrombozytose
RS	Ringsideroblasten
RUNX1	Runt-related transcription factor
sAML	sekundäre akute myeloische Leukämie
SETBP1	SET-Bindungsprotein 1
SLD	single lineage dysplasia
tMDS	therapieassoziiertes myelodysplastisches Syndrom
TET	ten-eleven translocation
WHO	World Health Organization

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen herzlich bedanken, die mich auf meinen akademischen Weg unterstützend und motivierend begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rainer Haas, Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinischer Immunologie, der mir durch seine großzügige und offenherzige Unterstützung die Gelegenheit gab, diese Arbeit zu verwirklichen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Germing möchte ich mich insbesondere für das langjährige konstruktive Arbeitsklima bedanken; er steht mir stets mit Rat und Tat beiseite und hat mich wieder immer motiviert, den Pfad der Wissenschaft weiterzuverfolgen. Ohne seine Expertise und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gattermann möchte ich mich für die weitere Begleitung mit konstruktivem Austausch über die vorliegenden Projekte bedanken.

Auch bei meinen Mitstreitern aus der MDS-Gruppe möchte ich mich für die Unterstützung und die offenherzigen Diskussionen bedanken.

Abschließend gilt mein allerherzlichster Dank meinem Mann, meinen Kindern und meiner Mutter, ohne deren Geduld und Rücksicht diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Meiner Familie möchte ich diese Arbeit widmen.

Publikationsliste meiner Originalarbeiten

Schuler E, Boughoufala S, Rautenberg C, Nachtkamp K, Dienst A, Fenk R, Haas R, Kondakci M, Germing U, Schroeder T, Kobbe G. Relapse patterns and treatment strategies in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Ann Hematol.* 2019;98(5):1225-35.

Schuler E, Zadrozny N, Blum S, Schroeder T, Strupp C, Hildebrandt B, Kündgen A, Gattermann N, Aul C, Kondakci M, Kobbe G, Haas R, Germing U. Long-term outcome of high risk patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy. *Ann Hematol.* 2018;97(12):2325-32.

Schuler E, Frank F, Hildebrandt B, Betz B, Strupp C, Rudelius M, Aul C, Schroeder T, Gattermann N, Haas R, Germing U. Myelodysplastic syndromes without peripheral monocytosis but with evidence of marrow monocytosis share clinical and molecular characteristics with CMML. *Leuk Res.* 2018;65:1-4.

Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Bräulke F, Lübbert M, Bug G, Schafhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia.* 2016;30(7):1580-2.

Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, Strupp C, Xicoy B, Kündgen A, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res.* 2014;38(12):1413-9.

Zipperer E, Tanha N, Strupp C, Kündgen A, Nachtkamp K, Neukirchen J, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U. The myelodysplastic syndrome-comorbidity index provides additional prognostic information on patients stratified according to the revised international prognostic scoring system. *Haematologica.* 2014;99(3):e31-2.

Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Germing U. Serum hepcidin measured with an improved ELISA correlates with parameters of iron metabolism in patients with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 2013;92(12):1617-23.

Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Germing U. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica.* 2009;94(5):729-32.

Zipperer E, Wulfert M, Germing U, Haas R, Gattermann N. MPL 515 and JAK2 mutation analysis in MDS presenting with a platelet count of more than $500 \times 10^9/l$. *Ann Hematol.* 2008;87(5):413-5.

Silzle T, Blum S, **Schuler E**, Kaivers J, Rudelius M, Hildebrandt B, Gattermann N, Haas R, Germing U. Lymphopenia at diagnosis is highly prevalent in myelodysplastic syndromes and has an independent negative prognostic value in IPSS-R-low-risk patients. *Blood Cancer J.* 2019;9(8):63.

Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, Rautenberg C, Nachtkamp K, **Schuler E**, Kondakci M, Haas R, Germing U, Kobbe G. Comparison between Upfront Transplantation and different Pretransplant Cytoreductive Treatment Approaches in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(8):1550-9.

Schmitz J, Kobbe G, Kondakci M, **Schuler E**, Magorsch M, Adams O. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019.

Frick M, Chan W, Arends CM, Hablesreiter R, Halik A, Heuser M, Michonneau D, Blau O, Hoyer K, Christen F, Galan-Sousa J, Noerenberg D, Wais V, Stadler M, Yoshida K, Schetelig J, **Schuler E**, Thol F, Clappier E, Christopeit M, Ayuk F, Bornhäuser M, Blau IW, Ogawa S, Zemojtel T, Gerbitz A, Wagner EM, Spriewald BM, Schrezenmeier H, Kuchenbauer F, Kobbe G, Wiesneth M, Koldehoff M, Socié G, Kroeger N, Bullinger L, Thiede C, Damm F.. Role of Donor Clonal Hematopoiesis in Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2019;37(5):375-85.

Braulke F, Schulz X, Germing U, **Schuler E**, Platzbecker U, Nolte F, Hofmann WK, Giagounidis A, Götze K, Lübbert M, Schlenk RF, Schanz J, Bacher U, Ganser A, Büsche G, Letsch A, Schafhausen P, Bug G, Brümmendorf TH, Haas R, Trümper L, Shirneshan K, Haase D. Peripheral blood cytogenetics allows treatment monitoring and early identification of treatment failure to lenalidomide in MDS patients: results of the LE-MON-5 trial. *Ann Hematol.* 2017;96(6):887-94.

Mossner M, Jann JC, Nowak D, Platzbecker U, Giagounidis A, Götze K, Letsch A, Haase D, Shirneshan K, Braulke F, Schlenk RF, Haferlach T, Schafhausen P, Bug G, Lübbert M, Ganser A, Büsche G, **Schuler E**, Nowak V, Pressler J, Obländer J, Fey S, Müller N, Lauinger-Lörsch E, Metzgeroth G, Weiß C, Hofmann WK, Germing U, Nolte F. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). *Leukemia.* 2016;30(9):1956-9.

Elena C, Gallì A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, Cervera J, Molteni E, Fasan A, **Schuler E**, Ambaglio I, Lopez-Pavia M, Zibellini S, Kuendgen A, Travaglino E, Sancho-Tello R, Catricalà S, Vicente AI, Haferlach T, Haferlach C, Sanz GF, Malcovati L, Cazzola M. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2016;128(10):1408-17.

Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, Spoerl S, Ditschkowski M, Ecsedi M, Sockel K, Ayuk F, Ajib S, de Fontbrune FS, Na IK, Penter L, Holtick U, Wolf D, **Schuler E**, Meyer E, Apostolova P, Bertz H, Marks R, Lübbert M, Wäsch R, Scheid C, Stölzel F, Ordemann R, Bug G, Kobbe G, Negrin R, Brune M, Spyridonidis A, Schmitt-Gräff A, van der Velden W, Huls G, Mielke S, Grigoleit GU, Kuball J, Flynn R, Ihorst G, Du J, Blazar BR, Arnold R, Kröger N, Passweg J, Halter J, Socié G, Beelen D, Peschel C, Neubauer A, Finke J, Duyster J, von Bubnoff N.. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia.* 2015;29(10):2062-8.

Zamora L, Germing U, Cabezón M, **Schuler E**, Arnan M, Marcé S, Coll R, Pomares H, Brings C, Palomo L, Schmeneau J, Gallardo D, Millá F, Feliu E, Xicoy B. Calreticulin mutations are not present in patients with myeloproliferative chronic myelomonocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2015;94(5):869-71.

Broséus J, Lippert E, Harutyunyan AS, Jeromin S, **Zipperer E**, Florensa L, Milosevic JD, Haferlach T, Germing U, Luño E, Schnittger S, Kralovics R, Girodon F. Low rate of calreticulin mutations in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. *Leukemia*. 2014;28(6):1374-6.

Broseus J, Florensa L, **Zipperer E**, Schnittger S, Malcovati L, Richebourg S, Lippert E, Cermak J, Evans J, Mounier M, Raya JM, Bailly F, Gattermann N, Haferlach T, Garand R, Allou K, Besses C, Germing U, Haferlach C, Travaglino E, Luno E, Pinan MA, Arenillas L, Rozman M, Perez Sirvent ML, Favre B, Guy J, Alonso E, Ahwij N, Jerez A, Hermouet S, Maynadié M, Cazzola M, Girodon F. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. 2012;97(7):1036-41.

Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, **Zipperer E**, Travaglino E, Invernizzi R, Pascutto C, Lazzarino M, Germing U, Cazzola M. Stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2011;96(3):441-9.

Gattermann N, Billiet J, Kronenwett R, **Zipperer E**, Germing U, Nollet F, Criel A, Selleslag D. High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count >600x10⁹/L) and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPD, unclassifiable. *Blood*. 2007;109(3):1334-5.

Ingram W, Lea NC, Cervera J, Germing U, Fenaux P, Cassinat B, Kiladjian JJ, Varkonyi J, Antunovic P, Westwood NB, Arno MJ, Mohamedali A, Gaken J, Kontou T, Czepulkowski BH, Twine NA, Tamaska J, Csomer J, Benedek S, Gattermann N, **Zipperer E**, Giagounidis A, Garcia-Casado Z, Sanz G, Mufti GJ. The JAK2 V617F mutation identifies a subgroup of MDS patients with isolated deletion 5q and a proliferative bone marrow. *Leukemia*. 2006;20(7):1319-21.

Zusammengefasste Publikationen und Sonderdrucke

Die Sonderdrucke erfolgen entweder im Rahmen der Autorenrechte des Elsevier- und des Springer Nature Verlages jeweils abgerufen am 6.2.2020 oder nach Einholung der Genehmigung von Springer Nature.

Schuler E, Schroeder M, Neukirchen J, Strupp C, Xicoy B, Kündgen A, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, Germing U. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res.* 2014;38(12):1413-9.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145212614002689?via%3Dihub>

Schuler E, Frank F, Hildebrandt B, Betz B, Strupp C, Rudelius M, Aul C, Schroeder T, Gattermann N, Haas R, Germing U. Myelodysplastic syndromes without peripheral monocytosis but with evidence of marrow monocytosis share clinical and molecular characteristics with CMML. *Leuk Res.* 2018;65:1-4.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014521261730601X?via%3Dihub>

Schuler E, Zadrozny N, Blum S, Schroeder T, Strupp C, Hildebrandt B, Kündgen A, Gattermann N, Aul C, Kondakci M, Kobbe G, Haas R, Germing U. Long-term outcome of high risk patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy. *Ann Hematol.* 2018;97(12):2325-32.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-018-3466-7>

Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Bräulke F, Lübbert M, Bug G, Schafhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia.* 2016;30(7):1580-2.

<https://www.nature.com/articles/leu2015340>

Bräulke F, Schulz X, Germing U, **Schuler E**, Platzbecker U, Nolte F, Hofmann WK, Giagounidis A, Götze K, Lübbert M, Schlenk RF, Schanz J, Bacher U, Ganser A, Büsche G, Letsch A, Schafhausen P, Bug G, Brämmendorf TH, Haas R, Trümper L, Shirneshan K, Haase D. Peripheral blood cytogenetics allows treatment monitoring and early identification of treatment failure to lenalidomide in MDS patients: results of the LE-MON-5 trial. *Ann Hematol.* 2017;96(6):887-94.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-017-2983-0>

Mossner M, Jann JC, Nowak D, Platzbecker U, Giagounidis A, Götze K, Letsch A, Haase D, Shirneshan K, Braulke F, Schlenk RF, Haferlach T, Schafhausen P, Bug G, Lübbert M, Ganser A, Büsche G, **Schuler** E, Nowak V, Pressler J, Obländer J, Fey S, Müller N, Lauinger-Lörsch E, Metzgeroth G, Weiß C, Hofmann WK, Germing U, Nolte F Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). *Leukemia*. 2016;30(9):1956-9.

<https://www.nature.com/articles/leu2016111>