

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

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Rainer Haas

**Monozytäre Proliferation bei Patienten mit
SF3B1 mutierten Myelodysplastischen Syndromen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Cäcilia Maria Assadi Moghaddam

2021

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Lorenz Sellin

Für meine geliebte Familie.

Zusammenfassung

Myelodysplastische Syndrome (MDS) bezeichnen eine heterogene Gruppe maligner Knochenmarkerkrankungen mit unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen.

In fast allen Untergruppen der MDS können sich ringsideroblastische Phänotypen darstellen. Beruhend auf der WHO-Definition von 2016 zeigen die Subtypen der Refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD), der Refraktären Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) und der Refraktären sideroblastischen Zytopenie mit multilineären Dysplasien (MDS-RS-MLD) definitionsgemäß einen Ringsideroblastenanteil von über 15 % der kernhaltigen reifen erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark. Bei einem Teil der MDS findet sich auch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Monozytenproliferation im Blut und Knochenmark.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen ringsideroblastischem Phänotyp und monozytärer Proliferation im Knochenmark und im peripheren Blut. Darüber hinaus wird das Auftreten einer monozytären Proliferation hinsichtlich des Progressionsverhaltens, des Leukämieübergangs und der prognostischen Bedeutung untersucht.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Die benötigten Daten wurden ins Düsseldorfer MDS-Register der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie eingetragen. Für eine 3394 Patienten umfassende Kohorte wurden alle benötigten Parameter in Erfahrung gebracht.

Die Studie ergab, dass MDS Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp signifikant höhere Werte für eine monozytäre Population im peripheren Blut zeigen als nicht-ringsideroblastische Phänotypen ($p < 0.001$). Der monozytäre Anteil im Knochenmark ist hingegen bei nicht-ringsideroblastischem Phänotyp signifikant höher als beim ringsideroblastischen Phänotyp ($p = 0.002$). Neben der direkten Zellauszählung im Knochenmark wurde ebenfalls die Reaktion der α -Naphthylacetatesterase im Knochenmark, welche charakteristisch für die monozytäre Zelllinie ist, ausgewertet. Hier zeigt sich, dass sich bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp signifikant mehr und auch häufiger als erwartet positive Anfärbungen finden ($p < 0.001$). In Hinsicht auf das Progressionsverhalten konnte gezeigt werden, dass bei Patienten von nicht-ringsideroblastischem Phänotyp signifikant häufiger und früher ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie zu beobachten ist als bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp ($p < 0.001$). Wenn eine periphere Monozytose vorliegt, zeigen Patienten mit ≥ 15 % Ringsideroblasten schneller einen Übergang in eine AML als bei normwertigen Monozytenwerten. Eine gleichzeitige zentrale Monozytose beeinflusst die Zeit bis zum AML-Übergang nicht signifikant. Das mediane Überleben ist bei Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil von über 15 % länger als das der Patienten der Vergleichsgruppe – unabhängig vom Vorliegen einer monozytären Proliferation.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass MDS Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp eine günstigere Prognose hinsichtlich AML-Übergang und Langzeitüberleben haben als Patienten ohne ringsideroblastischen Phänotyp. Auch wenn es prognostisch eine untergeordnete Rolle spielt, konnte bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp häufiger eine medulläre monozytäre Proliferation nachgewiesen werden.

Summary

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of bone marrow diseases with different clinical courses.

In almost all subgroups of myelodysplastic syndromes, ring sideroblasts can be present. Based on the 2016 WHO definition, the subtypes of refractory anemia with ring sideroblasts, refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis and of the refractory sideroblastic cytopenia with multilineary dysplasia with ring sideroblasts show by definition 15 % or more ring sideroblasts in the bone marrow. In some of the myelodysplastic syndromes, there is also a monocyte proliferation in the blood and bone marrow.

The objective of this study is to identify whether there is a relationship between a ring sideroblastic phenotype and monocytic proliferation in bone marrow and peripheral blood. Moreover, the occurrence of monocytic proliferation is investigated in terms of progression, transition to leukemia and prognostic significance.

This is a retrospective study. The required data were taken from the *Düsseldorfer MDS-register* of the Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology. For a cohort of 3394 patients, all the necessary parameters were worked out or subsequently found out.

The study shows that MDS patients with ring sideroblastic phenotype have significantly higher absolute levels for a monocytic population in the peripheral blood than non-ring sideroblastic phenotypes ($p < 0.001$). The mean values for both groups are in the standard range though. The medullary proportion of monocytes, on the other hand, is significantly higher in patients with non-ring sideroblastic phenotype ($p = .002$). In addition to the direct cell count in the bone marrow, the reaction of the α -naphthylacetate esterase in the bone marrow, which is typical of the monocytic cell lineage, was also evaluated. The study points out that patients with ring sideroblastic phenotype show significantly more frequently than expected positive stains ($p < 0.001$). Patients with a ring sideroblast level above 5 % show predominantly positive α -NE stains, whereas patients without or only a low level of ring sideroblasts show predominantly a negative α -NE stain.

In terms of progression, the study illustrates that a transition to acute myeloid leukemia (AML) takes place more often and earlier than in patients with ring sideroblastic phenotype ($p < .001$). If peripheral monocytosis is present, patients with ring sideroblastic phenotype show a transition to AML faster than at standard monocytic values. A medullary monocytosis does not significantly affect the time to AML transition.

The 5-year-survival is higher in patients with increased monocytic blood levels than in patients with regular monocytic blood levels. On the other hand, patients with increased medullary level of monocytes show a lower 5-year-survival. The median survival is longer in patients with a ring sideroblastic phenotype than that of patients in the comparison group – regardless of the presence of monocytic proliferation.

The results suggest that MDS patients with ring sideroblastic phenotype have a more favorable prognosis for AML transition and long-term survival than patients without ringsideroblastic phenotype. In patients with ringsideroblastic phenotype, medullary monocytic proliferation was detected. However, this is in terms of prognosis of secondary importance.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
α -NE	α -Naphthylacetat-Esterase Färbung, unspezifische Monozytenesterase
ANOVA	<i>Analysis of variance (engl.)</i> , univariate Varianzanalyse
AML	Akute myeloische Leukämie
ASXL1	<i>Additional sex combs like 1 (engl.)</i>
BCR-ABL	<i>breakpoint cluster region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 (engl.)</i>
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CPSS	<i>CMML-Specific Prognostic Scoring System (engl.)</i>
Del.	Deletion
DNA	<i>deoxyribonucleic acid (engl.)</i> , Desoxyribonukleinsäure
EPO	Erythropoetin
FAB	<i>French American British (engl.)</i>
FGFR1	<i>Fibroblast growth factor receptor 1 (engl.)</i>
G-CSF	<i>granulocyte-colony stimulating factor (engl.)</i> , Granulozyten-stimulierender Faktor
Hb	Hämoglobin
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System (engl.)</i>
IPSS-R	<i>Revised International Prognostic Scoring System (engl.)</i>
JAK2	Janus Kinase 2
KM	Knochenmark
LDH	Laktatdehydrogenase
M	<i>Mean (engl.)</i> , arithmetischer Mittelwert
MCV	<i>Mean corpuscular volume (engl.)</i> , mittleres korpuskuläres Volumen
Mdn	Median
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS-ED	Myelodysplastische Syndrome mit Blastenexzess
MDS-MLD	Myelodysplastische Syndrome mit multilinearer Dysplasie
MDS-RS	Myelodysplastische Syndrome mit Ringsideroblasten
MDS-SLD	Myelodysplastische Syndrome mit unilinearer Dysplasie
MDS-U	Unklassifizierbare myelodysplastische Syndrome
Min	Minimum
Max	Maximum

MPN	Myeloproliferative Neoplasien
MPV	<i>Mean platelet volume (engl.)</i> , mittleres Thrombozytenvolumen
N	Anzahl
NRAS	<i>Neuroblastoma RAS viral oncogene (engl.)</i>
PCM1	<i>Pericentriolar material 1 (engl.)</i>
PDGRF α/β	<i>Platelet-derived growth factor receptor α/β (engl.)</i>
RA	Refraktäre Anämie
RAEB (I/II)	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I bzw. II
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RARS-T	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
RAS	<i>Rat sarcoma (engl.)</i>
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RCMD-RS	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten
RCUD	Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie
RN	Refraktäre Neutropenie
RNA	<i>Ribonucleic acid (engl.)</i> , Ribonukleinsäure
RT	Refraktäre Thrombozytopenie
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1 (engl.)</i>
SD	<i>Standard deviation (engl.)</i> , Standardabweichung
SEPT2	<i>SET pseudogene 2-Gen (engl.)</i>
SETBP1	<i>SET binding protein 1 (engl.)</i>
SF3B1	<i>Splicing factor 3B subunit 1 (engl.)</i>
SRSF2	<i>Serine/arginine-rich splicing factor 2 (engl.)</i>
TET2	<i>Ten-eleven translocation-2 (engl.)</i>
TP53	Tumorsuppressorprotein p53
U2AF1	<i>U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1 (engl.)</i>
WHO	<i>World Health Organization (engl.)</i> , Weltgesundheitsorganisation
WPSS	<i>WHO Classification-based Prognostic Scoring System</i>

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Myelodysplastische Syndrome	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	1
1.1.3	Pathogenese.....	2
1.1.4	Molekulargenetik.....	2
1.1.4.1	SF3B1	3
1.1.4.2	SRSF2.....	3
1.1.4.3	U2AF1	3
1.1.5	Klinik.....	3
1.1.6	Diagnostik.....	4
1.1.7	Klassifikation	6
1.1.7.1	FAB-Klassifikation	6
1.1.7.2	WHO-Klassifikation 2008	6
1.1.7.3	WHO-Klassifikation 2016	7
1.1.8	Prognose	8
1.1.9	Therapie.....	9
1.1.9.1	Niedrigrisikopatienten	9
1.1.9.2	Hochrisikopatienten	9
1.2	Chronische myelomonozytäre Leukämie.....	10
1.2.1	Epidemiologie	10
1.2.2	Ätiologie	10
1.2.3	Pathogenese.....	10
1.2.4	Klinik.....	11
1.2.5	Diagnostik.....	11
1.2.6	Differentialdiagnosen der Monozytose	12
1.2.7	Klassifikation	13
1.2.8	Prognose	13
1.2.9	Therapie.....	14
1.2.9.1	Niedrigrisikopatienten und intermediäres Risiko I	14
1.2.9.2	Hochrisikopatienten und intermediäres Risiko II	14
2	Ziele der Arbeit.....	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Studienaufbau	16
3.2	Patientenkollektiv.....	16
3.3	Datenrecherche.....	17
3.4	Zytochemische und immunhistochemische Färbungen	19
3.4.1	Eisenfärbung	19
3.4.2	α -Naphthylacetat-Esterase Färbung (α -NE).....	19
3.4.3	Immunhistochemische CD163 Färbung.....	20
3.5	Verlaufsbeobachtung.....	20
3.6	Datenauswertung.....	20
3.6.1	Struktur der Datenanalyse.....	20
3.6.2	Statistische Auswertung	21
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Patientenkollektiv.....	23

4.1.1	Krankheitsverlauf.....	23
4.1.2	Alter und Geschlecht.....	23
4.1.3	WHO-Klassifikation 2016	25
4.2	Deskriptive Analyse der WHO-Typen	26
4.2.1	Klinische Daten	26
4.2.2	Knochenmarksmorphologie	28
4.2.3	Hämatologische Merkmale der Erythrozytopoese im peripheren Blut.....	30
4.2.4	Hämatologische Merkmale der Granulozytopoese im peripheren Blut	32
4.2.5	Hämatologische Merkmale der Monozytopoese im peripheren Blut.....	34
4.2.6	Hämatologische Merkmale der Lymphozytopoese im peripheren Blut.....	36
4.2.7	Hämatologische Merkmale der Thrombozytopoese im peripheren Blut.....	38
4.2.8	Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R).....	40
4.2.8.1	IPSS-R für Gesamtpatientenkollektiv	40
4.2.8.2	IPSS-R Score nach WHO-Typen.....	41
4.3	Vergleich unterschiedlicher Ringsideroblastenkategorien.....	43
4.3.1	Alter bei Erstdiagnose	43
4.3.2	Erythrozytopoese	45
4.3.2.1	Blutparameter.....	45
4.3.2.1.1	Erythrozyten	45
4.3.2.1.2	Hämoglobin	45
4.3.2.1.3	Hämatokrit.....	46
4.3.2.1.4	Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV).....	47
4.3.2.1.5	Serum-Ferritin.....	48
4.3.2.2	Knochenmarksparameter	50
4.3.2.2.1	Erythroblasten.....	50
4.3.2.2.2	Eisenspeicherung im Knochenmark	51
4.3.3	Thrombozytopoese.....	53
4.3.3.1	Thrombozyten.....	53
4.3.3.2	Mittleres Plättchenvolumen (MPV) (Gesamtkollektiv).....	54
4.3.4	Granulozytopoese	55
4.3.4.1	Neutrophile Granulozyten.....	55
4.3.4.2	Eosinophile Granulozyten.....	55
4.3.4.3	Basophile Granulozyten.....	56
4.3.5	Blasten.....	57
4.3.5.1	Periphere Blasten	57
4.3.5.2	Knochenmarksblasten.....	57
4.3.6	Lactatdehydrogenase (LDH).....	59
4.3.7	Monozytopoese.....	60
4.3.7.1	Blutbild.....	60
4.3.7.1.1	Absoluter Monozytenanteil	60
4.3.7.1.2	Relativer Monozytenanteil	62
4.3.7.2	Knochenmark	64
4.3.7.2.1	Monozytenanteil im Knochenmark	64
4.3.7.2.2	α -NE Monozytenesterase im Knochenmark.....	65
4.3.7.2.3	CD163+ Zellen im Knochenmark	67
4.3.8	Zytogenetisches Risiko nach IPSS-R.....	68
4.3.9	Risiko-Score nach IPSS-R	69
4.3.10	Molekulargenetik.....	71
4.3.10.1	Molekulargenetik und Ringsideroblastenanteil	71
4.3.10.1.1	SF3B1	71

4.3.10.1.2	SRSF2	72
4.3.10.1.3	U2AF1	72
4.3.10.2	Zusammenhang zwischen Genmutationen	74
4.3.10.2.1	SF3B1 und SRSF2	74
4.3.10.2.2	SF3B1 und U2AF1	75
4.3.10.3	Zusammenhang zw Spliceosom-Mutationen und monozytärer Proliferation ...	76
4.3.10.3.1	SF3B1	76
4.3.10.3.2	U2AF1	78
4.3.10.3.3	SRSF2	80
4.3.11	Prognose	82
4.3.11.1	AML-Übergang	82
4.3.11.2	Überleben bis zum AML-Übergang	83
4.3.11.3	Überlebenszeitanalyse	84
4.3.11.4	Überleben der vier Ringsideroblastenkategorien	84
4.3.11.5	5-Jahres-Überleben	86
4.4	Vergleich zweier Ringsideroblastenkategorien	87
4.4.1	Monozytopenese	87
4.4.1.1	Blutbild	87
4.4.1.1.1	Absoluter Monozytenanteil	87
4.4.1.1.2	Relativer Monozytenanteil	88
4.4.1.1.3	Periphere Monozytose	89
4.4.1.2	Knochenmark	91
4.4.1.2.1	Monozytenanteil im Knochenmark	91
4.4.1.2.2	Zentrale Monozytose	92
4.4.1.2.3	α -NE Monozytenesterase im Knochenmark	93
4.4.1.2.4	CD163+ Zellen im Knochenmark	95
4.4.2	Prognose	96
4.4.2.1	AML-Übergang	96
4.4.2.1.1	AML-Übergang bei peripherer Monozytose	97
4.4.2.1.2	AML-Übergang bei zentraler Monozytose	99
4.4.2.2	Überleben bis zum AML-Übergang	101
4.4.2.2.1	Überleben bis zum AML-Übergang bei peripherer Monozytose	102
4.4.2.2.2	Überleben bis zum AML-Übergang bei zentraler Monozytose	103
4.4.2.3	Überlebenszeitanalyse	104
4.4.2.3.1	Überleben der zwei Ringsideroblastenkategorien	104
4.4.2.3.2	Überlebenszeit bei peripherer Monozytose	105
4.4.2.3.3	Überlebenszeit bei zentraler Monozytose	106
4.4.2.4	5-Jahres-Überleben	108
4.5	Multivariate Analyse	109
5	Diskussion	112
5.1	Monozytäre Proliferation	114
5.2	Molekulare Befunde	117
5.3	Prognose	119
5.4	Nebenbefunde	124
5.5	Einschränkungen der Studie	127
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick	128
6	Literaturverzeichnis	129
7	Danksagung	136

1 Einleitung

1.1 Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe maligner Knochenmarkerkrankungen, die ihren Ursprung in den Stammzellen der myeloischen Reihe haben und zur hämatopoietischen Insuffizienz führen. Morphologisch kann sich dieses in Dysplasien der Erythrozytopoese, der Granulozytopoese und der Megakaryozytopoese zeigen. Obwohl sich das Knochenmark häufig normo- bis hyperzellulär präsentiert, finden sich im peripheren Blut auf Grund der ineffektiven und fehlerhaften Hämatopoese isolierte Zytopenien, Bi- oder Panzytopenien [27]. Bei myelodysplastischen Syndromen ist das Risiko eine akute myeloische Leukämie (AML) zu entwickeln deutlich erhöht [27].

1.1.1 Epidemiologie

Myelodysplastische Syndrome betreffen vor allem Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren [47]. Die Inzidenz liegt bei etwa 4/100000 Einwohnern pro Jahr und die Prävalenz bei etwa 7/100000 Einwohnern pro Jahr. Die Inzidenz steigt mit höherem Lebensalter deutlich an. Bei über 80-jährigen Menschen liegt sie bei > 50/100000 Einwohner pro Jahr [27]. Männer sind mit 54 % häufiger betroffen als Frauen [47].

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der myelodysplastischen Syndrome ist bisweilen ungeklärt. Es wird jedoch eine primäre von einer sekundären Form des myelodysplastischen Syndroms unterschieden [33].

Die primäre (idiopathische) Form betrifft 90 % der MDS Patienten und tritt überwiegend im fortgeschrittenen Alter auf. Eine definitive Ursache für die primäre Form konnte bisher nicht identifiziert werden [33].

Die sekundären und therapieassoziierten Formen machen die restlichen 10 % der myelodysplastischen Syndrome aus. Für die Entwicklung der sekundären Form scheinen eine Exposition mit Umweltnoxen, organischen Lösungsmitteln wie Benzolen, Zigarettenkonsum, Pestiziden und auch eine positive Familienanamnese bezüglich hämatopoietischen Neoplasien eine Rolle zu spielen [33]. Die therapieassoziierte Form tritt vor allem als Folge einer vorangegangenen Chemotherapie, Strahlentherapie oder kombinierter Radiochemotherapie auf [33].

Die sekundäre Form zeigt häufiger aggressivere Verlaufsformen bei niedrigerem Erkrankungsalter, häufigerem Übergang in eine AML und kürzeren Überlebenszeiten [4].

1.1.3 Pathogenese

Die Pathogenese der MDS ist noch nicht abschließend geklärt. In etwa 50 % der primären Formen der MDS finden sich chromosomale Aberrationen, bei den sekundären Formen sogar bei etwa 80 % [15]. Bei den meisten Aberrationen handelt es sich um partielle oder komplette chromosomale Deletionen oder Additionen (del 5q, -7, +8, -Y, del20q), wohingegen kaum Translokationen zu finden sind [15].

Die Pathogenese der MDS scheint allerdings nicht allein auf den chromosomalen Aberrationen zu beruhen, sondern läuft wahrscheinlich mehrstufig ab und beginnt mit einer mutierten hämatopoietischen Stammzelle der myeloischen Zellreihe [48]. Die erste Veränderung der hämatopoietischen Stammzelle kann beispielsweise durch Chemikalien, Strahlung oder Chemotherapie verursacht werden. Die anschließende Häufung von mehreren Veränderungen, die die Kontrolle des Zellzyklus und die Transkription von Tumorsuppressorgenen (z.B. p53) und Onkogenen (z.B. RAS) beeinflussen, führt zur Proliferation der mutierten Stammzellreihe [48]. Diese Veränderungen finden auf epigenetischer Ebene beispielsweise mittels DNA-Methylierung oder Histon-Acetylierung statt [48].

Die Mutationen führen zu einer defekten Zellreifung, Dysplasien und anfangs zu einer erhöhten Apoptoserate; in fortgeschrittenen Stadien kommt es zur unkontrollierten Proliferation und erniedrigten Apoptoserate [48]. Morphologisch zeigt sich ein zunehmender Blastenexzess als Ausdruck einer fehlenden Ausdifferenzierung der Hämatopoese. Als Folge der ineffektiven Hämatopoese und der intramedullären Apoptose zeigen sich peripher isolierte oder kombinierte Zytopenien gemeinsam mit einem meist normo- bis hyperplastischen Knochenmark [4, 29, 48].

1.1.4 Molekulargenetik

Durch die Möglichkeit der DNA-Sequenzierung konnten zahlreiche somatische Genmutationen identifiziert werden, die in der Pathogenese der MDS eine Rolle spielen. Zu den am häufigsten mutierten Genen bei MDS-Patienten zählen Gene, die für Signaltransduktionsproteine (z.B. JAK2), Transkriptionsfaktoren (z.B. RUNX1), Tumorsuppressoren (z.B. TP53), epigenetische Modifikatoren (z.B. TET2 und ASXL1) sowie *Spliceosom*-Komponenten (z.B. SF3B1, U2AF1, SRSF2) kodieren [40]. Im Folgenden werden die für diese Arbeit wichtigen Gene, die das Spliceosom betreffen, dargestellt.

1.1.4.1 SF3B1 (*Splicing factor 3B subunit 1*)

Das SF3B1-Gen ist wichtig beim *Splicing* von RNA-Molekülen, d. h. bei der Umwandlung genetischer Information von DNA in mRNA [39]. Die Mutation des SF3B1-Gens korreliert eng mit dem ringsideroblastischen Phänotyp (RARS und RCMD-RS) der MDS und ist prognostisch günstig [2]. Sie kommt bei bis zu 20 % der MDS-Patienten vor [39].

1.1.4.2 SRSF2 (*Serine and arginine rich splicing factor 2*)

Das SRSF2-Gen eine wichtige Rolle beim *Splicing* der prä-mRNA [64]. Eine Mutation im SRSF2-Gen tritt häufiger bei männlichen Patienten und im höheren Alter auf. Auch ist eine SRSF2-Genmutation häufig assoziiert mit Mutationen im RUNX1-, IDH2- und ASXL1-Gen [3]. Bei MDS-Patienten finden sich bei etwa 15 % eine SRSF2-Mutation [2]. Bei CMML-Patienten finden sich etwa bei 47 % eine SRSF2-Genmutation [44].

1.1.4.3 U2AF1 (*U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1*)

Das U2AF1-Gen spielt ebenso wie das SF3B1-Gen und das SRSF2-Gen eine Rolle als *Spliceosom*-Komponente. Eine Mutation des Gens kommt bei 5 - 12 % der MDS-Patienten vor und ist eher bei Hochrisikopatienten zu finden. Darüber hinaus findet sich die Mutation gehäuft bei Patienten mit ASXL1-Mutationen [63].

1.1.5 Klinik

Die morphologischen Merkmale der MDS sind ein normo- bis hyperplastisches Knochenmark bei peripheren isolierten Zytopenien bis hin zur Bi- oder Panzytopenie. In Abhängigkeit der betroffenen Zellreihe – Erythrozytopenie, Leukozytopenie oder Thrombozytopenie, präsentieren sich die Patienten mit einem unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbild [21].

Wenn die Erythrozytopenie betroffen ist, dann zeigt sich klinisch das Bild einer Anämie. Diese ist meist normozytär oder makrozytär. Zu den Symptomen einer Anämie zählen ein allgemeines Schwächegefühl, orthostatische Dysregulation, Palpitationen und Dyspnoe [21]. Eine Leukozytopenie, besonders die Granulozytopenie, führt zur Infektanfälligkeit. Begünstigt werden vor allem bakterielle Infektionen der oberen Atemwege sowie Candidainfektionen [21]. Liegt eine Thrombozytopenie vor, führt dies zur hämorrhagischen Diathese. Diese fällt durch petechiale und teilweise auch durch flächenhafte Blutungen auf [21].

Nicht selten tritt im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf eine B-Symptomatik auf, das heißt Fieber, Nachtschweiß und ein Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts in den vorausgehenden 6 Monaten [21].

Weitere Symptome wie Splenomegalie, Hepatomegalie oder Lymphome sind bei Patienten mit MDS eher selten zu finden [20].

Der Krankheitsbeginn eines MDS ist meist schleichend. Etwa 50 % der Patienten sind klinisch unauffällig und ihr MDS ist nur ein Zufallsbefund [20].

Die Haupttodesursachen der MDS-Patienten sind Blutungen, Infektionen oder der Progress in eine AML [20].

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome findet anhand der Klinik sowie den Befunden aus peripherem Blut und Knochenmark statt.

Zu Diagnosezwecken ist die periphere Blutanalyse zwingend erforderlich. Hierfür sollte ein Differentialblutbild und ein peripherer Blutausstrich angefertigt werden. Im Differentialblutbild finden sich isolierte Zytopenien, aber auch Bi- oder Panzytopenien. Entsprechend sind die Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten bzw. der Hämoglobingehalt erniedrigt. Der Blutausstrich zeigt vorliegende Dysplasien oder das Vorkommen von peripheren Blasten.

Zusätzlich zur Blutuntersuchung sollte auch die zyto- und histomorphologische Untersuchung des Knochenmarks stattfinden. Hierzu findet zum einen die Anfertigung eines Knochenmarkausstrichs statt, der zur Beurteilung medullärer Dysplasien mit entsprechenden zytologischen Färbungen - einschließlich Eisen- und Esterasefärbung – aufgearbeitet wird. Die verschiedenen möglichen Dysplasien des peripheren Blutes und des Knochenmarks werden zur Übersicht in Tabelle 1 dargestellt.

Zum anderen findet die Anfertigung einer Histologie mittels Knochenmarkstanze statt, um das medulläre Gewebe zu untersuchen. Darüber hinaus sollte eine zytogenetische und auch die molekulargenetische Untersuchung erfolgen, um mögliche chromosomale Aberrationen identifizieren zu können, die nicht nur prognose-, sondern auch therapie relevant sein können [27, 43, 45].

Die *International Working Conference* stellte 2007 minimale diagnostische Kriterien für Myelodysplastische Syndrome auf. Diese Kriterien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Da die morphologischen Veränderungen der myelodysplastischen Syndrome zwar für diese typisch, aber nicht pathognomonisch sind, wird die Diagnose in Zusammenschau der Ergebnisse der Blut-, der Knochenmarks- und der genetischen Untersuchungen gestellt [27, 61].

	Knochenmark	Peripheres Blut
Dyserythropoese	<ul style="list-style-type: none"> - Ringsideroblasten - Megaloblastäre Transformation - Mehrkernigkeit - Kernentrundungen - Kernfragmentierungen - Zytoplasmatische Veränderungen - Erythroblastenanteil 	<ul style="list-style-type: none"> - Megaloblasten - Dimorphe Erythrozyten - Basophile Tüpfelung - Anisozytose - Poikilozytose - Tränenformen
Dysmegakaryopoese	<ul style="list-style-type: none"> - Mikromegakaryozyten - Mononukleäre Megakaryozyten - Abgerundete Kerne der Megakaryozyten - Kernreifungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesenplättchen - Thrombozytenanisometrie
Dysgranulopoese	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogranulierung - Hyper-/Hyposegmentierte Granulozyten - Auerstäbchen 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogranulierung - Hyper-/Hyposegmentierte Granulozyten - Auerstäbchen

Tabelle 1 Dysplasiekriterien bei MDS [25]: Verschiedene Dysplasiekriterien in Blut und Knochenmark bei myelodysplastischen Syndromen.

Basiskriterien	MDS-bezogene Kriterien	zusätzliche Kriterien
Mindestens eine konstante Zytopenie (> 6 Monate) : <ul style="list-style-type: none"> - Hb < 11g/dl - Neutrophile < 1,5 G/l - Thrombozyten < 100 G/l 	Dysplasiezeichen <ul style="list-style-type: none"> - je > 10 % in mind. einer betroffenen Zelllinien im peripheren Blut oder Knochenmark - > 15 % Ringsideroblasten der kernhaltigen erythrozytären Vorstufen 	Typische klinische Parameter <ul style="list-style-type: none"> - z.B. transfusionsbedürftige makrozytäre Anämie
Ausschluss aller Erkrankungen, die Zytopenien/ Dysplasien verursachen können	5 - 19 % Blasten im peripheren Blut oder KM	Abnormaler Phänotyp von Knochenmarkszellen, der eindeutig auf eine monoklonale Population hinweist (Durchflusszytometrie)
	MDS typischer Karyotyp bzw. Chromosomenveränderung (Karyotypisierung oder FISH)	Typische molekulargenetische Mutationen
		Erniedrigte Koloniebildung hämatopoietischer Progenitorzellen (CFU-Assay)

Tabelle 2 Minimale diagnostische Kriterien des MDS [61]: Hb = Hämoglobin, KM = Knochenmark, MDS = Myelodysplastische Syndrome, CFU = Colony forming unit, FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [61].

1.1.7 Klassifikation

1.1.7.1 FAB-Klassifikation

Die erste Klassifikation der MDS wurde 1982 durch die *French-American-British (FAB) Cooperative Group* eingeführt. Die Einteilung der FAB-Klassifikation richtet sich nach folgenden zytomorphologischen Kriterien: Der medulläre und periphere Blastenanteil, der Nachweis von Ringsideroblasten und die absolute Monozytenzahl im peripheren Blut. Die FAB-Klassifikation umfasst die fünf MDS-Subtypen Refraktäre Anämie (RA), Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB), Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T) und Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML). Neben einer Vereinheitlichung der Diagnostik sollte die Klassifikation auch für die Therapieentscheidung und zur Prognoseeinschätzung herangezogen werden [9]. Mehrere große Studien zeigten allerdings, dass diese Klassifikation unzureichend war, da sie viele Patienten nicht umfasste und die Krankheitsverläufe innerhalb der Subgruppen sehr heterogen waren [24]. Dies führte schließlich dazu, dass die FAB-Klassifikation im Jahr 2000 von der *World-Health-Organization-Klassifikation (WHO-Klassifikation)* abgelöst wurde [8].

1.1.7.2 WHO-Klassifikation 2008

Im Jahr 2008 wurde eine Überarbeitung der WHO-Klassifikation veröffentlicht. Es wurde die Gruppe der refraktären Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD) eingeführt, die sich aus den Untergruppen refraktäre Anämie (RA), refraktäre Neutropenie (RN) und refraktäre Thrombozytopenie (RT) zusammensetzt. Die refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) umfasst nun auch die refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS), die somit als eigenständige Subgruppe wegfällt [10]. Die Gruppen der refraktären Anämie und Ringsideroblasten (RARS), das 5q- Syndrom, die refraktären Anämien mit Blastenexzess (RAEB I und II) sowie die unklassifizierbaren MDS (MDS-U) bleiben bestehen.

Wie für die WHO-Klassifikation von 2001 konnte auch für die WHO-Klassifikation von 2008 mit Hilfe des Düsseldorfer MDS-Registers gezeigt werden, dass die neue Klassifikation mit der Prognose der Patienten korreliert [22]. Tabelle 3 zeigt die WHO-Klassifikation von 2008.

MDS-Subtyp	peripheres Blut	medulläre Blasten	Weiteres
RCUD	Uni- oder Bizytopenie < 1 % Blasten	< 5 %	- Refraktäre Anämie (RA) - Refraktäre Neutropenie (RN) - Refraktäre Thrombozytopenie (RT)
RARS	Anämie < 1 % Blasten	< 5 %	> 15 % Ringsideroblasten
RCMD	Bi- oder Panzytopenie < 1 % Blasten	< 5 %	</> 15 % Ringsideroblasten
MDS mit del(5q)	Uni-, Bi- oder Panzytopenie < 1 % Blasten	< 5 %	
MDS-U	≤ 1 % Blasten	< 5 %	- RCUD mit Panzytopenie - RCUD und RCMD mit 1 % peripheren Blasten - Minimale Dysplasien mit klonalem zytogenetischen Befund
RAEB I	< 5 % Blasten	< 10 %	
RAEB II	< 20 %	< 20 %	

Tabelle 3 WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome entsprechend der Klassifikation von 2008 [10]: RCUD = Refraktäre Zytopenie mit unilineären Dysplasien, RARS = Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten, RCMD = Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien, MDS mit del(5q) = Refraktäre Zytopenie mit isolierter Deletion des 5. Chromosoms, MDS-U = unklassifiziertes MDS, RAEB I = Refraktäre Anämie mit Blastenexzess I, RAEB II = Refraktäre Anämie mit Blastenexzess II [10].

1.1.7.3 WHO-Klassifikation 2016

Im Jahr 2016 wurde eine weitere Überarbeitung der WHO-Klassifikation veröffentlicht. In dieser wurden die morphologischen Kriterien, das Ausmaß und der Einfluss von Zytopenien und die Wirkung genetischer Veränderungen auf den Subtyp und die Prognose berücksichtigt [34]. Die Nomenklatur der MDS-Subtypen wurde geändert. Die Bezeichnungen der Subtypen werden jeweils als „MDS“ bezeichnet und spezifische Merkmale der Subtypen werden an die MDS-Abkürzung angefügt [34].

Darüber hinaus wurden die Diagnosekriterien für die MDS-U verändert. Für die Diagnosestellung muss an zwei unabhängigen Zeitpunkten der periphere Blastenanteil < 1 % und der medulläre Blastenanteil < 5 % sein [34]. Die WHO-Klassifikation 2016 findet sich in Tabelle 4.

	Dysplastische Zelllinien	Zelllinien mit Zytopenien	Ringsideroblasten in %	periphere Blasten	medulläre Blasten
MDS-SLD	1	1 - 2	< 15	< 1 %	< 5 %
MDS-MLD	2 - 3	1 - 3	< 15	< 1 %	< 5 %
MDS-RS					
- SLD	1	1 - 2	> 15 oder > 5 und SF3B1 positiv	< 1 %	< 5 %
- MLD	2 - 3	1 - 3	> 15 oder > 5 und SF3B1 positiv	< 1 %	< 5 %
MDS (del)5q	1 - 3	1 - 2	</> 15	< 1 %	< 5 %
MDS-EB					
- EB-1	0 - 3	1 - 3	</> 15	2 - 4 %	5 - 9 %
- EB-2	0 - 3	1 - 3	</> 15	5 - 19 %	10 - 19 %
MDS-U	1 - 3	1 - 3	</> 15	< 1 %	< 5 %

Tabelle 4 WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome entsprechend der Klassifikation von 2016 [34]: MDS-Subtypen nach der WHO-Klassifikation von 2016. MDS = myelodysplastische Syndrome, SLD = Single Lineage Dysplasia, MLD = Multilineage Dysplasia, RS = Ringsideroblasten, EB = Blastenzexzess, U = unklassifizierbar [34].

1.1.8 Prognose

Der Krankheitsverlauf und die Prognose sind sehr variabel und werden maßgeblich durch den medullären Blastenanteil, die vorliegenden Chromosomenaberrationen, die hämatopoietische Insuffizienz sowie das Patientenalter, Geschlecht, Komorbiditäten und den Transfusionsbedarf beeinflusst [27].

Um eine möglichst individuelle Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung treffen zu können wurden Prognosesysteme entwickelt [27]. Die Prognosesysteme ermöglichen eine Einteilung der MDS-Patienten in Niedrigrisikopatienten und Hochrisikopatienten. Bei den Niedrigrisikopatienten kann ein abwartendes Vorgehen ausreichend sein, bei den Hochrisikopatienten hingegen kann eine intensiviertere Therapie bis hin zur Stammzelltransplantation indiziert sein [27].

Ein wichtiges Prognosesystem ist das sogenannte *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R). Dieses unterscheidet fünf Risikogruppen (sehr günstig bei < 1,5 Punkten, günstig bei 1,5 - 3 Punkten, intermediär bei 3 - 4,5 Punkten, ungünstig bei 4,5 - 6 Punkten und sehr ungünstig bei > 6 Punkten). Die Einteilung in diese Risikogruppen findet anhand der zytogenetischen Risikogruppe, des medullären Blastenanteils, der Thrombozytenzahl, des Hämoglobingehalts des Blutes und der absoluten Granulozytenzahl statt, für die es jeweils Punkte gibt [30]. Patienten der sehr günstigen Risikogruppe zeigen eine mediane Überlebenszeit von 8,8 Jahren, Patienten der günstigen Risikogruppe noch 5,3 Jahre und Patienten der sehr ungünstigen Risikogruppe nur 0,8 Jahre [30].

Für das Gesamtkollektiv liegt die mediane Überlebenszeit bei circa 30 Monaten, wobei einige Patienten nur wenige Wochen, manche hingegen viele Jahre überleben. Etwa 25 % der Patienten zeigen im Krankheitsverlauf einen Krankheitsprogress in eine akute myeloische Leukämie [22]. Risikofaktoren für die Progression in eine AML sind der medulläre Blastenanteil, zytogenetische Veränderungen und die Anzahl der dysplastischen Zellreihen [60].

1.1.9 Therapie

Mit Hilfe der oben genannten Scoring-Systeme lassen sich die MDS-Patienten in verschiedene Risikogruppen einteilen. Diese Risikogruppen tragen nicht nur zur Prognoseevaluation bei, sondern helfen auch bei der individuellen Therapieentscheidung.

1.1.9.1 Niedrigrisikopatienten

Bei Niedrigrisikopatienten steht die supportive Therapie zum Erhalt oder zur Wiederherstellung der Lebensqualität im Vordergrund [27]. Zur Behandlung einer bestehenden Anämiesymptomatik können Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden. Um eine Eisenüberladung mit deren Folgeschäden bei regelmäßigen Bluttransfusionen zu vermeiden, kann die Kombination mit einer Eisenchelatortherapie notwendig werden [16, 27]. Alternativ kann durch die Verabreichung von Erythropoetin (EPO) versucht werden, eine Transfusionsfreiheit zu erreichen [16, 27]. Um bei einer gravierenden Thrombozytopenie eine hämorrhagische Diathese zu verhindern, ist die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten möglich [16, 27]. Bei einer Neutropenie kann diese mit Hilfe des Wachstumsfaktors G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) verbessert werden [16].

Ebenfalls zur Gruppe der Niedrigrisikopatienten gehören Patienten, die eine Deletion (5q) aufweisen. Für diese Patienten ist eine immunmodulatorische Therapie mit Lenalidomid zugelassen [16]. Zwei Drittel dieser Patienten werden durch die Therapie mit Lenalidomid transfusionsfrei [27], in 50 – 73 % zeigt sich sogar eine zytogenetische Remission [17].

1.1.9.2 Hochrisikopatienten

Der einzige kurative Therapieansatz ist die Stammzelltransplantation. Diese kommt vor allem bei Hochrisikopatienten in Betracht, bei Niedrigrisikopatienten nur in Einzelfällen [27]. Bei Patienten unter 70 Jahre ohne relevante Begleiterkrankungen stellt die Stammzelltransplantation nach Abwägung der individuellen Risiken die Therapie der Wahl dar [27]. Zur Behandlung von Hochrisikopatienten, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, kommt die Behandlung mit der demethylierenden Substanz

5-Azacytidin in Betracht [18, 27]. Dieser Therapieansatz ist zwar nicht kurativ, führt aber zur Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Reduktion der AML-Übergänge [18].

1.2 Chronische myelomonozytäre Leukämie

Die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist eine maligne Erkrankung des Knochenmarks und wird durch die WHO dem Formenkreis der myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN) zugeordnet [13, 33]. Der Formenkreis der MDS/MPN beschreibt Krankheitsentitäten, die klinische und morphologische Merkmale sowohl der myelodysplastischen wie Dysplasien oder Zytopenien als auch der myeloproliferativen Syndrome wie Zellzahlerhöhungen und Splenomegalie aufweisen [13]. Die CMML ist gekennzeichnet durch eine Monozytose im peripheren Blut bei gleichzeitiger ineffektiver Hämatopoese im Knochenmark [13, 33].

1.2.1 Epidemiologie

Die CMML ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz $< 1/100000$ pro Jahr [13]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 65 und 75 Jahren und Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen [53].

1.2.2 Ätiologie

Die Ursachen der CMML sind nicht abschließend geklärt. Ebenso wie bei den MDS können eine vorangegangene Strahlentherapie oder Chemotherapie sowie der Kontakt mit organischen Lösungsmitteln eine CMML verursachen [32, 56]. Es wird diskutiert, ob Benzol ebenfalls als Ursache in Frage kommt [32, 56].

1.2.3 Pathogenese

Ebenso wie die MDS ist die CMML eine maligne hämatopoietische Erkrankung, die durch eine klonale Hämatopoese im Knochenmark gekennzeichnet ist. Durch die DNA-Sequenzierung lassen sich Mutationen feststellen, die den Gen-Mutationen bei MDS-Patienten entsprechen und sich ebenfalls in die folgenden Kategorien einteilen lassen: Epigenetische Regulatorgene (z.B. TET2 und ASXL1), Mutationen im Spliceosom (z.B. SF3B1, SRSF2, U2AF1), Mutationen der Tumorsuppressoren (z.B. TP53) und Mutationen der Transkriptionsfaktoren (z.B. JAK2, RUNX1) [40, 53].

Es wird angenommen, dass mehrere Mutationen zur Krankheitsentstehung beitragen, wobei die ersten Mutationen sogenannte *driver mutations* in einer Mutation des TET2-Gens oder des ASXL1-Gens vermutet werden. Die zweite Mutation wird im *Spliceosom*-Komplex vermutet

(z.B. SRSF2) [53]. Vermutlich kommt es darüber hinaus zu weiteren Mutationen, die dann die Erkrankung auslösen. Die häufigsten Mutationen, die bei CMML-Patienten gefunden werden, betreffen folgende Gene: TET2 (60 %), SRSF2 (50 %), ASXL1 (40 %) und RAS (10 - 30 %) [37, 65].

1.2.4 Klinik

CMML-Patienten zeigen nur zum Teil klinische Beschwerden. Es zeigen sich Allgemeinsymptome und krankheitsspezifische Beschwerden.

Zu den Allgemeinsymptomen gehört die B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust sowie allgemeines Schwächegefühl [20].

Die krankheitsspezifischen Beschwerden werden durch das Ausmaß der hämatopoietischen Insuffizienz bestimmt. Bei Patienten mit eher myelodysplastischem Phänotyp stehen Zytopenien im peripheren Blut mit den entsprechenden Folgen im Mittelpunkt. Eine Neutropenie führt zur Infektanfälligkeit, eine Thrombozytopenie zu Blutungskomplikationen und eine Anämie zu Schwäche und Transfusionspflichtigkeit [20, 39]. Patienten mit myeloproliferativem Phänotyp können sich mit Hepato-/Splenomegalie sowie extramedullären Manifestationen wie Lymphadenopathie oder leukämischer Hautinfiltration präsentieren [20, 39].

1.2.5 Diagnostik

Ebenso wie die Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome findet die Diagnostik der CMML anhand des klinischen Bildes, der Befunde im peripheren Blut und im Knochenmark statt [23].

Für die Diagnostik sind folgende Schritte obligat [23]: Zunächst erfolgt die Anfertigung eines Differentialblutbildes zur Quantifizierung der Zellzahlen, der Monozyten und Blasten sowie zur Beurteilung von Dysplasien der Granulozyten und Thrombozyten [23, 54]. Danach erfolgt die Anfertigung eines peripheren Blutausstriches zur Beurteilung von Dysplasien der Erythrozytopoese, Granulozytopoese und Megakaryopoese [23, 54]. Ebenso ist die Anfertigung eines Knochenmarkausstrichs zur Quantifizierung des Blastenanteils, zur Abschätzung des Monozytenanteils mittels Esterasefärbung und zum Nachweis von Ringsideroblasten mittels Eisenfärbung obligat [23, 54]. Des Weiteren wird eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt, um chromosomale Aberrationen zu identifizieren [23, 54]. Darüber hinaus erfolgt eine Mutationsanalyse zum Nachweis von somatischen Genmutationen. Diagnostisch relevant sind die Genmutationen BCR-ABL, PDGFR α und β , FGFR1, PCM1-JAK2, SRSF2.

Prognostisch relevant sind die Genmutationen NRAS, RUNX1, ASXL1, SETBP1 und SRSF2 [23, 54].

Zwar nicht für die Diagnostik zwingend erforderlich, aber dennoch empfohlen, sind folgende Schritte [23, 54]: Einerseits die Entnahme einer Knochenmarksbiopsie zur Abschätzung der Zellularität und Fibrose. Andererseits die Immunphänotypisierung zur Darstellung der CD14+/CD16-Population [23, 54].

Die Zusammenschau der erhobenen Befunde erlaubt dann die Diagnosestellung und Klassifikation. Die aktuellen Diagnosekriterien für die CMML finden sich in Tabelle 5.

Kriterien
- Persistierende Monozytose im peripheren Blut (> 1 G/l) über 3 Monate, die > 10 % der Leukozyten umfassen (ohne Berücksichtigung des medullären Monozytenanteils)
- Ausschluss BCR-ABL1 positive chronische myeloische Leukämie (CML), primäre Myelofibrose (PMF), Polyzythämia vera (PV) und Essentielle Thrombozythämie (ET)
- Ausschluss Rearrangierungen bei Fällen mit Eosinophilie von PDGFR α , PDGFR β , FGFR1 und PCM1-JAK2 Fusionsgen
- < 20 % Blasten inklusive Promonozyten in Blut und Knochenmark
- Dysplasie einer oder mehrerer Zelllinien (je > 10 %) oder
- Erworbene klonale Aberration in den blutbildenden Zellen (TET2, SRSF2, ASXL1, SETBP1) oder
- > 3 Monate persistierende Monozytose unter Ausschluss aller reaktiver Ursachen

Tabelle 5 CMML-Diagnosekriterien nach WHO 2016 [23]: CML = chronische myeloische Leukämie, PMF = primäre Myelofibrose, PV = Polyzythämia vera, ET = essentielle Thrombozythämie.

1.2.6 Differentialdiagnosen der Monozytose

Die periphere Monozytose stellt einen Hauptbefund bei der CMML dar, dennoch ist sie alleine nicht beweisend für eine CMML [50]. Eine Monozytose kann vielfältige Ursachen haben, beispielsweise bakterielle, virale oder parasitäre Infektionen, Bindegewebs- und Gefäßerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, darunter auch ein Myokardinfarkt, körperliche Anstrengung und auch Lebererkrankungen [19].

Darüber hinaus kommt es auch bei anderen myeloischen Neoplasien, abgesehen von der CMML, zu einer Erhöhung der monozytären Zellzahl [19]. Hier kann die CML genannt werden, welche durch den Nachweis der BCR-ABL-Translokation abgegrenzt werden kann [53]. Ebenso ist die atypische CML (aCML) zu nennen, welche BCR-ABL negativ ist [23]. Ein weiteres Beispiel ist die Primäre Myelofibrose (PMF) aus dem Formenkreis der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) [23]. Hier kann die Knochenmarkshistologie und eine molekulargenetische Testung des JAK2-Gens zur Abgrenzung hilfreich sein [36].

1.2.7 Klassifikation

Die CMML wird in einen dysplastischen Typ mit MDS-typischen Zeichen und Leukozytenzahlen < 13 G/l und in einen proliferativen Typ mit Ähnlichkeit zu myeloproliferativen Neoplasien und Leukozytenzahlen > 13 G/l unterteilt [23]. Die WHO teilt die CMML in ihrer aktuellen Klassifikation von 2016 in drei Typen ein [51]. Diese Klassifikation findet sich in Tabelle 6.

Typ	Blut	Knochenmark
CMML 0	< 2 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten > 1000/μl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen	< 5 % Blasten Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1 - 3 Reihen, keine Auerstäbchen, kein BCR-ABL, PDGFR α oder β, FGFR1, PCM1-JAK2
CMML I	2 - 4 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten > 1000/μl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen	6 - 9 % Blasten Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1 - 3 Reihen, keine Auerstäbchen, kein BCR-ABL, PDGFR α oder β, FGFR1, PCM1-JAK2
CMML II	5 - 19 % Blasten Uni- oder Bizytopenie Monozyten > 1000/μl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl Auerstäbchen möglich	10 - 19 % Blasten Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1 - 3 Reihen, Auerstäbchen möglich kein BCR-ABL, PDGFR α oder β, FGFR1, PCM1-JAK2

Tabelle 6 WHO-Klassifikation 2016 der CMML [51]: Einteilung der CMML in drei Typen nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2016. CMML = Chronische myelomonozytäre Leukämie.

1.2.8 Prognose

Wie auch die myelodysplastischen Syndrome zeigen Patienten mit CMML einen äußerst variablen Verlauf, weshalb von einer spanisch-deutsch-italienischen Arbeitsgruppe ein CMML-spezifisches Prognosesystem entwickelt und validiert worden ist, das sogenannte *CMML-specific prognostic scoring system (CPSS)* [58].

Das CPSS erlaubt die Einteilung der Patienten mit CMML in vier Risikogruppen, nämlich eine Niedrigrisikogruppe, zwei Gruppen mit intermediärem Risiko (intermediär I und II) und eine Hochrisikogruppe [23]. Die Einteilung in diese vier Gruppen erfolgt anhand der Leukozytenzahl > 13.000/μl, dem medullären Blastenanteil ≥ 10 %, der Frage nach regelmäßigem Transfusionsbedarf und den chromosomalen Befunden [23].

Sowohl das mediane Gesamtüberleben als auch die Übergangsrate in eine AML variieren zwischen den vier Gruppen. Das mediane Gesamtüberleben für Niedrigrisikopatienten liegt bei 72 Monaten und nach 95 Monaten zeigen 25 % einen Übergang in eine AML. Patienten der

Hochrisikogruppe zeigen nur noch ein medianes Gesamtüberleben von 5 Monaten und nach 4 Monaten zeigen bereits 25 % einen Übergang in eine AML [58].

Das mediane Überleben für alle CMML-Patienten liegt zwischen 12 und 36 Monaten [23], das Risiko in eine AML überzugehen liegt bei etwa 30 % [53].

1.2.9 Therapie

Die Einteilung der CMML-Patienten in Risikogruppen hilft neben der Prognoseevaluation bei der individuellen Therapieplanung.

1.2.9.1 Niedrigrisikopatienten und intermediäres Risiko I

Bei diesen Patienten steht zunächst ein beobachtendes und abwartendes Verhalten im Vordergrund [23]. Sollten die Beschwerden zunehmen, wird eine supportive Therapie eingeleitet.

Bei einer stark ausgeprägten Thrombozytopenie und gleichzeitig klinischen Blutungszeichen sollte die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erfolgen [23]. Bei Anämie und schlechtem klinischen Zustand sollten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden [23]. Um bei regelmäßiger Transfusionsbedürftigkeit eine Eisenüberladung mit Organschäden zu vermeiden, kann die Therapie mit Eisenchelatoren erwogen werden [23]. Alternativ zu Erythrozytenkonzentraten kann auch eine Behandlung mit Erythropoetin erfolgen [23]. Ebenso zur supportiven Therapie gehört der großzügige Einsatz von Antibiotika bei Infektionen und die Impfung gegen Pneumokokken und Influenza [23].

1.2.9.2 Hochrisikopatienten und intermediäres Risiko II

Die einzige kurative verfügbare Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation. Diese kommt allerdings nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne relevante Komorbiditäten in Frage [23]. Für alle anderen Patienten, die nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, kommen unterschiedliche therapeutische Maßnahmen neben der zusätzlichen supportiven Therapie in Frage, je nachdem, ob sie eine hyperproliferative oder dysplastische Variante der CMML aufweisen [23].

Bei Patienten mit einer proliferativen Variante der CMML kann eine zytoreduktive Therapie mit Hydroxycarbamid hilfreich sein [23]. CMML-Patienten mit dysplastischer Variante können neben der supportiven Therapie ebenfalls eine Therapie mit Azacitidin erhalten [23].

Bei Krankheitsprogress unter Standardbehandlung sollten Patienten nach Möglichkeit in klinische Studien eingeschlossen werden [23].

2 Ziele der Arbeit

Im Rahmen der Dissertation über die *„Diagnostische und prognostische Bedeutung der Morphologie beim Myelodysplastischen Syndrom“* konnte gezeigt werden, dass MDS Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp, d. h. vor allem Patienten mit einer RARS oder RCMD-RS, überzufällig häufig eine monozytäre Population im Knochenmark haben, was bei nicht-ringsideroblastischen Phänotypen sehr viel seltener beobachtet wird [55].

Das Ziel der vorliegenden Dissertation liegt darin, diese damals beiläufige Beobachtung zu untersuchen. Folgende Fragestellungen werden hierfür im Einzelnen bearbeitet:

- Gibt es eine Korrelation zwischen ringsideroblastischem Phänotyp (SF3B1 mutiert) und einer monozytären Proliferation in Knochenmark und Blut?
- Hat das Auftreten einer monozytären Proliferation in Hinsicht auf Progressionsverhalten, Leukämieübergang und die mittleren und medianen Überlebenszeiten eine prognostische Bedeutung?
- Gibt es eine Korrelation zwischen somatischen Spliceosom-Mutationen?

Grundlage der Analyse stellen das MDS-Register der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf sowie das Zentralarchiv der Universitätsklinik Düsseldorf dar.

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Bei dem Studiendesign handelt es sich um eine retrospektive Studie. Zu Beginn der Studie liegen das Ethikvotum mit dem Aktenzeichen 3008 (01/2008), das Ethikvotum mit dem Aktenzeichen 3973 (07/2013) und das Ethikvotum mit dem Aktenzeichen 3768 (06/2012) vor, welche von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewilligt worden sind und diese Studie vollständig abdecken.

3.2 Patientenkollektiv

Diese Studie stützt sich auf Patientendaten, welche dem Düsseldorfer MDS-Register der Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität entnommen worden sind. Das MDS-Register wurde 1982 von Herrn Professor Aul gegründet und wird seither stetig erweitert und aktualisiert [4]. Das Register umfasst aktuell über 6000 Patienten. Im MDS-Register sind Daten wie zum Beispiel das Erkrankungsalter, Blutbild und Blutaussstrich bei Diagnosestellung, MDS-Subtyp, Knochenmarkshistologie und -zytologie, genetische Untersuchungen und Progressdaten enthalten. In diese Arbeit eingeschlossen sind alle Patienten aus dem MDS-Register, für die eine gültige Diagnose nach einer modifizierten WHO-Klassifikation 2016 vorliegt, deren medullärer Ringsideroblastenanteil in Erfahrung gebracht werden konnte und deren peripherer und medullärer Blastenanteil $< 30\%$ liegt. Die verwendete sogenannte „modifizierte WHO-Klassifikation von 2016“, welche sich an die vorherigen Klassifikationen anlehnt, findet sich in Tabelle 8 [46, 59]. Die Ausschlusskriterien für die Patientenauswahl der vorliegenden Studie finden sich in Tabelle 7. Nach Anwendung der genannten Einschlusskriterien konnten von den 6000 Patienten 3394 in unsere Studie eingeschlossen werden.

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">- Unbekannter MDS-Subtyp nach WHO-Klassifikation von 2016- Unbekannter Ringsideroblastenanteil im Knochenmark- Peripherer Blastenanteil $> 30\%$ bei Diagnosestellung

Tabelle 7 Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.

MDS-Subtyp	Medulläre Blasten	Periphere Blasten	Weitere Kriterien
Refraktäre Zytopenie mit unilineären Dysplasien (RCUD) - Refraktäre Anämie (RA)	< 5 %	< 1 %	< 15 % Ringsideroblasten unilineär
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5 %	< 1 %	≥ 15 % Ringsideroblasten unilineär
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)	< 5 %	< 1 %	≥ 15 % Ringsideroblasten Thrombozytose > 600/nl im peripheren Blut
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	< 5 %	< 1 %	< 15 % Ringsideroblasten medulläre Dysplasiezeichen in mehr als 10 % der Zellen in 2 - 3 Zelllinien
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie mit Ringsideroblasten (RCMD-RS)	< 5 %	< 1 %	≥ 15 % Ringsideroblasten medulläre Dysplasiezeichen in mehr als 10 % der Zellen in 2 - 3 Zelllinien
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess - RAEB I - RAEB II	< 10 % < 20 %	< 5 % < 20 %	keine Auerstäbchen Auerstäbchen
Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T) nach FAB = akute myeloische Leukämie (AML)	21 - 30 %	< 5 %	
Unklassifiziertes MDS (MDS-U)	≤ 1 %	< 5 %	Dysplasie in < 10 % der Zellen von mind. einer Zellreihe mit zytogenetisch typischem MDS-Befund
Idiopathic cytopenias of undetermined significance (ICUS)			persistierende Zytopenie in mind. einer Zellreihe über 6 Monate ohne Kriterien für MDS zu erfüllen
MDS del (5q)	< 5 %	< 1 %	isolierte Deletion 5q
Chronische myelomonozytäre Leukämie - CMML I - CMML II	< 10 % 0 - 19 %	< 5 % 0 - 19 %	Monozyten im peripheren Blut > 1000/μl

Tabelle 8 Modifizierte WHO 2016-Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome [46, 49, 59]: An die WHO-Klassifikation von 2016 angelehnte Einteilung der Myelodysplastischen Syndrome. Hier werden die MDS-Subtypen mit einem medullären Ringsideroblastenanteil > 15 % separat betrachtet (RARS, RARS-T, RCMD-RS). Ebenfalls die für diese Studie wichtige CMML wird nicht ausgeschlossen, obwohl diese nicht mehr in der WHO-Klassifikation für MDS von 2016 auftauchen.

3.3 Datenrecherche

Im ersten Schritt wurden für Patienten, deren medullärer Ringsideroblastenanteil bekannt war oder in Erfahrung gebracht werden konnte, die für diese Arbeit essentiellen Parameter der Monozytopoese, das heißt die peripheren absoluten und relativen Monozytenwerte, der medulläre Monozytenanteil und die α -Naphthylacetat-Esterase Färbung (α -NE

Monozytenesterasefärbung), so weit wie möglich vervollständigt, denn diese sind nicht für jeden Patienten im Register archiviert. Für viele Patienten konnte dieses mit Hilfe des Patientendatensystems *medico*, dem Informationssystem der Universitätsklinik Düsseldorf, herausgearbeitet werden. Bei zahlreichen Patienten lag das Datum der Erstdiagnose zu weit zurück, so dass für diese Fälle die analogen Patientenakten der MDS-Arbeitsgruppe herangezogen wurden.

Da bei Diagnosestellung nicht bei allen Patienten eine Berliner-Blau-Färbung bzw. Eisenfärbung zur Beurteilung des medullären Ringsideroblastenanteils und eine Monozytenesterasefärbung des zytologischen Knochenmarksausstriches durchgeführt wurde, wurden archivierte Knochenmarksausstriche herausgesucht. Nachträglich wurde für diese Präparate sowohl eine α -Naphthylacetat-Esterase Färbung [41] als auch eine Berliner-Blau-Färbung im hämatologischen Labor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt und gemeinsam mit Herrn Professor Germing mikroskopisch ausgewertet. Die Erläuterungen zu den Färbungen finden sich weiter unten.

Die herausgearbeiteten Parameter wurden zunächst in einer Excel-Tabelle zusammengestellt. Neben den Parametern der Monozytopoese wurden auch allgemeine Parameter wie Patientengeschlecht und Erkrankungsalter, Parameter der Erythrozytopoese, der Granulozytopoese, der Lymphozytopoese, der Thrombozytopoese, Prognoseparameter wie Überlebenszeit und Progress in eine AML in diese Tabelle übernommen.

In einem nächsten Schritt wurden die Patienten, für die der periphere und medulläre Monozytenanteil bekannt war und eine Monozytenesterasefärbung vorlag, in drei Gruppen - je nach medullärem Ringsideroblastenanteil - eingeteilt. Gruppe 1 umfasst Patienten ohne Ringsideroblasten, Gruppe 2 Patienten mit einem medullären Ringsideroblastenanteil von 1 - 14 % und Gruppe 3 Patienten mit einem medullären Ringsideroblastenanteil ≥ 15 %. Anschließend wurden im Zentralarchiv der Universitätsklinik Düsseldorf histologische Präparate dieser drei Gruppen herausgesucht. Am Institut für Pathologie wurde unter Leitung von Frau Professor Rudelius eine immunhistochemische CD163 Färbung der Präparate - zur Darstellung der medullären Monozyten - durchgeführt und ausgewertet.

Insgesamt umfasst das beobachtete Patientenkollektiv 3394 Patienten. Für 2909 Patienten sind die peripheren Monozytenwerte und für 2094 Patienten ist der medulläre Monozytenanteil bekannt. Bei 1358 Patienten liegt eine Monozytenesterasefärbung des Knochenmarks vor. Für

19 Patienten konnte im Rahmen dieser Studie eine immunhistochemische CD163 Färbung des Knochenmarks vorgenommen werden.

Zuletzt wurden genetische Testergebnisse des Patientenkollektivs auf Genmutationen der Gene SF3B1, SRSF2 und U2AF1 in Erfahrung gebracht. Der Großteil der genetischen Untersuchungen wurde am Institut für Humangenetik der Universitätsklinik Düsseldorf unter Leitung von Frau Professor Wieczorek durchgeführt. Darüber hinaus sind weitere kooperierende humangenetische Zentren kontaktiert worden.

3.4 Zytochemische und immunhistochemische Färbungen

Hier werden die Prinzipien der für diese Studie wichtigen Färbungen kurz dargelegt.

3.4.1 Eisenfärbung

Zur Beurteilung und Auszählung des medullären Ringsideroblastenanteils wurde eine Eisenfärbung des zytologischen Knochenmarkausstrichs durchgeführt. Dies geschieht standardmäßig mittels Berliner-Blau-Reaktion. Hierbei wird intrazelluläres dreiwertiges Eisen, welches nicht an Ferritin gebunden ist, nachgewiesen. Verbindungen von dreiwertigem Eisen reagieren mit Kaliumhexacyanoferrat(II) im Beisein von Salzsäure zu Ferri-Ferrocyanid. Zeitgleich kommt es zur Bildung von Berliner Blau [35]. Im Normalfall sind in maximal bis zu 4 % der Normoblasten Hämosiderinablagerungen (Sideroblasten) zu finden [35]. Bei einer Störung der Hämsynthese sammelt sich Hämosiderin ringförmig um den Kern an. Wenn vergrößerte Eisengranula mindestens 1/3 des Kerns ringförmig umgeben, spricht man definitionsgemäß von Ringsideroblasten [35].

3.4.2 α -Naphthylacetat-Esterase Färbung (α -NE)

Zum Nachweis monozytärer Zellen im Knochenmark wurde eine α -Naphthylacetat-Esterase (α -NE) Färbung bzw. Reaktion der vorliegenden Knochenmarkausstriche nach Löffler durchgeführt, um die unspezifische Esterase darzustellen, die als Markerenzym der Monozytopoese gilt. Hierbei handelt es sich um eine zytochemische Methode zum Nachweis der α -Naphthylacetat-Esterase in Leukozyten. Alpha-Naphthylacetat-Esterasen führen zu einer hydrolytischen Spaltung von α -Naphthylacetat zu Essigsäure und α -Naphthol [31]. Das entstandene α -Naphthol reagiert mit einem Diazoniumsalz und führt zu einer rotbraunen Farbreaktion. α -Naphthylacetat-Esterase positive Zellen zeigen ein rotbraunes diffuses bis granuläres intrazytoplasmatisches Muster [31]. Im Knochenmark zeigen vor allem Monozyten, Makrophagen und Megakaryozyten eine starke Reaktion auf diese Färbung. Durch die Einstellung der Färbelösung zeigen allerdings vor allem monozytäre Zellen eine deutliche Reaktionsbereitschaft, so dass bei einer positiv ausgefallenen

α -Naphthylacetat-Esterase-Reaktion von dem Vorliegen monozytärer Zellen im Knochenmark ausgegangen werden kann [31].

3.4.3 Immunhistochemische CD163 Färbung

Makrophagenmarker beschreiben spezifische Antigene monozytärer Zellen. Zur immunhistochemischen Darstellung von Monozyten und Makrophagen werden Antikörper eingesetzt, die an diese Antigene binden und diese durch immunhistochemische Färbungen sichtbar machen [1, 14, 49]. Es gibt mehrere Makrophagenmarker. In der vorliegenden Arbeit wird sich allerdings auf CD163 beschränkt. Nur Zellen monozytärer Herkunft können das Oberflächenantigen CD163 exprimieren [1, 14, 49].

Die immunhistochemische CD163-Färbung und anschließende Auswertung der histologischen Knochenmarkspräparate erfolgte im Institut für Pathologie durch Frau Professor Rudelius.

3.5 Verlaufsbeobachtung

Um eine gültige Aussage über den Krankheitsverlauf und die Überlebenszeit des Patientenkollektivs treffen zu können, ist eine Verlaufsbeobachtung der Patienten notwendig. Das Datum der ersten Knochenmarkspunktion wird als Diagnosezeitpunkt für das MDS angesehen. Um möglichst aktuelle Informationen für alle noch „lebenden“ oder als „lost-to-follow-up“ dokumentierten Patienten zu erhalten, wurde von Oktober bis Dezember 2017 ein *Follow-up* durchgeführt. Hierfür wurden Hausärzte, niedergelassene Hämatologen, kooperierende hämatologischen Zentren und teilweise Einwohnermeldeämter kontaktiert. Falls keine Informationen über Patienten in Erfahrung gebracht werden konnten, wurde deren Status als *lost-to-follow-up* dokumentiert. Darüber hinaus wurde der Krankheitsprogress in eine AML erfragt sowie deren Diagnosedatum entsprechend dokumentiert.

Alle erhobenen Daten wurden zunächst in der für diese Arbeit erstellte Excel-Tabelle dokumentiert und anschließend auch ins MDS-Register eingetragen.

3.6 Datenauswertung

3.6.1 Struktur der Datenanalyse

Im ersten Teil der Datenauswertung fand zunächst eine deskriptive Betrachtung des Patientenkollektivs statt. Es wurde unter anderem auf das Erkrankungsalter, das Geschlechterverhältnis und die Verteilung der MDS-Subtypen nach der hier verwendeten modifizierten WHO-Klassifikation von 2016 des Patientenkollektivs eingegangen. Daran schließt sich eine weitere deskriptive Analyse an, welche die Blut- und Knochenmarkmerkmale

der unterschiedlichen Zellreihen, u.a. der Erythrozytopoese, der Granulozytopoese und der Monozytopoese, sowie den prognostischen *IPSS-R Score* nach den MDS-Subtypen beschreibt.

Im zweiten Teil der Datenanalyse wurden Patienten in Abhängigkeit von ihrem medullären Ringsideroblastenanteil in vier Kategorien eingeteilt (0 %, 1 - 4 %, 5 - 14 %, \geq 15 %). Anschließend wurden diese vier Gruppen hinsichtlich des Erkrankungsalters, der Blut- und Knochenmarkmerkmale der Erythrozytopoese, der Thrombozytopoese, der Granulozytopoese, der Monozytopoese und schließlich in Hinsicht auf ihre Molekulargenetik und Prognose vergleichend untersucht.

Im dritten Teil fand eine Einteilung des Patientenkollektivs in zwei Gruppen statt. Diese Einteilung fand ebenfalls auf Grund des medullären Ringsideroblastenanteils statt ($<$ 15 % gegenüber $>$ 15 %). In diesem Abschnitt lag der Fokus auf dem Vergleich der beiden Gruppen in Hinsicht auf Merkmale der Monozytopoese und der monozytären Proliferation in Blut und Knochenmark. Ebenfalls wurde hier die Prognose der beiden Gruppen verglichen.

Im vierten und letzten Teil der Datenauswertung fand eine multivariate Analyse statt, um prognoserelevante Merkmale der vorherigen Datenanalyse herauszuarbeiten.

3.6.2 Statistische Auswertung

Die statistische und grafische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms *Statistical Package for the Social Sciences (IMB SPSS)* 25 und 26. Es wurde sowohl eine deskriptive Statistik als auch eine Inferenzstatistik durchgeführt.

Ergebnisse mit dem Wahrscheinlichkeitswert (*p*-value) $p < .05$ werden als signifikant erachtet. Bei $p < .001$ werden die Ergebnisse als hochsignifikant gewertet.

Mittelwertsunterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben inferenzstatistisch abgesichert. Mittelwertsunterschiede zwischen mehr als zwei unabhängigen Gruppen wurden mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse analysiert. Falls es zu einem signifikanten Ergebnis der univariaten Varianzanalyse kam, wurde der Tukey-Test als *post hoc*-Signifikanztest verwendet, um zu ermitteln, welche beiden Gruppen sich voneinander unterscheiden [11].

Bei allen verwendeten parametrischen Tests wurden die jeweiligen Voraussetzungen (u.a. Intervallskalierung, Normalverteilung, Gruppengröße $n > 30$) mit Hilfe geeigneter Tests (Kolmogorov-Smirnov-Test, Shapiro-Wilk-Test, Levene-Test) überprüft. Für solche Daten, die diese Voraussetzungen nicht erfüllten, wurde auf nicht-parametrische Testverfahren ausgewichen [11].

Non-parametrische Mittelwertsunterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests inferenzstatistisch abgesichert. Non-parametrische Mittelwertsunterschiede zwischen mehr als zwei unabhängigen Gruppen wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests analysiert. *Post hoc* Tests wurden im Falle eines signifikanten Kruskal-Wallis-Tests manuell mit Mann-Whitney-U Tests und auf Basis einer Bonferroni-Korrektur zur Korrektur des Signifikanzniveaus durchgeführt [11].

Häufigkeitsverteilungen wurden mittels χ^2 -Test analysiert. Die Bedeutsamkeit eines möglichen signifikanten Zusammenhangs wurde mittels des Effektstärkemaßes Cramers' V berichtet [11].

Zur Analyse und zum Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode und der non-parametrische Log-Rank-Test verwendet [11]. Hier gingen nur die Daten von bereits verstorbenen Patienten ein, alle anderen Daten wurden zensiert.

Parameter, die in der univariaten Analyse bzw. den non-parametrischen Tests von besonderem Interesse für diese Arbeit waren, wurden in einem nächsten Schritt einer multivariaten Analyse unterzogen. Mittels Cox-Regressionsmodell wurde der Einfluss dieser Parameter auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Gewichtung dieses Einflusses überprüft [11].

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wird ein Patientenkollektiv von 3394 Patienten betrachtet. Die Patienten erhielten ihre Diagnose eines Myelodysplastischen Syndroms in den Jahren von 1969 bis 2017.

4.1.1 Krankheitsverlauf

Es wurde ein aktuelles *Follow-up* für dieses Patientenkollektiv durchgeführt. Bis zum letzten Zeitpunkt des *Follow-ups* im Dezember 2017 sind 733 Patienten (21,6 %) des Gesamtkollektivs am Leben und 2449 Patienten (72,2 %) sind verstorben. Für 212 Patienten (6,2 %) können keine aktuellen Informationen in Erfahrung gebracht werden und werden daher als *lost-to-follow-up* bezeichnet. Diese Aufteilung wird in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

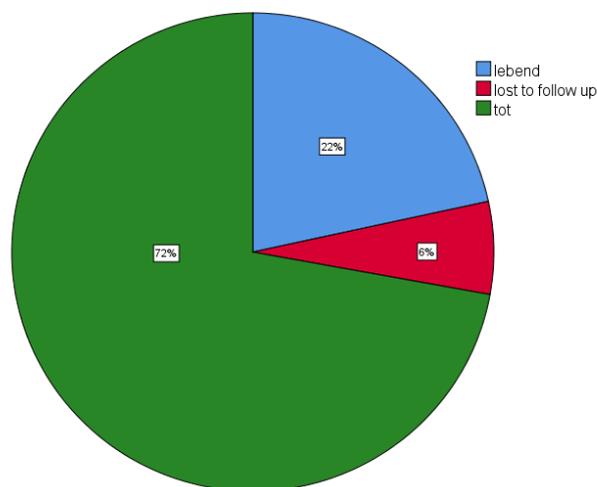


Abb. 1 Follow-up des Patientenkollektivs im Dezember 2017: Grün markiert sind bereits verstorbene Patienten, blau markiert noch lebende Patienten und rot markiert sind Patienten, deren definitives Schicksal unklar ist.

4.1.2 Alter und Geschlecht

Unter den 3394 Patienten finden sich insgesamt 1496 Frauen (44,1 %) und 1898 Männer (55,9 %).

Bei Diagnosestellung liegt das mediane Alter aller Patienten bei $Mdn = 71,1$ Jahren. Dies ist grafisch in Abbildung 2 dargestellt.

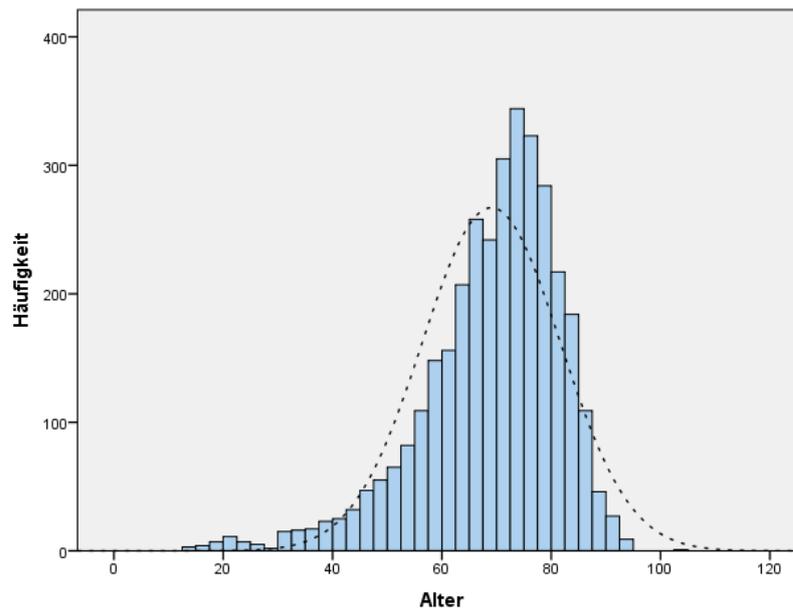


Abb. 2 Medianes Erkrankungsalter des Patientenkollektivs: Das Erkrankungsalter der Patienten in Jahren (X-Achse) ist gegen die absolute Häufigkeit (Y-Achse) aufgetragen. Die gestrichelte Linie spiegelt die Normalverteilung wieder.

Bei Frauen liegt das mediane Erkrankungsalter bei 72,3 Jahren, wobei die jüngste Patientin bei Diagnosestellung 18 Jahre und die älteste Patientin 104,8 Jahre alt ist. Das mediane Erkrankungsalter der Männer liegt bei 70,6 Jahren. Der jüngste Erkrankte hierbei ist 18 Jahre alt, der älteste 93,3 Jahre. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über Geschlecht und Erkrankungsalter des Patientenkollektivs.

	Frauen	Männer
Anzahl absolut	1496	1898
Anteil am Gesamtkollektiv (%)	44,1	55,9
Erkrankungsalter		
Median (Jahre)	72,3	70,6
Minimum (Jahre)	18	18
Maximum (Jahre)	104,8	93,3

Tabelle 9 Geschlechterverhältnis und Erkrankungsalter des Patientenkollektivs: Darstellung des Geschlechterverhältnisses in absoluten und relativen Häufigkeiten einerseits und des Erkrankungsalters in Jahren andererseits.

4.1.3 WHO-Klassifikation 2016

Im betrachteten Patientenkollektiv ist die WHO-Klassifikation von allen 3394 Patienten bekannt. Für die Diagnostik wurde die WHO-Klassifikation von 2016 zugrunde gelegt. Darüber hinaus sind neben den WHO-Typen der WHO-Klassifikation von 2016 weitere Gruppen ins Patientenkollektiv eingeschlossen. Die Klassifikation erfolgte nach einer modifizierten WHO-Klassifikation 2016. Diese ist in Tabelle 8 zu finden.

Der häufigste WHO-Typ ist mit 935 Patienten (27,5 %) die refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD). Danach folgt die Gruppe der refraktären Anämien mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) mit 433 Patienten (12,8 %) und die Gruppe der refraktären Anämien mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) mit 289 Patienten (11,5 %). An diese Gruppen schließt sich die Gruppe der refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien und Ringsideroblasten (RCMD-RS) mit 275 Patienten (11 %) an. Es folgt die Gruppe der chronisch myelomonozytären Leukämie I (CMML I) mit 262 Patienten (7,7 %) und die Gruppe der refraktären Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-T) mit 247 Patienten (7,2 %). An diese schließt sich die Gruppe der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) mit 238 Patienten (7 %) an. In weiterhin absteigender Reihenfolge folgt die Gruppe der refraktären Anämie (RA) mit 225 Patienten (6,6 %), die Gruppe des 5q- Syndroms mit 94 Patienten (2,8 %), die Gruppe der chronischen myelomonozytären Leukämie II mit 84 Patienten (2,5 %) und die Gruppe der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T) mit 77 Patienten (2,3 %). Die kleinsten Gruppen werden durch die Gruppe des unklassifizierten MDS (MDS-U) mit 29 Patienten (0,9 %) und durch die Gruppe der *Idiopathic cytopenias of undetermined significance* (ICUS) mit 6 Patienten (0,2 %) gestellt. Die grafische Darstellung dieser Verteilung ist in Abbildung 3 gezeigt.

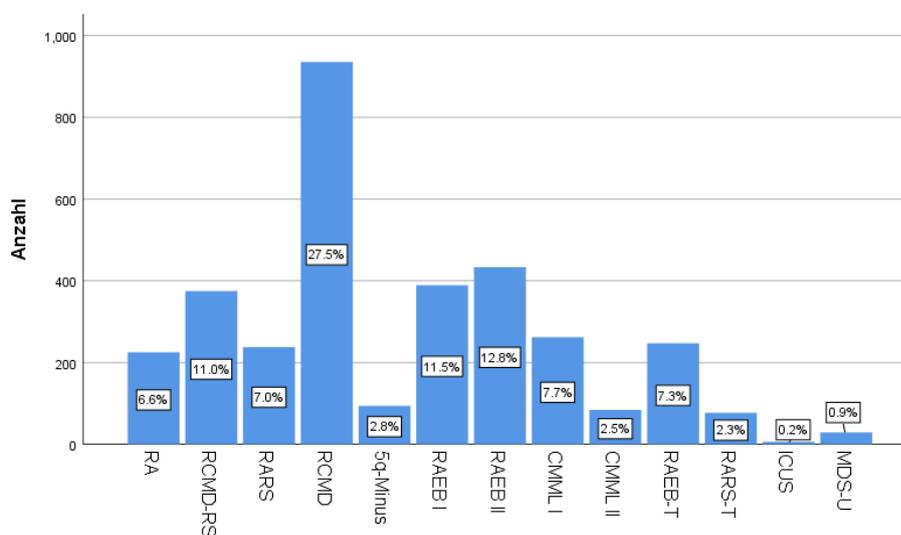


Abb. 3 WHO-Typen: Basierend auf der modifizierten WHO-Klassifikation von 2016 sind auf der X-Achse die WHO-Typen dargestellt. Auf der Y-Achse finden sich die absoluten, in den Balken die relativen Häufigkeiten im untersuchten Patientenkollektiv.

4.2 Deskriptive Analyse der WHO-Typen

4.2.1 Klinische Daten

Insgesamt sind mehr Männer (55,9 %, $n = 1898$) als Frauen (44,1 %, $n = 1496$) in unserem betrachteten Patientenkollektiv vertreten. Dieses Verhältnis gilt insbesondere für die RCMD mit einem Männeranteil von 59,4 % ($n = 555$) und einem Frauenanteil von 40,6 % ($n = 380$) sowie in ähnlichem Verhältnis für die RAEB I mit einem Männeranteil von 57,8 % ($n = 225$) und einem Frauenanteil von 42,2 % ($n = 164$). Die Randgruppen ICUS und MDS-U weisen eine noch stärkere Geschlechtsabhängigkeit auf. Beim ICUS liegt der Männeranteil bei 83 % ($n = 5$) mit einem Frauenanteil von 17 % ($n = 1$), beim MDS-U liegt der Männeranteil bei immerhin 69 % ($n = 20$) mit einem Frauenanteil von 31 % ($n = 9$). Dieses sehr ausgeprägte Gefälle ist aber auf Grund der geringen Fallzahlen nur eingeschränkt verwertbar. Die CMML I und II haben auch einen Männeranteil mit je über 60 %. Ein ausgewogenes Verhältnis findet sich bei der RARS, bei der das Verhältnis genau 50 % ($n = 119$) ist und bei der RA mit 50,7 % ($n = 114$). Ein Überwiegen des Frauenanteils findet man am ausgeprägtesten beim 5q- Syndrom mit 60,6 % ($n = 57$) ebenso wie bei der RARS-T mit 57,1 % ($n = 44$).

Das mediane Erkrankungsalter des Gesamtkollektivs liegt bei $Mdn = 71$ Jahren, das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $M = 69$ Jahren. Das jüngste Erkrankungsalter liegt bei 18 Jahren, das älteste bei 104 Jahren. Das niedrigste mediane Erkrankungsalter findet sich beim 5q- Syndrom mit $Mdn = 68$ Jahren, das mittlere Erkrankungsalter liegt hier sogar nur bei $M = 66$ Jahren.

Eine detaillierte Auflistung der Fallzahlen, des Geschlechterverhältnis und des Erkrankungsalters getrennt nach WHO-Typen ist in Tabelle 10 zu finden.

	MDS	RA	RCMD-RS	RAFS	RCMD	5q-Minus	RAEBI	RAEBII	CMMLI	CMMLII	RAEB-T	ICUS	RAFS-T	MDS-U
n (%)	3385 (100)	225 (6,6)	375 (11)	238 (7)	935 (27,5)	94 (2,8)	389 (11,5)	433 (12,8)	262 (7,7)	84 (2,5)	247 (7,3)	6 (0,2)	77 (2,3)	29 (0,9)
Geschlecht														
männlich	1898 (55,9)	111 (49,3)	201 (53,6)	119 (50)	555 (59,4)	37 (39,4)	225 (57,8)	239 (55,2)	173 (66)	52 (61,9)	128 (51,8)	5 (83)	33 (42,9)	20 (69)
weiblich	1496 (44,1)	114 (50,7)	174 (46,4)	119 (50)	380 (40,6)	57 (60,6)	164 (42,2)	194 (44,8)	89 (34)	32 (38,1)	119 (48,2)	1 (17)	44 (57,1)	9 (31)
Alter (in Jahren)														
- Mittelwert	69	68	71	70	69	66	68	67	71	68	66	70	71	66
- Median	71	72	72	73	71	68	69	69	72	70	69	69	72	72
- Minimum	18	18	21	18	18	32	22	18	24	31	18	46	33	18
- Maximum	104	91	92	88	93	89	104	94	93	91	91	91	94	86

Tabelle 10 Allgemeine Kennzeichen: Fallzahlen, Geschlechterverhältnis und Erkrankungsalter nach WHO-Typen. Die Fallzahlen und das Geschlechterverhältnis sind in absoluten Häufigkeiten und in Klammer in relativen Häufigkeiten aufgeführt. Das Alter wird in Jahren angegeben.

4.2.2 Knochenmarksmorphologie

Bei 58 % (n = 1996) der MDS-Patienten konnten keine Ringsideroblasten nachgewiesen werden, wohingegen bei 41,2 % (n = 1398) Ringsideroblasten gezeigt werden konnten. Der durchschnittliche Anteil an Ringsideroblasten für das Gesamtpatientenkollektiv liegt bei $M = 10,8\%$ (n = 3394).

Die WHO-Typen RCMD-RS (n = 375), RARS (n = 238) und RARS-T (n = 77) haben alle definitionsgemäß einen Ringsideroblastenanteil $\geq 15\%$. Die RARS (n = 238) und die RARS-T (n = 77) weisen mit durchschnittlich $M = 41\%$ die höchsten mittleren Ringsideroblastenwerte auf. Die RCMD-RS weist durchschnittlich $M = 37,9\%$ Ringsideroblasten auf. Die prozentualen Ringsideroblastenwerte liegen bei der RARS ($M = 41,9\%$, $SD = 21,5\%$) signifikant über den entsprechenden Werten der RCMD-RS ($M = 37,9\%$, $SD = 20,5\%$); $t(611) = 2,28$, $p = .023$.

Vollständig negativ auf Ringsideroblasten im Knochenmark sind definitionsgemäß die Gruppen ICUS (n = 6) und MDS-U (n = 29). Die anderen WHO-Subtypen weisen durchschnittliche Werte von $M = 1 - 6\%$ Ringsideroblasten auf.

Der prozentuale Monozytenanteil im Knochenmark liegt für alle WHO-Typen zusammen im Mittel bei $M = 4,3\%$ ($SD = 7,2$), der Median bei $Mdn = 1\%$, das *Minimum* bei 0% und das *Maximum* bei 60% . Der Mittelwert des medullären Monozytenanteils aller WHO-Typen unter Ausschluss der CMML I und II liegt bei $M = 2,5\%$ (n = 4,7), der Median, das *Minimum* und *Maximum* bleiben unverändert. Alle WHO-Typen außer der CMML I und CMML II haben eine geringe Monozytenpopulation im Knochenmark; sie liegt zwischen $0 - 4\%$. Dieser Anteil ist nicht spezifisch für eine bestimmte Gruppe. Die CMML I hat im Mittel einen Anteil von $M = 14,5\%$ Monozyten ($Mdn = 13\%$) und die CMML II einen Anteil von $M = 18,1\%$ ($Mdn = 17\%$).

Die Werte für die Anteile an Ringsideroblasten und Monozyten im Knochenmark sind in Tabelle 11 nach WHO-Typen getrennt dargestellt.

	MDS	RA	RCMD-RS	RARS	RCMD	5q-Minus	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T	ICUS	RARS-T	MDS-U
Ringsideroblasten - negativ (0 %) - positiv (> 0 %)	1996 (58,8) 1398 (41,2)	180 (80) 45 (20)	0 (0) 375 (100)	0 (0) 238 (100)	724 (77,4) 211 (22,6)	62 (66) 32 (34)	274 (70,4) 115 (29,6)	276 (63,7) 157 (36,3)	215 (82,1) 47 (17,9)	63 (75) 21 (25)	167 (67,6) 80 (32,4)	6 (100) 0 (0)	0 (0) 77 (100)	29 (100) 0 (0)
Ringsideroblasten (%) - N - Mittelwert - SD - Median - Minimum - Maximum	3394 10,8 19,5 0 0 97	225 1,2 2,9 0 0 14	375 37,9 20,5 32 10 97	238 41,9 21,5 40 5 97	935 1,3 3,1 0 0 14	94 8 18,2 0 0 90	389 5,3 13,1 0 0 96	433 6,3 13,6 0 0 85	262 1,9 8,1 0 0 85	84 3,9 10,5 0 0 50	247 5 11,7 0 0 69	6 0 0 0 0 0	77 41,7 19,7 40 15 94	29 0 0 0 0 0
Monozyten im KM (%) - N - Mittelwert - SD - Median - Minimum - Maximum	2094 4,3 7,2 1 0 60	93 2,3 3,7 1 0 25	239 1,99 3,3 1 0 23	155 1,4 2,4 0 0 11	516 2,4 4,3 1 0 37	48 2,1 3,2 1 0 15	231 2,8 4,6 1 0 42,0	288 3,4 5,9 1 0 50	219 14,5 9,2 13 0 49	67 18,1 12,1 17 0 53	177 3,96 7,3 1 0 60	3 ,3 ,6 0 0 1	46 1,8 2,7 1 0 12	12 2,2 3 1 0 9

Tabelle 11 Ringsideroblasten und Monozyten im Knochenmark: Vorhandensein von Ringsideroblasten (positiv/negativ), prozentualer Anteil an Ringsideroblasten und Monozyten im Knochenmark nach WHO-Typen getrennt dargestellt.

4.2.3 Hämatologische Merkmale der Erythrozytopoese im peripheren Blut

Von den 3394 Patienten ist bei 2227 Patienten der Erythrozytenwert im Blut bekannt. Im Median liegt er bei Betrachtung des Gesamtkollektivs bei $Mdn = 3$ Mio/ μ l mit einem *Minimum* von 1 Mio/ μ l und einem *Maximum* von 215 Mio/ μ l, der Mittelwert liegt bei $M = 11,3$ Mio/ μ l ($SD = 14,2$). Die höchsten Erythrozytenwerte werden bei der CMML I mit einem Median von $Mdn = 5$ Mio/ μ l ($M = 16,8$ Mio/ μ l, $SD = 16,2$) und bei der CMML II mit einem Median von $Mdn = 4$ Mio/ μ l ($M = 15,2$ Mio/ μ l, $SD = 15,6$) gemessen. Ähnlich hohe Werte weist auch die RAEB II mit einem Median von $Mdn = 3,8$ Mio/ μ l ($M = 15,7$ Mio/ μ l, $SD = 15,3$) auf. Die niedrigsten Werte weist das 5q- Syndrom mit einem Median von $Mdn = 2$ Mio/ μ l ($M = 4,4$ Mio/ μ l, $SD = 7,1$) auf.

Der mittlere Hämoglobinwert für das Gesamtkollektiv liegt bei $M = 9,4$ g/dl ($SD = 2,1$; $Mdn = 9,4$ g/dl). Für alle WHO-Typen und auch die zusätzlich aufgeführten Gruppen liegt der Hämoglobinwert unter dem Normbereich. Die höchsten Werte findet man bei der CMML I und CMML II mit etwa $M = 10$ g/dl ($SD = 2,5$; $Med_{CMMLI} = 10,9$ g/dl und $Med_{CMMLII} = 9,7$ g/dl). Die niedrigsten Hämoglobinwerte findet man hingegen bei der RCMD-RS mit $M = 8,9$ g/dl ($SD = 1,7$; $Mdn = 8,9$ g/dl) und bei der RAEB-T mit $M = 8,7$ g/dl ($SD = 2$; $Mdn = 8,7$ g/dl).

Der durchschnittliche Hämatokrit liegt ebenso wie der Hämoglobinwert unterhalb der Norm und zwar bei $M = 28,7$ % ($SD = 6,4$; $Mdn = 28$ %). Ähnlich wie beim Hämoglobinwert finden sich auch hier die höchsten Werte bei der CMML I mit $M = 32,4$ % ($SD = 7,8$; $Mdn = 33$ %) und bei der CMML II mit $M = 30,1$ % ($SD = 8$; $Mdn = 29$ %). Daran schließt sich das MDS-U mit $M = 30,5$ % ($SD = 7$; $Mdn = 31$ %) an. Die niedrigsten Werte finden sich bei der RAEB-T mit $M = 26$ % ($SD = 5,6$; $Mdn = 26$ %).

Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) liegt mit durchschnittlich $M = 98,2$ fl ($SD = 12,4$; $Mdn = 97$ fl) oberhalb des Normbereichs. Diese über der Norm liegenden Werte spiegeln sich in allen WHO-Typen wider und scheinen nicht spezifisch für einen dieser Typen zu sein. Die Mittelwerte für das MCV liegen bei $M = 94 - 105,8$ fl, die Mediane bei $Mdn = 92,6 - 107,4$ fl.

Das Serum-Ferritin liegt durchschnittlich bei $M = 712,3$ μ g/l ($SD = 954,5$; $Mdn = 401$ μ g/l) und damit deutlich über dem Normbereich. Die höchsten Ferritinwerte treten beim 5q-Syndrom mit $M = 1101,4$ μ g/l ($SD = 1466,1$; $Mdn = 537$ μ g/l) auf. Die durchschnittlich niedrigsten Werte treten bei der ICUS mit einem Mittelwert von $M = 223,1$ μ g/l ($SD = 122,8$; $Mdn = 267$ μ g/l) auf.

Tabelle 12 zeigt die hämatologischen Merkmale der Erythrozytopoese im peripheren Blut.

	MDS	RA	RCMD-RS	RARS	RCMD	5q-Minus	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T	ICUS	RARS-T	MDS-U
n (%)	3385 (100)	225 (6,6)	375 (11)	238 (7)	935 (27,5)	94 (2,8)	389 (11,5)	433 (12,8)	262 (7,7)	84 (2,5)	247 (7,3)	6 (0,2)	77 (2,3)	29 (0,9)
Erythrozyten (Mio/ μ l)														
- N	2227	142	267	182	596	47	227	284	187	56	159	4	52	24
- Mittelwert	11,3	6,3	10,3	13,82	9,23	4,4	11,92	13,33	16,83	15,26	13,91	4,09	10,38	5,51
- SD	14,2	10,6	11,9	13,02	14,51	7,15	14,26	15,73	16,27	15,63	12,99	0,89	12,63	13,54
- Median	3	3	3	3,94	3	2	3	3,89	5	4	4	4,19	3	3
- Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1
- Maximum	215	51	41	40	215	34	67	151	53	55	56	5	41	69
Hämoglobin (g/dl)														
- N	3214	213	353	231	903	83	359	402	244	78	236	6	77	29
- Mittelwert	9,47	9,68	8,97	9,44	9,61	9,17	9,34	9,27	10,76	10,07	8,74	11,88	9,1	9,72
- SD	2,16	2,09	1,74	1,71	2,19	1,56	2,28	2,06	2,57	2,55	2,04	3,28	1,67	2,48
- Median	9,4	9,5	8,9	9,6	9,5	9,3	9,1	9,2	10,9	9,7	8,7	12,55	9,1	9,4
- Minimum	2,2	3,4	2,2	3,6	3,5	5,9	2,6	4,4	2,5	3,9	3,2	7	5,1	5,6
- Maximum	17,5	15,9	14,9	13,7	16,9	13,2	17,5	15,9	16,3	16,6	15,8	16,3	13,1	15,7
Hämatokrit (%)														
- N	2125	140	256	169	569	50	207	274	179	51	151	4	52	23
- Mittelwert	28,71	29,21	27,4	28,65	28,98	28,26	28,65	27,83	32,48	30,1	26,01	38,42	28,32	30,51
- SD	6,46	6,24	5,19	5,26	6,6	4,5	6,7	6,045	7,88	8,01	5,67	8,51	5,16	7,07
- Median	28	28	27,05	29	29	28	28	28	33	29	26	39,85	28	31
- Minimum	10	13	12	12	10	20	13	14	13	15	13	27	16	18
- Maximum	55	49	45	40,8	52	38	55	43	49,9	49,1	46	47	41	49
MCV (fl)														
- N	1383	65	156	132	357	27	146	188	120	40	85	4	38	25
- Mittelwert	98,21	97	100,15	101,81	97,64	105,81	97,21	97,23	94,89	94,07	100,39	94,9	101,36	94,48
- SD	12,41	10,87	13,02	11,22	12,5	8,55	12,3	12,2	11,89	10,97	14,41	4,03	12,31	11,38
- Median	97,05	97,6	100	101,8	96,5	107,4	96,06	95,8	92,84	93	97,14	92,65	104,44	93,8
- Minimum	54,1	72	61	62,8	54,1	85,4	63,6	65,8	55,6	74,9	60	91	72	71
- Maximum	142,1	132,1	140,7	133,3	140	121,8	133,3	130	133,3	125	142,1	99,7	122	123
Ferritin μ g/l														
- N	1187	64	137	96	308	32	131	160	97	34	78	3	31	16
- Mittelwert	712,3	561,8	873,5	769,4	737,1	1101,4	573,7	679,6	423,1	639,4	820	223,1	951,9	809,3
- SD	954,5	873,9	909,7	943,5	1043,4	1466,1	741,8	1013,9	420,6	567,3	1093,5	122,8	1048,5	1206,1
- Median	401	252,5	575	493,5	350	352	352	381,5	309	385	474,5	267	537	475,5
- Minimum	1	4	25	1	2	19,7	2	4	2	56	230	84,4	54	16
- Maximum	8570	5080	4712	6700	8570	5800	5731	7794	2136	2500	6980	318	4176	4734

Tabelle 12 Hämatologische Merkmale der Erythrozytose im peripheren Blut: Darstellung der Erythrozyten (in Mio/ μ l), des Hämoglobinwertes (in g/dl), des Hämatokrits (in %), des MCVs (in fl) und des Ferritingehaltes (in μ g/l) nach WHO-Typen.

4.2.4 Hämatologische Merkmale der Granulozytopoese im peripheren Blut

Die Mittelwerte der Leukozyten liegen beim Gesamtkollektiv bei $M = 6850,7/\mu\text{l}$ ($SD = 18.698,2$; $Mdn = 4100/\mu\text{l}$) und somit im Normbereich von 4000 - 10000/ μl . Die niedrigsten Mittelwerte finden sich bei der RAEB I mit $M = 4583,7/\mu\text{l}$ ($SD = 5626,2$; $Mdn = 3300/\mu\text{l}$) und bei der RAEB II mit $M = 4671,5/\mu\text{l}$ ($SD = 8516,5$; $Mdn = 2800/\mu\text{l}$). Noch niedrigere Werte finden sich bei der kleinen Gruppe der ICUS ($n = 6$) mit einem Mittelwert von $M = 2700/\mu\text{l}$ ($SD = 404,9$; $Mdn = 2700/\mu\text{l}$).

Bei den neutrophilen Granulozyten liegt der Mittelwert für den relativen Anteil bei $M = 49,1 \%$ ($SD = 20,1$; $Mdn = 51 \%$). Die niedrigsten Werte weist hier die RAEB-T mit $M = 34,3 \%$ ($SD = 20,3$; $Mdn = 33 \%$) auf. Die höchsten Werte findet man bei der RARS-T mit $M = 61,9 \%$ ($SD = 17,2$; $Mdn = 59,2 \%$), gefolgt von der RA mit einem Mittelwert von $M = 57 \%$ ($SD = 18$; $Mdn = 60 \%$). Die Werte der anderen WHO-Typen bewegen sich um den Mittelwert des Gesamtkollektivs.

Die niedrigsten Werte bei den absoluten Neutrophilenzahlen finden sich bei der ICUS mit $M = 1256/\mu\text{l}$ ($SD = 487,4$; $Mdn = 1160/\mu\text{l}$), gefolgt von der RAEB II mit einem Mittelwert von $M = 2226,1/\mu\text{l}$ ($SD = 5710,6$; $Mdn = 1178/\mu\text{l}$). Die höchsten Werte sind bei der CMML I und CMML II zu finden mit Mittelwerten von $M = 9740 - 9763,5/\mu\text{l}$ ($SD = 11834,7 - 12845,7$; $Mdn = 4590 - 5181/\mu\text{l}$).

Die basophilen Granulozyten liegen beim Gesamtkollektiv im Normbereich mit einem Mittelwert von $M = 0,6 \%$ ($SD = 1,5$; $Mdn = 0 \%$). Die höchsten Werte finden sich bei der RCMD mit $M = 1,4 \%$ ($SD = 2$; $Mdn = 0 \%$) und bei der RARS-T mit $M = 1 \%$ ($SD = 1,5$; $Mdn = 0 \%$).

In ähnlicher Weise verhalten sich die Zahlen der eosinophilen Granulozyten. Der Mittelwert für das Gesamtkollektiv liegt im Normbereich mit $M = 2,1 \%$ ($SD = 3,3$; $Mdn = 1 \%$). Die höchsten Werte finden sich wie bei den basophilen Granulozyten bei der RARS-T mit $M = 3,6 \%$ ($SD = 4,3$; $Mdn = 3 \%$) und bei der RCMD mit $M = 3 \%$ ($SD = 2,6$; $Mdn = 2,5 \%$).

Tabelle 13 zeigt die ausführlichen Daten bezogen auf die hämatologischen Merkmale der Granulozytopoese im peripheren Blut.

	MDS	RA	RCMD- FS	RARS	RCMD	5q-Minus	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T	ICUS	RARS-T	MDS-U
n (%)	3385 (100)	225 (6,6)	375 (11)	238 (7)	935 (27,5)	94 (2,8)	389 (11,5)	433 (12,8)	262 (7,7)	84 (2,5)	247 (7,3)	6 (0,2)	77 (2,3)	29 (0,9)
Leukozyten (μl^{-1})														
- Mittelwert	6850,7	4772,4	5141,3	5699,5	5836,1	4878	4583,7	4671,5	16712,7	26152,1	6895,5	2700	8718,1	6198,2
- SD	18698,2	2842	3247,2	2474,7	28374,2	2683,8	5626,2	8516,5	19792,8	38360	17374,9	404,9	4841,1	5795,4
- Median	4100	3900	4230	5300	3700	4160	3300	2800	10400	12450	2900	2700	7170	4900
- Minimum	200	600	500	1000	300	1800	490	400	1300	1400	200	2100	1700	1100
- Maximum	850000	22400	24900	19000	850000	16000	70000	139000	147800	268600	238400	3200	25400	28300
Neutrophile (%)														
- Mittelwert	49,17	57,01	51,37	56,54	53,28	54,96	44,63	41,6	47,54	40,32	34,38	44,57	61,92	51,3
- SD	20,18	18,02	18,91	15,87	20,11	17,76	19,75	20	16,65	18,77	20,38	16,32	17,25	16,11
- Median	51	60	52,5	56	55	56	46	41	48	40,5	33	46,2	59,25	54,4
- Minimum	0	0	0	3	0	7	0	0	5	2	0	23	2	18
- Maximum	97	94	94	91	97	91	94	88	82	76	96	61	94	74
Neutrophile absolut (μl^{-1})														
- Mittelwert	3598,94	2945,16	2929,37	3413,67	2872,38	2905,23	2352,31	2226,17	9763,53	9740,09	3038,68	1256,83	6135,26	3790
- SD	7041,27	2350,56	2503,49	2000,76	2852,69	2164,01	4328,41	5710,61	12845,76	11834,77	15821,06	487,48	4531,27	4410,67
- Median	2048	2210	2175	3131	2017	2132	1428	1178	5181	4590	946	1160	4727,5	2468
- Minimum	,6	125	132	64	50	200	5,5	,6	135	168	28	560	391	486
- Maximum	228864	18144	18518	14450	26220	10600	52992	88960	91636	53863	228864	1860	22098	20376
Basophile (%)														
- Mittelwert	,69	,75	,76	,68	,56	1,4	,79	,65	,72	,58	,58	0,07	1,06	,91
- SD	1,56	2,68	1,33	1,03	1,09	2,08	1,7300	1,38	1,67	1,13	2,08	0,15	1,56	1,9
- Median	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Maximum	26	26	8	6	9	8	20	11	13	7	23	0,3	8	9
Eosinophile (%)														
- Mittelwert	2,1	2,23	2,82	2,62	2,1	3,06	1,83	1,46	1,65	,95	1,73	2,56	3,64	2,96
- SD	3,35	3,26	4,3	3,04	3,1	2,68	2,95	3,19	3,67	1,54	3,13	2,2	4,3487	3,71
- Median	1	1	2	2	1	2,5	1	1	1	0	0	2,5	3	1,5
- Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	,0	0
- Maximum	45	33	41	22	38	12	26	45	33	7	25	5,3	24	15

Tabelle 13 Hämatologische Merkmale der Granulozytopenose im peripheren Blut: Darstellung der Leukozytenwerte (in μl^{-1}), der relativen Anzahl neutrophiler Granulozyten (in %), der absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten (in μl^{-1}), der prozentualen Verteilung der Basophilen und der Eosinophilen (in %) nach WHO-Typen.

4.2.5 Hämatologische Merkmale der Monozytopenose im peripheren Blut

Der Mittelwert für den relativen Monozytenanteil im peripheren Blut bezogen auf das Gesamtkollektiv liegt bei $M = 9\%$ ($SD = 10$; $Mdn = 6\%$). Der hohe Mittelwert kommt durch die CMML I mit $M = 26,1\%$ ($SD = 12,5$; $Mdn = 25\%$) und die CMML II mit $M = 27,8\%$ ($SD = 16,9$; $Mdn = 24\%$) zustande. Unter Ausschluss der CMML I und der CMML II wird der Mittelwert mit $M = 6,7\%$ ($SD = 6,8$) und der Median mit $Mdn = 5\%$ berechnet. Der niedrigste Monozyten-Mittelwert findet sich beim 5q- Syndrom mit $M = 5\%$ ($SD = 3,7$; $Mdn = 5\%$). Die RAEB I liegt mit $M = 7,4\%$ ($SD = 7,9$; $Mdn = 5\%$) nur knapp über dem Normbereich, der Median liegt im Normbereich.

Die absoluten Monozytenwerte bezogen auf das Gesamtkollektiv liegen bei $M = 840,2/\mu\text{l}$ ($SD = 3424,1$; $Mdn = 230/\mu\text{l}$). Ebenso wie bei den relativen Monozytenwerten sind hier die Mittelwerte der CMML I mit $M = 3811,6/\mu\text{l}$ ($SD = 5097$; $Mdn = 2220/\mu\text{l}$) und der CMML II mit $M = 7289,5/\mu\text{l}$ ($SD = 13201,6$; $Mdn = 3066/\mu\text{l}$) für den hohen Mittelwert verantwortlich. Unter Ausschluss der CMML I und der CMML II liegt der Mittelwert für das Gesamtkollektiv bei $M = 371,3/\mu\text{l}$ ($SD = 1834,6$) und der Median bei $Mdn = 192/\mu\text{l}$.

Der niedrigste absolute Monozyten-Mittelwert ist analog dazu beim 5q- Syndrom mit $M = 251,2/\mu\text{l}$ ($SD = 221,3$; $Mdn = 210/\mu\text{l}$) zu finden.

Tabelle 14 stellt die entsprechenden absoluten und relativen Monozytenwerte nach WHO-Typen getrennt dar.

	MDS	RA	RCMD-RS	RAFS	RCMD	5q-Minus	RAEBI	RAEBII	CMMLI	CMMLII	RAEB-T	ICUS	RAFS-T	MDS-U
Monozyten relativ (%)														
- Mittelwert	9	6,42	7,06	6,72	6,98	5,01	7,46	6,31	26,12	27,85	6,24	14,86	5,89	8,81
- SD	10,07	4,55	6,09	6,68	6,76	3,76	7,9	7,25	12,55	16,92	8,78	3,04	4,21	5,34
- Median	6	6	6	5	5	5	5	4	25	24	3	15,3	5	9,5
- Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	11	0	0
- Maximum	77	20	40	49	66	16	70	55	77	74	61	19	17	18
Monozyten absolut (μl^{-1})														
- Mittelwert	840,24	293,86	332,17	355,86	418,08	251,28	337,52	244,05	3811,67	7289,57	567,78	414,2	460,4	688,38
- SD	3424,18	257,18	312,65	333,61	3044,56	221,39	484,46	389,84	5097,11	13201,64	2158,8	72,49	381,55	1109,25
- Median	230,5	215	250	258	200	210	168	124	2220	3066	85	460	400	350,5
- Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	84	0	0	320	0	0
- Maximum	88450	1296	2190	2303	85000	1026	4200	4301	44340	88450	21777	475	2431	5310

Tabelle 14 Hämatologische Befunde der Monozytose im peripheren Blut: Darstellung des relativen (in %) und des absoluten Monozytenanteils (in μl^{-1}) nach WHO-Typen.

4.2.6 Hämatologische Merkmale der Lymphozytose im peripheren Blut

Für das Gesamtkollektiv liegt der Mittelwert der absoluten Lymphozytenzahlen bei $M = 1727,8/\mu\text{l}$ ($SD = 1641$; $Mdn = 1372/\mu\text{l}$). Die niedrigsten Werte sind bei der RA mit $M = 1323/\mu\text{l}$ ($SD = 901$; $Mdn = 1209/\mu\text{l}$) und beim 5q- Syndrom mit $M = 1376/\mu\text{l}$ ($SD = 707$; $Mdn = 1330/\mu\text{l}$) zu beobachten. Die höchsten Werte liegen bei der CMML II mit $M = 4266,1/\mu\text{l}$ ($SD = 4933$; $Mdn = 2768/\mu\text{l}$). Alle anderen Mittelwerte liegen im Normbereich.

Die relativen Lymphozytenwerte zeigen eine etwas andere Verteilung. Für alle Patienten zusammen liegt der Mittelwert bei $M = 35,1\%$ ($SD = 19,2$; $Mdn = 32\%$). Hier liegen die CMML I mit $M = 21,9\%$ ($SD = 13,3$; $Mdn = 20\%$) und die CMML II mit $M = 22,8\%$ ($SD = 14,4$; $Mdn = 19\%$) leicht unter dem Normbereich von 25 - 33 %. Die RAEB I mit $M = 41,1\%$ ($SD = 19,9$; $Mdn = 39\%$), die RAEB II mit $M = 43,3\%$ ($SD = 20,5$; $Mdn = 42\%$) und die RAEB-T mit $M = 48,7\%$ ($SD = 22,3$; $Mdn = 50\%$) liegen dafür über der Norm.

Tabelle 15 zeigt die ausführliche deskriptive Statistik für alle WHO-Typen bezogen auf die Lymphozytenparameter im peripheren Blut.

	MDS	RA	RCMD-RS	RARS	RCMD	5q-Minus	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T	ICUS	RARS-T	MDS-U
n (%)	3385 (100)	225 (6,6)	375 (11)	238 (7)	935 (27,5)	94 (2,8)	389 (11,5)	433 (12,8)	262 (7,7)	84 (2,5)	247 (7,3)	6 (0,2)	77 (2,3)	29 (0,9)
Lymphozyten absolut (μl^{-1})														
- Mittelwert	1727,86	1323,24	1584,74	1738,07	1463,47	1376	1566,94	1567,38	2597,16	4266,13	1966,14	1085,25	2080,42	1473,71
- SD	1641,95	901,84	1026,1	959,57	1168,15	707,63	1138,39	1502,79	2339,49	4933,06	2146,75	440,16	1135,36	727,19
- Median	1372	1209	1398	1588,5	1224	1330,5	1386	1243,5	1970	2768	1292	1086	1800	1360
- Minimum	0	52	0	0	0	1	0	0	0	2	0	609	0	390
- Maximum	31188	7434	7686	8550	12470	3456	9792	16940	13510	31188	16940	1560	6358	3430
Lymphozyten relativ (%)														
- Mittelwert	35,14	31,14	34,13	31,82	34,25	30,98	41,16	43,38	21,95	22,87	48,79	38,92	26,57	32,09
- SD	19,26	17,5	16,28	14,09	18,45	16,37	19,94	20,52	13,38	14,48	22,39	19,58	14,01	17,48
- Median	32	28	33	31	32	31	39	42	20	19	50	35,35	24,5	28
- Minimum	0	1	0	0	0	4	0	0	0	3	0	21	0	5
- Maximum	96	86	96	84	96	78	94	96	68	70	95	64	72	78

Tabelle 15 Hämatologische Befunde der Lymphozytopenie im peripheren Blut: Darstellung des relativen (in %) und des absoluten Lymphozytenanteils (in μl^{-1}) nach WHO-Typen.

4.2.7 Hämatologische Merkmale der Thrombozytopenie im peripheren Blut

Das Gesamtkollektiv zeigt für die Thrombozyten einen Mittelwert von $M = 174.990/\mu\text{l}$ ($SD = 174.655$; $Mdn = 123.000/\mu\text{l}$) auf. Die RAEB-T liegt mit $M = 101.890/\mu\text{l}$ ($SD = 116.018$; $Mdn = 74.000/\mu\text{l}$) deutlich unter der Norm von $150.000 - 400.000/\mu\text{l}$. Die RARS-T zeigt dagegen die höchsten mittleren Thrombozytenwerte mit $M = 675.880/\mu\text{l}$ ($SD = 302.521$; $Mdn = 582.000/\mu\text{l}$).

Das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV) beträgt im Mittel $M = 10,3 \text{ fl}$ ($SD = 1,7$; $Mdn = 10,3 \text{ fl}$). Alle weiteren Werte liegen im Normbereich von $7 - 12 \text{ fl}$.

Tabelle 16 zeigt ausführlich die entsprechenden Werte für alle WHO-Typen.

	MDS	RA	RCMD-RS	RARS	RCMD	5q-Minus	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	RAEB-T	ICUS	RARS-T	MDS-U
Thrombozyten (G/l)														
- Mittelwert	174,99	169,74	199,76	252,16	163,32	306,84	138,63	109,12	153,68	126,46	101,89	104,17	675,88	239,59
- SD	174,65	138,44	116,28	104,7	155,94	205,95	144,27	110,39	151,97	139,13	116,01	59,96	302,52	420,96
- Median	123	132	197	254,5	116	247,5	98	80,5	112	84,5	74	107	582	130
- Minimum	0	3	5	8	1	14	0	3	1	2	3	34	450	11
- Maximum	2.224	850	733	460	1.190	987	1.408	809	979	907	1.069	166	2.101	2.224
MPV (fl)														
- Mittelwert	10,36	10,44	10,31	10,68	10,36	10,86	10,69	10,24	10,49	10,33	10,05	8,2	9,7	9,45
- SD	1,72	2,36	1,31	3,17	1,44	1,80	1,92	1,48	1,47	1,75	1,67	0	1,74	,89
- Median	10,3	9,8	10,4	10,45	10,25	10,9	11,1	10,4	10,6	11	10,15	8,2	9,1	9,3
- Minimum	5,8	7,2	7,7	6	7	8	6,1	6,1	6,9	7,3	5,8	8,2	7,4	8,6
- Maximum	20	15,5	12,1	20	14,1	13,8	13,7	13	13,2	12,4	13,4	8,2	12,5	10,6

Tabelle 16 Hämatologische Befunde der Thrombozytopenie im peripheren Blut: Darstellung des absoluten Thrombozytenanteils (in G/l) und des mittleren Thrombozytenvolumens (= MPV; in fl) nach WHO-Typen.

4.2.8 Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

4.2.8.1 IPSS-R für Gesamtpatientenkollektiv

Für das Gesamtkollektiv ($n = 3394$) kann auf Grund der vorhandenen Informationen für $n = 1179$ Patienten der IPSS-R berechnet werden. Dabei erhalten 33,6 % ($n = 396$) einen *Score* von 1,5 - 3 Punkten und damit einen günstigen *IPSS-R Score*. In absteigender Reihenfolge folgen 23 % der Patienten ($n = 271$) mit 3 - 4,5 Punkten und damit einem intermediären *Score*, dann 16,7 % ($n = 197$) der Patienten mit 4,5 - 6 Punkten und einem ungünstigen *Score* und schließlich 14,2 % der Patienten ($n = 168$) mit > 6 Punkten und somit einem sehr ungünstigen *Score*. Zuletzt gibt es 12,5 % der Patienten ($n = 147$) mit einem sehr günstigen *Score* mit $< 1,5$ Punkten.

Abbildung 4 stellt diese Aufteilung grafisch dar.

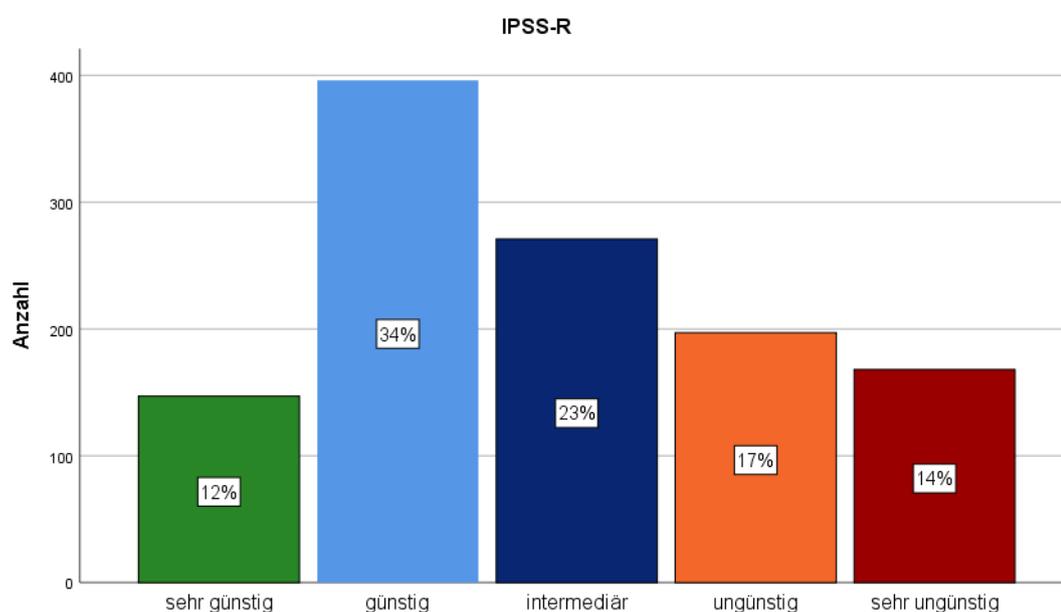


Abb. 4 IPSS-R für das Gesamtkollektiv: Darstellung des IPSS-R, welcher sich in sehr günstig, günstig, intermediär, ungünstig und sehr ungünstig gliedert (X-Achse). Auf der Y-Achse sind die absoluten Häufigkeiten aufgetragen, in den Balken die relativen Häufigkeiten, welche im Gesamtpatientenkollektiv anzutreffen sind.

4.2.8.2 IPSS-R Score nach WHO-Typen

Im Folgenden werden die WHO-Typen nach den entsprechenden *IPSS-R Scores* untersucht. Dabei zeigt sich, dass die Patienten, die eine „sehr günstige“ Prognose nach IPSS-R haben, mit 36,7 % (n = 54) am häufigsten der Gruppe der RCMD angehören.

Mit 16,3 % (n = 24) ist die RCMD-RS relativ häufig in der Gruppe der sehr günstigen Prognose vertreten. Im untersuchten Kollektiv gibt es keine Patienten der Gruppe der RAEB II, die eine sehr günstige Prognose nach IPSS-R erhalten.

Der führende WHO-Typ unter den günstigen *IPSS-R Scores* ist wie auch zuvor die RCMD mit 41,2 % (n = 163). An diese schließt sich die RCMD-RS mit 13,6 % (n = 54) und das 5q- Syndrom mit 12,1 % (n = 48) an. Die Gruppen der ICUS, der RAEB-T, der CMML II und der RAEB-T sind jeweils nur mit 0,3 - 0,5 % vertreten.

Von den Patienten, die einen intermediären *Score* erreicht haben, gehören wie zuvor die meisten der Gruppe der RCMD mit 34,3 % (n = 93) an. Daran schließen sich die RAEB I mit 14,4 % (n = 39), die RAEB II und die CMML I mit je 11,8 % (n = 32) an.

Den *Score* „ungünstig“ erhalten mit 26,4 % (n = 52) am häufigsten Patienten mit einer RAEB II. Die Gruppe der RAEB I schließt sich daran mit 19,8 % (n = 39) an ebenso wie die RAEB-T mit 16,2 % (n = 32).

Den *Score* „sehr ungünstig“ erhalten am häufigsten Patienten der Gruppe RAEB II mit 42,3 % (n = 71). In absteigender Reihenfolge folgen die RAEB-T mit 27,4 % (n = 46), die RAEB I mit 14,3 % (n = 24) und die RCMD mit 6,5 % (n = 11). Keine Patienten der Gruppen RARS, 5q- Syndrom, RARS-T oder ICUS erhalten einen sehr ungünstigen *IPSS-R Score*.

In Tabelle 17 sind die Werte der Häufigkeiten nach WHO-Typen aufgeführt. Abbildung 5 zeigt die grafische Darstellung dieser Verteilung.

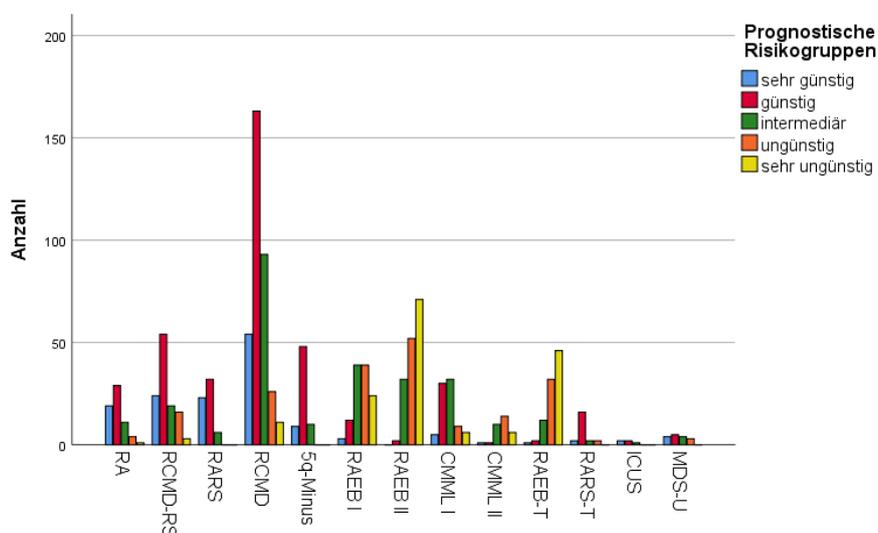


Abb. 5 IPSS-R nach WHO-Typen: Nach Prognose aufgeschlüsselte Darstellung der WHO-Typen, welche mittels IPSS-R berechnet wurde. Blau = sehr günstige Prognose = sehr niedriges Risiko, rot = günstige Prognose = niedriges Risiko, grün = intermediäre Prognose = intermediäres Risiko, orange = ungünstige Prognose = hohes Risiko, gelb = sehr ungünstige Prognose = sehr hohes Risiko.

	sehr günstig	günstig	intermediär	ungünstig	sehr ungünstig	gesamt
RA	19 (12,9)	29(7,3)	11 (4,1)	4 (2)	1 (0,6)	64 (5,4)
RCMD-RS	24 (16,3)	54 (13,6)	19 (7)	16 (8,1)	3 (1,8)	116 (9,8)
RARS	23 (15,6)	32 (8,1)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	61 (5,2)
RCMD	54 (36,7)	163 (41,2)	93 (34,3)	26 (13,2)	11 (6,5)	347 (29,4)
5q- Syndrom	9 (6,1)	48 (12,1)	10 (3,7)	0 (0)	0 (0)	67 (5,7)
RAEB I	3 (2)	12 (3)	39 (14,4)	39 (19,8)	24 (14,3)	117 (9,9)
RAEB II	0 (0)	2 (0,5)	32 (11,8)	52 (26,4)	71 (42,3)	157 (13,3)
CMML I	5 (3,4)	30 (7,6)	32 (11,8)	9 (4,6)	6 (3,6)	82 (7)
CMML II	1 (0,7)	1 (0,3)	10 (3,7)	14 (7,1)	6 (3,6)	32 (2,7)
RAEB-T	0 (0)	3 (1,2)	12 (4,4)	32 (16,2)	46 (27,4)	93 (7,9)
RARS-T	2 (1,4)	16 (4)	2 (0,7)	2 (1)	0 (0)	22 (1,9)
ICUS	2 (1,4)	2 (0,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	5 (0,4)
MDS-U	4 (2,7)	5 (1,3)	4 (1,5)	3 (1,5)	0 (0)	16 (1,4)
gesamt n (%)	147 (100)	396 (100)	271 (100)	197 (100)	168 (100)	1179 (100)

Tabelle 17 IPSS-R nach WHO-Typen: Prognose-Score abhängig vom WHO-Typ. Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeitsverteilung (in %).

4.3 Vergleich unterschiedlicher Ringsideroblastenkategorien

(deskriptive Analyse und univariate Analyse)

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv in vier Gruppen, je nach prozentualen Anteil an Ringsideroblasten im Knochenmark, aufgeteilt: Gruppe 1 mit 0 % Ringsideroblasten, Gruppe 2 mit 1 - 4 % Ringsideroblasten, Gruppe 3 mit 5 - 14 % Ringsideroblasten und Gruppe 4 mit ≥ 15 % Ringsideroblasten. Diese vier Ringsideroblastenkategorien werden in Hinsicht auf verschiedene Blut- und Knochenmarkparameter sowie ihrer zytogenetischen Risikogruppe nach IPSS-R und schließlich hinsichtlich ihres molekularen Verhaltens und ihrer Prognose untersucht.

4.3.1 Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Erkrankungsalter liegt für das Gesamtkollektiv bei $Mdn = 71,17$ Jahren ($M = 69,03$ Jahre). Bei Erstdiagnose am jüngsten sind Patienten der Gruppe 1 mit $Mdn = 70,3$ Jahren ($M = 68,13$ Jahre), am ältesten sind Patienten der Gruppe 4 mit $Mdn = 72,81$ Jahren ($M = 70,67$ Jahre).

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt auf, dass es signifikante Unterschiede beim Erkrankungsalter gibt ($X^2(3) = 30.65, p < .001$).

Auf Basis eines korrigierten Signifikanzniveaus von $p = .0083$ ergeben sich zwei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Gruppe 1 unterscheidet sich zum einen signifikant von Gruppe 3 ($U = 243781, z = 3.41, p = .001$) und zum anderen von Gruppe 4 ($U = 760198, z = 4.91, p < .001$). Die Patienten der Gruppe 3 und 4 erkranken signifikant später an einem MDS als Patienten der Gruppe 1. Abbildung 6 zeigt das mittlere und mediane Erkrankungsalter. Tabelle 18 zeigt die ausführliche Darstellung der Einzelwerte der statistischen Auswertung.

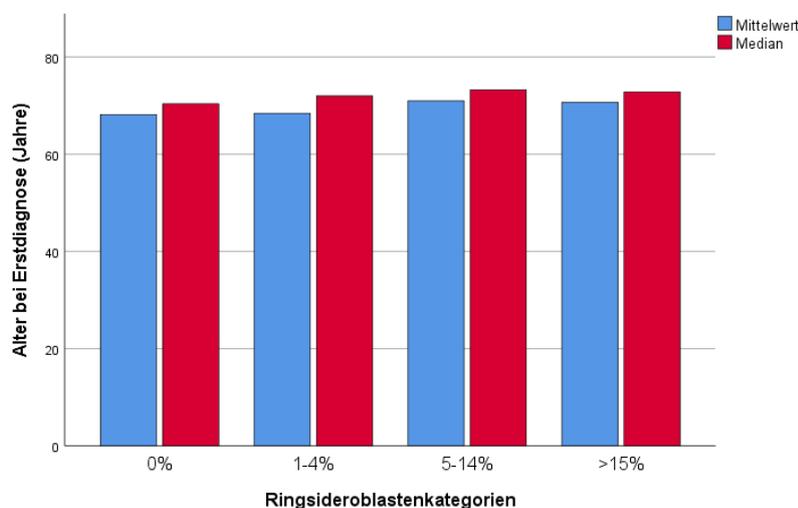


Abb. 6 Mittleres und medianes Erkrankungsalter: Darstellung des mittleren (blau) und medianen (rot) Erkrankungsalters (in Jahren) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

RIS-Kategorien		n	M	SD	Mdn	Min	Max	p
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	0 %	1992	68,13	13,01	70,33	18	104,84	.001
	1 - 4 %	250	68,40	13,27	71,96	18	93,08	
	5 - 14 %	280	70,97	12,05	73,21	21,4	94,03	
	≥ 15 %	863	70,67	11,50	72,81	18	94,50	
	<i>gesamt</i>	3385	69,03	12,64	71,17	18	104,84	

Tabelle 18 Deskriptive Statistik des Alters bei Erstdiagnose: Deskriptive Statistik des Erkrankungsalters (in Jahren) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteils im Knochenmark (RIS-Kategorie). *p*-Wert errechnet mittels Kruskal-Wallis-Test. M = arithmetischer Mittelwert, n = Anzahl, Mdn = Median, Min = Minimum, Max = Maximum.

4.3.2 Erythrozytopoese

4.3.2.1 Blutparameter

Im Folgenden werden die Blutparameter Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV und Ferritin betrachtet. Die ausführliche deskriptive Statistik hierzu findet sich in Tabelle 19.

4.3.2.1.1 Erythrozyten

Die höchsten Erythrozytenwerte finden sich bei Patienten der Gruppe 2 mit einem Median $Mdn = 4 \text{ Mio}/\mu\text{l}$ ($M = 13,9 \text{ Mio}/\mu\text{l}$). Alle anderen Patienten weisen durchschnittlich Werte von $Mdn = 3 \text{ Mio}/\mu\text{l}$ ($M = 10,3 - 12,9 \text{ Mio}/\mu\text{l}$) auf. Bei Durchführung des non-parametrischen Kruskal-Wallis-Tests zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Ringsideroblastenkategorien ($\chi^2(3) = 6,96; p = 0,073$). Eine grafische Darstellung der Mittelwerte und Mediane findet sich in Abbildung 7.

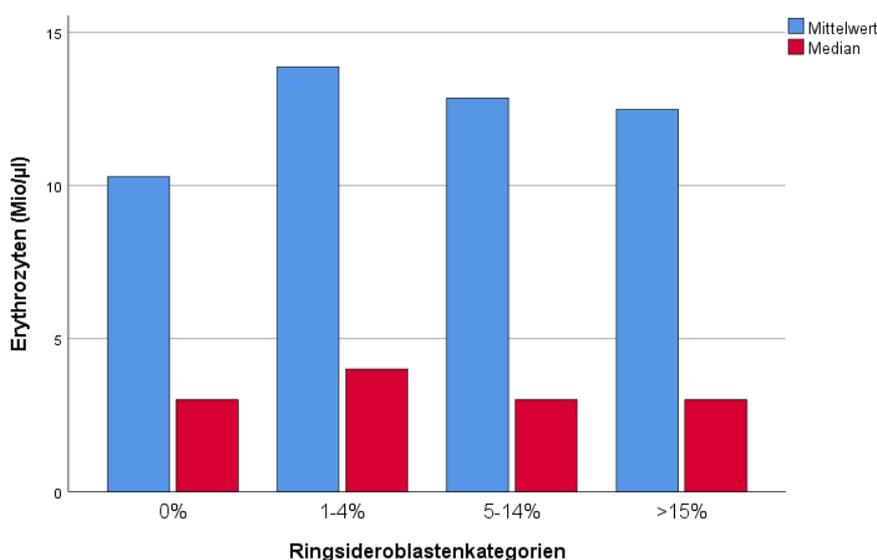


Abb. 7 Mittelwerte und Mediane der Erythrozytenwerte der vier Ringsideroblastenkategorien: Darstellung der durchschnittlichen (blau) und medianen (rot) Erythrozytenanzahl im peripheren Blut (in Mio/μl) nach prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

4.3.2.1.2 Hämoglobin

Der durchschnittliche Hämoglobinwert liegt für das Gesamtkollektiv bei $M = 9,5 \text{ g/dl}$ ($Mdn = 9,4 \text{ g/dl}$). Die höchsten Werte finden sich bei Patienten ohne Ringsideroblasten mit $M = 9,8 \text{ g/dl}$ ($Mdn = 9,6 \text{ g/dl}$), die niedrigsten Werte bei Patienten mit $\geq 15 \%$ Ringsideroblasten mit $M = 9,0 \text{ g/dl}$ ($Mdn = 9,1 \text{ g/dl}$). Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ringsideroblasten im Knochenmark und der Höhe des mittleren Hämoglobinwertes. Da die Varianzgleichheit mittels Levene-Test nicht gezeigt wird, kommt der robustere Welch-Test zur Anwendung ($F(3; 689,4) = 31,94$;

$p < .001$). *Post hoc* Vergleiche auf einem korrigierten α -Fehlerniveau zeigten, dass sich die Hämoglobinwerte von Gruppe 1 und 2 ($D = 0.5$, $p = .003$), von Gruppe 1 und 3 ($D = 0.7$, $p < .01$) und von Gruppe 1 und 4 ($D = 0.76$, $p < 0.01$) signifikant voneinander unterscheiden: Sie liegen jeweils signifikant unter den Werten der Gruppe 1. Die durchschnittlichen Hämoglobinwerte fallen mit steigendem Ringsideroblastenanteil ab. Die Grafik zu den Mittelwerten und Medianen findet sich in Abbildung 8.

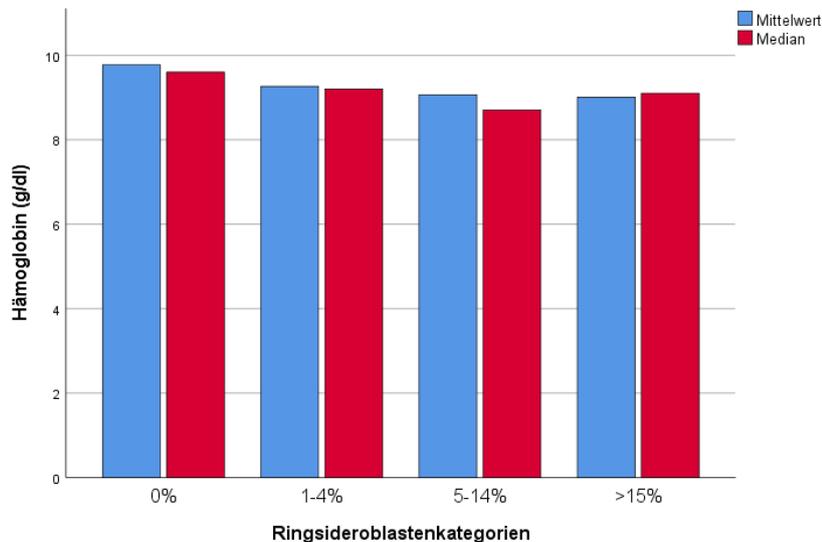


Abb. 8 Mittelwerte und Mediane des Hämoglobins der vier Ringsideroblastenkategorien: Darstellung der mittleren (blau) bzw. medianen (rot) Hämoglobinwerte (in g/dl) je nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

4.3.2.1.3 Hämatokrit

Der durchschnittliche Hämatokritwert für das Gesamtpatientenkollektiv liegt bei $M = 28,7\%$ ($Mdn = 28\%$) und damit deutlich unter dem Normwert. Die höchsten Werte finden sich bei Gruppe 1 mit einem Mittelwert von $M = 29,5\%$ ($Mdn = 29\%$). Mit steigendem Anteil an Ringsideroblasten im Knochenmark fällt der Mittelwert für den Hämatokrit. Bei Gruppe 3 und 4 liegt der Mittelwert nur noch bei $M = 27,5\%$ ($Mdn_{Gruppe3} = 27\%$; $Mdn_{Gruppe4} = 28\%$). Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse kommt aufgrund der Varianzinhomogenität im Levene-Test ebenfalls der robuste Welch-Test zur Anwendung ($F(3; 689.4) = 31.94$; $p < .001$). *Post hoc* Vergleiche auf ein korrigiertes α -Fehlerniveau zeigten, dass sich einerseits die Hämoglobinwerte von Gruppe 1 und 3 ($D = 2.04$, $p < .001$), andererseits von Gruppe 1 und 4 ($D = 2.03$, $p < .01$) signifikant voneinander unterscheiden: Sie liegen jeweils signifikant unter den Werten der Gruppe 1. Die entsprechende Grafik findet sich in Abbildung 9.

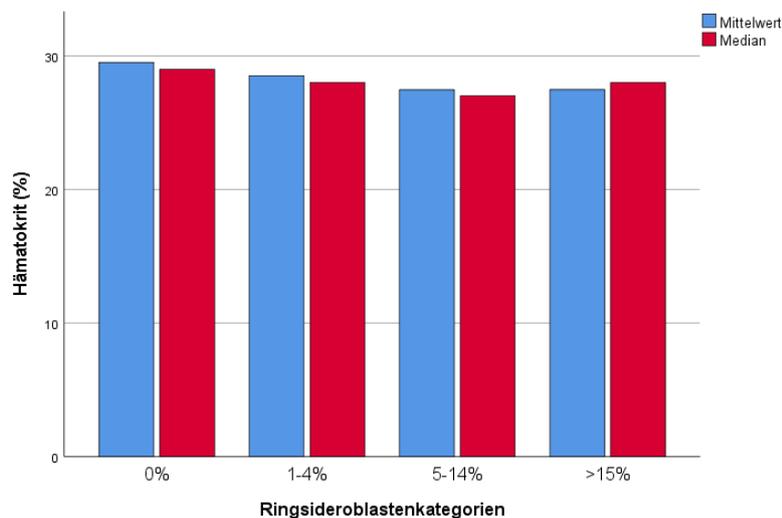


Abb. 9 Mittelwerte und Mediane des Hämatokrits der vier Ringsideroblastenkategorien: Mittlere (blau) und mediane (rot) Hämatokritwerte (in %) in Abhängigkeit des Ringsideroblastenanteils im Knochenmark.

4.3.2.1.4 Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Die höchsten Mittelwerte des MCVs finden sich bei Gruppe 4 mit $M = 100,6$ fl ($Mdn = 100$ fl). Der niedrigste Mittelwert findet sich bei Gruppe 1 mit $M = 96,6$ fl ($Mdn = 96$ fl). Die Werte fallen stetig mit fallendem Ringsideroblastenanteil ab. Die einfaktorielle ANOVA zeigt einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ($F(3; 1379) = 8.02, p < .01$). *Post hoc* Vergleiche nach Tukey zeigen, dass die Werte von Gruppe 1 signifikant niedriger als die der Gruppe 4 sind ($D = 3.64, p < .01$). Die Mittelwerte und Mediane sind grafisch in Abbildung 10 dargestellt.

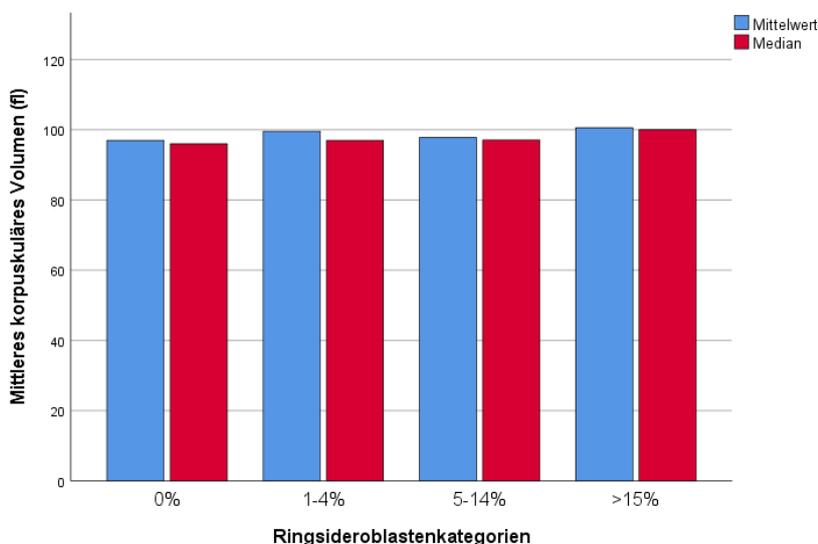


Abb. 10 Mittelwerte und Mediane des MCV der vier Ringsideroblastenkategorien: Mittelwerte (blau) und Mediane (rot) des mittleren korpuskulären Volumens (in fl) je nach prozentalem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. MCV = mittleres korpuskuläres Volumen.

4.3.2.1.5 Serum-Ferritin

Der mediane Wert des Serum-Ferritins bei Erstdiagnose für das Gesamtpatientenkollektiv liegt bei $Mdn = 401 \mu\text{g/l}$ ($M = 712,3 \mu\text{g/l}$). Die niedrigsten Werte sind in Gruppe 1 zu beobachten mit $Mdn = 328 \mu\text{g/l}$ ($M = 636,5 \mu\text{g/l}$). Die Werte der Gruppe 2 und 3 steigen stetig an und die höchsten Werte sind in Gruppe 4 mit $Mdn = 523 \mu\text{g/l}$ ($M = 821,5 \mu\text{g/l}$) zu beobachten. Im Kruskal-Wallis Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte ($\chi^2(3) = 46.1$, $p < .01$). Der hier als *Post hoc Test* verwendete Mann-Whitney-U Test mit einem korrigierten Signifikanzniveau von $p = .0083$ (siehe manuelle Bonferroni-Korrektur) zeigt zwei signifikante Mittelwertsunterschiede innerhalb der vier Ringsideroblastenkategorien. Einerseits zwischen Gruppe 2 und 4 ($U = 11906.5$, $z = 2.73$, $p = .006$), andererseits zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 ($U = 81205.5$, $z = 6.49$, $p < .001$). Gruppe 4 weist jeweils signifikant höhere Serum-Ferritin Werte auf als die Vergleichsgruppen. Die grafische Darstellung der Mittelwerte und Mediane findet sich in Abbildung 11.

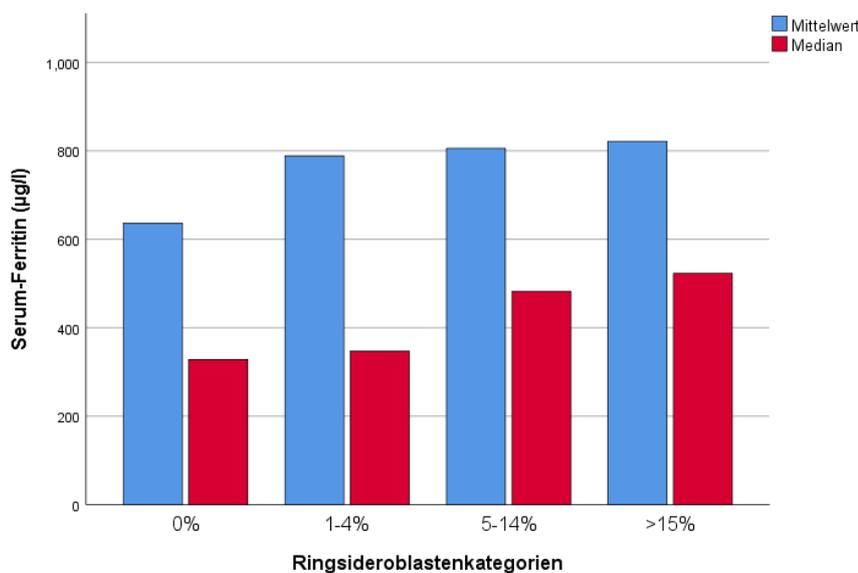


Abb. 11 Mittelwerte und Mediane des Serum- Ferritins der vier Ringsideroblastenkategorien: Darstellung der mittleren (blau) und medianen (rot) Serum-Ferritin Werte (in $\mu\text{g/l}$) je nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

	Ris-Kategorien	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
Erythrozyten (Mio/ μ l)	0 %	1274	10,3	13,3	3	1	69	.073
	1 - 4 %	160	13,9	14	4	1	51	
	5 - 14 %	189	12,9	19,4	3	1	215	
	\geq 15 %	604	12,5	14	3	1	151	
	<i>gesamt</i>	2227	11,4	14,2	3	1	215	
Hämoglobin (g/dl)	0 %	1879	9,8	2,3	9,6	2,5	17,5	.001
	1 - 4 %	245	9,3	2,1	9,2	4,4	15,3	
	5 - 14 %	272	9,1	2,1	8,7	4	15,4	
	\geq 15 %	818	9	1,8	9,1	2,2	14,9	
	<i>gesamt</i>	3214	9,5	2,2	9,4	2,2	17,5	
Hämatokrit (%)	0 %	1216	29,5	6,8	29	10	55	.001
	1 - 4 %	153	28,5	6,7	28	13	47	
	5 - 14 %	183	27,5	5,9	27	14	46	
	\geq 15 %	573	27,5	5,5	28	12	45	
	<i>gesamt</i>	2125	28,7	6,5	28	10	55	
MCV (fl)	0 %	782	96,9	12,2	96	54,1	142,1	.01
	1 - 4 %	89	99,6	12,9	97	63,6	140	
	5 - 14 %	119	97,8	12,2	97,1	60	133,3	
	\geq 15 %	393	100,6	12,5	100	61	140,7	
	<i>gesamt</i>	1383	98,2	12,4	97,1	54,1	142,1	
Ferritin (μ g/l)	0 %	676	636,5	937,3	328	2	8570	.01
	1 - 4 %	91	788,6	1215,4	347	8	6980	
	5 - 14 %	98	805,6	985,6	482,5	2	5080	
	\geq 15 %	322	821,5	884,6	523	1	6700	
	<i>gesamt</i>	1187	712,3	954,5	401	1	8570	

Tabelle 19 Deskriptive Statistik der Blutparameter der Erythrozytose: Darstellung der deskriptiven Statistik der Erythrozyten (Mio/ μ l), des Hämoglobins (g/dl), des Hämatokrits (%), des MCV (fl) und des Serum-Ferritins (μ g/l) nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Der *p*-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test, einfaktorierter Varianzanalyse oder Welch-Test errechnet.

4.3.2.2 Knochenmarksparameter

Im Folgenden werden die vier Ringsideroblastenkategorien auf einen Zusammenhang mit Erythroblasten und Eisenspeicherung im Knochenmark untersucht. Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 20 und Tabelle 21.

4.3.2.2.1 Erythroblasten

Der mittlere Anteil von Erythroblasten im Knochenmark beträgt $M = 33,75\%$ ($Mdn = 33\%$). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt auf, dass es zwischen den vier Gruppen signifikante Unterschiede gibt ($\chi^2(3) = 221,83$, $p < .001$). Die höchsten Erythroblastenanteile finden sich bei Patienten der Gruppe 4 mit $M = 42,98\%$ ($Mdn = 42,5\%$). Nach Korrektur des Signifikanzniveaus auf $p = .0083$ weist Gruppe 4 signifikant höhere Werte auf als Gruppe 1 ($U = 327481$, $z = 14,75$, $p < .001$), Gruppe 2 ($U = 50698$, $z = 7,01$, $p < .001$) und Gruppe 3 ($U = 55373$, $z = 5,78$, $p < .001$).

Ein weiterer signifikanter Unterschied besteht zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($U = 149194$, $z = 3,65$, $p < .001$). Gruppe 3 weist mit $M = 34,67\%$ ($Mdn = 35\%$) signifikant höhere Werte als Gruppe 1 mit $M = 29,86\%$ ($Mdn = 28\%$) auf.

Der Anteil an Erythroblasten im Knochenmark steigt mit steigendem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark an. Die grafische Darstellung der Mittelwerte und der Mediane findet sich in Abbildung 12.

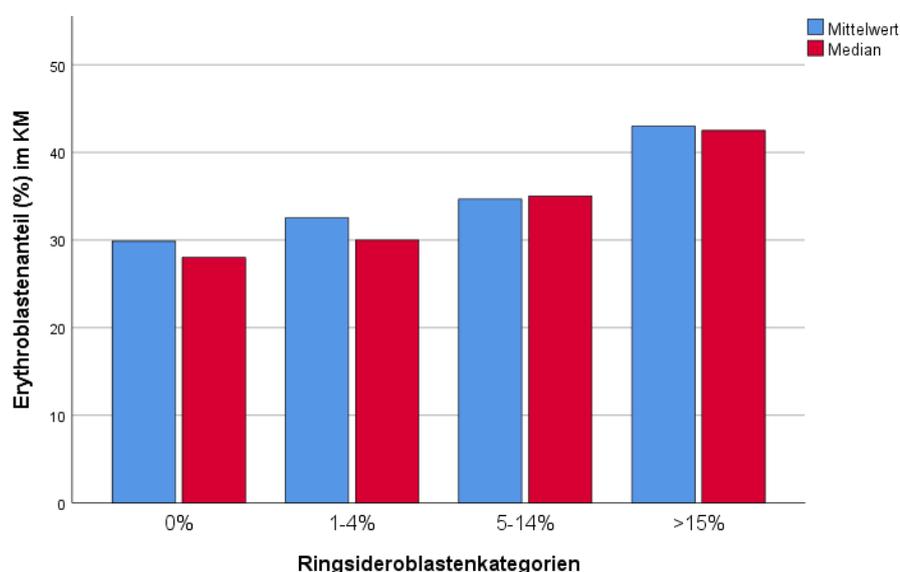


Abb. 12 Mittelwerte und Mediane des medullären Erythroblastenanteils nach Ringsideroblastenkategorien: Darstellung der Mittelwerte (blau) und der Mediane (rot) der Erythroblastenanteile im Knochenmark (in %) nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

RIS-Kategorien		N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
Erythro- blasten- anteil (%)	0 %	1591	29,86	18,52	28	0	95	.001
	1 - 4 %	219	32,51	17,97	30	2	73	
	5 - 14 %	221	34,67	18,47	35	0	82	
	≥ 15 %	676	42,98	18,27	42,5	0	92	
	gesamt	2707	33,75	19,21	33	0	95	

Tabelle 20 Deskriptive Statistik der Erythrozytopoese im Knochenmark: Darstellung der deskriptiven Statistik des prozentualen Erythroblastenanteils (%) im Knochenmark nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Die deskriptive Statistik beinhaltet die Fallzahlen (n), die Mittelwerte (M) mit Standardabweichung (SD), die Mediane (Mdn) mit Maximum und Minimum. Der *p*-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test errechnet.

4.3.2.2.2 Eisenspeicherung im Knochenmark

Für 85 % (n = 2886) des Gesamtkollektivs liegen Daten über die Eisenspeicherung im Knochenmark vor. Bei Patienten ohne Ringsideroblasten im Knochenmark ist die Eisenspeicherung im Knochenmark mit 53,8 % (n = 879) überwiegend normal bis gesteigert mit 32,8 % (n = 536). Bei Patienten mit nachgewiesenen Ringsideroblasten im Knochenmark ist die Eisenspeicherung im Knochenmark mit insgesamt 52,9 % (n = 749) überwiegend gesteigert, gefolgt von einer normalen Eisenspeicherung mit 23,7 % (n = 331). Insgesamt weisen 10,4 % (n = 146) eine massiv gesteigerte Eisenspeicherung auf. Bei Patienten der Gruppe 4, d. h. Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil über 15 %, weisen sogar 15,8 % (n = 124) eine massiv gesteigerte Eisenspeicherung auf.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ringsideroblastenanteil und dem Verhalten der Eisenspeicherung im Knochenmark ($\chi^2(9) = 420.326$, $p < .001$, *Cramers' V* = 0.22). Je höher der Ringsideroblastenanteil im Knochenmark ist, desto eher liegt eine gesteigerte Eisenspeicherung im Knochenmark vor.

Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 21. Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 13.

Eisenspeicherung im KM	Ringsideroblastenkategorien (RIS)				gesamt
	0 %	1 - 4 %	5 - 14 %	≥ 15 %	
vermindert bis fehlend	163 (10 %)	7 (3,2 %)	9 (3,7 %)	21 (2,7 %)	200 (6,9 %)
normal	879 (53,8 %)	79 (35,7 %)	77 (31,4 %)	175 (22,3 %)	1210 (41,9 %)
gesteigert	536 (32,8 %)	125 (56,6 %)	149 (60,8 %)	466 (59,3 %)	1276 (44,2 %)
massiv gesteigert	56 (3,4 %)	10 (4,5 %)	10 (4,1 %)	124 (15,8 %)	200 (6,9 %)
gesamt	1634 (100 %)	221 (100 %)	245 (100 %)	786 (100 %)	2886 (100 %)
<i>p</i>	.001				

Tabelle 21 Deskriptive Statistik der Eisenspeicherung im Knochenmark: Darstellung der deskriptiven Statistik des Eisenspeicherungsverhaltens im Knochenmark (vermindert bis fehlend, normal, gesteigert, massiv gesteigert) je nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

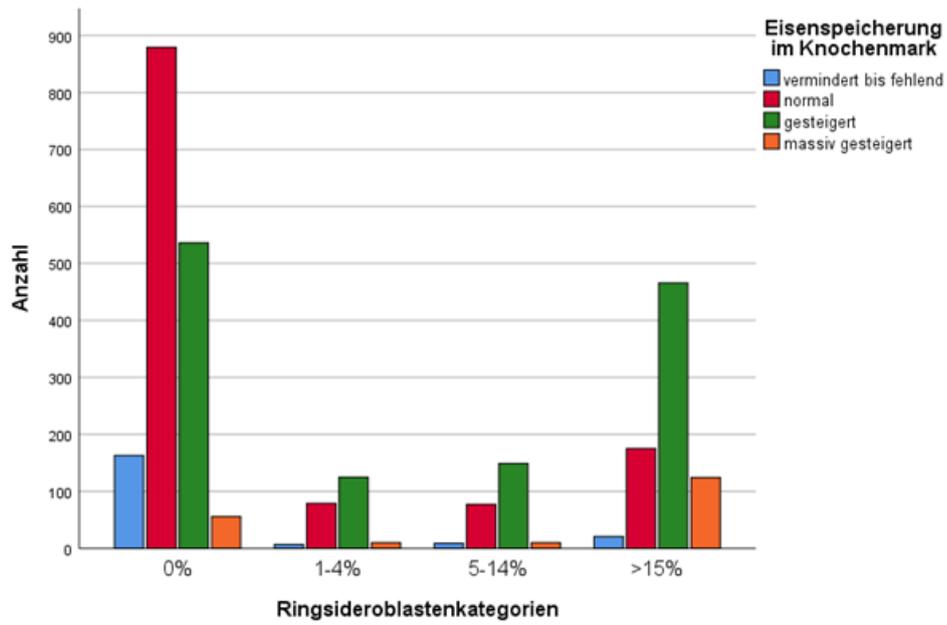


Abb. 13 Eisenspeicherung im Knochenmark: Darstellung des Eisenspeicherungsverhaltens im Knochenmark (vermindert bis fehlend, normal, gesteigert, massiv gesteigert) in absoluter Fallzahl je nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

4.3.3 Thrombozytopoese

Im Folgenden werden die Thrombozytenwerte und das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV) in Bezug auf die vier Ringsideroblastenkategorien betrachtet. Die ausführliche deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 22.

4.3.3.1 Thrombozyten

Gesamtkollektiv

Die medianen Thrombozytenwerte für das Gesamtpatientenkollektiv liegen bei $Mdn = 123$ G/l ($M = 174,99$ G/l). Die höchsten Werte finden sich bei Patienten der Gruppe 4 mit $Mdn = 209$ G/l ($M = 247,75$ G/l), die niedrigsten Werte bei Gruppe 2 mit $Mdn = 92$ G/l ($M = 144,54$ G/l). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass sich die Gruppen untereinander signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(3) = 247.763$, $p < .001$). Im *Post hoc Test*, unter Berücksichtigung des korrigierten Signifikanzniveaus $p = .0083$ (siehe manuelle Bonferroni-Korrektur), zeigen sich drei signifikante Mittelwertsunterschiede innerhalb der vier Ringsideroblastenkategorien. Zum einen unterscheiden sich Gruppe 1 und Gruppe 4 ($U = 467727.5$, $z = 15.31$, $p < .001$), zum anderen Gruppe 2 und Gruppe 4 ($U = 59994.5$, $z = 9.32$, $p < .001$) und zuletzt Gruppe 3 und 4 ($U = 74595.5$, $z = 7.6$, $p < .001$) signifikant voneinander. Gruppe 4 hat jeweils signifikant höhere Thrombozytenwerte als die Vergleichsgruppen. Abbildung 14 zeigt die grafische Darstellung der mittleren und medianen Thrombozytenwerte.

Ausschluss von RARS-T Patienten

In der folgenden Untersuchung werden Patienten mit einer RARS-T ausgeschlossen. Der Median für die Gesamtgruppe liegt bei $Mdn = 120$ G/l ($M = 162,55$ G/l). Wie auch bei dem Gesamtkollektiv haben Patienten der Gruppe 4 die höchsten Werte mit $Mdn = 190$ G/l ($M = 202,35$ G/l) und Patienten der Gruppe 2 die niedrigsten Werte mit $Mdn = 92,5$ G/l ($M = 144,54$ G/l).

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der unterschiedlichen Gruppen gibt ($\chi^2(3) = 160.978$, $p < .001$). Auf Grundlage eines korrigierten Signifikanzniveaus von $p = .0083$ zeigt der *Post hoc Test* drei signifikante Unterschiede auf: Gruppe 4 hat signifikant höhere Thrombozytenwerte als Gruppe 1 ($U = 464035.5$, $z = 12.36$, $p < .001$), als Gruppe 2 ($U = 59534$, $z = 7.822$, $p < .001$) und als Gruppe 3 ($U = 73858$, $z = 5.909$, $p < .001$). Abbildung 14 zeigt die grafische Darstellung der mittleren und medianen Thrombozytenwerte.

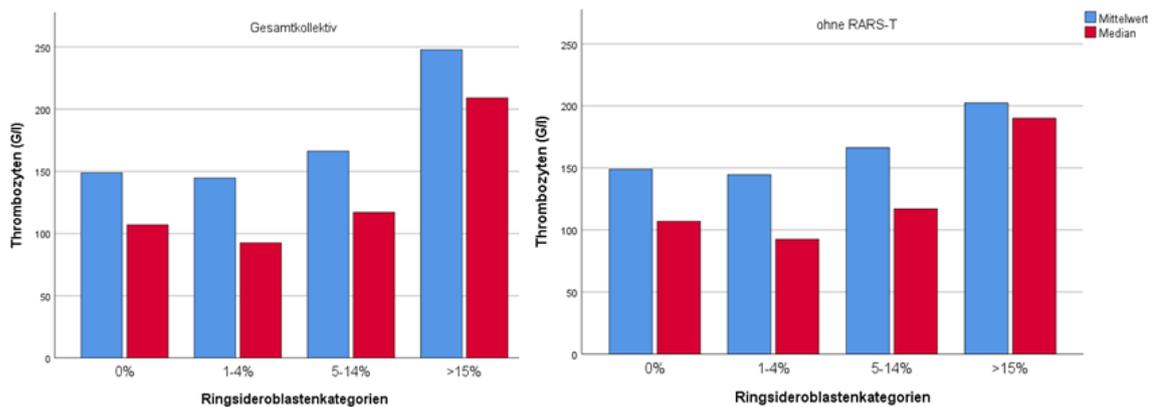


Abb. 14 Mittelwerte und Mediane der Thrombozytenwerte: Darstellung der Mittelwerte (blau) und Mediane (rot) der absoluten Thrombozytenzahlen (in G/l) je nach prozentualem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Links ist das Gesamtkollektiv abgebildet, rechts sind Patienten mit einer RARS-T ausgeschlossen.

4.3.3.2 Mittleres Plättchenvolumen (MPV)

Das mittlere MPV für das Gesamtkollektiv liegt bei $M = 10,36$ fl ($Mdn = 10,3$ fl). Alle vier Gruppen bewegen sich mit einer $SD = 1$ in diesem Bereich. Es gibt keine signifikanten Abweichungen ($F(3, 321) = 1.56, p = .199$).

	RIS-Kategorie	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
Thrombozyten (G/l)	0 %	1859	148,85	153,22	107	1	2224	.001
	1 - 4 %	246	144,54	150,42	92	5	919	
	5 - 14 %	269	166,30	167,54	117	3	1130	
	≥ 15 %	803	247,75	207,18	209	0	2101	
	gesamt	3177	174,99	174,65	123,00	0	2224	
Thrombozyten (G/l) ohne RARS-T	0 %	1859	148,85	153,22	107	1	2224	.001
	1 - 4 %	246	144,54	150,43	92,5	5	919	
	5 - 14 %	269	166,30	167,54	117	3	1130	
	≥ 15 %	726	202,32	127,9	190	0	1069	
	gesamt	3100	162,55	150,43	120	0	2224	
MPV (fl)	0 %	222	10,35	1,62	10,2	5,8	15,5	.199
	1 - 4 %	17	9,71	1,69	10,2	6,2	11,8	
	5 - 14 %	22	10,91	1,34	10,95	7,6	13,4	
	≥ 15 %	64	10,39	2,12	10,25	6,0	20,0	
	gesamt	325	10,36	1,72	10,3	5,8	20,0	

Tabelle 22 Deskriptive Statistik der Thrombozytopenie: Darstellung der deskriptiven Statistik der Thrombozytenwerte (in G/l; mit und ohne RARS-T Patienten) und des MPV (= mittleres Thrombozytenvolumen; in fl) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS-Kategorie). Der p-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test oder Welch-Test errechnet.

4.3.4 Granulozytopenese

Im Folgenden werden die neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten betrachtet. Die entsprechende deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 23.

4.3.4.1 Neutrophile Granulozyten

Die mittleren Neutrophilenwerte liegen für das Gesamtkollektiv bei $M = 49,18\%$ ($Mdn = 51\%$). Es gibt signifikante Unterschiede innerhalb der vier Ringsideroblastenkategorien ($F(3, 1551.68) = 3.81, p = .01$). Die höchsten Werte finden sich bei Gruppe 4 mit $M = 51,28\%$ ($Mdn = 53\%$). Die Werte der Gruppe 4 liegen signifikant über den Werten der restlichen drei Gruppen ($D = 2.88, p = .005$). Abbildung 15 zeigt die grafische Darstellung der Mittelwerte und Mediane.

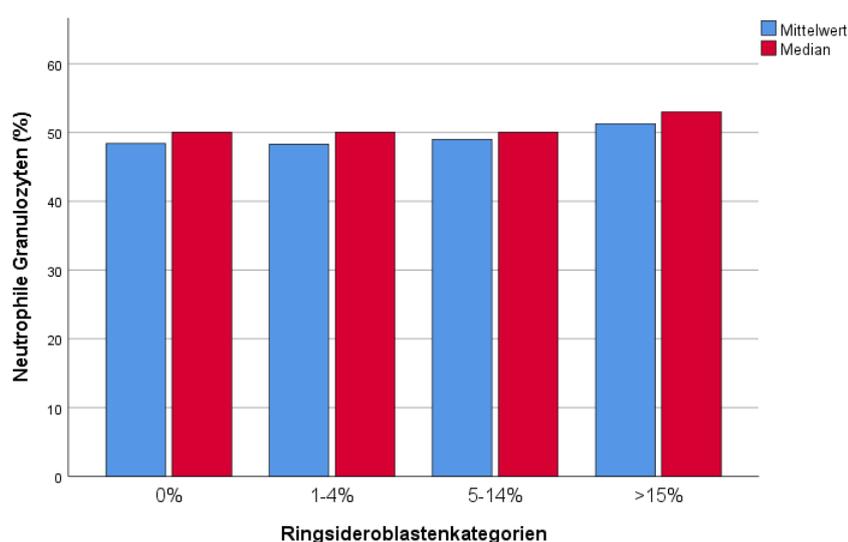


Abb. 15 Mittelwerte und Mediane der neutrophilen Granulozyten: Darstellung des mittleren (blau) und medianen (rot) prozentualen Anteils an neutrophilen Granulozyten (in %) in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil.

4.3.4.2 Eosinophile Granulozyten

Die Mittelwerte für die eosinophilen Granulozyten liegen für alle Gruppen im Normbereich mit $M = 2,73\%$ ($Mdn = 1\%$). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt dennoch signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der vier Ringsideroblastenkategorien ($\chi^2(3) = 49.56, p < .001$). Nach Anpassung des Signifikanzniveaus auf $p = .0083$ ergeben sich drei signifikante Unterschiede: Zunächst zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 ($U = 429192, z = 6.58, p < .001$), dann zwischen Gruppe 2 und Gruppe 4 ($U = 50753.5, z = 4.74, p < .001$) und zuletzt zwischen Gruppe 3 und Gruppe 4 ($U = 64642, z = 3.16, p = .002$). Die Mittelwerte der Gruppe 4 liegen somit mit $M = 2,73\%$ ($Mdn = 2\%$) signifikant über den Werten der anderen drei Gruppen.

4.3.4.3 Basophile Granulozyten

Ähnlich wie bei den eosinophilen Granulozyten, liegen auch die Mittelwerte für die basophilen Granulozyten für alle vier Ringsideroblasten innerhalb der Normwerte. Für das Gesamtkollektiv liegt der Mittelwert bei $M = 0,7\%$ ($Mdn = 0\%$). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2(3) = 6.23, p = .1$).

	RIS-Kategorie	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
Neutrophile (%)	0 %	1733	48,39	20,40	50	0	97	.01
	1 - 4 %	227	48,26	19,44	50	2	91	
	5 - 14 %	254	48,99	20,36	50	2	96	
	≥ 15 %	769	51,28	19,76	53	0	94	
	gesamt	2983	49,18	20,19	51	0	97	
Neutrophile absolut (μl^{-1})	0 %	1625	3806,79	8318,16	1872	,6	228864	<.001
	1 - 4 %	219	3617,57	6957,86	2080	16	91636	
	5 - 14 %	246	2855,42	3391,82	1826	40	27792	
	≥ 15 %	735	3382,74	4372,35	2444	19,6	88960	
	gesamt	2825	3598,95	7041,27	2048	,6	228864	
Basophile (%)	0 %	1482	,70	1,74	0	0	26	.1
	1 - 4 %	190	,58	1,05	0	0	7	
	5 - 14 %	215	,69	1,50	0	0	11	
	≥ 15 %	667	,74	1,28	0	0	8	
	gesamt	2554	,70	1,56	0	0	26	
Eosinophile (%)	0 %	1501	1,86	2,81	1	0	35	.001
	1 - 4 %	189	1,66	3,63	1	0	45	
	5 - 14 %	218	2,22	4,15	1	0	38	
	≥ 15 %	689	2,73	3,95	2	0	41	
	gesamt	2597	2,11	3,36	1	0	45	

Tabelle 23 Deskriptive Statistik der Granulozytopoese: Darstellung der deskriptiven Statistik der neutrophilen Granulozyten absolut (in μl^{-1}) und relativ (in %), der basophilen Granulozyten (in %) und der eosinophilen Granulozyten (in %) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS-Kategorie). Der p -Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test oder Welch-Test errechnet.

4.3.5 Blasten

Im Folgenden werden die Blastenanteile in Blut und Knochenmark untersucht. Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 24.

4.3.5.1 Periphere Blasten

Die Mittelwerte für periphere Blasten liegen für das Gesamtpatientenkollektiv bei $M = 1,02\%$ ($Mdn = 0\%$). Die höchsten Werte finden sich bei Gruppe 3 mit $M = 1,35\%$ ($Mdn = 0\%$), die niedrigsten Werte bei Gruppe 4 mit $M = 0,73\%$ ($Mdn = 0\%$). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass es signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen gibt ($\chi^2(3) = 15,07, p = .002$). Nach Korrektur des Signifikanzniveaus auf $p = .0083$ zeigen sich drei signifikante Unterschiede. Gruppe 4 unterscheidet sich signifikant von Gruppe 1 ($U = 671365,5, z = 3,12, p = .002$), von Gruppe 2 ($U = 83601,5, z = 3,17, p = .001$) und von Gruppe 3 ($U = 92420, z = 2,79, p = .005$). Die Mittelwerte der Gruppe 4 liegen jeweils signifikant unter den Mittelwerten der anderen Gruppen.

4.3.5.2 Knochenmarksblasten

Im Durchschnitt liegt der Blastenanteil im Knochenmark bei $M = 6,34\%$ ($Mdn = 4\%$). Ähnlich wie beim Blastenanteil im Blut, zeigen Patienten der Gruppe 4 mit $M = 4,14\%$ ($Mdn = 2\%$) den geringsten Anteil.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an ($\chi^2(3) = 153,94, p < .001$). Das Signifikanzniveau wurde auf $p = .0083$ korrigiert. Hiernach zeigt sich, dass sich Gruppe 4 signifikant von Gruppe 1 ($U = 622919,5, z = 11,33, p < .001$), von Gruppe 2 ($U = 71665,5, z = 8,11, p < .001$) und von Gruppe 3 ($U = 80997, z = 8,09, p < .001$) unterscheidet. Gruppe 4 hat einen signifikant niedrigeren Blastenanteil im Knochenmark als alle Vergleichsgruppen.

Abbildung 16 zeigt die grafische Darstellung der Mittelwerte und Mediane des medullären Blastenanteils.

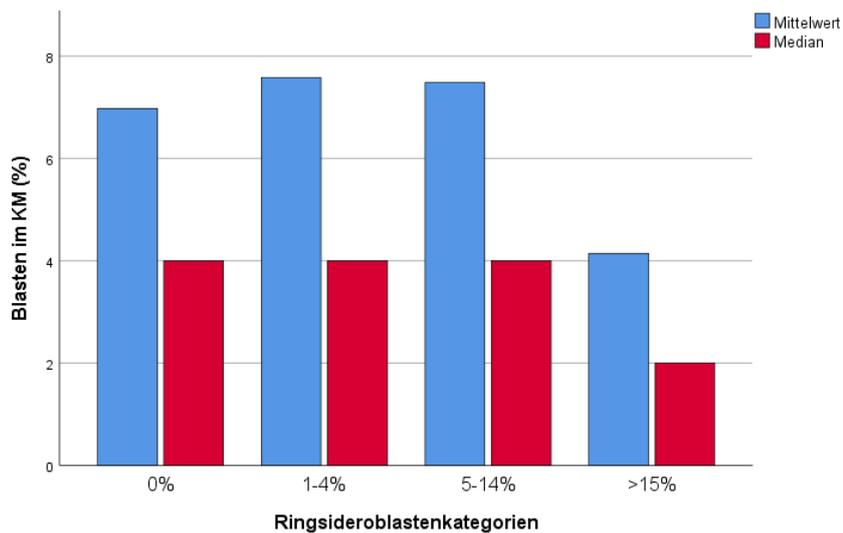


Abb. 16 Mittelwerte und Mediane des medullären Blastenanteils: Darstellung der mittleren (blau) und medianen (rot) Werte des prozentualen Blastenanteils im Knochenmark in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

RIS-Kategorien		N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
Blasten im Blut (%)	0 %	1820	1,09	3,67	0	0	51	.002
	1 - 4 %	236	1,07	2,83	0	0	18	
	5 - 14 %	257	1,35	4,22	0	0	29	
	≥ 15 %	779	,73	2,95	0	0	30	
	gesamt	3092	1,02	3,50	0	0	51	
Blasten im KM (%)	0 %	1985	6,97	7,28	4	0	30	.001
	1 - 4 %	251	7,58	7,44	4	0	29	
	5 - 14 %	278	7,48	7,60	4	0	30	
	≥ 15 %	855	4,14	5,52	2	0	30	
	gesamt	3369	6,34	7,04	4	0	30	

Tabelle 24 Deskriptive Statistik Blastenteil: Darstellung der deskriptiven Statistik des Anteils an peripheren Blasten im Blut (in %) einerseits und des Anteils an Blasten im Knochenmark (= KM; in %) andererseits in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS-Kategorien). Der *p*-Wert wurde errechnet mittels Kruskal-Wallis-Test.

4.3.6 Lactatdehydrogenase (LDH)

Der Median der LDH für das Gesamtkollektiv liegt bei $Mdn = 199$ U/l ($M = 232,97$ U/l) und somit im Normbereich. Die höchsten Mittelwerte und Mediane finden sich bei Gruppe 2 ($M = 256,84$ U/l, $Mdn = 231$ U/l) und Gruppe 3 ($M = 255,01$ U/l, $Mdn = 218$ U/l).

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass es zwischen den Mittelwerten der vier Gruppen signifikante Unterschiede gibt ($\chi^2(3) = 45.07$, $p < .001$). Auf Basis eines Signifikanzniveaus von $p = .0083$ zeigen sich drei signifikante Unterschiede: Gruppe 4 hat signifikant niedrigere Werte als Gruppe 1 ($U = 474486$, $z = 5.32$, $p < .001$), als Gruppe 2 ($U = 57962$, $z = 5.09$, $p < .001$) und als Gruppe 3 ($U = 64250.5$, $z = 4.66$, $p < .001$).

Abbildung 17 zeigt die grafische Darstellung der Mittelwerte und Mediane. Die entsprechende Statistik findet sich in Tabelle 25.

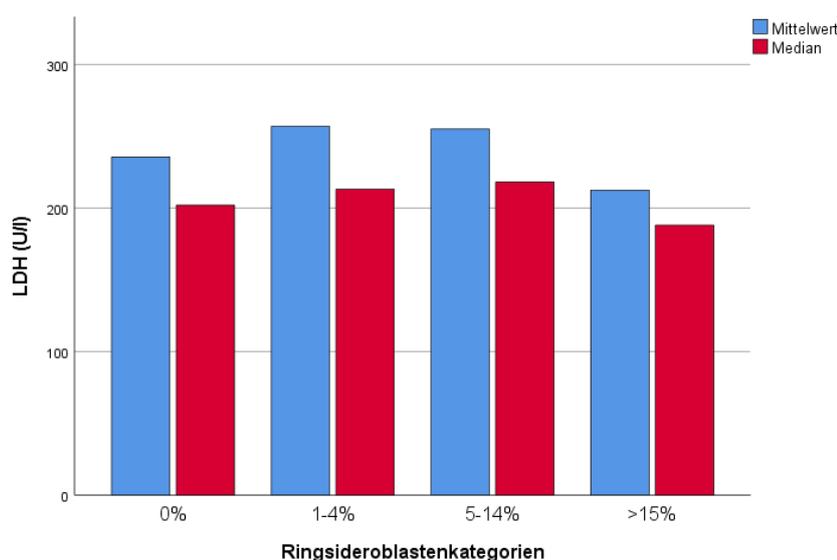


Abb. 17 Mittelwerte und Mediane der Lactatdehydrogenase: Darstellung der mittleren (blau) und medianen (rot) LDH-Werte (in U/l) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. LDH = Lactatdehydrogenase.

RIS-Kategorien	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	<i>p</i>
LDH (U/l)	0 %	1592	235,43	115,03	202	2	.001
	1 - 4 %	217	256,84	140,61	213	17	
	5 - 14 %	233	255,01	142,30	218	18	
	≥ 15 %	693	212,44	96,61	188	42	
	gesamt	2735	232,97	116,36	199	2	

Tabelle 25 Deskriptive Statistik der LDH: Deskriptive Statistik der LDH (in U/l) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS-Kategorie). Der *p*-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test errechnet. LDH = Lactatdehydrogenase.

4.3.7 Monozytopenose

4.3.7.1 Blutbild

Im Folgenden wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den peripheren Monozytenwerten und Ringsideroblastenanteil im Knochenmark gibt. In dieser Untersuchung sind zum Teil Patienten mit einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen. Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 26.

4.3.7.1.1 Absoluter Monozytenanteil

Ohne CMML-Patienten

Der Median der peripheren Monozyten liegt für das Gesamtkollektiv bei $Mdn = 192/\mu\text{l}$ ($M = 371,33/\mu\text{l}$) und damit im Normbereich. Die höchsten Mittelwerte finden sich in Gruppe 1 mit $M = 414,8/\mu\text{l}$ ($Mdn = 182/\mu\text{l}$), der höchste Median findet sich in Gruppe 4 mit $Mdn = 251/\mu\text{l}$ ($M = 342,11/\mu\text{l}$). Die Werte aller vier Gruppen liegen im Normbereich. Die statistische Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test ergibt, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gibt ($\chi^2(3) = 31.3$, $p < .001$). Gruppe 4 weist signifikant höhere Werte auf als Gruppe 1 ($U = 442869.5$, $z = 4.364$, $p < .001$), als Gruppe 2 ($U = 53599$, $z = 3.75$, $p < .001$) und als Gruppe 3 ($U = 66033$, $z = 4.2$, $p < .001$).

Abbildung 18 zeigt die Mittelwerte und Mediane der absoluten Monozytenwerte im peripheren Blut.

Gesamtkollektiv

Die peripheren Monozyten liegen im Mittel für das Gesamtkollektiv bei $M = 840,25/\mu\text{l}$ und damit deutlich über der Norm, der Median hingegen liegt bei $Mdn = 230,5/\mu\text{l}$ und damit im Normbereich. Im Mittel findet man in Gruppe 1 die höchsten Werte mit $M = 1073,43/\mu\text{l}$ ($Mdn = 234/\mu\text{l}$), den höchsten Median findet man in Gruppe 4 mit $Mdn = 258/\mu\text{l}$ ($M = 729/\mu\text{l}$). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass sich die Gruppen untereinander signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(3) = 12.62$, $p = .006$). Bei einem korrigierten Signifikanzniveau von $p = .0083$ weist Gruppe 3 signifikant niedrigere absolute Monozytenwerte auf als Gruppe 1 ($U = 174287$, $z = 3.4$, $p = .001$) und als Gruppe 4 ($U = 78380.5$, $z = 2.78$, $p = .005$).

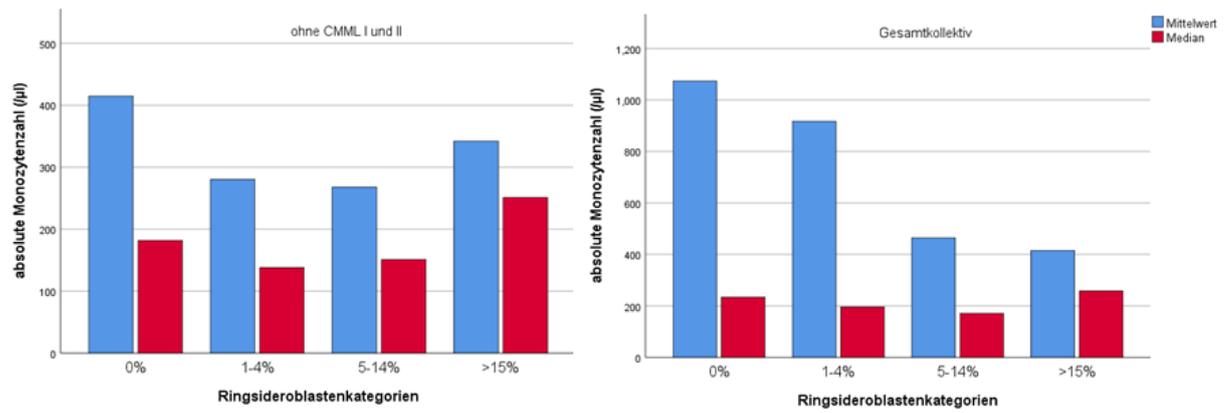


Abb. 18 Mittelwerte und Mediane der peripheren absoluten Monozytenwerte: Darstellung der mittleren (blau) und medianen (rot) absoluten Monozytenwerte (in μl^{-1}) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv.

4.3.7.1.2 Relativer Monozytenanteil

Ohne CMML-Patienten

Der Median für das Gesamtkollektiv liegt für den relativen Monozytenanteil im Blut bei $Mdn = 5\%$ ($M = 6,78\%$). Alle Gruppen haben Mediane im Bereich von $Mdn = 4-5\%$ ($M = 5,69 - 6,96\%$). Laut Kruskal-Wallis-Test unterscheiden sich die Werte signifikant voneinander ($\chi^2(3) = 16.61$, $p = .003$). Der *Post hoc* Test auf einem korrigierten Signifikanzniveau von $p = .0083$ zeigt zwei signifikante Unterschiede auf: Die Werte von Gruppe 4 liegen einerseits signifikant über den Werten von Gruppe 2 ($U = 58642$, $z = 2.87$, $p = .004$) und andererseits über den Werten von Gruppe 3 ($U = 74641$, $z = 2.67$, $p = .007$). Abbildung 19 zeigt die Mittelwerte und Mediane der relativen peripheren Monozytenwerte in Abhängigkeit vom Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

Gesamtkollektiv

Wie auch bei den absoluten Monozytenwerten finden sich hier die höchsten Werte in Gruppe 1 mit $M = 9,93\%$ ($Mdn = 6\%$). Die Werte sinken dann über Gruppe 2 und Gruppe 3 bis hin zur Gruppe 4 leicht ab. Laut Kruskal-Wallis-Test unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander ($\chi^2(3) = 27.15$, $p < .001$). Auf einem korrigierten Signifikanzniveau von $p = .0083$ unterscheidet sich Gruppe 1 einerseits signifikant von Gruppe 3 ($U = 176791.5$, $z = 3.82$, $p < .001$), andererseits auch von Gruppe 4 ($U = 574016$, $z = 4.01$, $p < .001$). Die Werte von Gruppe 1 liegen jeweils über den Werten der Vergleichsgruppen. Abbildung 19 zeigt die Mittelwerte und Mediane des relativen Monozytenanteils des Gesamtkollektivs im peripheren Blut.

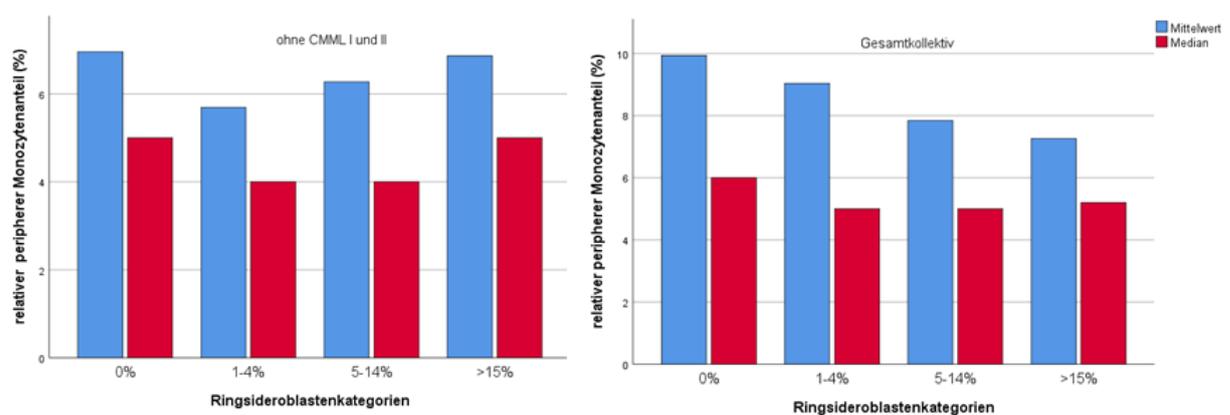


Abb. 19 Mittelwerte und Mediane des peripheren relativen Monozytenanteils: Darstellung des mittleren (blau) und medianen (rot) prozentualen peripheren Monozytenanteils in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML-Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv.

		RIS-Kategorie	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
ohne CMML I und II	Monozyten absolut (μl^{-1})	0 %	1403	414,80	2442,13	182	0	85000	.001
		1 - 4 %	183	280,30	359,98	138	0	2349	
		5 - 14 %	227	267,94	349,13	151	0	3356	
		≥ 15 %	714	342,11	340,90	251	0	2948	
		gesamt	2527	371,33	1834,69	192	0	85000	
	Monozyten relativ im Blut (%)	0 %	1432	6,96	7,11	5	0	66	.003
		1 - 4 %	184	5,69	5,68	4	0	28	
		5 - 14 %	229	6,28	6,94	4	0	40	
		≥ 15 %	738	6,87	6,53	5	0	70	
		gesamt	2583	6,78	6,85	5	0	70	
	relativer Monozytenanteil im KM (%)	0 %	946	2,69	4,72	1	0	50	.004
		1 - 4 %	141	3,24	6,23	1	0	45	
		5 - 14 %	164	3,10	6,32	1	0	60	
		≥ 15 %	557	2,13	3,65	1	0	25	
		gesamt	1808	2,59	4,74	1	0	60	
Gesamtkollektiv	Monozyten absolut (μl^{-1})	0 %	1651	1073,43	4244,98	234	0	88450	.006
		1 - 4 %	214	916,69	3296,16	196	0	44340	
		5 - 14 %	244	464,69	1064,34	171	0	10272	
		≥ 15 %	729	415,41	969,90	258	0	22419	
		gesamt	2838	840,25	3424,19	230,5	0	88450	
	Monozyten relativ im Blut (%)	0 %	1692	9,93	10,91	6	0	77	.001
		1 - 4 %	216	9,04	10,93	5	0	68	
		5 - 14 %	246	7,84	9,97	5	0	62	
		≥ 15 %	755	7,26	7,27	5,2	0	70	
		gesamt	2909	9	10,08	6	0	77	
	relativer Monozytenanteil im KM (%)	0 %	1167	4,99	7,76	1	0	53	.001
		1 - 4 %	173	5,95	8,79	2	0	45	
		5 - 14 %	180	4,63	8,45	1	0	60	
		≥ 15 %	574	2,42	4,23	1	0	31	
		gesamt	2094	4,33	7,23	1	0	60	

Tabelle 26 Deskriptive Statistik des peripheren und medullären Monozytenanteils (mit und ohne CMML I und II): Darstellung der deskriptiven Statistik der absoluten peripheren Monozytenwerte (in μl^{-1}), der relativen peripheren Monozytenwerte (in %) und des medullären Monozytenanteil (in %) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil (RIS) im Knochenmark (KM). Der p-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test errechnet.

4.3.7.2 Knochenmark

Die grafische Darstellung der Mediane und Mittelwerte des medullären Monozytenanteils findet sich in Abbildung 20. Tabelle 26 zeigt die ausführliche deskriptive Statistik.

4.3.7.2.1 Monozytenanteil im Knochenmark

Ohne CMML-Patienten

Der mittlere Monozytenanteil im Knochenmark bezogen auf das Gesamtkollektiv beträgt $M = 2,59\%$ ($Mdn = 1\%$). Den größten Monozytenanteil weist Gruppe 3 mit $M = 3,1\%$ ($Mdn = 1\%$) auf. Den geringsten Monozytenanteil weist Gruppe 4 mit $M = 2,13\%$ ($Mdn = 1\%$) auf. Der Kruskal-Wallis-Test weist auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hin ($\chi^2(3) = 13,08, p = .004$). Auf Basis eines korrigierten Signifikanzniveaus von $p = .0083$ ergibt sich im *Post hoc Test* ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 ($U = 239768, z = 3,03, p = .002$). Der Monozytenanteil im Knochenmark von Gruppe 1 liegt damit signifikant über dem Anteil von Gruppe 4.

Gesamtkollektiv

Beim Gesamtkollektiv unter Einschluss der Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II liegt der durchschnittliche Monozytenanteil im Knochenmark bei $M = 4,33\%$ ($Mdn = 1\%$). Wie zuvor hat Gruppe 2 mit $M = 5,95\%$ ($Mdn = 2\%$) den größten Monozytenanteil im Knochenmark, Gruppe 4 hat mit $M = 2,42\%$ ($Mdn = 1\%$) den niedrigsten Anteil. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests kann gezeigt werden, dass sich die Gruppen hochsignifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(3) = 60,23, p < .001$). Auf Basis eines korrigierten Signifikanzniveaus von $p = .0083$ zeigt sich, dass der medulläre Monozytenanteil von Gruppe 4 signifikant unter dem von Gruppe 1 ($U = 265173, z = 7,26, p < .001$), von Gruppe 2 ($U = 36741, z = 5,37, p < .001$) und von Gruppe 3 ($U = 43220, z = 3,44, p = .001$) liegt.

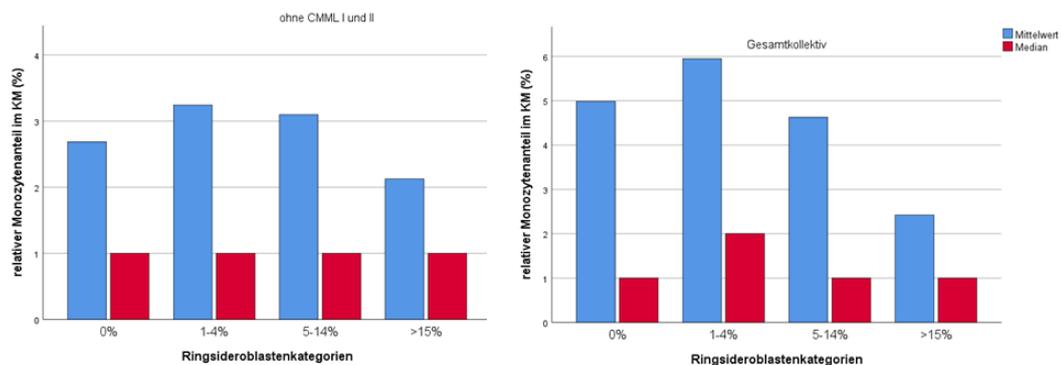


Abb. 20 Mittelwerte und Mediane des medullären Monozytenanteils: Darstellung der Mittelwerte (blau) und Mediane (rot) des relativen Monozytenanteils im Knochenmark (in %) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv.

4.3.7.2.2 α -NE Monozytenesterase im Knochenmark

Ohne CMML-Patienten

In diesem Teil sind die Patienten mit einer CMML I und II ausgenommen. Die Häufigkeitsverteilung ähnelt der des Gesamtkollektivs. Hier haben 20,8 % (n = 635) Patienten eine negative α -NE Färbung, 15,9 % (n = 485) haben eine positive Färbung, bei 63,3 % (n = 1928) wurde keine Färbung durchgeführt. In Gruppe 1 haben 62,9 % (n = 412) Patienten ein negatives Ergebnis für die α -NE Färbung, 37,1 % (n = 243) haben ein positives Ergebnis. In Gruppe 2 überwiegt ebenfalls ein negatives Ergebnis mit 53,7 % (n = 44). In Gruppen 3 und 4 überwiegt ein positives Ergebnis der Färbung mit 55,6 % (n = 50) für Gruppe 3 und mit 52,6 % (n = 154) für Gruppe 4.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass es auch hier einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der α -NE Färbung und der Ringsideroblastenkategorie gibt ($\chi^2(3) = 26.305$, $p < .001$, *Cramers' V* = 0.153). Patienten der Gruppe 3 und 4, d. h. mit einem Ringsideroblastenanteil über 5 %, haben überwiegend positive α -NE Färbungen, wohingegen Patienten ohne oder nur mit geringem Ringsideroblastenanteil überwiegend eine negative α -NE Färbung haben.

Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse der Färbung. In Tabelle 27 sind die exakten Verteilungen ausführlich aufgeführt.

Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv weisen 19,5 % (n = 663) der Patienten eine negative α -NE Färbung für die Monozyten im Knochenmark auf. Dem entgegen stehen 20,5 % (n = 695) der Patienten mit einer positiven Anfärbung für die unspezifische Monozytenesterase. Bei 60 % (n = 2036) der Patienten wurde keine α -NE Färbung durchgeführt. Bezogen auf die vier Ringsideroblastenkategorien lässt sich sagen, dass bei Gruppe 1, d. h. Patienten ohne Ringsideroblasten, die α -NE Färbung zu 52 % (n = 437) negativ ausfiel. Diese Gruppe ist die einzige, bei der der Anteil von negativen Färbungen überwiegt. In allen anderen drei Gruppen, d. h. alle Gruppen mit Ringsideroblasten im Knochenmark, überwiegt der Anteil an positiven Färbungen. Den größten Anteil an positiven α -NE Färbungen findet sich in Gruppe 4, d. h. Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil über 15 %. Innerhalb der Gruppe fallen 54,4 % (n = 167) der Monozytenfärbungen positiv aus. Die ausführliche Verteilung findet sich in Tabelle 27.

Es besteht ein schwacher Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der α -NE Färbung und der Ringsideroblastenkategorie ($\chi^2(3) = 10.64$, $p = .014$, $Cramers' V = 0.089$). In Gruppe 1 sind mehr Patienten mit negativer Anfärbung, in Gruppen 2 bis 4 sind jeweils weniger Patienten mit negativer Anfärbung als erwartet. Dementsprechend sind in Gruppen 2 bis 4 mehr positive Anfärbungen als erwartet. Dieses ist grafisch in Abbildung 21 dargestellt.

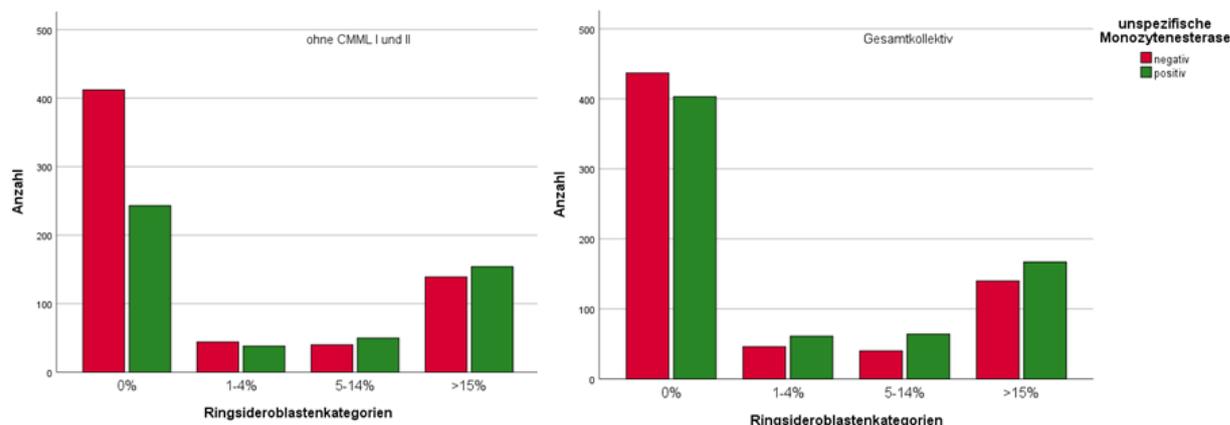


Abb. 21 α -NE Färbung: Darstellung der Anfärbbarkeit der unspezifischen Monozytenesterase (negativ = rot, positiv = grün) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv

Unspezifische Monozytenesterase		Ringsideroblastenkategorien (RIS)				gesamt
		0 %	1 - 4 %	5 - 14 %	≥ 15 %	
Ohne CMML	negativ	412 (62,9 %)	44 (53,7 %)	40 (44,4 %)	139 (47,4 %)	635 (56,7 %)
	positiv	243 (37,1 %)	38 (46,3 %)	50 (55,6 %)	154 (52,6 %)	485 (43,3 %)
	gesamt	655 (100 %)	82 (100 %)	90 (100 %)	293 (100 %)	1120 (100 %)
	<i>p</i>	.001				
Gesamtkollek	negativ	437 (52 %)	46 (43 %)	40 (38,5 %)	140 (45,6 %)	663 (48,8 %)
	positiv	403 (48 %)	61 (57 %)	64 (61,5 %)	167 (54,4 %)	695 (51,2 %)
	gesamt	840 (100 %)	107 (100 %)	104 (100 %)	307 (100 %)	1358 (100 %)
	<i>p</i>	.014				

Tabelle 27 α -NE Färbung (mit und ohne CMML I und II): Darstellung der Statistik der α -NE Färbung (positiv/negativ) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Der p -Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

4.3.7.2.3 CD163+ Zellen im Knochenmark

Insgesamt liegen $n = 19$ immunhistochemische CD163 Färbungen vor. Die höchste Zellzahl findet man in Gruppe 4 mit $Mdn = 20$ Zellen/mm² mit $Minimum = 35$ Zellen/mm² und $Maximum = 165$ Zellen/mm² ($M = 103,57$ Zellen/mm², $SD = 51,37$). Die wenigsten CD163+ Zellen sind in Gruppe 2 zu finden mit $Mdn = 50$ Zellen/mm² mit $Minimum = 30$ Zellen/mm² und $Maximum = 90$ Zellen/mm² ($M = 56,67$ Zellen/mm², $SD = 30,55$). Der Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass die Unterschiede nicht signifikant sind ($\chi^2(3) = 2.72$, $p = .437$).

Die genauen Ergebnisse der Färbung finden sich in Tabelle 28.

	RIS-Kategorien	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
CD163+ Zellen	0 %	7	76.43	35.55	70	35	150	.437
	1 - 4 %	3	56.67	30.55	50	30	90	
	5 - 14 %	2	57.50	24.74	58	40	75	
	≥ 15 %	7	103.57	51.37	120	35	165	
	gesamt	19	81.32	42.48	75	30	165	

Tabelle 28 CD163+ Zellen in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil: Mediane und Mittelwerte der CD163+ Zellen im Knochenmark in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil (RIS-Kategorien). Der p-Wert wurde mittels Kruskal-Wallis-Test errechnet.

4.3.8 Zytogenetisches Risiko nach IPSS-R

Von dem Gesamtkollektiv mit 3394 Patienten kann für $n = 1305$ Patienten die zytogenetische Risikogruppe nach IPSS-R berechnet werden. Die meisten Patienten ($n = 825$, 63,2 %) haben eine günstige Zytogenetik, 3,8 % ($n = 49$) eine sehr günstige, 15,5 % ($n = 202$) eine intermediäre, 7,6 % ($n = 99$) eine ungünstige und 10 % ($n = 130$) eine sehr ungünstige. Im Folgenden wird die Zytogenetik für die einzelnen Ringsideroblastenkategorien betrachtet. Alle Gruppen unabhängig vom Ringsideroblastenanteil im Knochenmark haben zum größten Teil eine günstige Zytogenetik, gefolgt von einer intermediären Zytogenetik.

Mittels Chi-Quadrat-Test kann ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang zwischen Ringsideroblastenkategorie und zytogenetischer Risikogruppe gezeigt werden ($\chi^2(12) = 37.141, p < .001, Cramers' V = 0.092$). Patienten der Gruppen 1 und 2 haben seltener als erwartet eine sehr günstige Zytogenetik, Patienten der Gruppen 3 und 4 viel häufiger als erwartet. Eine günstige Zytogenetik haben häufiger als erwartet Patienten der Gruppe 1, Patienten der Gruppen 2 bis 4 seltener als erwartet. Patienten der Gruppe 1 und 2 haben häufiger eine intermediäre Zytogenetik als erwartet, Gruppe 3 und 4 seltener als erwartet. Eine ungünstige und sehr ungünstige Zytogenetik haben Patienten der Gruppe 1 seltener als erwartet, alle anderen Gruppen häufiger als erwartet.

Abbildung 22 zeigt die Verteilung der zytogenetischen Risikogruppe nach Ringsideroblastenanteil. Tabelle 29 zeigt die genauen Werte dieser Verteilung.

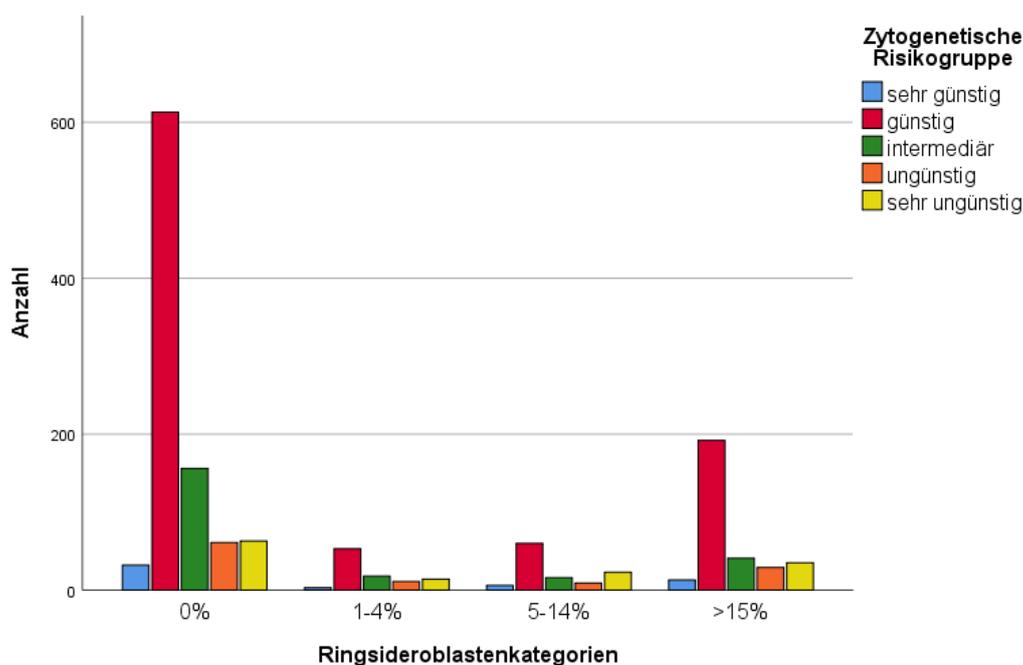


Abb. 22 Zytogenetische Risikogruppe nach IPSS-R: Darstellung der zytogenetischen Risikogruppe nach IPSS-R (blau = sehr günstig, rot = günstig, grün = intermediär, orange = ungünstig, gelb = sehr ungünstig) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

Zytogenetische Risikogruppe	Ringsideroblastenkategorien				gesamt
	0 %	1 - 4 %	5 - 14 %	≥ 15 %	
sehr günstig	32 (3,5 %)	3 (3,0 %)	6 (5,3 %)	13 (4,2 %)	54 (3,7 %)
günstig	613 (66,3 %)	53 (53,5 %)	60 (52,6 %)	192 (61,9 %)	918 (63,4 %)
intermediär	156 (16,9 %)	18 (18,2 %)	16 (14,0 %)	41 (13,2 %)	231 (16,0 %)
ungünstig	61 (6,6 %)	11 (11,1 %)	9 (7,9 %)	29 (9,4 %)	110 (7,6 %)
sehr ungünstig	63 (6,8 %)	14 (14,1 %)	23 (20,2 %)	35 (11,3 %)	135 (9,3 %)
gesamt	925 (100 %)	99 (100 %)	114 (100 %)	310 (100 %)	1448 (100 %)
<i>p</i>	.001				

Tabelle 29 Zytogenetisches Risiko nach IPSS-R: Darstellung der zytogenetischen Risikogruppe nach IPSS-R (sehr günstig, günstig, intermediär, ungünstig, sehr ungünstig) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS-Kategorien). Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

4.3.9 Risiko-Score nach IPSS-R

Es liegen $n = 1179$ Risiko-Scores nach IPSS-R zum Vergleich vor. Die meisten Patienten haben ein niedriges (33,6 %), sehr niedriges (12,5 %) oder intermediäres Risiko (23 %). Im Folgenden wird die Risikogruppe nach IPSS-R für die einzelnen Ringsideroblastenkategorien betrachtet. Ebenso wie bei der zytogenetischen Risikogruppe gehören alle Gruppen, unabhängig vom Ringsideroblastenanteil im Knochenmark, zum größten Teil der niedrigen oder intermediären Risikogruppe an.

Mittels Chi-Quadrat-Test kann ein schwacher, aber signifikanter Zusammenhang zwischen Ringsideroblastenkategorie und Risikogruppe nach IPSS-R ($\chi^2(12) = 53.209$, $p < .001$, *Cramers' V* = 0.123) herausgearbeitet werden. Patienten der Gruppen 1 und 3 haben seltener als erwartet ein sehr niedriges Risiko, Patienten der Gruppe 4 viel häufiger als erwartet. Ein niedriges Risiko haben nur Patienten der Gruppe 4 häufiger als erwartet, Patienten der Gruppen 1 bis 3 seltener als erwartet. Ein intermediäres Risiko haben Patienten der Gruppe 1 und 3 häufiger als erwartet, Patienten der Gruppen 2 und 4 seltener als erwartet. Patienten der Gruppen 1 bis 3 zeigen häufiger als erwartet ein hohes Risiko, Patienten der Gruppe 4 seltener als erwartet. Häufiger als erwartet zeigen Patienten der Gruppen 2 und 3 ein sehr hohes Risiko, Patienten der Gruppe 1 und 4 seltener als erwartet. Gruppe 4 zeigt signifikant niedrigere Risiko-Scores als Gruppe 1 ($U = 78677$, $z = -4.295$, $p < .001$), als Gruppe 2 ($U = 8275$, $z = -4.01$, $p < .001$) und als Gruppe 3 ($U = 9064$, $z = -4.481$, $p < .001$). Darüber hinaus zeigt Gruppe 1 signifikant niedrigere Risiko-Scores als Patienten der Gruppe 2 ($U = 27674$, $z = -2.227$, $p = .026$) und als Patienten der Gruppe 3 ($U = 30948$, $z = -2.433$, $p = .015$).

Abbildung 23 zeigt die Verteilung der Risikogruppe nach IPSS-R, je nach medullärem Ringsideroblastenanteil. Tabelle 30 zeigt die genauen Werte dieser Verteilung.

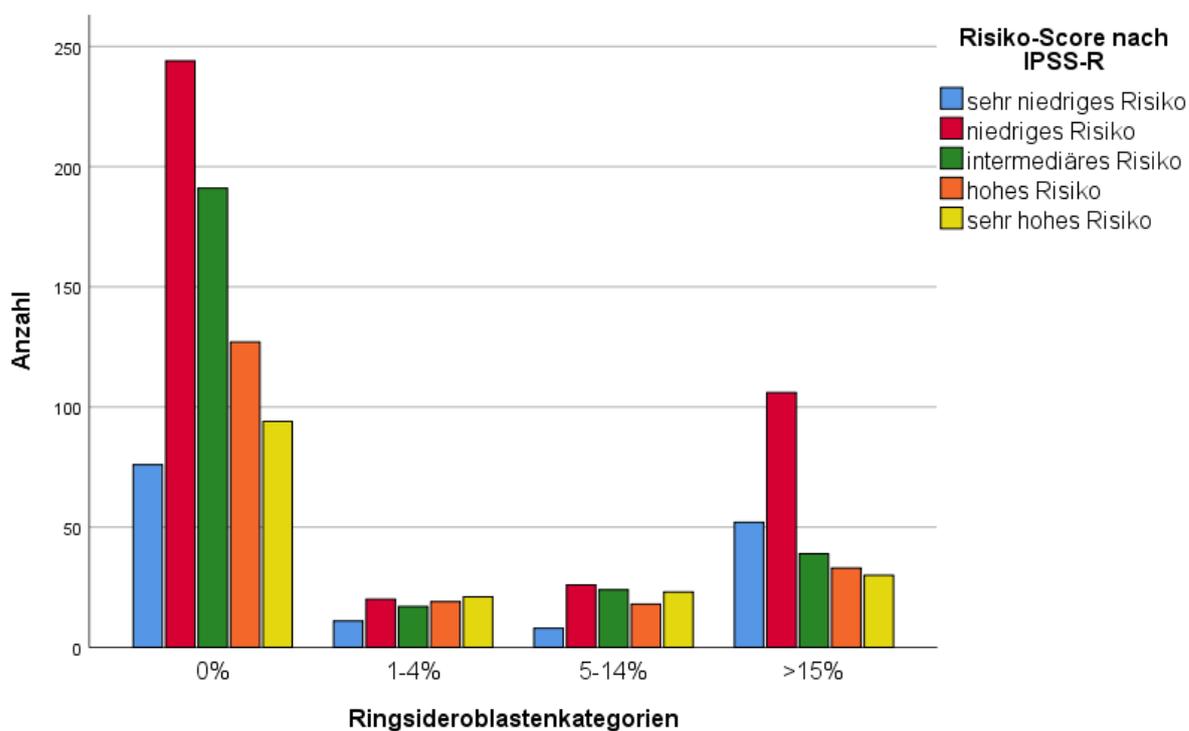


Abb. 23 Risikogruppe nach IPSS-R: Darstellung der Risikogruppe nach IPSS-R (blau = sehr niedriges Risiko, rot = niedriges Risiko, grün = intermediäres Risiko, orange = hohes Risiko, gelb = sehr hohes Risiko) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

Risiko-Score nach IPSS-R	Ringsideroblastenkategorien				gesamt
	0 %	1 - 4 %	5 - 14 %	≥ 15 %	
<i>sehr niedriges Risiko</i>	76 (10,4 %)	11 (12,5 %)	8 (8,1 %)	52 (20 %)	147 (12,5 %)
<i>niedriges Risiko</i>	244 (33,3 %)	20 (22,7 %)	26 (26,3 %)	106 (40,8 %)	396 (33,6 %)
<i>intermediäres Risiko</i>	191 (26,1 %)	17 (19,3 %)	24 (24,2 %)	39 (15 %)	271 (23 %)
<i>hohes Risiko</i>	127 (17,3 %)	19 (21,6 %)	18 (18,2 %)	33 (12,7 %)	197 (16,7 %)
<i>sehr hohes Risiko</i>	94 (12,8 %)	21 (23,9 %)	23 (23,2 %)	30 (11,5 %)	168 (14,2 %)
<i>gesamt</i>	732 (100 %)	88 (100 %)	99 (100 %)	260 (100 %)	1179 (100 %)
p	.001				

Tabelle 30 Risikogruppe nach IPSS-R: Risikogruppen (very low risk, low risk, intermediate risk, high risk und very high risk) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.

4.3.10 Molekulargenetik

4.3.10.1 Molekulargenetik und Ringsideroblastenanteil

In diesem Kapitel wurde der Zusammenhang zwischen dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark und *Spliceosom*-Mutationen untersucht. Folgende Gene wurden untersucht: SF3B1, SRSF2 und U2AF1.

4.3.10.1.1 SF3B1

Unserer Untersuchung liegen 144 Testergebnisse zu Grunde. Eine Genmutation wird in 47,5 % (n = 68) nachgewiesen. Dementsprechend sind 52,8 % (n = 76) Patienten negativ für die SF3B1-Genmutation. In Gruppe 4 sind 79 % (n = 49) positiv für die Mutation. In Gruppe 3 sind 76,9 % (n = 10) der Patienten positiv. In Gruppe 2 sind 66,7 % (n = 2) positiv, in Gruppe 1 sind 89,4 % (n = 59) der Patienten negativ für diese Mutation.

Der Chi-Quadrat-Test bestätigt diesen Zusammenhang zwischen der Genmutation und dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark ($\chi^2(3) = 65.734$, $p < .001$, *Cramers' V* = 0.676) als hochsignifikant. Nur Patienten der Gruppe 1 sind seltener positiv als erwartet auf diese Genmutation, alle Patienten mit Ringsideroblasten im Knochenmark sind häufiger positiv als erwartet.

Abbildung 24 zeigt die Ergebnisse der Genmutation. Tabelle 31 stellt die ausführlichen Werte der Verteilung dar.

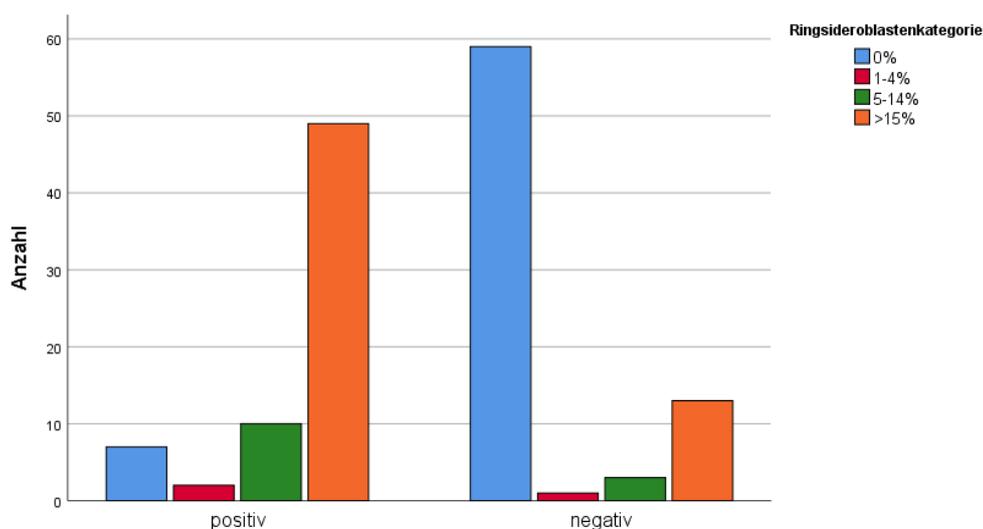


Abb. 24 SF3B1-Mutation nach Ringsideroblastenanteil: Darstellung des Anteils an SF3B1 - Mutationen in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (blau = 0 %, rot = 1 - 4 %, grün = 5 - 14 %, orange \geq 15 %).

4.3.10.1.2 SRSF2

Der Untersuchung liegen n = 94 Testergebnisse zu Grunde. Hiervon werden 22,3 % (n = 21) der Patienten positiv und 77,7 % (n = 73) der Patienten negativ auf eine SRSF2-Genmutation getestet.

Patienten ohne Ringsideroblasten im Knochenmark zeigen häufiger als erwartet eine SRSF2-Mutation. Patienten mit > 0 % Ringsideroblasten, v.a. ≥ 15 %, zeigen häufiger als erwartet eine negative Testung. Der Chi-Quadrat-Test zeigt allerdings, dass dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant ist ($\chi^2(3) = 6.482, p < .09$).

In Abbildung 25 werden die Ergebnisse der Genuntersuchung graphisch dargestellt. Tabelle 31 zeigt die genauen Werte der Verteilung.

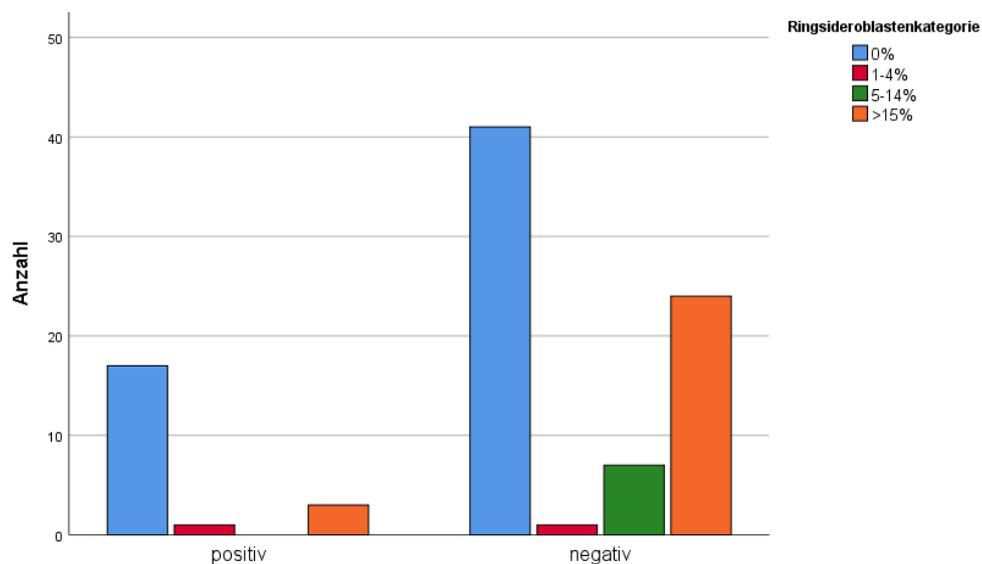


Abb. 25 SRSF2-Mutation nach Ringsideroblastenanteil: Darstellung des Anteils an SRSF2- Mutationen in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (blau = 0 %, rot = 1 - 4 %, grün = 5 - 14 %, orange ≥ 15 %).

4.3.10.1.3 U2AF1

Dieses Gen wurde nur bei n = 6 Patienten untersucht. Von den 6 Patienten werden 2 Patienten (33,3 %) positiv und 4 Patienten (66,7 %) negativ auf die Genmutation getestet.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Mutationen und dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark gibt ($\chi^2(1) = .6, p = .439$).

Die genauen Werte der Verteilung können Tabelle 31 entnommen werden.

		Ringsideroblastenkategorie (RIS)				gesamt
		0 %	1 - 4 %	5 - 14 %	≥ 15 %	
SF3B1	positiv	7 (10,6 %)	2 (66,7 %)	10 (76,9 %)	49 (79 %)	68 (47,2 %)
	negativ	59 (89,4 %)	1 (33,3 %)	3 (23,1 %)	13 (21 %)	76 (52,8 %)
	gesamt	66 (100 %)	3 (100 %)	13 (100 %)	62 (100 %)	144 (100 %)
	<i>p</i>	.001				
SRSF2	positiv	17 (29,3 %)	1 (50,0 %)	0 (0 %)	3 (11,1 %)	21 (22,3 %)
	negativ	41 (70,7 %)	1 (50 %)	7 (100 %)	24 (88,9 %)	73 (77,7 %)
	gesamt	58 (100 %)	2 (100 %)	7 (100 %)	27 (100 %)	94 (100 %)
	<i>p</i>	.09				
U2AF1	positiv	2 (40 %)			0 (0 %)	2 (33,3 %)
	negativ	3 (60 %)			1 (25 %)	4 (66,7 %)
	gesamt	5 (100 %)			1 (100 %)	6 (100 %)
	<i>p</i>	.439				

Tabelle 31 Genmutationen nach Ringsideroblastenanteil: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der SF3B1-, SRSF2- und U2AF1-Mutation (positiv/negativ) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS-Kategorien). Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet. Wenn keine Daten vorhanden sind, sind die entsprechenden Felder leer.

4.3.10.2 Zusammenhang zwischen Genmutationen

4.3.10.2.1 SF3B1 und SRSF2

Um den Zusammenhang zwischen der SF3B1 und SRSF2 Mutation zu untersuchen, konnten 82 Ergebnisse verwendet werden. Von den 31 Patienten (37,8%), die positiv für SF3B1 sind, sind 6,5 % (n = 2) Patienten auch positiv für SRSF2. Von 51 Patienten, die negativ für SF3B1 sind (62,2 %), sind 23,5 % (n = 12) positiv für SRSF2.

Der Chi-Quadrat-Test weist auf einen signifikanten Zusammenhang hin ($\chi^2(1) = 3.972$, $p = .046$, $Cramers' V = -0.22$). Unter den SF3B1 positiven Patienten sind weniger SRSF2 positive Patienten als erwartet. Unter den SF3B1 negativen Patienten sind hingegen mehr Patienten für SRSF2 positiv als erwartet.

In Abbildung 26 wird die Verteilung der positiven und negativen Ergebnisse grafisch dargestellt. In Tabelle 32 sind die Häufigkeiten aufgeführt.

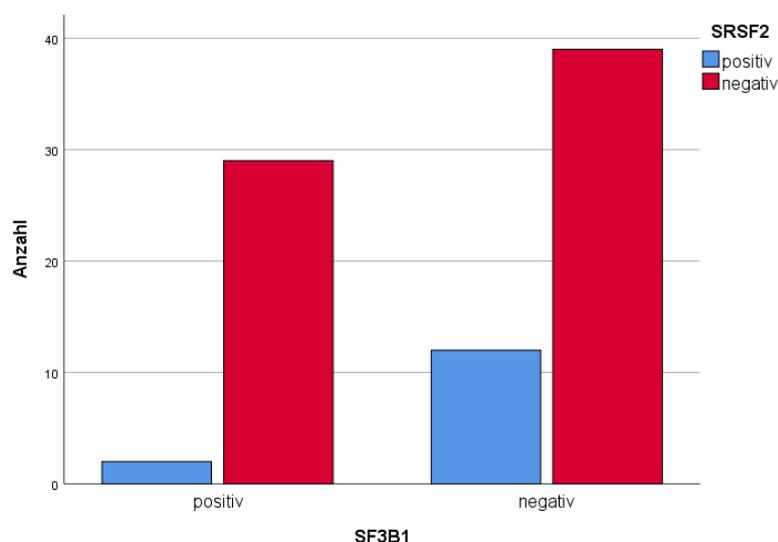


Abb. 26 Zusammenhang SF3B1 und SRSF2 Mutationen: Darstellung des Zusammenhangs zwischen SF3B1 (positiv/ negativ) und SRSF2 Mutationen (positiv = blau, negativ = rot).

		SRSF2		gesamt
		<i>positiv</i>	<i>negativ</i>	
SF3B1	<i>positiv</i>	2 (14,3 %)	29 (42,6 %)	31 (37,8 %)
	<i>negativ</i>	12 (85,7 %)	39 (57,4 %)	51 (62,2 %)
gesamt		14 (100 %)	68 (100 %)	82 (100 %)
<i>p</i>		.046		

Tabelle 32 Zusammenhang SF3B1 und SRSF2 Mutationen: Darstellung des Zusammenhangs zwischen SF3B1- (positiv/negativ) und SRSF2-Mutationen (positiv/negativ). Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

4.3.10.2.2 SF3B1 und U2AF1

Eine Stichprobe von $n = 5$ Patienten untersucht den Zusammenhang zwischen der SF3B1- und der U2AF1-Genmutation. Nur eine Person der Stichprobe (20 %) ist positiv für SF3B1. Sie ist negativ für U2AF1. Von den vier Personen, die negativ für SF3B1 sind (80 %), sind drei Personen negativ für U2AF1 und eine ist positiv für U2AF1. Die erwarteten und beobachteten Häufigkeiten weichen nach dem *Exakten Test nach Fisher* nicht signifikant voneinander ab mit $p = 1$.

In Tabelle 33 sind alle entsprechenden Häufigkeiten aufgeführt.

		U2AF1		gesamt
		<i>positiv</i>	<i>negativ</i>	
SF3B1	<i>positiv</i>	0 (0 %)	1 (25 %)	1 (20 %)
	<i>negativ</i>	1 (100 %)	3 (75 %)	4 (80 %)
gesamt		1 (100 %)	4 (100 %)	5 (100 %)
<i>p</i>		1		

Tabelle 33 Zusammenhang SF3B1 und U2AF1 Mutationen: Darstellung des Zusammenhangs zwischen SF3B1- (positiv/ negativ) und U2AF1-Mutationen (positiv/negativ). Der p -Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

4.3.10.3 Zusammenhang zwischen Spliceosom-Mutationen und monozytärer Proliferation

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen *Spliceosom*-Mutationen und monozytärer Proliferation betrachtet. Hierfür werden Mutationen von den SF3B1-, U2AF1- und SRSF2-Genen untersucht. Zunächst wird die monozytäre Proliferation peripher anhand der absoluten und relativen Monozytenwerte im Blut und dem Vorliegen einer peripheren Monozytose betrachtet. Dann wird die zentrale Proliferation anhand des medullären Monozytenanteils, der α -NE Färbung und des Vorliegens einer zentralen Monozytose beurteilt. Die Monozytenzählung im Knochenmark mittels CD163 wird in dieser Analyse auf Grund einer zu geringen Stichprobengröße vernachlässigt. Die Werte werden vollständigshalber ebenfalls aufgeführt.

Da es keinen Unterschied in den Gruppen mit oder ohne Einschluss der CMML-Patienten gab, wird hier nur auf das Gesamtkollektiv eingegangen.

4.3.10.3.1 SF3B1

Periphere monozytäre Proliferation

Für Patienten mit einer SF3B1-Mutation liegen die absoluten Monozytenwerte im Blut im Median bei $Mdn = 480/\mu\text{l}$ und im Mittel bei $M = 503,6/\mu\text{l}$. Für Patienten, die negativ auf diese Mutation getestet worden sind, liegt der Median bei $Mdn = 272/\mu\text{l}$ und der Durchschnittswert bei $M = 450/\mu\text{l}$. Der Mann-Whitney-U-Test zeigt, dass dieser Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen signifikant ist ($U = 1653, z = -2.801, p < .005$).

Auch der relative Monozytenanteil im Blut liegt sowohl im Median als auch im Mittel leicht höher bei Patienten mit einer SF3B1-Mutation als bei negativ getesteten Patienten. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant ($U = 2134, z = -.7, p = .484$).

Patienten mit einer SF3B1-Mutation zeigen häufiger als erwartet eine periphere Monozytose. Patienten ohne die Mutation zeigen hingegen häufiger als erwartet normwertige periphere Monozytenwerte. Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass diese Unterschiede nicht signifikant sind ($\chi^2(1) = .882, p = .348$). Die entsprechenden Statistiken finden sich in Tabelle 35 und Tabelle 34.

Zentrale monozytäre Proliferation

Patienten mit einer positiven SF3B1-Mutation zeigen im Median $Mdn = 1\%$ und im Mittel $M = 2,4\%$ Monozyten im Knochenmark. Die Vergleichsgruppe ohne SF3B1-Mutation zeigt einen medianen Monozytenanteil von $Mdn = 1\%$ und $M = 2,7\%$. Der

Mann-Whitney-U-Test zeigt, dass dieser Unterschied nicht signifikant ist ($U = 963$, $z = -.229$, $p = .819$).

Die unspezifische Monozytenesterase, welche mittels α -NE Färbung nachgewiesen wird, zeigt bei SF3B1-positiven Patienten häufiger als erwartet eine positive Färbung. SF3B1-negative Patienten zeigen seltener als erwartet eine positive Färbung. Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass diese Unterschiede nicht signifikant sind ($\chi^2(1) = 1.948$, $p = .163$).

SF3B1-positive und negative Patienten zeigen genauso häufig wie erwartet eine zentrale Monozytose. Der Chi-Quadrat-Test bestätigt, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt ($\chi^2(1) = .006$, $p = .937$). Die Statistiken finden sich in Tabelle 34 und Tabelle 35.

			Monozyten absolut (μl)	Monozyten relativ (%)	relativer Monozytenanteil im KM (%)	Monozytenzählung im Beckenkamm ($/\text{mm}^2$)
SF3B1	positiv	<i>N</i>	62	62	44	1
		<i>Mittelwert</i>	503.6	9.8	2.4	165
		<i>SD</i>	358.3	7.5	2.5	
		<i>Median</i>	480	8	1	165
		<i>Minimum</i>	35	1	0	165
		<i>Maximum</i>	1540	42	8	165
	negativ	<i>N</i>	74	74	45	2
		<i>Mittelwert</i>	450	9.8	2.7	97.5
		<i>SD</i>	935.1	9.2	3.3	31.8
		<i>Median</i>	272	7.9	1	97.5
		<i>Minimum</i>	.0	0	0	75
		<i>Maximum</i>	7910	51	15	120
	gesamt	<i>N</i>	136	136	89	3
		<i>Mittelwert</i>	474.4	9.8	2.5	120
		<i>SD</i>	729.1	8.5	2.9	45
		<i>Median</i>	344.5	8	1	120
		<i>Minimum</i>	0	0	0	75
		<i>Maximum</i>	7910	51	15	165
p			.005	.484	.819	.221

Tabelle 34 Deskriptive Statistik des Zusammenhangs zwischen SF3B1-Mutation und monozytärer Proliferation: Die monozytäre Proliferation wird anhand der absoluten und relativen Monozytenwerte im peripheren Blut und im Knochenmark überprüft. Der p -Wert wurde mittels Mann-Whitney-U-Test errechnet. Bei fehlenden Daten sind die entsprechenden Felder leer.

		SF3B1		gesamt
		positiv	negativ	
peripher	Monozytose	36 (58,1 %)	37 (50 %)	73 (53,7 %)
	keine Monozytose	26 (41,9 %)	37 (50 %)	63 (46,3 %)
	gesamt	62 (100 %)	74 (100 %)	136 (100 %)
	p	.348		
zentral	Monozytose	16 (36,4 %)	16 (35,6 %)	32 (36 %)
	keine Monozytose	28 (63,6 %)	29 (64,4 %)	57 (64 %)
	gesamt	44 (100 %)	45 (100 %)	89 (100 %)
	p	.937		
α-NE Färbung	positiv	19 (70,4 %)	14 (51,9 %)	33 (61,1 %)
	negativ	8 (29,6 %)	13 (48,1 %)	21 (38,9 %)
	gesamt	27 (100 %)	27 (100 %)	54 (100 %)
	p	.163		

Tabelle 35 Zusammenhang SF3B1-Mutation und monozytäre Proliferation: Häufigkeitsverteilungen des Zusammenhangs zwischen SF3B1-Status und peripherer Monozytose, zentraler Monozytose und Anfärbbarkeit des Knochenmarks mittels α-NE Färbung. Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

4.3.10.3.2 U2AF1

Periphere monozytäre Proliferation

Patienten mit einer positiven U2AF1-Mutation zeigen im Mittel und im Median ($M = 250/\mu\text{l}$; $Mdn = 250/\mu\text{l}$) höhere absolute Monozytenwerte im Blut als Patienten der Vergleichsgruppe ohne diese Mutation ($M = 182,6/\mu\text{l}$; $Mdn = 196/\mu\text{l}$). Der Mann-Whitney-U-Test zeigt, dass diese Unterschiede nicht signifikant sind ($U = 3$, $z = 0$, $p = 1$).

U2AF1-positive Patienten zeigen leicht niedrigere relative Monozytenwerte im Blut als die Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied ist ebenfalls nicht signifikant ($U = 2$, $z = -.577$, $p = .564$).

Patienten zeigen genauso oft wie erwartet eine periphere Monozytose bzw. normwertige Monozytenwerte unabhängig vom Mutationsstatus. Es gibt keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2(1) = .833$, $p = .361$). Die deskriptive Statistik ist in Tabelle 36 dargestellt.

Zentrale monozytäre Proliferation

Der medulläre relative Monozytenanteil ist bei Patienten mit einer U2AF1-Mutation im Mittel und Median ($M = 8\%$; $Mdn = 8\%$) höher als bei der Vergleichsgruppe ($M = 1,5\%$; $Mdn = 1,5\%$). Der Unterschied ist nicht signifikant ($U = 0$, $z = -1.225$, $p = .221$).

Patienten zeigen genauso oft wie erwartet eine positive bzw. negative Anfärbarkeit mittels α -NE Färbung, unabhängig vom Mutationsstatus. Es gibt keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2(1) = 2, p = .157$).

Patienten mit positivem Mutationsstatus haben häufiger eine zentrale Monozytose als erwartet. Die Vergleichsgruppe mit negativem Mutationsstatus hat häufiger als erwartet normwertige medulläre Monozytenwerte. Der Unterschied ist nicht signifikant, wie der Chi-Quadrat-Test zeigt ($\chi^2(1) = 3, p = .083$). Die deskriptive Statistik ist in Tabelle 36 dargestellt.

			Monozyten absolut (μl)	Monozyten relativ (%)	relativer Monozytenanteil im KM (%)
U2AF1	positiv	<i>N</i>	2	2	1
		<i>Mittelwert</i>	250.8	5.7	8
		<i>SD</i>	269.8	1.6	.
		<i>Median</i>	250.8	5.7	8
		<i>Minimum</i>	60	4.6	8
		<i>Maximum</i>	441.6	6.9	8
	negativ	<i>N</i>	3	3	2
		<i>Mittelwert</i>	182.6	7	1.5
		<i>SD</i>	65	3	.7
		<i>Median</i>	196	7	1.5
		<i>Minimum</i>	112	4	1
		<i>Maximum</i>	240	10	2
	gesamt	<i>N</i>	5	5	3
		<i>Mittelwert</i>	209.9	6.5	3.6
		<i>SD</i>	147.3	2.3	3.7
		<i>Median</i>	196	6.9	2
		<i>Minimum</i>	60	4	1
		<i>Maximum</i>	441.6	10	8
p		1	.564	.221	

Tabelle 36 Deskriptive Statistik des Zusammenhangs zwischen U2AF1-Mutation und monozytärer Proliferation: Die monozytäre Proliferation wird anhand der absoluten und relativen Monozytenwerte im peripheren Blut und im Knochenmark (KM) überprüft. Der *p*-Wert wurde mittels Mann-Whitney-U-Test errechnet.

4.3.10.3.3 SRSF2

Periphere monozytäre Proliferation

Patienten mit einem positiven SRSF2-Mutationsstatus zeigen sowohl im Median $Mdn = 510/\mu\text{l}$ als auch im Mittel $M = 2004,7/\mu\text{l}$ deutlich höhere absolute Monozytenwerte im Blut als Patienten ohne diese Mutation ($Mdn = 270/\mu\text{l}$, $M = 539,4/\mu\text{l}$). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($U = 471$, $z = -2.418$, $p = .016$).

Auch der relative Monozytenanteil im Blut ist bei Patienten mit positiver SRSF2-Mutation signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe ohne diese Mutation ($U = 369$, $z = -3.397$, $p = .001$).

Darüber hinaus zeigen Patienten mit einem positiven SRSF2-Mutationsstatus signifikant häufiger als erwartet eine periphere Monozytose. Patienten ohne diese Mutation zeigen signifikant seltener als erwartet eine periphere Monozytose ($\chi^2(1) = 7.155$, $p = .007$, $Cramers' V = .282$). Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 37 und Tabelle 38.

Zentrale monozytäre Proliferation

Patienten mit einer SRSF2-Mutation zeigen im Median $Mdn = 4\%$ und im Mittel $M = 6,9\%$ einen höheren medullären monozytären Anteil als Patienten ohne SRSF2-Mutation ($Mdn = 1\%$; $M = 2,6\%$). Der Mann-Whitney-U-Test zeigt, dass der Unterschied nicht signifikant ist ($U = 213$, $z = -1.861$, $p = .063$).

Das Ergebnis der α -NE Färbung fällt wie jeweils erwartet aus. Der Chi-Quadrat-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne SRSF2-Mutation ($\chi^2(1) = .08$, $p = .777$).

Ebenso wie bei der peripheren Monozytose zeigt sich bei Patienten mit SRSF2-Mutation signifikant häufiger als erwartet eine zentrale Monozytose. Patienten ohne SRSF2-Mutation haben signifikant häufiger als erwartet normwertige medulläre Monozytenwerte ($\chi^2(1) = 7.453$, $p = .006$, $Cramers' V = .347$). Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 37 und Tabelle 38.

			Monozyten absolut (/µl)	Monozyten relativ (%)	relativer Monozytenanteil im KM (%)	Monozytenzählung im Beckenkamm (/mm²)
SRSF2	positiv	<i>N</i>	21	21	13	
		<i>Mittelwert</i>	2004.76	17.85	6.92	
		<i>SD</i>	5683.55	13.35	10.47	
		<i>Median</i>	510	15	4	
		<i>Minimum</i>	6	1	0	
		<i>Maximum</i>	26565	51	40	
	negativ	<i>N</i>	69	69	49	2
		<i>Mittelwert</i>	539.43	8.42	2.68	120
		<i>SD</i>	1132.87	6.43	3.34	63.64
		<i>Median</i>	270	7	1	120
		<i>Minimum</i>	0	0	0	75
		<i>Maximum</i>	7910	30	15	165
	gesamt	<i>N</i>	90	90	62	2
		<i>Mittelwert</i>	881.34	10.62	3.57	120
		<i>SD</i>	2937.35	9.37	5.78	63.64
		<i>Median</i>	306	8	1.5	120
		<i>Minimum</i>	0	0	0	75
		<i>Maximum</i>	26565	51	40	165
p			.016	.001	.063	

Tabelle 37 Deskriptive Statistik des Zusammenhangs zwischen SRSF2-Mutation und monozytärer Proliferation: Die monozytäre Proliferation wird anhand der absoluten und relativen Monozytenwerte im peripheren Blut und im Knochenmark (KM) überprüft. Der *p*-Wert wurde mittels Mann-Whitney-U-Test errechnet. Bei fehlenden Daten sind die entsprechenden Felder leer.

		SRSF2		
		<i>positiv</i>	<i>negativ</i>	Gesamt
peripher	Monozytose	17 (81 %)	33 (47,8 %)	50 (555,6 %)
	keine Monozytose	4 (19 %)	36 (52,2 %)	40 (44,4 %)
	gesamt	21 (100 %)	69 (100 %)	90 (100 %)
	p	.007		
zentral	Monozytose	10 (76,9 %)	17 (34,7 %)	27 (43,5 %)
	keine Monozytose	3 (23,1 %)	32 (65,3 %)	35 (56,5 %)
	gesamt	13 (100 %)	49 (100 %)	62 (100 %)
	p	.006		
α-NE Färbung	positiv	3 (37,5 %)	9 (32,1 %)	12 (33,3 %)
	negativ	5 (62,5 %)	19 (67,9 %)	24 (66,7 %)
	gesamt	8 (100 %)	28 (100 %)	36 (100 %)
	p	.777		

Tabelle 38 Zusammenhang zwischen SRSF2-Mutation und monozytäre Proliferation: Häufigkeitsverteilungen des Zusammenhangs zwischen SRSF2-Status und peripherer Monozytose, zentraler Monozytose und Anfärbbarkeit des Knochenmarks mittels α-NE Färbung. Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

4.3.11 Prognose

Im Folgenden wird der Übergang in eine AML und das Überleben mittels Kaplan-Meier Kurven analysiert.

4.3.11.1 AML-Übergang

Vom Gesamtpatientenkollektiv mit 3394 Patienten ist von allen Patienten zum Zeitpunkt des *Follow-ups* bekannt, ob das Myelodysplastische Syndrom in eine akute myeloische Leukämie übergegangen ist oder nicht. Bei Patienten, die keine Ringsideroblasten im Knochenmark aufweisen, wird häufiger ein AML-Übergang beobachtet als erwartet. 21,5 % (n = 429) der Patienten ohne Ringsideroblasten zeigen einen AML-Übergang. Bei Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil von über 15 % im Knochenmark, zeigt sich seltener als erwartet ein AML-Übergang mit 13,2 % (n = 114). Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests kann gezeigt werden, dass diese Unterschiede signifikant sind und es einen schwachen Zusammenhang zwischen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark und Häufigkeit eines AML-Übergangs gibt ($\chi^2(3) = 29.514, p < .001, Cramers' V = 0.093$).

Abbildung 27 zeigt die Verteilung grafisch dargestellt. Die Häufigkeitsverteilungen finden sich in Tabelle 39.

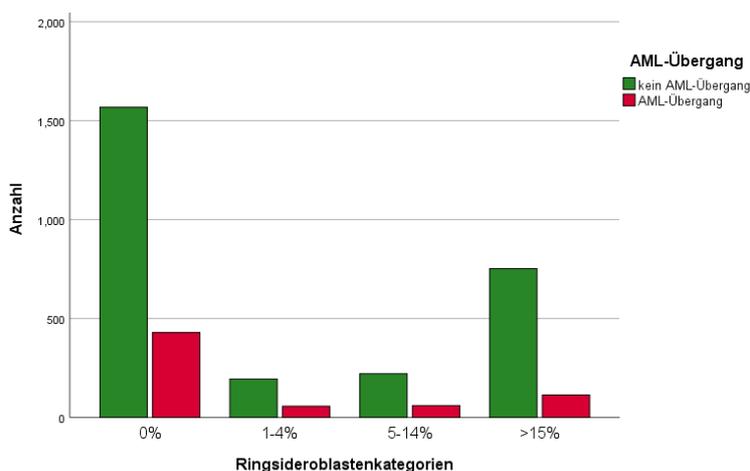


Abb. 27 Häufigkeit AML-Übergang: Darstellung des AML-Übergangs (kein AML-Übergang = grün, AML-Übergang = rot) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark.

	Ringsideroblastenkategorien				gesamt
	0 %	1 - 4 %	5 - 14 %	≥ 15 %	
kein AML-Übergang	1567 (78,5 %)	194 (77,3 %)	221 (78,6 %)	752 (86,8 %)	2734 (80,6 %)
AML-Übergang	429 (21,5 %)	57 (22,7 %)	60 (21,4 %)	114 (13,2 %)	660 (19,4 %)
gesamt	1996 (100 %)	251 (100 %)	281 (100 %)	866 (100 %)	3394 (100 %)
p	.001				

Tabelle 39 Häufigkeit AML-Übergang nach medullärem Ringsideroblastenanteil: Darstellung des AML-Übergangs in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet. AML = akute myeloische Leukämie.

4.3.11.2 Überleben bis zum AML-Übergang

In diesem Abschnitt wird die Zeit zwischen Erstdiagnose des Myelodysplastischen Syndroms bis zum Progress in eine AML analysiert. Bei 80,5 % des Patientenkollektivs ($n = 2268$) findet kein Übergang in eine AML statt. Da also insgesamt weniger als 50 % der Fälle in eine AML übergehen, können hier nur die durchschnittlichen progressionsfreien Zeiten genannt werden, nicht aber die medianen.

Bei Patienten der Gruppe 1 liegt das mittlere progressionsfreie Überleben bei $M = 258,7$ Monaten [95 % CI: 236.8; 280.62], für Patienten der Gruppe 2 bei $M = 238,03$ Monaten [95 % CI: 200.94; 275.13], für Patienten der Gruppe 3 bei $M = 141,77$ Monaten [95 % CI: 127.09; 156.45] und für Patienten der Gruppe 4 bei $M = 403.4$ Monaten [95 % CI: 385.41; 421.36].

Der Log-Rank-Test zeigt, dass der Unterschied zwischen den Gruppen hochsignifikant ist (Log Rank $\chi^2(3) = 40.117$, $p < .001$). Abbildung 28 zeigt die AML-Inzidenz der vier Ringsideroblastenkategorien.

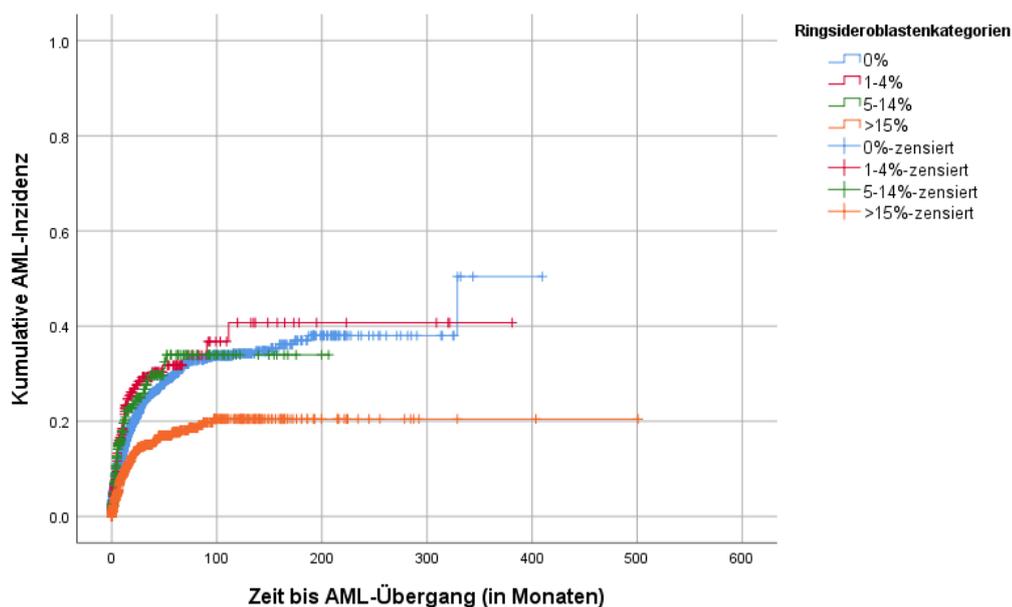


Abb. 28 Zeit bis AML-Übergang der vier Ringsideroblastenkategorien: Darstellung des progressionsfreien Überlebens bzw. der Zeit bis zum Übergang in eine AML in Monaten (X-Achse) in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (blau = 0 %, rot = 1 - 4 %, grün = 5 - 14 %, orange ≥ 15 %). AML = akute myeloische Leukämie.

4.3.11.3 Überlebenszeitanalyse

Zur Berechnung der medianen Überlebenszeit konnten $n = 2448$ Patientendaten eingeschlossen werden. Das mediane Überleben für das Gesamtpatientenkollektiv ($n = 2448$) liegt bei $Mdn = 28.88$ Monaten [95 % CI: 27,05; 30,7] und im Mittel bei $M = 70.7$ Monaten [95 % CI: 64.68; 76.73].

4.3.11.4 Überleben der vier Ringsideroblastenkategorien

Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 1 liegt bei $Mdn = 28,65$ Monaten [95 % CI: 26,08; 31,22] und im Mittel bei $M = 73,77$ Monaten [95 % CI: 67,12; 80,42]. Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 2 liegt bei $Mdn = 19,32$ Monaten [95 % CI: 14,52; 24,12] und im Mittel bei $M = 54,6$ Monaten [95 % CI: 40,79; 68,41]. Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 3 liegt bei $Mdn = 18,27$ Monaten [95 % CI: 12,75; 23,79] und im Mittel bei $M = 42,78$ Monaten [95 % CI: 35,34; 50,22]. Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 4 liegt bei $Mdn = 35,25$ Monaten [95 % CI: 58,39; 74,61] und im Mittel bei $M = 66,5$ Monaten [95 % CI: 58,39; 74,61].

Der Log-Rank-Test zeigt auf, dass es signifikante Unterschiede beim medianen Überleben gibt (Log Rank $\chi^2(3) = 29.03, p < .001$).

Auf Basis eines Signifikanzniveaus von $p = .005$ ergeben sich folgende signifikante Unterschiede: Gruppe 1 unterscheidet sich signifikant von Gruppe 2 ($\chi^2(3) = 11.24, p = .001$) und von Gruppe 3 ($\chi^2(3) = 14.85, p < .001$). Gruppe 4 unterscheidet sich ebenfalls signifikant von Gruppe 2 ($\chi^2(3) = 13.45, p < .001$) und von Gruppe 3 ($\chi^2(3) = 20.36, p < .001$).

Die Patienten der Gruppe 1 und 4 leben signifikant länger als Patienten der Gruppe 2 und 3.

Die exakten Überlebenszeiten für die Gruppen 1 bis 4 finden sich in Tabelle 40. Abbildung 29 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurve des Gesamtkollektivs. Abbildung 30 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven je nach medullärem Ringsideroblastenanteil.

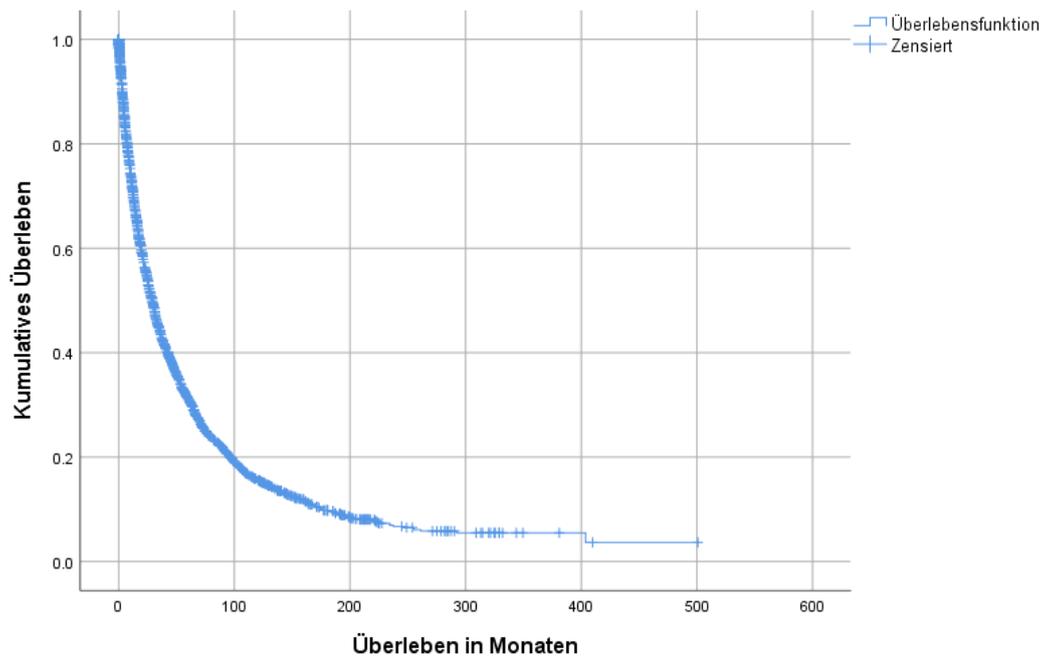


Abb. 29 Überlebensfunktion des Gesamtkollektivs: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier. Die kumulative Überlebensrate bzw. die berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten ist gegen das Überleben in Monaten aufgetragen.

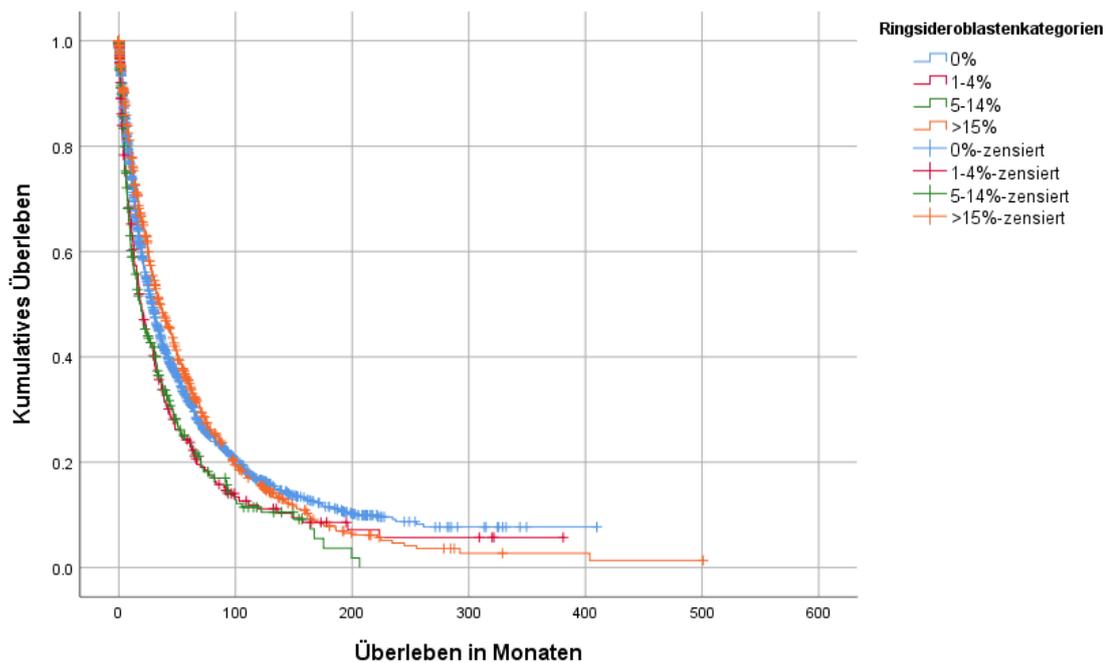


Abb. 30 Überlebensfunktion nach medullärem Ringsideroblastenanteil: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier. Die kumulative Überlebensrate bzw. die berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten ist gegen das Überleben in Monaten aufgetragen. Blau = 0 % Ringsideroblasten, rot = 1 - 4 % Ringsideroblasten, grün = 5 - 14 % Ringsideroblasten, gelb \geq 15 % Ringsideroblasten.

RIS-Kategorien	Mittelwert ^a			Median			p
	Mittelwert	95 %-Konfidenzintervall		Median	95 %-Konfidenzintervall		
		Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze	
0 %	73,77	67,12	80,42	28,65	26,08	31,22	.001
1 - 4 %	54,6	40,79	68,41	19,32	14,52	24,12	
5 - 14 %	42,78	35,34	50,22	18,27	12,75	23,79	
≥ 15 %	66,5	58,39	74,61	35,25	30,1	40,41	
gesamt	70,7	64,68	76,74	28,88	27,05	30,71	

Tabelle 40 Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit: Mittelwerte und Mediane der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (Ringsideroblastenkategorie). Der *p*-Wert wurde mittels Log-Rank-Test errechnet.

4.3.11.5 5-Jahres-Überleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde den Überlebens Tabellen entnommen. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtkollektiv liegt bei 31,2 % ± 0,9 %.

Das 5-Jahres-Überleben für Gruppe 1 liegt bei 31,4 % ± 1,2 %, für Gruppe 2 bei 23,8 % ± 2,9 %, für Gruppe 3 bei 23,9 % ± 2,9 % und für Gruppe 4 bei 35,2 % ± 1,8 %.

4.4 Vergleich zweier Ringsideroblastenkategorien

(deskriptive Analyse und univariate Analyse)

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv abhängig vom prozentualen Anteil an Ringsideroblasten im Knochenmark in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 umfasst Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil von 0 – 14 %, Gruppe 2 umfasst Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil ≥ 15 %.

Diese zwei Gruppen werden nun hinsichtlich unterschiedlicher Monozytenparameter und ihrer Prognose untersucht.

4.4.1 Monozytopenese

4.4.1.1 Blutbild

Im Folgenden wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den peripheren Monozytenwerten und dem Anteil an Ringsideroblasten im Knochenmark gibt. Ausgehend vom Gesamtkollektiv ($n = 3394$) sind nur für 85,7 % der Patienten ($n = 2909$) die peripheren Monozytenwerte bekannt. Die restlichen 14,3 % der Patienten ($n = 485$) sind in diesem Teil der Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso sind in dieser Untersuchung teilweise Patienten mit einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen. Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 41.

4.4.1.1.1 Absoluter Monozytenanteil

Ohne CMML-Patienten

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen.

Der Median der peripheren Monozyten liegt für Patienten der Gruppe 1, d. h. mit einem prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark < 15 %, bei $Mdn = 176/\mu l$ mit $Minimum = 0/\mu l$ und $Maximum = 85000/\mu l$ ($M = 383,4/\mu l$, $SD = 2158,45$). Der Median für Patienten der Gruppe 2 liegt bei $Mdn = 248/\mu l$ mit $Minimum = 0/\mu l$ und $Maximum = 2948/\mu l$ ($M = 340,94/\mu l$, $SD = 340,29$). Die Werte beider Gruppen liegen somit im Normbereich.

Der Gruppenvergleich erfolgt mittels Mann-Whitney-U Test. Dieser zeigt, dass sich die absoluten Monozytenwerte beider Gruppen hochsignifikant voneinander unterscheiden. Die absoluten Monozytenwerte von Gruppe 2 liegen signifikant über den Monozytenwerten von Gruppe 1 ($U = 566579,5$, $z = -5,042$, $p < .001$). Abbildung 31 zeigt die Mittelwerte und Mediane der beiden Gruppen im Vergleich.

Gesamtkollektiv

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II eingeschlossen.

Der Median der peripheren Monozyten liegt für Patienten der Gruppe 1 bei $Mdn = 220/\mu l$ mit $Minimum = 0/\mu l$ und $Maximum = 88450/\mu l$ ($M = 989,03/\mu l$, $SD = 3925,04$) und für Patienten der Gruppe 2 bei $Mdn = 257/\mu l$ mit $Minimum = 0/\mu l$ und $Maximum = 22419/\mu l$ ($M = 413,77/\mu l$, $SD = 966,89$).

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests kann gezeigt werden, dass sich die Werte nicht signifikant voneinander unterscheiden ($U = 768036$, $z = -.216$, $p = .829$).

Abbildung 31 zeigt die Mittelwerte und Mediane der beiden Gruppen im Vergleich.

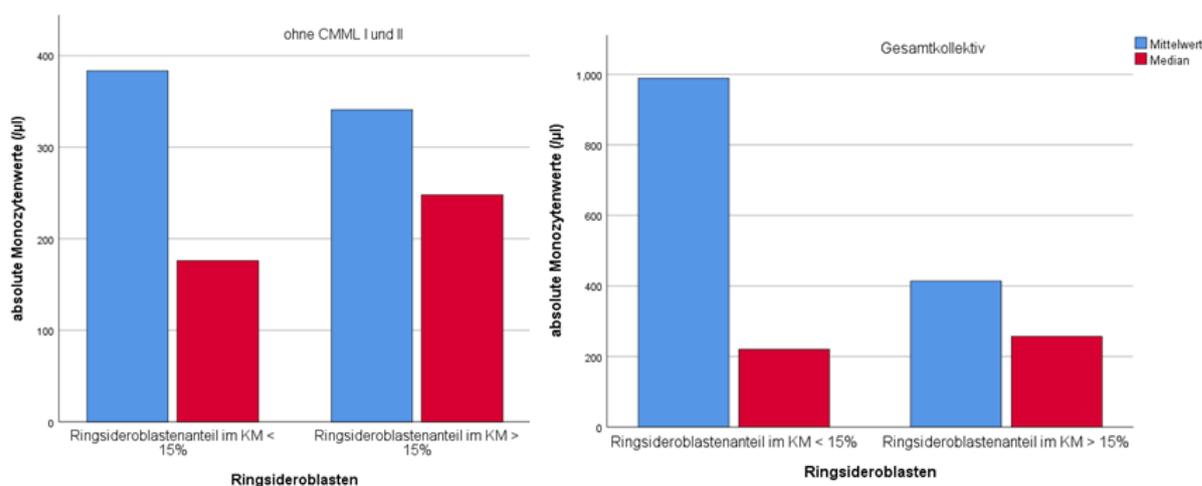


Abb. 31 Mittelwerte und Mediane der peripheren absoluten Monozytenwerte: Darstellung der Mittelwerte (blau) und der Mediane (rot) des absoluten Monozytenanteils (in μl^{-1}) in Abhängigkeit vom Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (< 15 % und \geq 15 %). Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv.

4.4.1.1.2 Relativer Monozytenanteil

Ohne CMML-Patienten

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen.

Der Median für den relativen Monozytenanteil im Blut liegt für Gruppe 1 bei $Mdn = 5 \%$ mit $Minimum = 0 \%$ und $Maximum = 66 \%$ ($M = 6,75 \%$; $SD = 6,97$) und für Gruppe 2 bei $Mdn = 5 \%$ mit $Minimum = 0 \%$ und $Maximum = 70 \%$ ($M = 6,86 \%$, $SD = 6,52$).

Gemäß Mann-Whitney-U Test unterscheiden sich die Werte nicht signifikant voneinander ($U = 655347$, $z = -1.648$, $p = .099$). Abbildung 32 zeigt die Mittelwerte und Mediane des relativen Monozytenanteils beider Gruppen.

Gesamtkollektiv

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II eingeschlossen.

Der Median für den relativen Monozytenanteil im peripheren Blut liegt bei Patienten der Gruppe 1 bei $Mdn = 6\%$ mit $Minimum = 0\%$ und $Maximum = 77\%$ ($M = 9,6\%$, $SD = 10,84$). Der Median von Gruppe 2 liegt bei $Mdn = 5,2\%$ mit $Minimum = 0\%$ und $Maximum = 70\%$ ($M = 7,3\%$, $SD = 7,3$).

Der Mann-Whitney-U Test zeigt, dass sich die beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden ($U = 756762.5$, $z = -3.013$, $p = .003$). Gruppe 1 hat signifikant höhere Werte als Gruppe 2. Die Darstellung der Mittelwerte und Mediane beider Gruppen findet sich in Abbildung 32.

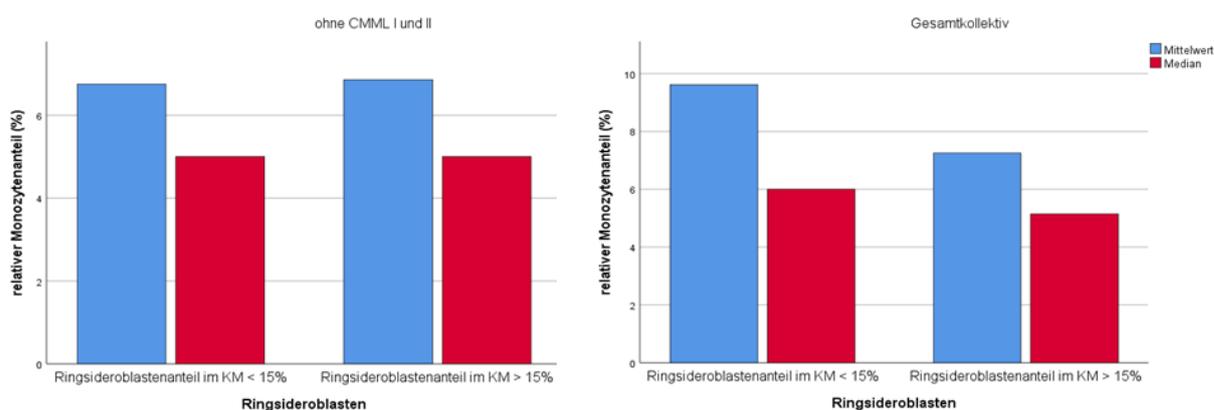


Abb. 32 Mittelwerte und Mediane des peripheren relativen Monozytenanteils : Darstellung der Mittelwerte (blau) und der Mediane (rot) des relativen Monozytenanteils (in %) in Abhängigkeit vom Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (< 15 % und ≥ 15 %). Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv.

4.4.1.1.3 Periphere Monozytose

Eine periphere Monozytose liegt vor, wenn die absoluten Monozytenwerte $> 500/\mu\text{l}$ oder die relativen Monozytenwerte $> 7\%$ liegen. Die Häufigkeitsverteilungen finden sich in Tabelle 42.

Ohne CMML-Patienten

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen. Bei Patienten der Gruppe 1, d. h. mit einem medullären Ringsideroblastenanteil $< 15\%$, weisen 37 % ($n = 681$) eine periphere Monozytose auf, 63 % ($n = 1159$) weisen normwertige Monozytenwerte auf. Bei Patienten der Gruppe 2 weisen 39,8 % ($n = 296$) eine periphere Monozytose auf, wohingegen 60,2 % ($n = 447$) normwertige Monozytenwerte zeigen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass sich die Werte von Gruppe 1 und 2 nicht signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 1.799, p = .180$).

Gesamtkollektiv

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II eingeschlossen.

Patienten der Gruppe 1 zeigen zu 45,9 % (n = 986) eine periphere Monozytose und zu 54,1 % (n = 1163) normwertige Monozytenwerte auf. Patienten der Gruppe 2 weisen zu 40,9 % (n = 311) erhöhte und zu 59,1 % (n = 449) normale Monozytenwerte auf.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass Patienten der Gruppe 1 signifikant häufiger als erwartet eine Monozytose aufweisen. Patienten der Gruppe 2 zeigen hingegen signifikant häufiger normwertige Monozytenwerte als erwartet ($\chi^2(1) = 5.592, p = .018, Cramers' V = .044$). Die Bedeutsamkeit dieses Zusammenhangs ist mit $Cramers' V = .044$ eher gering.

		RIS-Kategorie	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	p
ohne CMML I und II	Monozyten absolut (μl^{-1})	< 15 %	1808	383.4	2158.4	176	0	85000	<.001
		≥ 15 %	719	340.9	340.2	248	0	2948	
		gesamt	2527	371.3	1834.6	192	0	85000	
	Monozyten relativ (%)	< 15 %	1840	6.7	6.9	5	0	66	.099
		≥ 15 %	743	6.8	6.5	5	0	70	
		gesamt	2583	6.7	6.8	5	0	70	
	relativer Monozytenanteil im KM (%)	< 15 %	1246	2.8	5.1	1	0	60	.001
		≥ 15 %	562	2.1	3.6	1	0	25	
		gesamt	1808	2.5	4.7	1	0	60	
Gesamtkollektiv	Monozyten absolut (μl^{-1})	< 15 %	2104	989	3925	220	0	88450	.829
		≥ 15 %	734	413.8	966.9	257	0	22419	
		gesamt	2838	840.2	3424.2	230.5	0	88450	
	Monozyten relativ (%)	< 15 %	2149	9.6	10.8	6.0	0	77	.003
		≥ 15 %	760	7.3	7.3	5.1	0	70	
		gesamt	2909	9	10.1	6	0	77	
	relativer Monozytenanteil im KM (%)	< 15 %	1515	5.1	8	1	0	60	<.001
		≥ 15 %	579	2.4	4.2	1	0	31	
		gesamt	2094	4.3	7.2	1	0	60	

Tabelle 41 Deskriptive Statistik des peripheren und medullären Monozytenanteils (mit und ohne CMML I und II): Darstellung der deskriptiven Statistik der absoluten peripheren Monozytenwerte (in μl^{-1}), der relativen peripheren Monozytenwerte (in %) und des medullären Monozytenanteil (in %) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (KM). Der p-Wert wurde mittels Mann-Whitney-U-Test errechnet.

4.4.1.2 Knochenmark

Im Folgenden wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem medullären Monozytenanteil und dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark gibt. Darüber hinaus wird auch der Zusammenhang zwischen der α -NE Färbung und dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark untersucht. In dieser Untersuchung sind zum Teil Patienten mit einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen. Zum Schluss wird untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen CD163-positiven Zellen im Knochenmark und dem medullären Ringsideroblastenanteil gibt.

4.4.1.2.1 Monozytenanteil im Knochenmark

Ohne CMML-Patienten

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen.

Der Median des medullären Monozytenanteils für Patienten der Gruppe 1 liegt bei $Mdn = 1\%$ mit $Minimum = 0\%$ und $Maximum = 60\%$ ($M = 2,8\%$, $SD = 5,12\%$). Der Median des medullären Monozytenanteils für Patienten der Gruppe 2 liegt bei $Mdn = 1\%$ mit $Minimum = 0\%$ und $Maximum = 25\%$ ($M = 2,1\%$, $SD = 3,6$).

Mittels Mann-Whitney-U Test zeigt sich, dass der medulläre Monozytenanteil von Gruppe 1 signifikant höher ist als von Gruppe 2 ($U = 315713$, $z = -3.48$, $p = .001$). Die grafische Darstellung der Mittelwerte und der Mediane findet sich in Abbildung 33.

Gesamtkollektiv

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II eingeschlossen.

Der Median des medullären Monozytenanteils bei Patienten der Gruppe 1 liegt bei $Mdn = 1\%$ mit $Minimum = 0\%$ und $Maximum = 60\%$ ($M = 5,1\%$, $SD = 7,9$). Für Gruppe 2 liegt der Median bei $Mdn = 1\%$ mit $Minimum = 0$ und $Maximum = 31$ ($M = 2,4\%$, $SD = 4,2$).

Hier kann mittels Mann-Whitney-U Test ebenfalls gezeigt werden, dass der medulläre Monozytenanteil von Gruppe 1 signifikant höher ist als von Gruppe 2 ($U = 346513$, $z = -7.63$, $p < .001$). Die Mittelwerte und Mediane beider Gruppen findet sich in Abbildung 33.

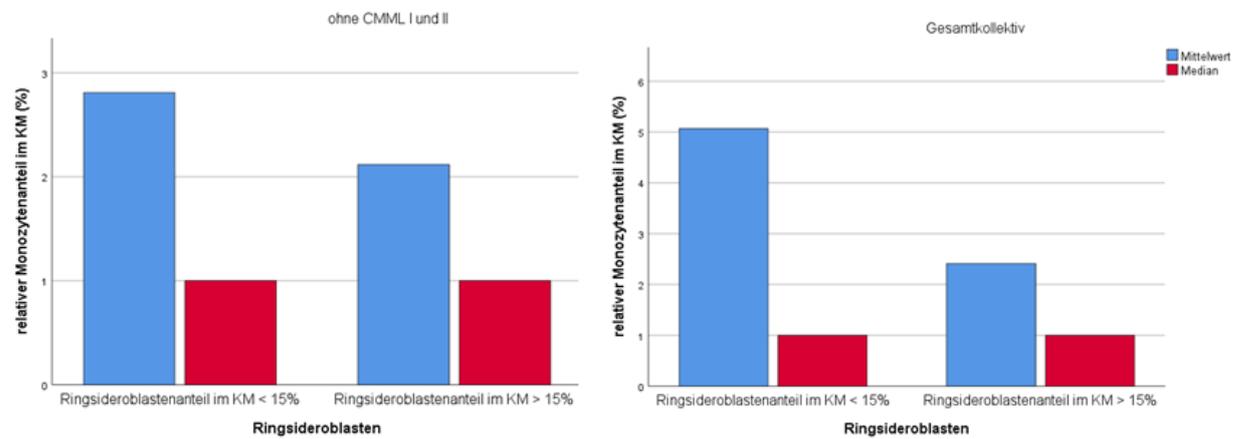


Abb. 33 Mittelwerte und Mediane des Monozytenanteils im Knochenmark: Darstellung der Mittelwerte (blau) und Mediane (rot) des relativen medullären Monozytenanteils (in %) in Abhängigkeit vom Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (< 15 % und \geq 15 %). Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv.

4.4.1.2.2 Zentrale Monozytose

Eine zentrale bzw. medulläre Monozytose liegt vor, wenn der prozentuale Monozytenanteil im Knochenmark $> 2\%$ liegt. Die Häufigkeitsverteilungen finden sich in Tabelle 42.

Ohne CMML-Patienten

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen.

Insgesamt weisen 28 % ($n = 349$) der Patienten der Gruppe 1 eine zentrale Monozytose und 72 % ($n = 897$) einen normwertigen Monozytenwert auf. Bei Gruppe 2 weisen 25,4 % ($n = 143$) der Patienten erhöhte medulläre Monozytenwerte auf, wohingegen 74,6 % ($n = 419$) der Patienten normale Monozytenwerte haben.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den erwarteten und tatsächlichen Häufigkeiten gibt ($\chi^2(1) = 1.286, p = .257$).

Gesamtkollektiv

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II eingeschlossen.

Patienten der Gruppe 1 zeigen zu 39,8 % ($n = 603$) erhöhte und zu 60,2 % ($n = 912$) normale medulläre Monozytenwerte. Bei Patienten der Gruppe 2 zeigen 27,3 % ($n = 158$) erhöhte und 72,7 % ($n = 421$) normale medulläre Monozytenwerte.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass in Gruppe 1 signifikant häufiger als erwartet und in Gruppe 2 signifikant seltener als erwartet eine zentrale Monozytose anzutreffen ist ($\chi^2(1) = 28.354$, $p < .001$, *Cramers' V* = .116). Der Zusammenhang ist mit *Cramers' V* = .116 schwach ausgeprägt.

4.4.1.2.3 α -NE Monozytenesterase im Knochenmark

Ohne CMML-Patienten

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II ausgeschlossen.

Bei den Patienten der Gruppe 1, d. h. Patienten mit einem prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark von 0 - 14 %, liegen für n = 823 Patienten Ergebnisse einer α -NE Färbung vor. Innerhalb dieser Gruppe fallen 59,8 % (n = 492) der Färbungen negativ aus. Es fallen mehr Färbungen negativ aus als erwartet. Dem entgegen stehen die Patienten der Gruppe 2 mit insgesamt n = 297 vorliegenden Färbungen. In Gruppe 2 fallen 51,9 % (n = 154) aller α -NE Färbungen positiv aus. Dies sind mehr positiv ausfallende Färbungen als erwartet.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass es einen schwachen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ergebnis der α -NE Färbung und dem prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark gibt ($\chi^2(1) = 12.03$, $p = .001$, *Cramers' V* = .104). In Gruppe 1 finden sich mehr negative α -NE Färbungen als erwartet, in Gruppe 2 finden sich mehr positive Färbungen als erwartet. Die Verteilung findet sich numerisch in Tabelle 42 und grafisch in Abbildung 34.

Gesamtkollektiv

In diesem Abschnitt sind Patienten mit der Diagnose einer CMML I oder CMML II eingeschlossen.

Für Gruppe 1 liegen n = 1047 α -NE Färbungen vor. Hiervon fallen 49,6 % (n = 519) der Färbungen negativ und 50,4 % (n = 528) positiv aus. In Gruppe 2 liegen insgesamt n = 311 Färbungen vor. Hiervon fallen 46,3 % (n = 144) negativ und 53,7 % (n = 167) positiv aus.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 1.025$, $p = .311$, *Cramers' V* = .027). Tabelle 42 und Abbildung 34 stellen die Verteilung dar.

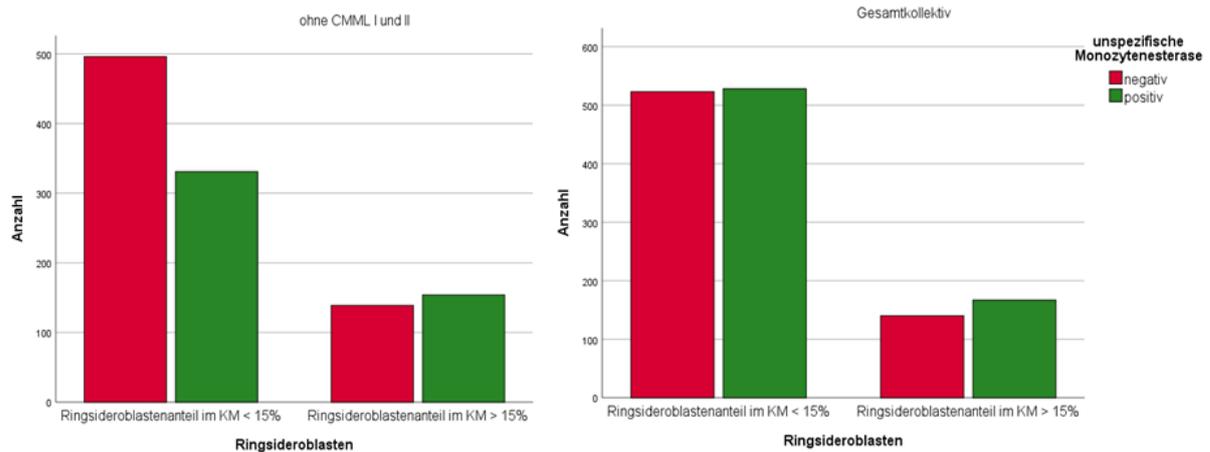


Abb. 34 α -NE Färbung: Darstellung der Anfärbbarkeit der unspezifischen Monozytenesterase (negativ = rot, positiv = grün) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochen mark (KM). Die linke Abbildung zeigt das Kollektiv ohne CMML Patienten, die rechte Abbildung zeigt das Gesamtkollektiv.

			Ringsideroblasten		gesamt	p
			RIS < 15 %	RIS \geq 15 %		
ohne CMML I und II	periphere Monozytose	positiv	681 (37 %)	296 (39,8 %)	977 (37,8 %)	.180
		negativ	1159 (63 %)	447 (60,2 %)	1606 (62,2 %)	
		gesamt	1840 (100 %)	743 (100 %)	2583 (100 %)	
	zentrale Monozytose	positiv	349 (28 %)	143 (25,4 %)	492 (27,2 %)	.257
		negativ	897 (72 %)	419 (74,6 %)	1316 (72,8 %)	
		gesamt	1246 (100 %)	562 (100 %)	1808 (100 %)	
	Monozytenesterase (α -NE)	positiv	331 (40,2 %)	154 (51,9 %)	485 (43,3 %)	.001
		negativ	492 (59,8 %)	143 (48,1 %)	635 (56,7 %)	
		gesamt	823 (100 %)	297 (100 %)	1120 (100 %)	
Gesamtkollektiv	periphere Monozytose	positiv	986 (45,9 %)	311 (40,9 %)	1297 (44,6 %)	.018
		negativ	1163 (54,1 %)	449 (59,1 %)	1612 (55,4 %)	
		gesamt	2149 (100 %)	760 (100 %)	2909 (100 %)	
	zentrale Monozytose	positiv	603 (39,8 %)	158 (27,3 %)	761 (36,3 %)	<.001
		negativ	912 (60,2 %)	421 (72,7 %)	1333 (63,7 %)	
		gesamt	1515 (39,8 %)	579 (39,8 %)	2094 (39,8 %)	
	Monozytenesterase (α -NE)	positiv	528 (50,4 %)	167 (53,7 %)	695 (51,2 %)	.311
		negativ	519 (49,6 %)	144 (46,3 %)	663 (48,8 %)	
		gesamt	1047 (100 %)	311 (100 %)	1358 (100 %)	

Tabelle 42 Monozytoseparameter in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil: Darstellung der Häufigkeitsverteilung von peripherer und zentraler Monozytose, sowie der α -NE Färbung (positiv/negativ) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil (RIS) im Knochenmark. Dargestellt sind die Werte mit und ohne CMML I und II Patienten. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet.

4.4.1.2.4 CD163+ Zellen im Knochenmark

Insgesamt liegen $n = 19$ immunhistochemische CD163 Färbungen vor. In Gruppe 1 gibt es $n = 12$ Färbungen, in Gruppe 2 gibt es $n = 7$ Färbungen.

Für Gruppe 1 liegt die mediane Zellzählung bei $Mdn = 67,5$ Zellen/mm² mit $Minimum = 30$ Zellen/mm² und $Maximum = 150$ Zellen/mm² ($M = 68,33$ Zellen/mm², $SD = 31,86$). Für Gruppe 2 liegt der Median der Zellzählung bei $Mdn = 120$ Zellen/mm² mit $Minimum = 35$ Zellen/mm² und $Maximum = 165$ Zellen/mm² ($M = 103,57$ Zellen/mm², $SD = 51,37$).

Die Anzahl der CD163+ Zellen ist in Gruppe 2 größer. Der Mann-Whitney-U Test zeigt allerdings, dass dieser Unterschied nicht signifikant ist ($U = 25$, $z = -1.44$, $p = .15$).

4.4.2 Prognose

In diesem Abschnitt werden prognostische Merkmale in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (< 15 % oder ≥ 15 %) untersucht. Darunter fallen der mögliche Übergang in eine AML und eine Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurven.

4.4.2.1 AML-Übergang

Wie bei obigem Abschnitt über den AML-Übergang gehen hier n = 3394 Patientendaten in die statistische Berechnung ein. Bei Patienten, die weniger als 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark aufweisen, wird häufiger ein AML-Übergang beobachtet als erwartet. Bei Patienten. Bei 21,5 % (n = 543) dieser Gruppe 1 wird ein AML-Übergang beobachtet. Bei Gruppe 2, d. h. Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark über 15 %, zeigen mit 13,4 % (n = 117) weniger Patienten einen AML-Übergang als erwartet.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests kann gezeigt werden, dass diese Unterschiede signifikant sind und es einen schwachen Zusammenhang zwischen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark und Häufigkeit eines AML-Übergangs gibt ($\chi^2(1) = 27.047$, $p < .001$, *Cramers' V* = 0.089). Abbildung 35 zeigt die grafische Verteilung. Die Häufigkeiten finden sich in Tabelle 43.

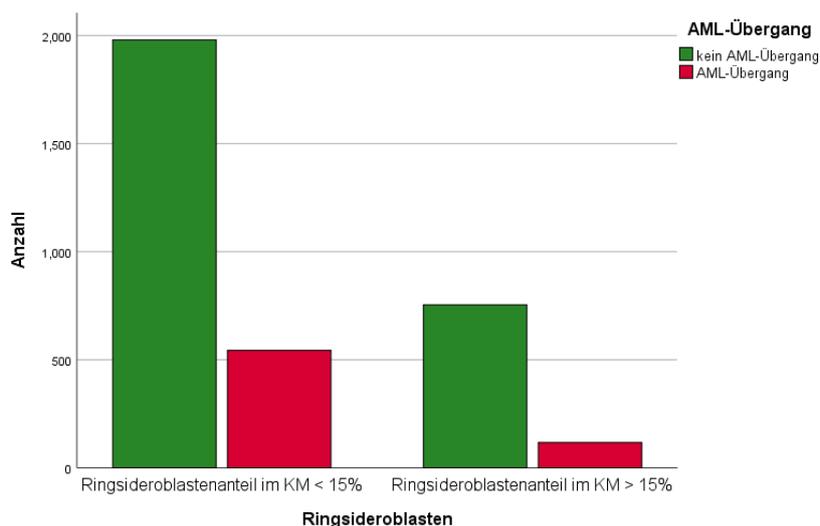


Abb. 35 Häufigkeit AML-Übergang: Darstellung des AML-Übergangs (kein AML-Übergang = grün, AML-Übergang = rot) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. AML = akute myeloische Leukämie.

	Ringsideroblasten		gesamt
	RIS < 15 %	RIS ≥ 15 %	
kein AML-Übergang	1980 (78,5 %)	754 (86,6 %)	2734 (80,6 %)
AML-Übergang	543 (21,5 %)	117 (13,4 %)	660 (19,4 %)
gesamt	2523 (100 %)	871 (100 %)	3394 (100 %)
<i>p</i>			.001

Tabelle 43 Häufigkeit AML-Übergang: Darstellung des AML-Übergangs in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS). Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet. AML = akute myeloische Leukämie.

4.4.2.1.1 AML-Übergang bei peripherer Monozytose

In diesem Abschnitt werden Patienten hinsichtlich ihres AML-Übergangs untersucht. Hier werden einerseits ihr prozentualer Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (< 15 % bei Gruppe 1 und ≥ 15 % bei Gruppe 2) und andererseits das Vorliegen einer peripheren Monozytose (absolute Monozyten > 500/μl oder relativ > 7 %) berücksichtigt. Ausgehend vom Gesamtkollektiv (n = 3394) sind nur für 85,7 % der Patienten (n = 2909) die peripheren Monozytenwerte bekannt. Die restlichen 14,3 % der Patienten (n = 485) sind in diesem Teil der Untersuchung ausgeschlossen.

Insgesamt zeigen 44,5 % (n = 1297) dieses untersuchten Kollektives eine Monozytose. In Gruppe 1 zeigen 82 % (n = 809) mit peripherer Monozytose keinen Übergang in eine AML und nur 18 % (n = 177) einen Übergang in eine AML.

Patienten ohne eine periphere Monozytose in Gruppe 1 zeigen zu 76,1 % (n = 885) keinen Übergang in eine AML, 23,9 % (n = 885) hingegen schon.

Patienten der Gruppe 2 mit peripherer Monozytose zeigen zu 86,8 % (n = 270) keinen Übergang in eine AML. Ein Übergang in eine AML wird bei dieser Patientengruppe für 13,2 % (n = 41) beobachtet.

Bei Patienten der Gruppe 2, die keine periphere Monozytose aufweisen, zeigt sich in 85,3 % (n = 383) kein Übergang in eine AML. Dieser ist nur bei 14,7 % (n = 66) zu beobachten.

Insgesamt lässt sich beobachten, dass bei Patienten der Gruppe 1 – sowohl mit als auch ohne periphere Monozytose – häufiger ein Übergang in eine AML beobachtet wird als erwartet. In Gruppe 2 lässt sich hingegen unabhängig davon, ob eine periphere Monozytose vorliegt oder nicht, seltener als erwartet ein Übergang in eine AML beobachten.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass sich die Werte signifikant unterscheiden (mit Monozytose: $\chi^2(1) = 3.844$, $p = .05$, *Cramers' V* = .054; ohne Monozytose: $\chi^2(1) = 16.349$, $p < .001$, *Cramers' V* = .101). Der Zusammenhang mit Monozytose ist bei *Cramers' V* = .054 vernachlässigbar, ohne Monozytose mit *Cramers' V* = .101 auch schwach.

Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 36. Tabelle 44 enthält die ausführliche Verteilung.

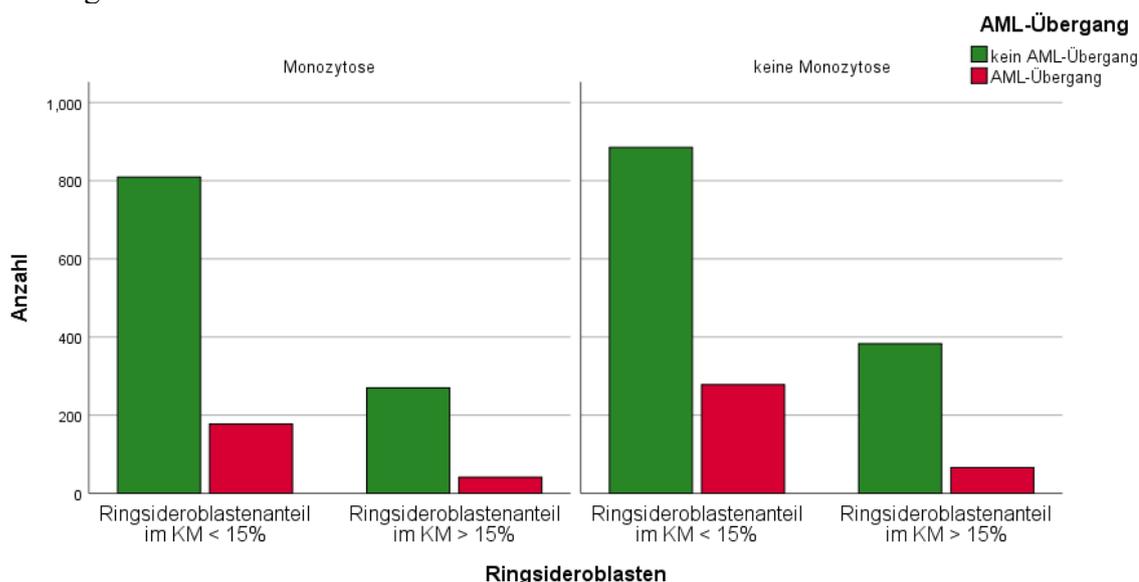


Abb. 36 AML-Übergang in Abhängigkeit von peripheren Monozytenwerten: Dargestellt ist der Übergang in eine AML (grün = kein Übergang, rot = Übergang in eine AML) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Die linke Abbildung zeigt die entsprechenden Gruppen bei zeitgleichem Vorliegen einer peripheren Monozytose, die rechte Abbildung zeigt die Vergleichsgruppe mit normwertigen Monozytenwerten. AML = akute myeloische Leukämie.

		Ringsideroblasten		gesamt
		RIS < 15 %	RIS ≥ 15 %	
periphere Monozytose	kein AML-Übergang	809 (82 %)	270 (86,8 %)	1079 (83,2 %)
	AML-Übergang	177 (18 %)	41 (13,2 %)	218 (16,8 %)
	gesamt	986 (100 %)	311 (100 %)	1297 (100 %)
	<i>p</i>	.05		
keine periphere Monozytose	kein AML-Übergang	885 (76,1 %)	383 (85,3 %)	1268 (78,7 %)
	AML-Übergang	278 (23,9 %)	66 (14,7 %)	344 (21,3 %)
	gesamt	1163 (100 %)	449 (100 %)	1612 (100 %)
	<i>p</i>	.001		
gesamt	kein AML-Übergang	1694 (78,8 %)	653 (85,9 %)	2347 (80,7 %)
	AML-Übergang	455 (21,2 %)	107 (14,1 %)	562 (19,3 %)
	gesamt	2149 (100 %)	760 (100 %)	2909 (100 %)

Tabelle 44 AML-Übergang in Abhängigkeit von peripheren Monozytenwerten: AML-Übergang (ja/nein) in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (RIS) und vom Vorliegen einer peripheren Monozytose (ja/nein). Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet. AML = akute myeloische Leukämie.

4.4.2.1.2 AML-Übergang bei zentraler Monozytose

In diesem Abschnitt werden Patienten hinsichtlich ihres AML-Übergangs untersucht. Hier werden einerseits ihr prozentualer Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (< 15 % bei Gruppe 1 und \geq 15 % bei Gruppe 2) und andererseits das Vorliegen einer zentralen Monozytose (medullärer Monozytenanteil > 2 %) berücksichtigt. In diesem Abschnitt werden die Daten von n = 2094 Patienten berücksichtigt.

In Gruppe 1 kommt es bei 22,9 % (n = 138) der Patienten mit zentraler Monozytose zu einem Übergang in eine AML. In Gruppe 2 sind bei 15,2 % (n = 134) der Patienten mit zentraler Monozytose Übergänge in eine AML zu beobachten.

Bei normwertigen medullären Monozytenwerten gehen bei Gruppe 1 22,8 % (n = 208) und bei Gruppe 2 16,4 % (n = 69) der Fälle in eine AML über.

In Gruppe 1 gehen unabhängig davon, ob eine zentrale Monozytose vorliegt oder nicht, mehr Fälle in eine AML über als erwartet. Der Verlauf bei Gruppe 2 ist gegenläufig. Hier gehen die Fälle seltener als erwartet in eine AML über. Mittels Chi-Quadrat-Test kann gezeigt werden, dass dieser Zusammenhang signifikant, die Effektstärke allerdings nur schwach ($\chi^2(1) = 11.608, p < .001, Cramers' V = .074$) ist.

Die Verteilungen sind in Tabelle 45 aufgeführt. Die grafische Darstellung findet sich in Abbildung 37.

Ein geringer medullärer Ringsideroblastenanteil (0 – 14 %) stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer AML dar; $OR = 1.602$ [95 % CI : 1.332; 1.926]. Patienten mit weniger als 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark haben im Vergleich zu Patienten mit mehr als 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark ein 1.6-fach erhöhtes Risiko eine AML zu entwickeln.

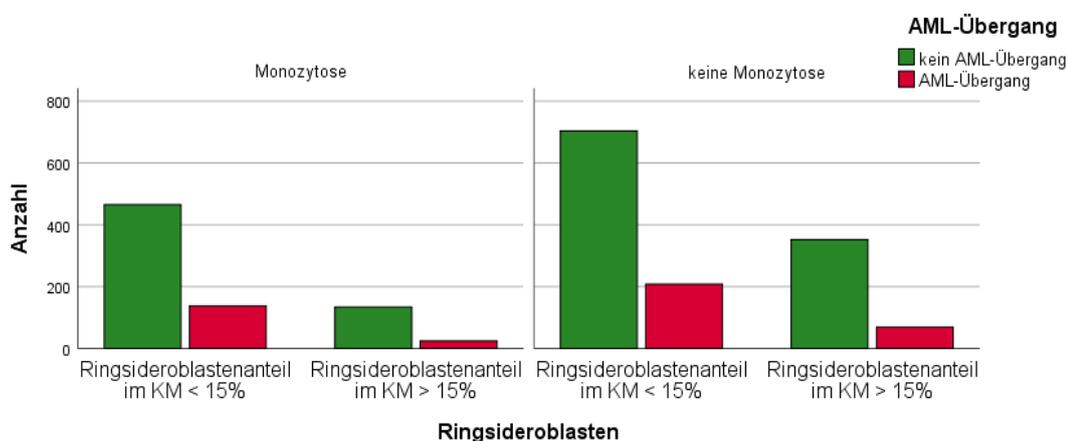


Abb. 37 AML-Übergang in Abhängigkeit vom medullären Monozytenanteil: Dargestellt ist der Übergang in eine AML (grün = kein Übergang, rot = Übergang in eine AML) in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Die linke Abbildung zeigt die entsprechenden Gruppen bei zeitgleichem Vorliegen einer zentralen Monozytose, die rechte Abbildung zeigt die Vergleichsgruppe mit normwertigen Monozytenwerten. AML = akute myeloische Leukämie.

		Ringsideroblasten		gesamt
		<i>RIS < 15 %</i>	<i>RIS ≥ 15 %</i>	
zentrale Monozytose	<i>kein AML-Übergang</i>	465 (77,1 %)	134 (84,8 %)	599 (78,7 %)
	<i>AML-Übergang</i>	138 (22,9 %)	24 (15,2 %)	162 (21,3 %)
	<i>gesamt</i>	603 (100 %)	158 (100 %)	761 (100 %)
keine zentrale Monozytose	<i>kein AML-Übergang</i>	704 (77,2 %)	352 (83,6 %)	1056 (79,2 %)
	<i>AML-Übergang</i>	208 (22,8 %)	69 (16,4 %)	277 (20,8 %)
	<i>gesamt</i>	912 (100 %)	421 (100 %)	1333 (100 %)
gesamt	<i>kein AML-Übergang</i>	1169 (77,2 %)	486 (83,9 %)	1655 (79 %)
	<i>AML-Übergang</i>	346 (22,8 %)	93 (16,1 %)	439 (21 %)
	<i>gesamt</i>	1515 (100 %)	579 (100 %)	2094 (100 %)
<i>p</i>		.001		

Tabelle 45 Statistik AML-Übergang in Abhängigkeit vom medullären Monozytenanteil: AML-Übergang (ja/nein) in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (RIS) und vom Vorliegen einer zentralen Monozytose (ja/nein). Der *p*-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test errechnet. AML = akute myeloische Leukämie.

4.4.2.2 Überleben bis zum AML-Übergang

Im Folgenden wird die Zeit zwischen Diagnosestellung des myelodysplastischen Syndroms und der Diagnosestellung der AML analysiert.

Da bei weniger als 50 % der Patienten ein Übergang in eine AML stattgefunden hat, können lediglich die Mittelwerte, nicht aber die Mediane berechnet werden. Bei Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil $< 15\%$ liegt die progressionsfreie Zeit im Mittel bei $M = 259,7$ Monaten [95 % CI: 240.61; 278.81]. Für Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil $\geq 15\%$ liegt diese Zeit im Mittel bei $M = 401,59$ Monaten [95 % CI: 383.56; 419.62].

Der Log-Rank-Test zeigt auf, dass der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant ist (Log Rank $X^2(1) = 35.23$, $p < .001$).

Abbildung 38 zeigt die Kurven beider Gruppen.

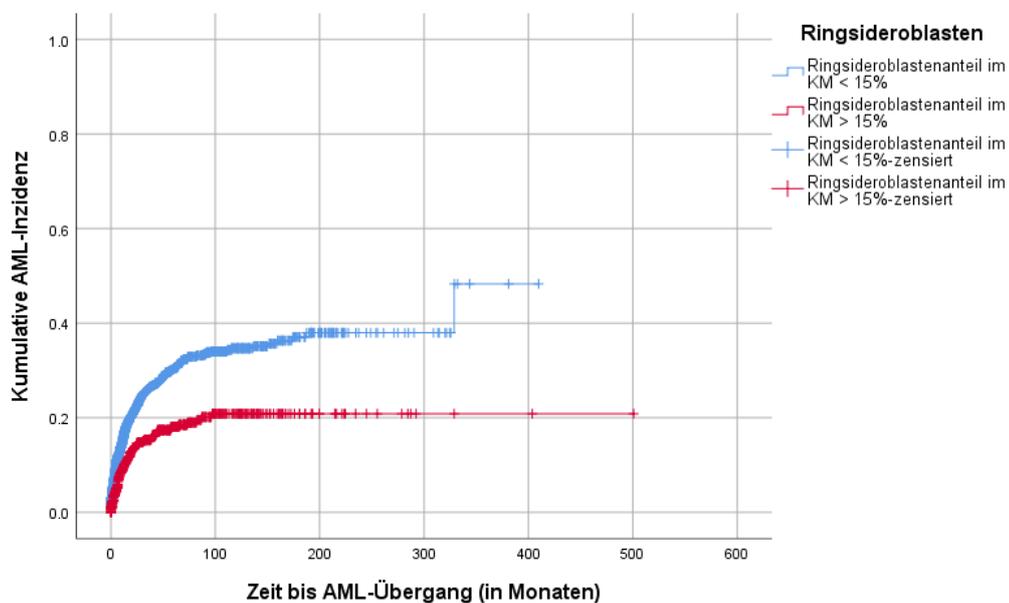


Abb. 38 Zeit bis AML-Übergang nach medullärem Ringsideroblastenanteil: Dargestellt ist die Zeit des progressionsfreien Überlebens bzw. bis zum Übergang in eine AML in Monaten in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (blaue Kurve $< 15\%$ Ringsideroblasten, rote Kurve $\geq 15\%$ Ringsideroblasten). Die kumulative AML-Inzidenz findet sich auf der Y-Achse. AML = akute myeloische Leukämie.

4.4.2.2.1 Überleben bis zum AML-Übergang bei peripherer Monozytose

Das mediane Überleben bis zur AML kann nur teilweise berechnet werden, da zum Teil nicht 50 % der Patienten einen Übergang in eine AML zeigen.

Für Patienten der Gruppe 1 zeigt sich bei gleichzeitig vorliegender peripherer Monozytose eine mediane Zeit von $Mdn = 328,8$ Monaten [95 % CI: 80.99; 576.61] bis zum Übergang in eine AML ($M = 256,05$ Monate [95 % CI: 226.72; 285.37]). Für Patienten der Gruppe 2 mit gleichzeitig vorliegender peripherer Monozytose liegt diese Zeit im Mittel bei $M = 175,37$ Monaten [95 % CI: 163.31; 187.43].

Bei Patienten der Gruppe 1, die normwertige Monozytenwerte aufweisen, liegt die durchschnittliche Zeit bis zum Übergang in eine AML bei $M = 257,03$ Monaten [95 % CI: 239.83; 274,23]. Patienten der Gruppe 2 mit normwertigen Monozytenwerten zeigen eine durchschnittliche Zeit von $M = 394,71$ Monaten [95 % CI: 370.02; 419.34] bis zum Übergang in eine AML.

Gruppe 2 zeigt bei vorliegender peripherer Monozytose signifikant kürzere Lebenszeiten bis zum Übergang in eine AML als ohne Monozytose (Log Rank $X^2(1) = 6.508$, $p = .011$). Bei Gruppe 1 unterscheidet sich die durchschnittlich errechnete Zeit bis zum Übergang in eine AML nicht voneinander – mit oder ohne Monozytose. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 hingegen ist signifikant (Log Rank $X^2(1) = 26.083$, $p < .001$).

Abbildung 39 zeigt die grafische Darstellung der Untersuchung.

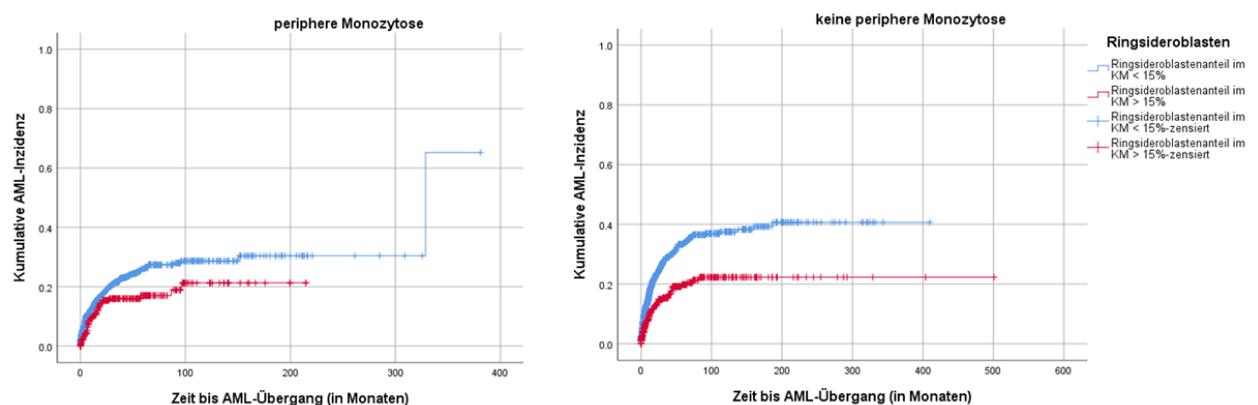


Abb. 39 Zeit bis AML-Übergang in Abhängigkeit vom peripheren Monozytenanteil: Dargestellt ist die Zeit bis zum Übergang in eine AML in Monaten in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (blau < 15 %, rot ≥ 15 %). In der linken Abbildung liegt bei den Gruppen gleichzeitig eine periphere Monozytose vor, in der rechten Abbildung sind die Vergleichsgruppen mit normwertigen Monozytenwerten abgebildet. AML = akute myeloische Leukämie.

4.4.2.2.2 Überleben bis zum AML-Übergang bei zentraler Monozytose

Für Patienten der Gruppe 1 mit zentraler Monozytose liegt die mittlere Überlebenszeit bis zum Übergang in eine AML bei $M = 226,26$ Monaten [95 %CI: 195.61; 256.92], die mediane Zeit liegt bei $Mdn = 328,8$ Monaten [95 %CI: 80.22; 577.39]. In Gruppe 2 liegt die mittlere Überlebenszeit bis zum AML-Übergang bei $M = 304,73$ Monaten [95 %CI: 217.67; 282.18].

Bei normwertigen Monozytenwerten liegt die durchschnittliche Zeit bis zum AML-Übergang für Gruppe 1 bei $M = 257,32$ Monaten [95 %CI: 235.58; 279.07] und für Gruppe 2 bei $M = 388,43$ Monaten [95 %CI: 363.21; 357.89].

Der Log-Rank-Test zeigt, dass die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 signifikant sind (Log Rank $X^2(1) = 17.422, p < .001$).

Die Unterschiede zwischen den Werten mit und ohne Monozytose sind hingegen nicht signifikant ($X^2(1) = .537, p = .464$).

Die Kurven beider Gruppen sind in Abbildung 40 dargestellt.

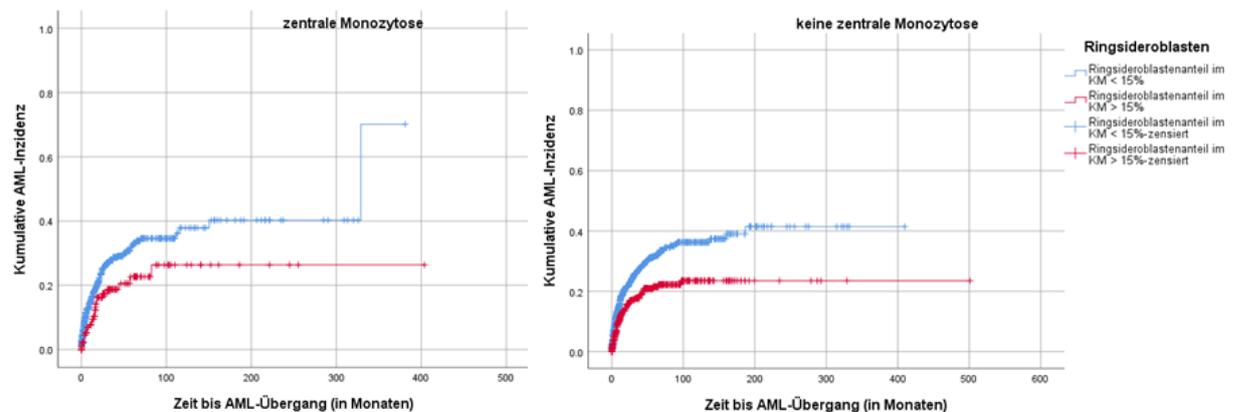


Abb. 40 Zeit bis AML-Übergang in Abhängigkeit vom medullären Monozytenanteil: Dargestellt ist die Zeit bis zum Übergang in eine AML in Monaten in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (blau $< 15\%$, rot $\geq 15\%$). In der linken Abbildung liegt bei den Gruppen gleichzeitig eine zentrale Monozytose vor, in der rechten Abbildung sind die Vergleichsgruppen mit normwertigen Monozytenwerten dargestellt. AML = akute myeloische Leukämie.

4.4.2.3 Überlebenszeitanalyse

In diesem Kapitel werden die Überlebenszeiten von Gruppe 1 und Gruppe 2 verglichen, d. h. zwischen Patienten mit einem medullären Ringsideroblastenanteil von über 15 % (Gruppe 2) oder unter 15 % (Gruppe 1). Darüber hinaus wird auch der Einfluss einer peripheren und einer zentralen Monozytose auf die Überlebenszeit analysiert.

4.4.2.3.1 Überleben der zwei Ringsideroblastenkategorien

Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 1 liegt bei $Mdn = 26,65$ Monaten [95 % CI: 24,44; 28,74] und im Mittel bei $M = 69,11$ Monaten [95 % CI: 63,47; 74,74]. Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 2 liegt bei $Mdn = 35,71$ Monaten [95 % CI: 30,45; 40,97] und im Mittel bei $M = 66,44$ Monaten [95 % CI: 58,36; 74,51].

Mittels Log-Rank-Test kann gezeigt werden, dass sich die Überlebenszeiten beider Gruppen signifikant voneinander unterscheiden (Log Rank $X^2(1) = 4.414, p = .036$).

Abbildung 41 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil.

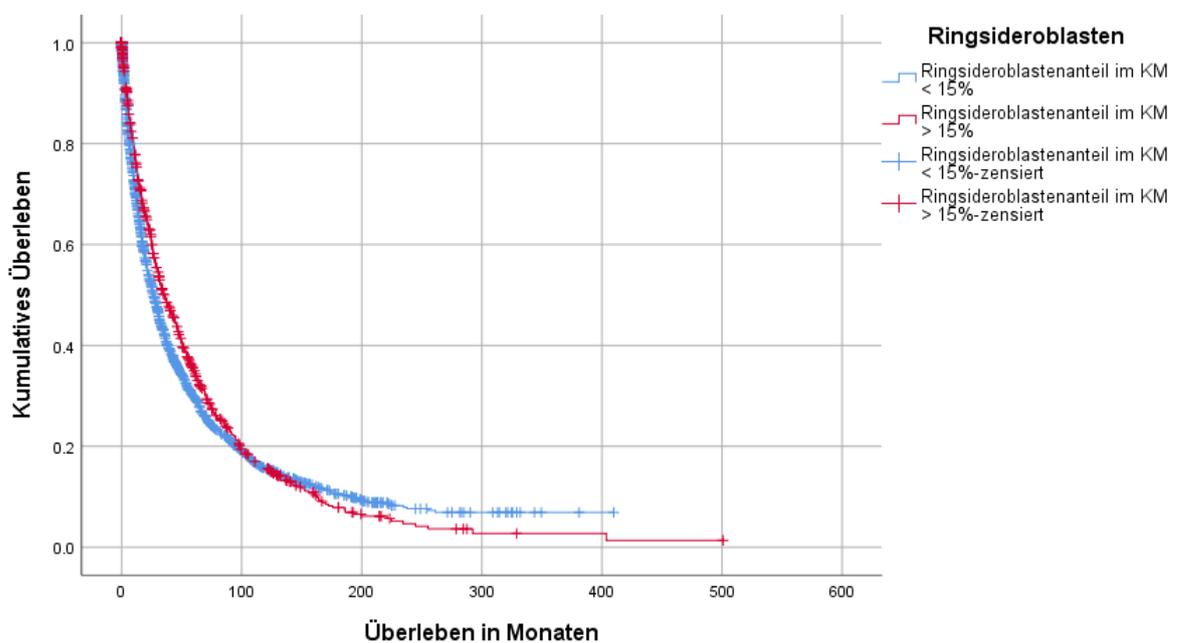


Abb. 41 Überlebenskurve der beiden Ringsideroblastenkategorien: Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier. Die kumulative Überlebensrate bzw. die berechneten Überlebenswahrscheinlichkeit ist gegen das Überleben in Monaten aufgetragen. Die blaue Kurve zeigt Patienten mit einem medullären Ringsideroblastenanteil < 15 %, die rote Kurve Patienten mit einem Anteil ≥ 15 %.

4.4.2.3.2 Überlebenszeit bei peripherer Monozytose

Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 1 bei zeitgleich vorliegender Monozytose liegt bei $Mdn = 29,37$ Monaten [95 % CI: 25,55; 33,19] und im Mittel bei $M = 67,58$ Monaten [95 % CI: 59,14; 76,02]. Bei den Patienten der Gruppe 1, die normwertige Monozytenwerte aufweisen, liegt das mediane Überleben bei $Mdn = 25,27$ Monaten [95 % CI: 22,3; 29,23] und im Mittel bei $M = 69,47$ Monaten [95 % CI: 61,5; 77,43].

Das mediane Überleben bei Patienten der Gruppe 2 bei gleichzeitiger peripherer Monozytose liegt bei $Mdn = 35,81$ Monaten [95 % CI: 26,05; 45,58] und im Mittel bei $M = 58,76$ Monaten [95 % CI: 51,01; 66,12]. Bei den Patienten der Gruppe 2, die normwertige Monozytenwerte haben, liegt das mediane Überleben bei $Mdn = 34,5$ Monaten [95 % CI: 27,69; 41,31] und im Mittel bei $M = 64,23$ Monaten [95 % CI: 54,5; 73,96].

Mittels Log-Rank-Test kann gezeigt werden, dass weder die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 (Log Rank $X^2(1) = 2.659$, $p = .103$), noch die Unterschiede zwischen den Überlebensraten mit und ohne peripherer Monozytose signifikant sind (Log Rank $X^2(1) = 1.155$, $p = .282$).

Abbildung 42 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven. In Tabelle 46 sind die oben genannten Werte aufgeführt.

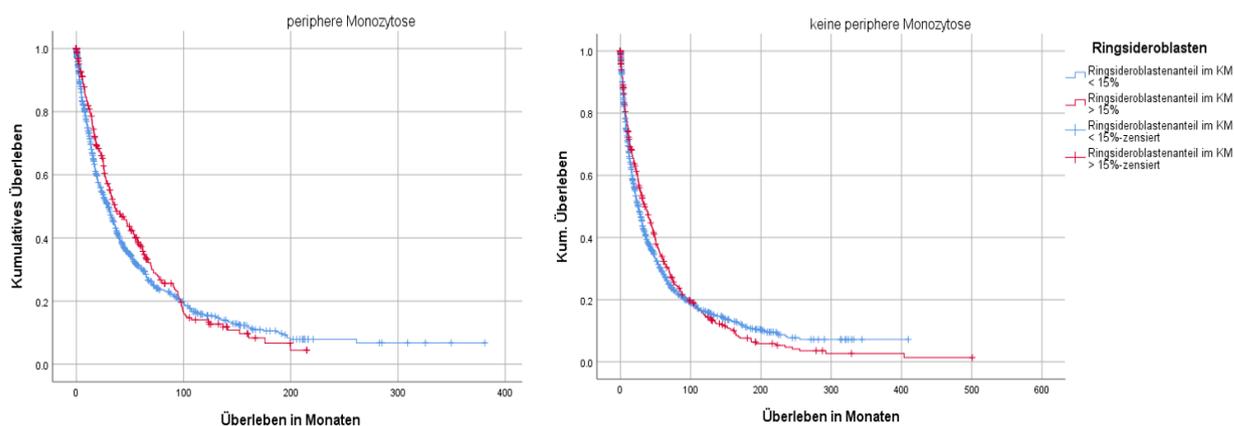


Abb. 42 Überlebensfunktion mit zwei Ringsideroblastenkategorien und peripherer Monozytose: Dargestellt ist die Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (blau < 15 %, rot ≥ 15 %). In der linken Abbildung liegt bei den Gruppen gleichzeitig eine periphere Monozytose vor, in der rechten Abbildung sind die Vergleichsgruppen mit normwertigen Monozytenwerten.

periphere Monozytose	RIS	Mittelwert ^a			Median			p
		M	95 %- Konfidenzintervall		Mdn	95 %- Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze	
Monozytose	< 15 %	67.58	59.14	76.02	29.37	25.55	33.19	.282
	≥ 15 %	58.76	51.01	66.51	35.81	26.04	45.57	
	gesamt	67.29	60.04	74.53	30.98	27.9	34.06	
keine Monozytose	< 15 %	69.46	61.5	77.42	25.26	22.3	28.22	
	≥ 15 %	64.23	54.49	73.96	34.49	27.68	41.3	
	gesamt	69.63	62.1	77.16	27.72	25	30.45	
gesamt		70.4	64.15	76.65	29.31	27.25	31.35	

Tabelle 46 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Ringsideroblastenanteil und vom peripheren monozytären Anteil: Auflistung der Mittelwerte (M) und Mediane (Mdn) der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil (RIS) und vom Vorliegen einer peripheren Monozytose. Der *p*-Wert wurde mittels Log-Rank-Test errechnet.

4.4.2.3.3 Überlebenszeit bei zentraler Monozytose

Das mediane Überleben für Patienten der Gruppe 1 bei zeitgleichem Vorliegen einer zentralen Monozytose liegt bei *Mdn* = 23.92 Monaten [95 % *CI*: 20,48; 27,36] und im Mittel bei *M* = 58,05 Monaten [95 % *CI*: 49,24; 66,85]. Bei Patienten der Gruppe 1 mit einem normwertigen medullären Monozytenanteil liegt das mediane Überleben bei *Mdn* = 26,02 Monaten [95 % *CI*: 22,3; 29,74] und im Mittel bei *M* = 64,78 Monaten [95 % *CI*: 56,42; 73,14].

Bei Patienten der Gruppe 2 mit zentraler Monozytose liegt das mediane Überleben bei *Mdn* = 30,26 Monaten [95 % *CI*: 24,75; 35,77] und im Mittel bei *M* = 60,45 Monaten [95 % *CI*: 44,92; 76,07]. Patienten der Gruppe 2 ohne zentrale Monozytose zeigen ein medianes Überleben von *Mdn* = 39,67 Monaten [95 % *CI*: 32,17; 47,2] und im Mittel bei *M* = 63,07 Monaten [95 % *CI*: 52,94; 73,12].

Sowohl das mediane als auch das mittlere Überleben ist in beiden Gruppen bei normwertigen medullären Monozytenwerten länger als bei Patienten mit zentraler Monozytose. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (Log Rank $X^2(1) = .651, p = .420$).

Das mediane Überleben ist bei Patienten der Gruppe 2 größer als bei Patienten der Gruppe 1. Dieser Unterschied ist allerdings ebenfalls nicht signifikant (Log Rank $X^2(1) = 3.438, p = .064$).

Die Kaplan-Meier Kurven finden sich in Abbildung 43. In Tabelle 47 finden sich die oben genannten Mittelwerte und Mediane wieder.

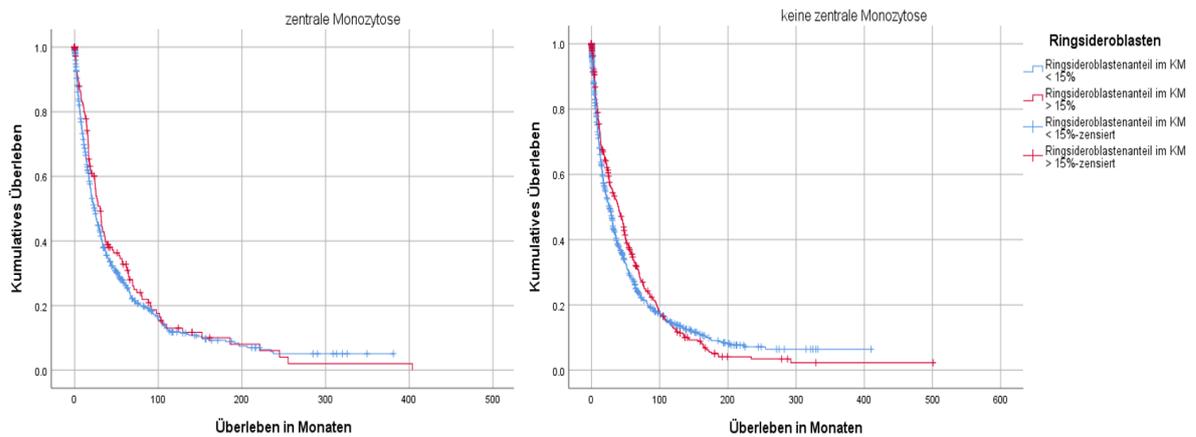


Abb. 43 Überlebensfunktion mit zwei Ringsideroblastenkategorien und zentraler Monozytose: Dargestellt ist die Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom prozentualen medullären Ringsideroblastenanteil (blau < 15 %, rot ≥ 15 %). In der linken Abbildung liegt bei den Gruppen gleichzeitig eine zentrale Monozytose vor, in der rechten Abbildung sind die Vergleichsgruppen mit normwertigen Monozytenwerten.

zentrale Monozytose	RIS	Mittelwert ^a			Median			p
		M	95 %- Konfidenzintervall		Mdn	95 %- Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze		Untere Grenze	Obere Grenze	
Monozytose	< 15 %	58.04	49.24	66.85	23.91	20.48	27.35	.42
	≥ 15 %	60.49	44.92	76.07	30.25	24.74	35.76	
	gesamt	59.22	51.15	67.29	25	21.61	28.38	
keine Monozytose	< 15 %	64.78	56.42	73.13	26.02	22.3	29.73	
	≥ 15 %	63.07	52.94	73.19	39.68	32.17	47.2	
	gesamt	66.77	59.13	74.41	29.66	26.38	32.95	
gesamt		63.87	57.8	69.94	27.4	25.21	29.58	

Tabelle 47 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Ringsideroblastenanteil und vom medullären monozytären Anteil: Auflistung der Mittelwerte (M) und Mediane (Mdn) der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil (RIS) und vom Vorliegen einer zentralen Monozytose. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test errechnet.

4.4.2.4 5-Jahres-Überleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde den Überlebenstabellen entnommen. Das 5-Jahres-Überleben für Gruppe 1 und 2 – auch in Abhängigkeit vom monozytären Verhalten – findet sich ausführlich in Tabelle 48.

Das 5-Jahres-Überleben für Gruppe 1 liegt bei 29,8 % ± 1 % und für Gruppe 2 bei 35,3 % ± 1,8 %. Insgesamt lässt sich der Tabelle entnehmen, dass Patienten der Gruppe 2 ein höheres 5-Jahres-Überleben haben als Patienten der Gruppe 1. Darüber hinaus ist das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit peripherer Monozytose größer als bei Patienten mit normwertigen peripheren Monozytenwerten. Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit zentraler Monozytose ist dagegen geringer als bei Patienten mit normwertigen zentralen Monozytenwerten.

medullärer Ringsideroblastenanteil		5-Jahres-Überleben
< 15 %	<i>periphere Monozytose</i>	30,4 % ± 1,7 %
	<i>ohne periphere Monozytose</i>	28,6 % ± 1,4 %
	<i>zentrale Monozytose</i>	26,6 % ± 2 %
	<i>ohne zentrale Monozytose</i>	27,7 % ± 1,6 %
	<i>Gesamt</i>	29,8 % ± 1 %
≥ 15 %	<i>periphere Monozytose</i>	37,8 % ± 3,1 %
	<i>ohne periphere Monozytose</i>	33,3 % ± 2,4 %
	<i>zentrale Monozytose</i>	32,8 % ± 4,2 %
	<i>ohne zentrale Monozytose</i>	35 % ± 2,5 %
	<i>Gesamt</i>	35,3 % ± 1,8 %
gesamt		31,2 % ± 0,9 %.

Tabelle 48 5-Jahres-Überlebensrate: Auflistung des 5-Jahres-Überlebens in Abhängigkeit vom prozentualen Ringsideroblastenanteil im Knochenmark (RIS) und von den peripheren bzw. zentralen Monozytenwerten.

4.5 Multivariate Analyse

In einem letzten Schritt werden verschiedene Parameter hinsichtlich ihres unabhängigen Prognosewertes untersucht um herauszuarbeiten, ob die in den vorigen Kapiteln untersuchten Merkmale einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Die Untersuchung wird mittels einer vorwärts gerichteten Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und erfolgt in mehreren Schritten.

Untersucht wird das mediane Erkrankungsalter mit dem Grenzwert von 71 Jahren, das Patientengeschlecht, ein medullärer Ringsideroblastenanteil von $< 15\%$ gegenüber $\geq 15\%$, die modifizierte WHO-Klassifikation von 2016, das Vorliegen einer peripheren und zentralen Monozytose gegenüber Normalwerten und die Anfärbarkeit von medullären Zellen mittels α -NE Monozytenesterase-Färbung sowie der IPSS-R *Score* und auch die Zytogenetik nach IPSS-R. Tabelle 49 zeigt die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse.

Im ersten Schritt erfolgt die multivariate Analyse unter Berücksichtigung des Patientenalters, des Patientengeschlechts, des medullären Ringsideroblastenanteils, der modifizierten WHO-Klassifikation von 2016, des Vorliegens einer peripheren und zentralen Monozytose und der Anfärbarkeit mittels α -NE Monozytenesterase-Färbung.

Hierbei zeigt sich, dass das Alter mit einem Grenzwert von 71 Jahren prognostisch relevant ist. Das *Hazard-Ratio* zwischen den Patientengruppen beträgt 0.572 (95 % CI: .49; .667), d. h. die Patienten über 71 Jahren zeigen eine Risikoerhöhung von etwa 57 %.

Ebenso wie das Alter zeigen auch das Geschlecht, die modifizierte WHO-Klassifikation von 2016, die Anfärbarkeit mittels α -NE Monozytenesterase und das Vorliegen einer peripheren Monozytose eine prognostische Relevanz.

Im zweiten Schritt wird die Analyse ohne den Einfluss von Alter und Patientengeschlecht wiederholt. Hierbei zeigt sich nur noch die modifizierte WHO-Klassifikation von 2016 als prognostisch relevant.

Im dritten Schritt erfolgt die Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung des medullären Ringsideroblastenanteils, des Vorliegens einer peripheren und zentralen Monozytose und der Anfärbarkeit mittels α -NE Monozytenesterase-Färbung. Hier zeigt sich die α -NE Monozytenesterase-Färbung als prognostisch relevant.

Im nächsten Schritt wird der medulläre Ringsideroblastenanteil und die α -NE Monozytenesterase-Färbung untersucht. Hier zeigt sich die α -NE Monozytenesterase-Färbung ebenfalls als prognostisch relevant.

Im fünften Schritt wird die modifizierte WHO-Klassifikation von 2016 und die α -NE Monozytenesterase-Färbung auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht. Hier zeigt sich die modifizierte WHO-Klassifikation von 2016 als prognostisch bedeutsam, die α -NE Monozytenesterase-Färbung hingegen nicht.

Im nächsten Schritt wird diese Untersuchung wiederholt, allerdings nur für Patienten mit einem medullären Ringsideroblastenanteil von $\geq 15\%$. Auch hier zeigt sich lediglich die modifizierte WHO-Klassifikation von 2016 als prognostisch relevant, nicht jedoch die α -NE Monozytenesterase-Färbung.

Im sechsten Schritt wird der Einfluss der modifizierten WHO-Klassifikation von 2016, der α -NE Monozytenesterase-Färbung und des IPSS-R *Scores* auf das Gesamtüberleben untersucht. Hierbei zeigt sich, dass die WHO-Klassifikation und der IPSS-R *Score* relevant sind.

Im letzten Schritt wird der Einfluss der modifizierten WHO-Klassifikation von 2016, der α -NE Monozytenesterase-Färbung und der Zytogenetik bzw. der zytogenetischen Risikogruppe nach IPSS-R auf das Gesamtüberleben überprüft. Die Untersuchung ergibt, dass die WHO-Klassifikation von 2016 und die Zytogenetik prognostisch relevant sind.

Die genauen Ergebnisse und Werte der Cox-Regressionsanalyse finden sich in Tabelle 49.

Schritt	Parameter	χ^2	p	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
					Untere Grenze	Obere Grenze
1	Alter	50.658	< .001	.572	.490	.667
	Geschlecht	9.408	.002	1.265	1.089	1.470
	Ringsideroblasten < 15 % bzw. ≥ 15 %	2.592	.107			
	WHO-Klassifikation 2016 modified	106.669	< .001			
	Periphere Monozytose	5.064	.024	.819	.689	.975
	Zentrale Monozytose	.702	.402			
	α -NE Monozytenesterase	4.210	.040	.846	.721	.993
2	Ringsideroblasten < 15 % bzw. ≥ 15 %	7.768	.005	.690	.532	.896
	WHO-Klassifikation 2016 modified	106.795	< .001			
	Periphere Monozytose	2.139	.144			
	Zentrale Monozytose	.0	.994			
	α -NE Monozytenesterase	1.835	.176			
3	Ringsideroblasten < 15 % bzw. ≥ 15 %	.930	.335			
	Periphere Monozytose	.068	.794			
	Zentrale Monozytose	.185	.667			
	α -NE Monozytenesterase	7.066	.008	.821	.710	.949
4	Ringsideroblasten < 15 % bzw. ≥ 15 %	1.414	.234			
	α -NE Monozytenesterase	5.179	.023	.870	.772	.981
5	WHO-Klassifikation 2016 modified	127.312	< .001			
	α -NE Monozytenesterase	1.352	.245			
6	WHO-Klassifikation 2016 modified	79.249	< .001			
	α -NE Monozytenesterase	.578	.447			
7	WHO-Klassifikation 2016 modified	24.138	.019			
	α -NE Monozytenesterase	1.040	.308			
	IPSS-R	30.461	< .001			
8	WHO-Klassifikation 2016 modified	59.55	< .001			
	α -NE Monozytenesterase	2.688	.101			
	Zytogenetische Risikogruppe nach IPSS-R	57.159	< .001			

Tabelle 49 Parameter und Signifikanzwerte der Cox-Regressionsanalyse: Alter (in Jahren), Geschlecht, medullärer Ringsideroblastenanteil < 15 % gegenüber ≥ 15 %, modifizierte WHO-Klassifikation von 2016, periphere Monozytose (< 7 % gegenüber ≥ 7 % im peripheren Blut), zentrale Monozytose (< 2 % gegenüber ≥ 2 % im Knochenmark), Anfärbbarkeit von medullären Zellen mittels α -NE (positiv/negativ), IPSS-R Score, Zytogenetik nach IPSS-R. Wald (χ^2 -Wert), Signifikanz p, Hazard Ratio (Exp(B)) mit 95 % Konfidenzintervall. Leere Felder sind zu finden, wenn das Ergebnis entweder nicht signifikant ist oder wenn das jeweilige untersuchte Merkmal mehr als zwei Ausprägungen hat. Es wurde manuell eine schrittweise Analyse durchgeführt, die jeweils gemeinsam untersuchten Merkmale sind in den entsprechenden Schritten aufgeführt.

5 Diskussion

Ziel der Arbeit ist es die monozytäre Proliferation bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp (SF3B1 mutiert) bei myelodysplastischen Syndromen zu untersuchen und die prognostische Bedeutung hinsichtlich des Progressionsverhaltens, des Leukämieübergangs und der mittleren Überlebenszeiten herauszuarbeiten. Im Folgenden wird vom ringsideroblastischen Phänotyp gesprochen, wenn Patienten einen medullären Ringsideroblastenanteil von $\geq 15\%$ haben.

Auf der Basis von insgesamt 3394 MDS-Patienten konnte Folgendes gezeigt werden:

1. Monozytäre Proliferation

- Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp zeigen höhere periphere absolute Monozytenwerte, niedrigere relative Monozytenwerte und seltener eine periphere Monozytose als die Vergleichsgruppe mit 0 - 14 % medullärem Ringsideroblastenanteil.
- Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp zeigen einen niedrigeren medullären Monozytenanteil und seltener eine zentrale Monozytose als Patienten mit $< 15\%$ Ringsideroblasten. Dennoch zeigen Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp häufiger als die Vergleichsgruppe eine positive α -NE Färbung des Knochenmarks.

2. Molekulare Befunde

- Es gibt eine positive Korrelation zwischen der SF3B1-Genmutation und dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark. Patienten mit SF3B1-Mutation zeigen signifikant höhere absolute Monozytenwerte im Blut und häufiger eine positive Färbung des Knochenmarkausstrichs mittels α -NE Färbung.
- Es gibt keine Korrelation zwischen der SRSF2-Mutation und dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark, wobei Patienten ohne Ringsideroblasten häufiger positiv auf SRSF2 sind als Patienten mit Ringsideroblasten. Es gibt eine starke Korrelation zwischen der SRSF2-Mutation und einer peripheren und zentralen monozytären Proliferation.
- Zwischen der SF3B1- und der SRSF2-Mutation besteht eine negative Korrelation. Unter den SF3B1-positiven Patienten sind weniger SRSF2-positive Patienten als erwartet und unter den SF3B1-negativen Patienten sind hingegen mehr Patienten für SRSF2 positiv als erwartet.

3. Prognose

- Patienten ohne Ringsideroblasten zeigen häufiger und früher einen Übergang in eine AML. Wenn eine periphere Monozytose vorliegt, zeigen Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten schneller einen Übergang in eine AML als bei normwertigen Monozytenwerten. Eine gleichzeitige zentrale Monozytose beeinflusst die Zeit bis zum AML-Übergang nicht signifikant.
- Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten leben signifikant länger als die Vergleichsgruppe. Bei gleichzeitiger peripherer Monozytose ist das 5-Jahres-Überleben in beiden Gruppen länger, bei Vorliegen einer medullären Monozytose kürzer.
- Die monozytäre Proliferation in Form einer peripheren oder zentralen Monozytose zeigt im Cox-Regressionsmodell keine prognostische Relevanz bezüglich des Überlebens und AML-Übergangs.

4. Nebenbefunde:

Erkrankungsalter:

- Patienten mit medullärem Ringsideroblastenanteil $> 5\%$ erkranken signifikant später als Patienten ohne Ringsideroblasten. Patienten ohne Ringsideroblasten erkranken im Median zwei Jahre früher als Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten.

Erythrozytopoese:

- Mit steigendem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark zeigen die Patienten einen signifikant niedrigeren Hämoglobin- und Hämatokritwert als die Vergleichsgruppen. Darüber hinaus zeigen sie ein signifikant höheres MCV, höhere Serum-Ferritin-Werte, einen höheren Anteil an Erythroblasten im Knochenmark, sowie eine gesteigerte Eisenspeicherung im Knochenmark.

Thrombozytopoese:

- Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten im Knochenmark haben mit und ohne RARS-T Patienten signifikant höhere Thrombozytenwerte im peripheren Blut als Patienten ohne Ringsideroblasten.

Granulozytopoese:

- Patienten mit einem medullärem Ringsideroblastenanteil $\geq 15\%$ haben signifikant höhere Neutrophilenwerte als Patienten ohne Ringsideroblasten. Die Mittelwerte beider Gruppen liegen unter dem Normbereich. Ebenso verhält es sich bei den eosinophilen Granulozyten, wobei die Mittelwerte beider Gruppen im Normbereich liegen.

- Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten haben signifikant weniger Blasten sowohl peripher als auch medullär als Patienten ohne Ringsideroblasten.

Sonstiges:

- Patienten mit hohem Ringsideroblastenanteil zeigen signifikant niedrigere LDH-Werte als Patienten ohne oder mit geringerem Ringsideroblastenanteil.

Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse im Einzelnen diskutiert.

5.1 Monozytäre Proliferation

Periphere monozytäre Proliferation

Bislang gibt es noch keine Studie, die sich mit der monozytären Proliferation bei MDS- Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp beschäftigt. In einer Studie von 2010 fiel auf, dass es einen Anteil an MDS-Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp gibt, der eine überzufällig häufige monozytäre Population im Knochenmark aufweist [29, 55]. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht ob sich Patienten mit unterschiedlichem medullärem Ringsideroblastenanteil tatsächlich hinsichtlich ihrer Monozytenpopulation in Blut und Knochenmark unterscheiden. Dabei wurde das ausgewählte Patientenkollektiv einerseits in vier (0 %, 1 – 4 %, 5 – 14 % und $\geq 15\%$ Ringsideroblasten) und andererseits nur in zwei Ringsideroblastenkategorien (0 – 14 %, $\geq 15\%$ Ringsideroblasten) eingeteilt und anschließend verglichen. Die Untersuchung fand einmal für alle Patienten statt und ein zweites Mal unter Ausschluss von CMML-Patienten, um die monozytäre Proliferation bei MDS-Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp nicht durch die CMML-Patienten zu verzerren.

Es zeigt sich, dass - unter Ausschluss der CMML-Patienten - Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp signifikant höhere absolute Monozytenwerte im peripheren Blut aufweisen als Patienten mit weniger als 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark ($p < .001$). Bei Betrachtung des Gesamtkollektives zeigen sich ebenfalls höhere absolute Monozytenwerte bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp, allerdings sind hier die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Die durchschnittlichen und medianen Werte beider Gruppen liegen zudem im Normbereich für Monozyten (280 - 500/ μ l) [35]. Diese Verteilung findet sich auch in der deskriptiven Statistik dieser Studie wieder. Hier zeigen Patienten mit einer RARS, RARS-T und RCMD-RS abgesehen von den CMML-Patienten die höchsten absoluten Monozytenwerte. Bei Betrachtung des relativen Monozytenanteils im peripheren Blut zeigte sich allerdings, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp signifikant niedrigere Werte als Patienten mit

weniger als 15 % medullärem Ringsideroblastenanteil haben (unter Ausschluss von CMML-Patienten) ($p < .001$). Für das Gesamtkollektiv liegen die Werte der Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp ebenfalls unter den Werten der Vergleichsgruppen, allerdings sind diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Die Mediane und Mittelwerte der relativen Monozytenwerte liegen wie auch die absoluten Monozytenwerte im Normbereich (3 – 7 %) [35]. Eine mögliche Erklärung für die höheren absoluten und niedrigeren relativen Monozytenwerte bei ringsideroblastischem Phänotyp wäre, dass Patienten mit einer RARS, RARS-T und RCMD-RS höhere absolute Leukozytenzahlen aufweisen als die Vergleichsgruppen nach der in dieser angewandten modifizierten WHO-Klassifikation von 2016. Dies konnte in der deskriptiven Statistik dieser Studie gezeigt werden. Patienten mit einer RARS zeigen einen medianen Leukozytenwert von $Mdn = 5300/\mu l$, Patienten mit einer RCMD-RS zeigen Werte von $Mdn = 4230/\mu l$. Nur CMML-Patienten zeigen höhere mediane Werte mit $Mdn > 10000/\mu l$. Alle weiteren Subtypen zeigen absolute Leukozytenwerte $Mdn < 4000/\mu l$ und liegen somit unter dem Normbereich von etwa 4000 - 10000/ μl [35]. Für das Gesamtpatientenkollektiv lässt sich darüber hinaus zeigen, dass Patienten mit einem medullären Ringsideroblastenanteil $< 15\%$ häufiger als erwartet eine periphere Monozytose aufweisen und zwar in 45,9 % der Fälle. Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp weisen häufiger als erwartet normwertige Monozytenwerte auf, zeigen aber immerhin zu 40,9 % eine periphere Monozytose. Wenn CMML-Patienten von dieser Untersuchung ausgeschlossen sind, zeigen Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp häufiger als Patienten von nicht-ringsideroblastischem Phänotyp eine periphere Monozytose, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant. CMML-Patienten weisen definitionsgemäß eine periphere Monozytose auf [23]. Von einer peripheren Monozytose wird hier gesprochen sobald die Normwerte der peripheren Monozytenwerte überschritten werden, d. h. absolute Monozytenzahl $> 500/\mu l$ oder relativer Monozytenanteil $> 7\%$. Eine Studie zum Vergleich der Ergebnisse liegt nicht vor. Die Ursache für die bei den Patienten nachgewiesene Monozytose ist noch unklar, wobei eine Monozytose einerseits im Rahmen von Neoplasien wie der CMML oder der AML mit monozytärer Differenzierung, andererseits reaktiv bei Infektionen unterschiedlicher Genese, Autoimmunerkrankungen oder auch kompensatorisch bei Zytopenien auftreten kann [19]. Eine genaue Ursachenabklärung müsste in einer weiteren Studie erfolgen.

Zentrale monozytäre Proliferation

Diese Studie zeigt, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp einen niedrigeren medullären Monozytenanteil aufweisen als die Vergleichsgruppen mit weniger oder ohne medulläre Ringsideroblasten - unabhängig davon ob CMML-Patienten von der Untersuchung

ausgenommen sind oder nicht. Die Mediane aller zu vergleichenden Gruppen für die medullären Monozyten, unabhängig von ihrer Einteilung nach WHO-Klassifikation oder Ringsideroblastenanteil, liegen bei $Mdn < 2\%$, der Median für die CMML-Patienten liegt bei $Mdn > 14\%$. Die durchschnittlichen Monozytenanteile liegen etwas höher: Für das Gesamtkollektiv immerhin bei $M = 4 - 6\%$ für Patienten mit $< 15\%$ Ringsideroblasten im Knochenmark, für Patienten mit einem Ringsideroblastenanteil $\geq 15\%$ bei $M = 2,4\%$. Die Unterschiede zwischen den Medianen der Vergleichsgruppen - mit Ausnahme der CMML - ist somit minimal, der Unterschied zwischen den Durchschnittswerten etwas ausgeprägter. Diese Ergebnisse bestätigen die Befunde von Starke aus dem Jahr 2010. Hier zeigten CMML-Patienten einen medianen medullären Monozytenanteil von $Mdn > 15\%$, Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp, d. h. Patienten mit einer RARS oder RCMD-RS, zeigen Werte von $Mdn < 2\%$ [29, 55]. Dementsprechend zeigen Patienten ohne ringsideroblastischen Phänotyp auch häufiger eine zentrale Monozytose als Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp. Für das Gesamtkollektiv ist der Unterschied signifikant ($p < .001$). Es zeigen hier 39,8 % der Patienten mit $< 15\%$ Ringsideroblasten eine zentrale Monozytose, wohingegen es nur 27,3 % bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp sind. Wenn CMML-Patienten ausgeschlossen werden, ist der Unterschied nicht mehr signifikant. Dies zeigt den großen Einfluss der CMML-Patienten auf das Studienergebnis.

Obwohl Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp einen niedrigeren medullären Monozytenanteil aufweisen als Patienten mit $< 15\%$ Ringsideroblasten, fällt die α -NE Färbung bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp zu 51,9 % positiv aus, bei der Vergleichsgruppe mit $< 15\%$ medullären Ringsideroblasten nur zu 40,2 %, jeweils unter Ausschluss der CMML-Patienten. Für das Gesamtkollektiv liegt die positive Anfärbbarkeit mittels α -NE Färbung bei 51,2 %, wenn CMML-Patienten ausgeschlossen sind bei 43,3 %. Eindrücklicher wird das Ergebnis noch, da gezeigt werden kann, dass die α -NE Färbung bei allen Patienten, die Ringsideroblasten im Knochenmark aufweisen, häufiger positiv ausfallen als bei Patienten ohne Ringsideroblastenpopulation. Patienten ohne Ringsideroblasten zeigen zu 37,1 % eine positive Färbung, Patienten mit 1 – 4 % Ringsideroblasten zu 46,3 %, Patienten mit 5 – 14 % Ringsideroblasten zu 55,6 % und Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten zu 52,6 %. Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse der Studie von Starke aus dem Jahr 2010. Hier wurde gezeigt, dass das Gesamtpatientenkollektiv zu 53 % eine positive Anfärbbarkeit zeigt, RARS-Patienten zu 56 % und RCMD-RS-Patienten zu 47 % [29, 55].

Zuletzt wurde in dieser Studie zur Quantifizierung der medullären Monozytenpopulation eine immunhistochemische CD163-Färbung durchgeführt. Hier kann gezeigt werden, dass Patienten

mit ringsideroblastischem Phänotyp deutlich mehr Monozyten bzw. deren Vorläufer im Knochenmark aufweisen als Patienten mit weniger oder ohne Ringsideroblasten. Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten zeigen im Mittel $M = 103,57$ Zellen/mm² und im Median $Mdn = 120$ Zellen/mm², Patienten mit $< 15\%$ Ringsideroblasten zeigen im Mittel $M = 68,33$ Zellen/mm² und im Median $Mdn = 76,5$ Zellen/mm². Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erreichen allerdings keine statistische Signifikanz. Zur Validierung der Ergebnisse müsste die Immunhistochemie bei einem größeren Patientenkollektiv als bei $n = 19$ Patienten durchgeführt werden. Eine Studie zum Vergleich der Ergebnisse liegt nicht vor. Die hohen Monozytenwerte würden allerdings zu der häufig positiv ausfallenden α -NE Färbung passen. Warum die relativen Monozytenwerte im Knochenmark hingegen niedriger als bei Patienten ohne ringsideroblastischen Phänotyp ausfallen bleibt in dieser Untersuchung unklar. Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz zwischen den α -NE positiven und den ohne α -NE Färbung ausgezählten Monozytenzahlen im Knochenmark könnte sein, dass Monozyten in der Pappenheimfärbung schlecht erkannt werden können und insbesondere hypogranulierten Myelozyten sehr ähnlich sind. Dieses Phänomen führt eher zu einer Unterschätzung der Monozytenzahlen im Knochenmark, da erst mit der α -NE Färbung die Monozyten zur Darstellung kommen. Daher ist die α -NE Positivität verlässlicher.

5.2 Molekulare Befunde

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark und den *Spliceosom*-Mutationen SF3B1, U2AF1 und SRSF2 untersucht. *Spliceosom*-Mutationen werden teilweise als *founder mutations* bei MDS bezeichnet und spielen eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung der Myelodysplastischen Syndrome [2].

SF3B1

Hierbei zeigt sich, dass es einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der SF3B1-Mutation und dem medullären Ringsideroblastenanteil gibt ($p < .001$). Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp zeigen zu 79 % eine SF3B1 Mutation, Patienten ohne Ringsideroblasten nur zu 10,6 %. Auch andere Studien konnten zeigen, dass SF3B1-Mutationen mit dem Nachweis von Ringsideroblasten assoziiert sind [38, 52, 62]. In der WHO-Klassifikation für Myelodysplastische Syndrome von 2016 werden Patienten mit einer SF3B1-Mutation und einem medullären Ringsideroblastenanteil $> 5\%$ auch den ringsideroblastischen Subtypen (MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD) zugeordnet [57, 59]. Dementsprechend wird der Großteil der Patienten mit positiver SF3B1-Mutation dem ringsideroblastischen Phänotyp zugeordnet.

Patienten mit einer SF3B1-Mutation zeigen signifikant höhere absolute Monozytenwerte im peripheren Blut als Patienten mit dem SF3B1-Wildtyp ($p < .005$). Dieses Ergebnis stimmt mit dem obigen Ergebnis überein, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp höhere absolute Monozytenwerte im peripheren Blut aufweisen als die Vergleichsgruppen. Anders als oben zeigen Patienten mit SF3B1-Mutation allerdings auch höhere relative Monozytenwerte und häufiger eine periphere Monozytose als Patienten der Vergleichsgruppe. Hinsichtlich der zentralen monozytären Proliferation lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne SF3B1-Mutation feststellen, wobei Patienten mit Mutation dennoch häufiger eine positive α -NE Färbung zeigen als erwartet. Dieser Befund festigt das Ergebnis, dass auch bei Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten die α -NE Färbung häufiger positiv ausfällt als bei Patienten mit $< 15\%$. Da insgesamt nur für $n = 144$ Patienten eine genetische Testung auf das SF3B1-Gen vorliegt, wäre es zur Sicherung und Validierung der Ergebnisse sinnvoll künftig ein größeres Patientenkollektiv diesbezüglich zu untersuchen.

Es besteht eine negative Korrelation zwischen der SF3B1- und der SRSF2-Mutation. SF3B1-mutierte Patienten zeigen seltener als erwartet eine SRSF2-Mutation. Patienten mit SF3B1-Wildtyp zeigen häufiger eine SRSF2-Mutation als erwartet ($p = .046$). Die SF3B1-Mutation wird mit dem Auftreten von Ringsideroblasten assoziiert, die SRSF2-Mutation mit dem Auftreten bzw. dem Vorliegen einer CMML [23, 52]. Indirekt kann daher angenommen werden, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp seltener in eine CMML übergehen dürften.

SRSF2

Die Untersuchung des Patientenkollektivs auf das SRSF2-Gen ergab auf der Grundlage von $n = 94$ Testergebnissen, dass Patienten ohne Ringsideroblasten häufiger eine SRSF2-Mutation aufweisen als Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten. Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant ($p = .09$).

Dafür kann gezeigt werden, dass es eine starke Korrelation zwischen der SRSF2-Mutation und einer monozytären Proliferation gibt. Patienten mit SRSF2-Mutation weisen signifikant höhere periphere Monozytenwerte ($p < .01$) und signifikant häufiger eine periphere Monozytose auf als Patienten mit dem Wildtyp des SRSF2-Gens ($p = .007$). Ebenso zeigen sie signifikant häufiger eine zentrale Monozytose ($p = .006$), wobei der medulläre Monozytenanteil zwar im Durchschnitt über dem der Vergleichsgruppe liegt, dies aber keine statistische Signifikanz erreicht ($p = .06$). Die α -NE Färbung fällt in beiden Gruppen ähnlich aus und zeigt keinen Unterschied. Die Assoziation der SRSF2-Mutation mit dem Auftreten einer monozytären

Proliferation wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben und kann von der vorliegenden Arbeit nur bestätigt werden [2, 38, 64]. Das Auftreten einer SRSF2-Mutation ist mit einer schlechteren Prognose und einem häufigeren Übergang in eine AML assoziiert [38]. Das seltenere Auftreten der SRSF2-Mutation bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp kann auch prognostisch bedeutsam für diese Patienten sein, da sie häufiger als andere Patienten eine günstigere Prognose zeigen und seltener einen Krankheitsprogress in eine AML [38].

U2AF1

Die Untersuchung des U2AF1-Gens ist nur bedingt aussagekräftig, da nur $n = 6$ Testergebnisse vorliegen. Vier Patienten zeigen den U2AF1-Wildtyp, nur zwei Patienten zeigen eine U2AF1-Mutation. Es gibt keinen statistischen Zusammenhang zum medullären Ringsideroblastenanteil ($p = .439$).

Patienten mit U2AF1-Mutation zeigen höhere absolute und leicht niedrigere relative Monozytenwerte als Patienten mit dem U2AF1-Wildtyp. Beide Gruppen zeigen gleich häufig eine periphere Monozytose. Patienten mit U2AF1-Mutation haben einen höheren medullären Monozytenanteil und zeigen häufiger eine zentrale Monozytose. Die Anfärbbarkeit mittels α -NE Färbung unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht. Keine der Unterschiede ist statistisch signifikant. Es liegen auch keine Studien vor, die zum Vergleich der Befunde herangezogen werden könnten.

Es besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer SF3B1- und U2AF1-Mutation ($p = 1$). Ebenso wie die SRSF2-Mutation ist die U2AF1-Mutation mit einem niedrigeren Gesamtüberleben, d. h. einer schlechteren Prognose, und dem häufigeren Übergang in eine AML assoziiert [38]. Sie tritt in 7 – 11 % der MDS-Patienten auf [38]. Es liegen keine Studien vor, die die U2AF1-Mutation auf das Auftreten von Ringsideroblasten oder hinsichtlich der monozytären Proliferation untersuchen, so dass die Befunde nicht verglichen werden können.

5.3 Prognose

AML-Übergang

Patienten mit einer medullären Ringsideroblastenpopulation von 0 – 14 % zeigen signifikant häufiger einen Krankheitsprogress in eine AML als Patienten mit einem ringsideroblastischen Phänotyp, d. h. mit ≥ 15 % medullären Ringsideroblasten ($p < .001$). Patienten mit < 15 % Ringsideroblasten zeigen in etwa 21 % der Fälle einen Übergang in eine AML, Patienten mit ≥ 15 % Ringsideroblasten zeigen nur in etwa 13 % der Fälle. Ein geringer

medullärer Ringsideroblastenanteil (0 – 14 %) stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer AML dar. In dieser Studie zeigen Patienten mit weniger als 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark gegenüber Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp ein 1.6-fach erhöhtes Risiko eine AML zu entwickeln. Auch in der Literatur finden sich immer Angaben darüber, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp seltener in eine AML übergehen als Patienten ohne oder mit wenigen Ringsideroblasten [5, 25].

Sowohl mit oder ohne gleichzeitig vorliegender Monozytose ist bei Patienten mit < 15 % Ringsideroblastenanteil häufiger ein Übergang in eine AML zu beobachten als bei Patienten mit ≥ 15 % Ringsideroblasten. In dieser Studie kann darüber hinaus gezeigt werden, dass bei Patienten mit < 15 % Ringsideroblasten bei gleichzeitig vorliegender peripherer Monozytose seltener ein Krankheitsprogress in eine AML zu beobachten ist. Eine medulläre Monozytose beeinflusst den Krankheitsprogress dieser Gruppe nicht. Bei Patienten mit ≥ 15 % Ringsideroblasten ist der Einfluss einer peripheren oder medullären Monozytose auf den Krankheitsprogress vernachlässigbar. Bisher gibt es keine Studien, die zum Vergleich der Befunde herangezogen werden können. Allerdings findet sich definitionsgemäß bei CMML-Patienten eine periphere Monozytose [23]; diese Patienten unterscheiden sich aber deutlich hinsichtlich ihrer Prognose von Patienten mit ringsideroblastischen Subtypen. CMML-Patienten zeigen häufiger einen Krankheitsprogress in eine AML und kürzere mediane Überlebenszeiten [25]. Um die Ursache des positiven Einflusses einer peripheren Monozytose auf den Krankheitsprogress bei nicht-ringsideroblastischem Phänotyp zu eruieren, wären weitere Studien sinnvoll.

Neben den Häufigkeiten des AML-Übergangs unterscheiden sich auch die Zeiten des progressionsfreien Überlebens zwischen den Gruppen deutlich. Patienten ohne Ringsideroblasten zeigen im Durchschnitt 10 Jahre vor Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp einen Übergang in eine AML. Wenn zeitgleich eine periphere Monozytose vorliegt, zeigen Patienten mit ≥ 15 % Ringsideroblasten schneller einen Übergang in eine AML als bei normwertigen Monozytenwerten. Bei Patienten < 15 % Ringsideroblasten macht dies keinen Unterschied. Eine gleichzeitige zentrale Monozytose beeinflusst die Zeit bis zum AML-Übergang nicht signifikant. Auch hier liegen keine Daten zum Vergleich vor. Dieses Ergebnis hinterlässt den Eindruck, dass eine periphere Monozytose bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp einen negativen Einfluss auf den Krankheitsprogress hat. Inwiefern die Daten belastbar und reproduzierbar sind, muss in weiteren Studien überprüft werden.

Medianes Überleben

Insgesamt leben nach 29 Monaten nach dem Diagnosezeitpunkt des MDS noch 50 % des Gesamtkollektivs. Für Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp ist das mediane Überleben am höchsten mit $Mdn = 35,25$ Monaten. Es ist signifikant länger als das mediane Überleben bei Patienten mit $< 15\%$ Ringsideroblasten, welches bei $Mdn = 26,65$ Monaten liegt. Andere Studien zeigen teilweise sogar noch deutlich längere mediane Überlebenszeiten von Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp [5, 25]. Besonders bei RARS-Patienten leben 50 % länger als 66 Monate [25]. So ausgeprägte Unterschiede sind in unserer Studie nicht zu finden.

Das Vorliegen einer peripheren Monozytose verändert das mediane Überleben der Patienten nicht nennenswert. Das Vorliegen einer zentralen Monozytose beeinflusst das mediane Überleben hingegen schon, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant ist. Patienten mit zentraler Monozytose überleben im Median kürzer als Patienten mit einem normwertigen medullären Monozytenanteil. Bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp liegt der Unterschied sogar bei etwa neun Monaten.

Die 5-Jahres-Überlebensraten sind bei Patienten mit $< 15\%$ niedriger als bei Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten. Wenn eine periphere Monozytose vorliegt, verlängert sich das 5-Jahres-Überleben in beiden Gruppen. Liegt hingegen eine zentrale Monozytose vor, verringert sich die 5-Jahres-Überlebensrate. Dieses führt zu der Annahme, dass eine periphere Monozytose prognostisch günstig und eine zentrale Monozytose prognostisch ungünstig ist. Diese Hypothese wird die vorliegende Studie gestützt. Mittels multivariater Analyse konnte allerdings herausgestellt werden, dass sowohl die periphere als auch die zentrale Monozytose keinen unabhängigen prognostischen Parameter darstellen.

IPSS-R

Die Prognose von MDS-Patienten wird maßgeblich durch den medullären Blastenanteil und vom Nachweis pathologischer Karyotypen beeinflusst [24]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie implizieren daher, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp günstigere Karyotypen und einen geringeren medullären Blastenanteil aufweisen. Die Untersuchung der zytogenetischen Risikogruppe nach IPSS-R ergab jedoch, dass alle untersuchten Patienten überwiegend den Gruppen „sehr günstig“ bis „intermediär“ angehören, so dass dies alleine den Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne ringsideroblastischen Phänotyp nicht erklären kann. Der Vergleich des medullären Blastenanteils hingegen zeigt, dass der prognoserelevante Blastenanteil bei Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten signifikant

niedriger ist als bei Patienten mit 0 - 14% Ringsideroblasten ($p < .001$). Auch der Blastenanteil im peripheren Blut liegt bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp signifikant unter dem Wert der Vergleichsgruppen ($p < .002$), wenngleich dies auch nicht direkt prognoserelevant ist. Letztendlich wurde 2012 das *Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes* (IPSS-R) entwickelt, um bei MDS-Patienten die Prognose valide abschätzen zu können [30]. In diesen *Score* fließen der Karyotyp, der medulläre Blastenanteil, der Hämoglobin-Wert, die Anzahl an neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten ein [30]. Das vorliegende Patientenkollektiv zeigt zu 2/3 ein sehr günstiges bis intermediäres Risiko; nur 1/3 gehören der ungünstigen oder sehr ungünstigen Risikogruppe an. Auch andere Studien bestätigen den Befund, dass MDS-Patienten überwiegend einer sehr günstigen bis intermediären Risikogruppe angehören und nur $< 30\%$ ein ungünstiges bis sehr ungünstiges Risikoprofil aufweisen [5, 24, 28]. Bei Betrachtung der IPSS-R Risikogruppen getrennt nach WHO-Typen lässt sich erkennen, dass Patienten mit einer RA, RCMD, RARS, RARS-T, RCMD-RS, 5q- Syndrom, ICUS oder MDS-U dieses günstige Risikoprofil deutlich widerspiegeln. Patienten mit einer RARS zeigen sogar zu 90 % ein sehr günstiges oder günstiges Risikoprofil und zu 10 % ein intermediäres. Patienten mit einer RCMD-RS zeigen immerhin zu $> 65\%$ ein günstiges bis sehr günstiges Risikoprofil. Zu den Hochrisikogruppen gehören Patienten mit einer RAEB I, RAEB II, CMML I, CMML II oder RAEB-T. Diese haben alle zum Großteil ungünstige und sehr ungünstige Risikoprofile. Dieses ist auch in der Literatur vergleichbar zu finden. Die Hochrisikogruppen zeigen ein deutlich geringeres medianes Überleben und einen häufigeren Krankheitsprogress in eine AML [25]. Beim Vergleich der Patienten mit unterschiedlichem Ringsideroblastenanteil zeigt sich, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp einen geringeren Risiko-*Score* erreichen als Patienten mit $< 15\%$ Ringsideroblasten. Patienten mit 1 – 14 % Ringsideroblasten haben zudem ein ungünstigeres Risiko als Patienten ohne Ringsideroblasten. Dies passt einerseits zu den ermittelten Risiko-*Scores* der einzelnen WHO-Typen und andererseits zu den ermittelten medianen Überlebenszeiten der unterschiedlichen Ringsideroblastengruppen. Patienten ohne Ringsideroblasten zeigen ein medianes Überleben von $Mdn = 28$ Monaten, Patienten mit 1 – 4 % Ringsideroblasten von $Mdn = 19$ Monaten, Patienten mit 5 – 14 % Ringsideroblasten von $Mdn = 18$ Monaten und Patienten mit $\geq 15\%$ Ringsideroblasten von $Mdn = 35$ Monaten. Das mediane Überleben wird für Patienten mit Ringsideroblasten $\geq 15\%$ in der Literatur sogar teilweise mit > 60 Monaten angegeben [25]. Solche ausgeprägte Unterschiede finden sich in der vorliegenden Studie nicht. Ein weiterer prognoserelevanter Parameter, welcher in manchen Scoring-Systemen einbezogen wird, ist die Zellumsatzrate, welche mittels LDH gemessen wird. In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass Patienten mit hohem Ringsideroblastenanteil

signifikant niedrigere LDH-Werte als Patienten ohne oder mit geringerem Ringsideroblastenanteil haben. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp eine günstigere Prognose aufweisen als Patienten der Vergleichsgruppe [5, 26].

Prognoseparameter

Die abschließende multivariate Analyse wurde in mehreren Schritten durchgeführt. Zunächst wurden das Patientenalter, Geschlecht, die in dieser Studie verwendete modifizierte WHO-Klassifikation von 2016, der medulläre Ringsideroblastenanteil und Merkmale der monozytären Proliferation auf ihre prognostische Wertigkeit untersucht. Das Patientenalter, Geschlecht, die WHO-Klassifikation, das Vorliegen einer peripheren Monozytose und die Anfärbbarkeit des Knochenmarks mittels α -NE Färbung zeigen sich in Zusammenschau als prognostisch relevant. Das Patientenalter und Geschlecht sind patientenspezifische Prognoseparameter, die nicht speziell bei myelodysplastischen Syndromen einen Einfluss nehmen, sondern bei sämtlichen Erkrankungen und auch bei Gesunden als prognostisch relevant gelten [22, 27]. Auf Grund dieser Tatsache wurde die multivariate Analyse unter Ausschluss des Patientenalters und Geschlechts wiederholt und es zeigt sich, dass nun der medulläre Ringsideroblastenanteil und weiterhin die WHO-Klassifikation prognoserelevant sind. Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp weisen ein etwa 31 % geringeres Risiko auf als Patienten mit < 15 % Ringsideroblasten. Da der medulläre Ringsideroblastenanteil bisher noch nicht als unabhängiger Prognoseparameter getestet wurde, liegen keine Zahlen zum Vergleich vor.

Insgesamt stellt die Untersuchung heraus, dass vor allem der Risiko-Score nach IPSS-R, die zytogenetische Risikogruppe nach IPSS-R und die (modifizierte) WHO-Klassifikation unabhängige prognostische Parameter darstellen. Die WHO-Klassifikation beinhaltet - durch die Subtypen RARS, RARS-T und RCMD-RS - indirekt den medullären Ringsideroblastenanteil. Die prognostische Bedeutung der WHO-Klassifikation wurde schon früher in anderen Studien erkannt und herausgestellt, was zur Folge hatte, dass unter anderem ein WHO-basierter Prognose-Score (WPSS) entwickelt worden ist [42]. Der 2012 entwickelte IPSS-R, der eine Weiterentwicklung des IPSS darstellt, welcher in Studien validiert wurde und im Alltag bei der Therapie-Entscheidung und Prognoseabschätzung in der Behandlung von MDS-Patienten eingesetzt wird, wird auch in dieser Studie – ebenfalls wie die eingeschlossene zytogenetische Risikogruppe – als prognostisch bedeutsam erkannt [30].

In einem weiteren Schritt wurden nur Parameter der monozytären Proliferation mittels multivariater Analyse untersucht und es zeigt sich, dass die α -NE Färbung als unabhängiger prognostischer Parameter – wenn alle weiteren oben genannten prognostischen Parameter ausgeschlossen sind – verwertbar ist. Eine positive α -NE Färbung scheint einen positiven Einfluss auf die Prognose der Patienten zu haben. Weiterführende Studien liegen derzeit jedoch noch nicht vor, so dass keine Daten für einen Vergleich zur Verfügung stehen. Es wäre interessant dieses in weiteren Studien zu überprüfen.

5.4 Nebenbefunde

Alter und Geschlecht

Das mediane Erkrankungsalter des Gesamtkollektivs liegt bei 71 Jahren. Dies entspricht dem medianen Erkrankungsalter, welches Neukirchen et al. 2009 beschrieben haben [47]. Wenn das Erkrankungsalter nach WHO-Typen getrennt betrachtet wird, zeigt sich, dass alle WHO-Typen ihr medianes Erkrankungsalter zwischen 68 und 73 Jahren haben. Bei Betrachtung des medianen Erkrankungsalters nach Geschlecht getrennt fällt auf, dass Frauen etwa zwei Jahre später erkranken als Männer. In anderen Studien ist dieser Unterschied sogar noch größer und liegt bei vier Jahren [47]. In einem weiteren Schritt wurde das mediane Erkrankungsalter in Abhängigkeit vom medullären Ringsideroblastenanteil untersucht. Patienten mit einem medullären Ringsideroblastenanteil $> 5\%$ erkranken signifikant später als Patienten ohne Ringsideroblasten. Patienten ohne Ringsideroblasten erkranken im Median zwei Jahre früher als Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp. Auch in der Literatur finden sich Angaben darüber, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp später als Patienten der Vergleichsgruppe erkranken [19].

Darüber hinaus überwiegt im untersuchten Patientenkollektiv der Männeranteil: 56 % der untersuchten Patienten sind Männer. Das Überwiegen des Männeranteils zeigt sich auch in allen WHO-Subtypen mit Ausnahme des 5q- Syndroms und der RARS-T. Besonders ausgeprägt ist der Unterschied bei der RAEB I, RAEB II, CMML I und CMML II. Neukirchen et al. zeigten 2009, dass der Männeranteil besonders bei Hochrisikogruppen stark überwiegt, was die vorliegenden Ergebnisse bestätigen.

WHO-Subtypen

Im vorliegenden Patientenkollektiv findet man mit 27,5 % Patienten mit einer RCMD gefolgt von Patienten mit einer RAEBI/II (je etwa 12 %) und anschließend Patienten mit einer RCMD-RS (11 %). Patienten mit einer RARS machen etwa 7 % des Patientenkollektivs, Patienten mit einer RARS-T 2 % des Patientenkollektivs aus. 10 % des Patientenkollektivs sind

CMML-Patienten. Eine ähnliche Verteilung wurde bereits in anderen Studien beschrieben [29, 55]. Definitionsgemäß weisen Patienten mit einer RARS, RARS-T oder RCMD-RS einen medullären Ringsideroblastenanteil $\geq 15\%$ auf [6, 8, 10]. Patienten mit einer ICUS oder MDS-U zeigen definitionsgemäß keine Ringsideroblasten auf [8, 10]. Alle anderen WHO-Subtypen haben durchschnittlich 1 – 6 % Ringsideroblasten im Knochenmark.

Erythrozytopoese

Das Gesamtkollektiv weist mediane Erythrozytenwerte von $Mdn = 3 \text{ Mio}/\mu\text{l}$ auf. Patienten mit einer RCMD-RS liegen genau im Median, RARS-Patienten zeigen einen Median von $4 \text{ Mio}/\mu\text{l}$. Nur CMML-Patienten weisen noch leicht höhere Werte auf. Wenn man die medianen Erythrozytenwerte nach unterschiedlichem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark untersucht, zeigen sich keine Unterschiede untereinander und auch nicht zum Gesamtkollektiv.

Bei dem Vergleich des Patientenkollektivs nach vier unterschiedlichen Ringsideroblastenkategorien (0 %, 1 – 4 %, 5 – 14 %, $\geq 15\%$) lässt sich feststellen, dass mit steigendem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark die Patienten einen signifikant niedrigeren Hämoglobin- und Hämatokritwert als die Vergleichsgruppen zeigen. Alle medianen und durchschnittlichen Hämoglobinwerte liegen unter dem Normbereich von 12 - 13 g/dl. Der mediane Hämoglobingehalt für das Gesamtkollektiv liegt bei $Mdn = 9,4 \text{ g/dl}$. Dies passt zum Befund, dass die niedrigsten Hämoglobinwerte bei RCMD-RS-Patienten zu finden sind. Auch die durchschnittlichen und medianen Hämatokrit-Werte liegen unterhalb des Normbereichs. Die Unterschiede zwischen den unterschiedlichen WHO-Typen ist nicht so eindrücklich wie der Unterschied zwischen den unterschiedlichen Ringsideroblastenkategorien.

Darüber hinaus fällt in der Untersuchung auf, dass Patienten mit steigendem Ringsideroblastenanteil im Knochenmark ein signifikant höheres MCV, höhere Serum-Ferritin-Werte, einen höheren Anteil an Erythroblasten im Knochenmark, sowie eine gesteigerte Eisenspeicherung im Knochenmark zeigen. Die durchschnittlichen Werte liegen für die genannten Parameter jeweils über den entsprechenden Normwerten. Die abnormen hämatologischen Befunde in den Parametern der Erythrozytopoese lassen sich wie folgt erklären: Ringsideroblasten sind Erythroblasten, die perinukleär ringförmig angeordnete Granula aufweisen. Bei diesen Granula handelt es sich um Ferritin-beladene Mitochondrien. Ringsideroblasten sind Ausdruck einer intrazellulären Eisenverwertungsstörung [7]. Durch die Eisenverwertungsstörung kommt es durch die erniedrigte Häm-Synthese zum erniedrigten Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert. Darüber hinaus kommt es kompensatorisch zu einer erhöhten Erythroblastenbildung und zu einer gesteigerten Eisenspeicherung im Knochenmark

sowie aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit des Ferritins zu erhöhten Ferritin-Werten. Bereits andere Studien haben gezeigt, dass vor allem MDS-Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp gehäuft zytoplasmatische Anomalien sowie Dysplasiezeichen der Erythropoese aufweisen [29, 55]. Eine Hypothese zu den Unterschieden zwischen den unterschiedlichen Ringsideroblastenkategorien ist, dass Zellen bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp später als Zellen der Vergleichsgruppen apoptotisch werden und nur diese überhaupt in Erscheinung treten [29, 55].

Thrombozytopenie

Patienten mit ≥ 15 % Ringsideroblasten im Knochenmark haben mit und ohne RARS-T Patienten signifikant höhere Thrombozytenwerte im peripheren Blut als Patienten ohne Ringsideroblasten, wobei die medianen Thrombozytenwerte für das Gesamtkollektiv bei $Mdn = 123$ G/l und somit unter dem Normwert liegt. Die medianen Thrombozytenwerte für Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp liegen im Normbereich mit $Mdn = 209$ G/l. Bei Betrachtung der Thrombozytenwerte nach WHO-Typen bestätigt sich der Befund. Patienten mit einer RCMD-RS zeigen mediane Thrombozytenwerte von $Mdn = 197$ G/l, Patienten mit einer RARS von $Mdn = 254$ G/l. Auch in anderen Studien fallen höhere Thrombozytenwerte bei ringsideroblastischen WHO-Typen im Vergleich zu anderen WHO-Gruppen auf [12].

Das mittlere Thrombozytenvolumen liegt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die WHO-Typen und Ringsideroblastenkategorien im Normbereich. Es gibt keine relevanten Abweichungen.

Granulozytopenie

Der mediane Anteil an neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut für das Gesamtkollektiv liegt bei 51 % und somit im unteren Normbereich. Die deskriptive Analyse des Patientenkollektivs zeigt, dass überwiegend die Hochrisiko-WHO-Gruppen RAEB I und II, CMML I und II und RAEB-T diesen Wert noch unterschreiten. Der Median für RARS-Patienten liegt bei 56 % und für RCMD-RS-Patienten bei 52,5 %. In der weiteren Untersuchung wird herausgestellt, dass Patienten mit einem medullärem Ringsideroblastenanteil ≥ 15 % signifikant höhere Neutrophilenwerte als Patienten ohne Ringsideroblasten haben. Die Mittelwerte beider Gruppen liegen im unteren Normbereich. Bei der Betrachtung der absoluten Neutrophilenzahl liegt der mediane Wert unter dem Normbereich mit $Mdn = 2048/\mu l$. Nur Patienten mit einer RARS, RARS-T oder CMML zeigen normwertige mediane Werte. Ähnlich hohe absolute Neutrophilenwerte zeigen auch MDS-Patienten anderer Studien [12]. Ausdruck der normwertigen Ergebnisse bei ringsideroblastischen Phänotypen

könnte sein, dass diese seltener oder weniger ausgeprägte Dysplasien der Leukozytopoese bzw. Granulozytopoese zeigen.

Ebenso kann auch bei den eosinophilen Granulozyten gezeigt werden, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp höhere Werte haben als Patienten der Vergleichsgruppen. Dies gilt sowohl für die Untersuchung nach Ringsideroblastenanteil als auch für die Untersuchung nach WHO-Typ. Die medianen Eosinophilenwerte liegen dabei für alle Patienten im Normbereich.

Der Anteil basophiler Granulozyten liegt sowohl für alle WHO-Typen als auch für alle Ringsideroblastenkategorien im Normbereich. Es gibt keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

5.5 Einschränkungen der Studie

Insgesamt untersucht und stützt die vorliegende Studie eine beiläufige Beobachtung, die Starke et al. 2010 machte, dass bei Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp überzufällig häufig eine medulläre monozytäre Population zu finden ist [29, 55].

Die vorliegende Studie stützt sich dabei auf ein Patientenkollektiv von 3394 Patienten, welches vermeintlich ausreichend Daten liefert. Die Anzahl an Patientendaten muss allerdings für die untersuchten Parameter einzeln und differenziert betrachtet werden. So liegen für die peripheren Monozytenwerte über mehr als 2500 Patientendaten und für den medullären Monozytenanteil mehr als 1800 Patientendaten vor. Für die unspezifische Monozytenesterase-Färbung (α -NE Färbung) liegen zwar mehr als 1100 Daten vor, allerdings wurden viele Färbungen erst für diese Studie durchgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass viele der nachträglich angefertigten Zytologien bereits mehr als 20 Jahre alt sind. Dieses könnte das Ergebnis der Färbung gegebenenfalls beeinflusst haben. Für die immunhistochemische CD163-Färbung konnten nur 19 Präparate verwendet werden, da viele Knochenmarksbiopsien bereits für andere Studien und Färbungen verwendet worden sind und die Histologie erst in den letzten Jahren in die Routinediagnostik Einzug gefunden hat.

In Bezug auf die genetische Testung des Patientenkollektivs ist zu nennen, dass insgesamt 144 Patienten auf eine SF3B1, 94 Patienten auf eine SRSF2 und nur 6 Patienten auf eine U2AF1-Mutation getestet worden sind. Eine umfangreichere genetische Aufschlüsselung des Patientenkollektivs hätte wichtige Erkenntnisse, insbesondere für die U2AF1-Mutation, bringen können.

Das *Follow-Up* für das Patientenkollektiv wurde nach bestem Wissen und Gewissen durchgeführt. Da für zahlreiche Patienten allerdings keine ausreichenden Informationen bei ihren Hausärzten oder behandelnden niedergelassenen Onkologen eingeholt werden konnten, wurden vielfach die entsprechenden Einwohnermeldeämter kontaktiert. Hier wurde zwar in Erfahrung gebracht, ob Patienten noch lebten oder inzwischen verstorben waren, aber Informationen zum Krankheitsprogress konnten nicht gewonnen werden.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Es wurden bisher keine andere Studien durchgeführt, die eine mögliche monozytäre Proliferation bei ringsideroblastisch differenzierten MDS-Subtypen untersuchen.

Da die vorliegende Studie bestätigen kann, dass Patienten mit ringsideroblastischem Phänotyp signifikant häufiger als Patienten ohne oder wenigen Ringsideroblasten eine positive Anfärbbarkeit der Knochenmarkzytologie mittels Monozytenesterase-Färbung zeigen, sollten weitere Studien zur Validierung folgen. In einer weiteren Studie wäre es möglich, nicht nur die Knochenmark- und Blutbefunde zum Diagnosezeitpunkt zu berücksichtigen, sondern während des weiteren Krankheitsverlaufs. So könnte herausgearbeitet werden, ob die erhöhte Monozytenpopulation ein passageres oder persistierendes Phänomen darstellt. Ebenso wäre die Berücksichtigung von Komorbiditäten und anderen Ursachen für die monozytäre Proliferation in weiteren Studien möglich. Darüber hinaus könnten vor allem Patientendaten für eine immunhistochemische CD163-Färbung gesammelt werden, da diese ebenfalls einen Hinweis darauf geben, ob ringsideroblastische Phänotypen vermehrt Monozyten aufweisen. Aufgrund der kleinen Stichprobenzahl von $n = 19$ erreichen die Unterschiede allerdings keine Signifikanz.

Zuletzt sollte auch der Umfang der genetischen Testungen für eine weitere Studie erweitert werden. Einerseits sollten mehr Patienten auf eine U2AF1-Mutation untersucht werden, andererseits sollte neben den Genen U2AF1, SF3B1 und SRSF2 auch das ZRSR2-Gen getestet werden, um alle für das *Spliceosom* relevanten Gene vollständig zu untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Akila, P., Prashant, V., Suma, M. N., Prashant, S. N., and Chaitra, T. R. 2012. CD163 and its expanding functional repertoire. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 413, 7-8, 669–674.
- [2] Armstrong, R. N., Steeples, V., Singh, S., Sanchi, A., Boulwood, J., and Pellagatti, A. 2018. Splicing factor mutations in the myelodysplastic syndromes: target genes and therapeutic approaches. *Advances in biological regulation* 67, 13–29.
- [3] Aujla, A., Linder, K., Iragavarapu, C., Karass, M., and Liu, D. 2018. SRSF2 mutations in myelodysplasia/myeloproliferative neoplasms. *Biomarker research* 6, 29.
- [4] Aul, C. 1994. *Myelodysplastische Syndrome. Präleukämien*. Kovač, Hamburg.
- [5] Bacher, U., Kern, W., Alpermann, T., Schnittger, S., Haferlach, C., and Haferlach, T. 2012. Prognoses of MDS subtypes RARS, RCMD and RCMD-RS are comparable but cytogenetics separates a subgroup with inferior clinical course. *Leukemia research* 36, 7, 826–831.
- [6] Barbui, T., Thiele, J., Gisslinger, H., Kvasnicka, H. M., Vannucchi, A. M., Guglielmelli, P., Orazi, A., and Tefferi, A. 2018. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood cancer journal* 8, 2, 15.
- [7] Begemann, H. and Lasch, H. G., Eds. 1975. *Klinische Hämatologie. 101 Tabellen*. Thieme, Stuttgart.
- [8] Bennett, J. M. 2000. WHO classification of tumours of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *International journal of hematology* 2 (der 4. ed.), 72, 131–133.
- [9] Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., and Sultan, C. 1982. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology* 51, 2, 189–199.
- [10] Bennett et al. 2008. *WHO Classification: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues (2008)*.
- [11] Bortz, J. and Schuster, C. 2010. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [12] Boutault, R., Peterlin, P., Boubaya, M., Sockel, K., Chevallier, P., Garnier, A., Guillaume, T., Le Bourgeois, A., Debord, C., Godon, C., Le Bris, Y., Theisen, O., Kroschinsky, F., Moreau, P., Béné, M. C., Platzbecker, U., and Eveillard, M. 2018. A novel complete blood count-based score to screen for myelodysplastic syndrome in cytopenic patients. *British journal of haematology* 183, 5, 736–746.

- [13] Cazzola, M., Malcovati, L., and Invernizzi, R. 2011. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2011, 264–272.
- [14] Fabrick, B. O., Dijkstra, C. D., and van den Berg, T. K. 2005. The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology* 210, 2-4, 153–160.
- [15] Fenaux, P. 2001. Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes. *International journal of hematology* 73, 4, 429–437.
- [16] Fenaux, P. and Adès, L. 2013. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 121, 21, 4280–4286.
- [17] Fenaux, P., Giagounidis, A., Selleslag, D., Beyne-Rauzy, O., Mufti, G., Mittelman, M., Muus, P., Te Boekhorst, P., Sanz, G., Del Cañizo, C., Guerci-Bresler, A., Nilsson, L., Platzbecker, U., Lübbert, M., Quesnel, B., Cazzola, M., Ganser, A., Bowen, D., Schlegelberger, B., Aul, C., Knight, R., Francis, J., Fu, T., and Hellström-Lindberg, E. 2011. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 118, 14, 3765–3776.
- [18] Fenaux, P., Mufti, G. J., Hellstrom-Lindberg, E., Santini, V., Finelli, C., Giagounidis, A., Schoch, R., Gattermann, N., Sanz, G., List, A., Gore, S. D., Seymour, J. F., Bennett, J. M., Byrd, J., Backstrom, J., Zimmerman, L., McKenzie, D., Beach, C., and Silverman, L. R. 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. *The Lancet. Oncology* 10, 3, 223–232.
- [19] Foucar, K., Chabot-Richards, D., and Vasef, M. A. 2018. *Diagnostic pathology. Blood and bone marrow ; [free online access with Amirsys eBook advantage*. Amirsys, Salt Lake City, Utah.
- [20] Fuchs R, Staib P, Brümmendorf T. 2019. *Manual Hämatologie*.
- [21] Ganten, D. and Alves, F., Eds. 2003. *Molekularmedizinische Grundlagen von hämatologischen Neoplasien*. Molekulare Medizin. Springer, Berlin.
- [22] Germing, U., Aul, C., Niemeyer, C. M., Haas, R., and Bennett, J. M. 2008. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Annals of hematology* 87, 9, 691–699.
- [23] Germing, U., Blum, S., Boch, T., Lübbert, M., Metzgeroth, G., Platzbecker, U., and Pfeilstöcker, M. 2020. *Leitlinie Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML)*.
- [24] Germing, U., Gattermann, N., Strupp, C., Aivado, N., Hossfeld, D., Haas, R., and Aul, C. 2001. *Myelodysplastische Syndrome - Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur*

Pathogenese, Prognose und Therapie. Dtsch Arztebl 2001; 98(36): A-2272 / B-1940 / C-1824.

- [25] Germing, U. and Haas, R., Eds. 2009. *Myelodysplastische Syndrome. Bilanz des aktuellen Wissens*. dup düsseldorf university press, Düsseldorf.
- [26] Germing, U., Hildebrandt, B., Pfeilstöcker, M., Nösslinger, T., Valent, P., Fonatsch, C., Lübbert, M., Haase, D., Steidl, C., Krieger, O., Stauder, R., Giagounidis, A. A. N., Strupp, C., Kündgen, A., Mueller, T., Haas, R., Gattermann, N., and Aul, C. 2005. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 19, 12, 2223–2231.
- [27] Germing, U., Kobbe, G., Haas, R., and Gattermann, N. 2013. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Deutsches Arzteblatt international* 110, 46, 783–790.
- [28] Germing, U. and Kündgen, A. 2012. Prognostic scoring systems in MDS. *Leukemia research* 36, 12, 1463–1469.
- [29] Germing, U., Strupp, C., Giagounidis, A., Haas, R., Gattermann, N., Starke, C., and Aul, C. 2012. Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leukemia research* 36, 6, 727–734.
- [30] Greenberg, P. L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Bennett, J. M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Le Beau, M. M., Slovak, M. L., Krieger, O., Luebbert, M., Maciejewski, J., Magalhaes, S. M. M., Miyazaki, Y., Pfeilstöcker, M., Sekeres, M., Sperr, W. R., Stauder, R., Tauro, S., Valent, P., Vallespi, T., van de Loosdrecht, A. A., Germing, U., and Haase, D. 2012. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120, 12, 2454–2465.
- [31] Gressner, A. M. and Arndt, T. 2019. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer Reference Medizin.
- [32] Gross, S. A., Irons, R. D., Scott, P. K., Galbraith, D., Wang, X. Q., Chen, Y., and Paustenbach, D. 2012. A case-control study of chronic myelomonocytic leukemia (CMML) in Shanghai, China: evaluation of risk factors for CMML, with special focus on benzene. *Archives of environmental & occupational health* 67, 4, 206–218.
- [33] Gupta, G., Singh, R., Kotasthane, D. S., and Kotasthane, V. D. 2010. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization

- Classification of Tumors - International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Journal of blood medicine* 1, 171–182.
- [34] Hong, M. and He, G. 2017. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *Journal of translational internal medicine* 5, 3, 139–143.
- [35] Huber, H., Löffler, H., and Faber, V. 1994. *Methoden der diagnostischen Hämatologie*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [36] Hyjek, E. and Vardiman, J. W. 2010. *Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms*. 733-756. in *Jaffe, E.S., Harris, N.L., Vardiman, J.W., Campo, E. & Arber, D.A. Hematopathology, Saunders W.B./Elsevier, Philadelphia, PA, 2010*.
- [37] Itzykson, R., Kosmider, O., Renneville, A., Morabito, M., Preudhomme, C., Berthon, C., Adès, L., Fenaux, P., Platzbecker, U., Gagey, O., Rameau, P., Meurice, G., Oréar, C., Delhommeau, F., Bernard, O. A., Fontenay, M., Vainchenker, W., Droin, N., and Solary, E. 2013. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood* 121, 12, 2186–2198.
- [38] Jenkins, J. L. and Kielkopf, C. L. 2017. Splicing Factor Mutations in Myelodysplasias: Insights from Spliceosome Structures. *Trends in genetics : TIG* 33, 5, 336–348.
- [39] Kreuzer, K.-A. and Beyer, J., Eds. 2016. *Hämatologie und Onkologie. Fallorientierte Darstellung - rationale Diagnostik und Therapie : 205 Abbildungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- [40] Kulasekararaj, A. G., Mohamedali, A. M., and Mufti, G. J. 2013. Recent advances in understanding the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *British journal of haematology* 162, 5, 587–605.
- [41] Löffler, H. 1961. Cytochemical proof of nonspecific esterase in smears. Contributions on the technic and findings in human blood smears. *Klinische Wochenschrift* 39, 1220–1227.
- [42] Malcovati, L., Germing, U., Kuendgen, A., Della Porta, M. G., Pascutto, C., Invernizzi, R., Giagounidis, A., Hildebrandt, B., Bernasconi, P., Knipp, S., Strupp, C., Lazzarino, M., Aul, C., and Cazzola, M. 2007. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, 23, 3503–3510.
- [43] Malcovati, L., Hellström-Lindberg, E., Bowen, D., Adès, L., Cermak, J., Del Cañizo, C., Della Porta, M. G., Fenaux, P., Gattermann, N., Germing, U., Jansen, J. H., Mittelman, M., Mufti, G., Platzbecker, U., Sanz, G. F., Selleslag, D., Skov-Holm, M., Stauder, R., Symeonidis, A., van de Loosdrecht, A. A., Witte, T. de, and Cazzola, M. 2013. Diagnosis

- and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122, 17, 2943–2964.
- [44] Meggendorfer, M., Roller, A., Haferlach, T., Eder, C., Dicker, F., Grossmann, V., Kohlmann, A., Alpermann, T., Yoshida, K., Ogawa, S., Koeffler, H. P., Kern, W., Haferlach, C., and Schnittger, S. 2012. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* 120, 15, 3080–3088.
- [45] National Comprehensive Cancer Network. 2003. Myelodysplastic syndromes. Clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 1, 4, 456–471.
- [46] Navarro, I., Ruiz, M. A., Cabello, A., Collado, R., Ferrer, R., Hueso, J., Martinez, J., Miguel, A., Orero, M. T., Pérez, P., Nolasco, A., and Carbonell, F. 2006. Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 311 patients. *Leukemia research* 30, 8, 971–977.
- [47] Neukirchen, J., Schoonen, W. M., Strupp, C., Gattermann, N., Aul, C., Haas, R., and Germing, U. 2011. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leukemia research* 35, 12, 1591–1596.
- [48] Nolte, F. and Hofmann, W.-K. 2008. Myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and genomic changes. *Annals of hematology* 87, 10, 777–795.
- [49] Onofre, G., Kolácková, M., Jankovicová, K., and Krejsek, J. 2009. Scavenger receptor CD163 and its biological functions. *Acta medica (Hradec Kralove)* 52, 2, 57–61.
- [50] Orazi, A., Bennett, J. M., Germing, U., Brunning, R., Bain, B. J., and Thiele, J. 2008. *Chronic myelomonocytic leukaemia. 76-79. in Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES, et al ed. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon, France: IARC Press; 2008:76-79.*
- [51] Orazi, A., Bennett, J. M., Germing, U., and et al. 2017. *Myelodysplastic /myeloproliferative neoplasms. In: Swerdlow S.H. CE, Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon (France): IARC; Chapter 5, 2017.*
- [52] Papaemmanuil, E., Cazzola, M., Boulton, J., Malcovati, L., Vyas, P., Bowen, D., Pellagatti, A., Wainscoat, J. S., Hellstrom-Lindberg, E., Gambacorti-Passerini, C., Godfrey, A. L., Rapado, I., Cvejic, A., Rance, R., McGee, C., Ellis, P., Mudie, L. J., Stephens, P. J., McLaren, S., Massie, C. E., Tarpey, P. S., Varela, I., Nik-Zainal, S., Davies, H. R., Shlien, A., Jones, D., Raine, K., Hinton, J., Butler, A. P., Teague, J. W., Baxter, E. J., Score, J., Galli, A., Della Porta, M. G., Travaglino, E., Groves, M., Tauro, S., Munshi, N. C., Anderson, K. C., El-Naggar, A., Fischer, A., Mustonen, V., Warren,

- A. J., Cross, N. C. P., Green, A. R., Futreal, P. A., Stratton, M. R., and Campbell, P. J. 2011. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *The New England journal of medicine* 365, 15, 1384–1395.
- [53] Parikh, S. A. and Tefferi, A. 2013. Chronic myelomonocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology* 88, 11, 967–974.
- [54] Patnaik, M. M. and Tefferi, A. 2016. Chronic myelomonocytic leukemia: 2016 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology* 91, 6, 631–642.
- [55] Starke, C. 2010. *Diagnostische und prognostische Bedeutung der Morphologie beim Myelodysplastischen Syndrom*. Düsseldorf, Univ., Diss., 2010.
- [56] Strom, S. S., Gu, Y., Gruschkus, S. K., Pierce, S. A., and Estey, E. H. 2005. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia* 19, 11, 1912–1918.
- [57] Strupp, C., Nachtkamp, K., Hildebrandt, B., Giagounidis, A., Haas, R., Gattermann, N., Bennett, J. M., Aul, C., and Germing, U. 2017. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types. *Leukemia research* 57, 78–84.
- [58] Such, E., Germing, U., Malcovati, L., Cervera, J., Kuendgen, A., Della Porta, M. G., Nomdedeu, B., Arenillas, L., Luño, E., Xicoy, B., Amigo, M. L., Valcarcel, D., Nachtkamp, K., Ambaglio, I., Hildebrandt, B., Lorenzo, I., Cazzola, M., and Sanz, G. 2013. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 121, 15, 3005–3015.
- [59] Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., and Thiele, J., Eds. 2017. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization classification of tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- [60] Triantafyllidis, I., Ciobanu, A., Stanca, O., and Lupu, A. R. 2012. Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Maedica* 7, 4, 295–302.
- [61] Valent, P., Horny, H.-P., Bennett, J. M., Fonatsch, C., Germing, U., Greenberg, P., Haferlach, T., Haase, D., Kolb, H.-J., Krieger, O., Loken, M., van de Loosdrecht, A., Ogata, K., Orfao, A., Pfeilstöcker, M., Rüter, B., Sperr, W. R., Stauder, R., and Wells, D. A. 2007. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia research* 31, 6, 727–736.

- [62] Visconte, V., Rogers, H. J., Singh, J., Barnard, J., Bupathi, M., Traina, F., McMahon, J., Makishima, H., Szpurka, H., Jankowska, A., Jerez, A., Sekeres, M. A., Sauntharajah, Y., Advani, A. S., Copelan, E., Koseki, H., Isono, K., Padgett, R. A., Osman, S., Koide, K., O'Keefe, C., Maciejewski, J. P., and Tiu, R. V. 2012. SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes. *Blood* 120, 16, 3173–3186.
- [63] Wu, L., Song, L., Xu, L., Chang, C., Xu, F., Wu, D., He, Q., Su, J., Zhou, L., Xiao, C., Zhang, Z., Zhao, Y., Chen, S., and Li, X. 2016. Genetic landscape of recurrent ASXL1, U2AF1, SF3B1, SRSF2, and EZH2 mutations in 304 Chinese patients with myelodysplastic syndromes. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 37, 4, 4633–4640.
- [64] Yoshida, K., Sanada, M., Shiraishi, Y., Nowak, D., Nagata, Y., Yamamoto, R., Sato, Y., Sato-Otsubo, A., Kon, A., Nagasaki, M., Chalkidis, G., Suzuki, Y., Shiosaka, M., Kawahata, R., Yamaguchi, T., Otsu, M., Obara, N., Sakata-Yanagimoto, M., Ishiyama, K., Mori, H., Nolte, F., Hofmann, W.-K., Miyawaki, S., Sugano, S., Haferlach, C., Koefler, H. P., Shih, L.-Y., Haferlach, T., Chiba, S., Nakauchi, H., Miyano, S., and Ogawa, S. 2011. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 478, 7367, 64–69.
- [65] Zoi, K. and Cross, N. C. P. 2015. Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN-unclassifiable. *International journal of hematology* 101, 3, 229–242.

7 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. U. Germing, der die Betreuung meiner Arbeit mit viel Engagement übernommen hat. Insbesondere bedanke ich mich für die freundliche Aufnahme und die außerordentlich gute Beratung.

Darüber hinaus danke ich auch Frau Professor Dr. med. M. Rudelius für ihre Zusammenarbeit.

Herrn Dr. med. Dr. rer. Nat. M. Ostapczuk danke ich für die große Hilfe bei der Datenanalyse.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern für ihre uneingeschränkte Unterstützung während meines bisherigen Lebenswegs. Ohne ihre Geduld, ihre Hilfe und ihren Zuspruch wäre es mir nie möglich gewesen diesen Lebensweg einzuschlagen.