

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

Prognose und Therapieverfahren bei myelodysplastischer chronischer myelomonozytärer Leukämie

Dissertation

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

vorgelegt von
Valerie Knoop
(2021)

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Feride Kröpil

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schuler E., Knoop, V., Kündgen, A., Hildebrandt, B., Schroeder, T., Kaivers, J., Haas, R., Kobbe, G., Germing, U., (2019), Type of applied Therapy and Outcome of dysplastic CMML Patients, *Oncology Research and Treatment*, (suppl 4) 42

I Zusammenfassung

Chronische myelomonozytäre Leukämien (CMML) sind myeloische Neoplasien, die gekennzeichnet sind durch eine anhaltende Monozytose, Dysplasien von mindestens einer Zellreihe und einem Blastenanteil von unter 20% im peripheren Blut und Knochenmark. Sie zählen nach den Definitionen der WHO zu den myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien. Die klinischen Folgen einer dysplastisch verlaufenden CMML sind in erster Linie durch die mit der Erkrankung einhergehende hämatopoetische Insuffizienz erklärt. So sind Blutungen und Infektionen die Haupttodesursachen. Ein Teil der Patienten entwickelt eine akute Leukämie.

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der dysplastischen CMML liegt bei ca. zwei Jahren und ist damit im Vergleich zur altersgleichen gesunden Normalbevölkerung als sehr ungünstig zu bezeichnen. Daher liegt es nahe, dass möglichst vielen Patienten eine Therapie angeboten werden sollte. Zur Risikostratifizierung wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Prognosescores entwickelt, deren Berechnung unter anderem zytomorphologische Parameter, patientenbezogene Daten wie Alter und Ausgangszustand sowie teils auch den zytogenetischen Befund der Patienten einbezieht.

In der vorliegenden klinischen retrospektiven Studie wurden 241 im Düsseldorfer MDS-Register geführte Patienten, bei denen zwischen 1972 und 2016 eine CMML diagnostiziert wurde, untersucht.

Betrachtet wurde die Validität der aktuell angewendeten Instrumente zur Prognoseabschätzung, dem *International Prognostic Scoring System-revised* (IPSS-R), dem Düsseldorf Score, dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk score* des M.D. Anderson Cancer Centers in Houston, Texas und dem *CMML-specific Prognostic Scoring System* (CPSS). Die Prognosescores wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bezüglich des Überlebens der Patienten untersucht. Hierfür wurden die zur Berechnung der verschiedenen Scores notwendigen Parameter ermittelt. Auch wurden die im Detail zum Einsatz gebrachten Therapieverfahren dokumentiert, welche von rein supportiven therapeutischen Maßnahmen über niedrig dosierte zytoreduktive Therapien, hypomethylierende Substanzen und hochdosierte Chemotherapie bis zur einzig kurativen Option einer allogenen Stammzelltransplantation reichen.

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung des erstellten Datenkollektivs erfolgten computerbasiert mit dem Programm *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) für Windows.

Jene Risikoscores, die den zytogenetischen Befund des Patienten mit einbeziehen, waren retrospektiv aufgrund der oft nicht durchgeführten Zytogenetik nur für wenige Patienten eruierbar. Hier wären größere Fallzahlen nötig, um verlässliche Aussagen zu treffen. Der Düsseldorf Score erwies sich als insgesamt robustes Prognoseinstrument, welches aufgrund der benötigten Parameter bei vielen Patienten anwendbar ist.

Für die Einteilung nach IPSS-R, CPSS und dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* konnte anhand der vorliegenden Daten ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf das mediane Überleben der Patienten gezeigt werden, sodass auch diese Prognosescores ein sinnvolles Instrument zur Prognoseabschätzung darstellen. Die einzelnen Risikogruppen unterschieden sich hierbei jedoch bezüglich des medianen Überlebens nicht in allen Fällen signifikant voneinander, was jedoch am ehesten der sehr kleinen Fallzahl geschuldet sein könnte.

Bezüglich der zur Anwendung gebrachten Therapieverfahren konnte sowohl uni- als auch multivariat gezeigt werden, dass die Art der angewandten Therapieverfahren keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ausübte, die Prognose also nicht wesentlich verbessert hat.

II Abstract

Chronic myelomonocytic leukemias (CMML) are myeloid neoplasms that are characterized by persistent monocytosis, dysplasias of at least one cell row and a blast percentage of less than 20% in the peripheral blood and bone marrow. According to the WHO definitions, they belong to the myelodysplastic-myeloproliferative neoplasms. The clinical consequences of a dysplastic CMML are primarily explained by the haematopoietic insufficiency associated with the disease. Bleeding and infection are the main causes of death. A small proportion of patients develop acute leukemia.

The median survival time of people with dysplastic CMML is approximately two years and can therefore be described as very unfavourable in comparison to the healthy general population of the same age. Therefore, as many patients as possible should be offered therapy. For risk stratification, various prognosis scores have been developed over the past few decades, the calculation of which includes cytomorphological parameters, patient-related data such as age and initial condition and, in some cases, the patient's cytogenetic findings.

In this clinical retrospective study, 241 patients listed in the Düsseldorf MDS registry who were diagnosed with CMML between 1972 and 2016 were examined.

The validity of the currently used tools for risk stratification, the International Prognostic Scoring System-revised (IPSS-R), the Düsseldorf Score, the Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score of the M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas and the CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS) was evaluated. The prognostic scores were examined regarding their informative value concerning the survival of the patients. For this purpose, the parameters necessary to calculate the various scores were determined. The therapeutic methods applied in detail were also documented. They range from purely supportive therapeutic measures to low-dose cytoreductive therapies, hypomethylating substances, high-dose chemotherapy and the only curative option of allogenic stem cell transplantation.

The statistical evaluation and graphic representation of the data pool were created computer-based using the program IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows.

The risk scores that include the patients' cytogenetic findings retrospectively could only be determined for a few patients because cytogenetic examinations were often not performed. Larger numbers of cases would be necessary here in order to make reliable statements. The Düsseldorf Score proved to be a robust prognostic instrument, which can be applied to many patients due to the parameters required.

For the classification according to IPSS-R, CPSS and the Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score, a significant influence on the median survival of the patients could also be shown on the basis of the available data, so that these prognostic scores also represent a useful tool for prognosis estimation. However, the individual risk groups did not differ significantly from one another in terms of median survival in all cases, which, however, could most likely be due to the very small number of cases.

With regard to the therapy methods used, it was possible to show both univariate and multivariate that the type of therapy method used did not have a statistically significant influence on the survival of the patients, i.e. did not significantly improve the prognosis.

III Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
ATRA	<i>all-trans</i> Retinsäure
BCR	<i>Breakpoint cluster region</i>
ABL-1	<i>Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1</i>
BSC	<i>Best supportive care</i>
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CPSS	<i>CMML-specific prognostic scoring system</i>
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FAB	<i>French American British</i>
FGFR1	<i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>
g	Gramm
HAM	Hochdosiertes Cytarabin und Mitoxantrone
HSCT	<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
ICE	Idarubicin, Cytarabin, Etoposid
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System - Revised</i>
KM	Knochenmark
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
µl	Mikroliter
JAK2	Januskinase 2
PDGFRA	<i>Platelet-derived growth factor receptor A</i>
PDGFRB	<i>Platelet-derived growth factor receptor B</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
U	Units
WHO	World Health Organization

IV Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Ätiologie	1
1.4	Pathogenese	2
1.5	Klinik	2
1.6	Diagnostik und weitere Einteilung.....	2
1.7	Prognose.....	4
1.7.1	Düsseldorf Score	5
1.7.2	International Prognostic Scoring System - Revised (IPSS-R).....	6
1.7.3	Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score.....	7
1.7.4	CMML-Specific Prognostic Scoring System (CPSS).....	8
1.8	Therapie.....	9
1.8.1	Supportive Therapie	10
1.8.2	Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie	10
1.8.3	Epigenetische Therapie – Hypomethylierende Substanzen	11
1.8.4	Intensive Chemotherapie.....	11
1.8.5	Allogene Stammzelltransplantation	12
1.9	Ziele der Arbeit.....	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Patienten.....	13
2.2	Datenrecherche.....	13
2.3	Follow up.....	14
2.4	Scoring Systeme	14
2.5	Therapieverfahren.....	14
2.6	Statistische Auswertung	15
3	Ergebnisse.....	16
3.1	Patientenkollektiv	16
3.1.1	Patientenstatus am 15. 07.2018.....	16
3.1.2	Geschlecht.....	16
3.1.3	Alter.....	17
3.1.4	Hämatologische Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	18
3.1.5	Einteilung nach WHO 2016	19
3.1.6	Therapieverfahren	19
3.2	Prognosescores	24
3.2.1	Zytogenetik	24
3.2.2	Düsseldorf Score	25
3.2.3	International Prognostic Scoring System - Revised	27
3.2.4	Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center)	29
3.2.5	CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS)	31
3.3	Vergleich der Risikoscores untereinander	33
3.3.1	Düsseldorf Score versus IPSS-R	33
3.3.2	Düsseldorf Score versus Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center).....	35
3.3.3	Düsseldorf Score versus CPSS.....	37

3.3.4	IPSS-R versus Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center).....	39
3.3.5	IPSS-R versus CPSS	41
3.3.6	Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center) versus CPSS	43
3.4	Vorkommen der einzelnen Therapiekategorien in den Risikogruppen nach Düsseldorf Score	45
3.5	Überleben	47
3.5.1	Gesamtes Patientenkollektiv	47
3.5.2	Überleben in den Risikogruppen nach dem Düsseldorf Score	48
3.5.3	Überleben in den Risikogruppen nach dem IPSS-R	49
3.5.4	Überleben in den Risikogruppen nach dem Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center).....	50
3.5.5	Überleben in den Risikogruppen nach dem CPSS	52
3.5.6	Überleben der Patienten in den einzelnen Therapiekategorien	53
3.6	Multivariate Analyse	54
4	Diskussion.....	57
4.1	Risikostratifizierung	57
4.1.1	Düsseldorf Score	57
4.1.2	International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R).....	58
4.1.3	Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center)	59
4.1.4	CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS)	60
4.1.5	Vergleich der Prognoseinstrumente untereinander	61
4.2	Therapeutische Maßnahmen.....	61
4.2.1	Therapiekategorie 1: Sonstige Therapien	62
4.2.2	Therapiekategorie 2: Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie.....	63
4.2.3	Therapiekategorie 3: Hypomethylierende Substanzen	63
4.2.4	Therapiekategorie 4: Intensive Chemotherapie	64
4.2.5	Therapiekategorie 5: Allogene Stammzelltransplantation	64
4.3	Aussage der Risikostratifizierung und Einfluss der Therapieverfahren auf die Prognose der Patienten mit CMML.....	65
4.4	Schlussfolgerungen.....	66
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	68

1 Einleitung

1.1 Definition

Chronische myelomonozytäre Leukämien (CMML) sind klonale hämatopoetische Stammzellerkrankungen, die gekennzeichnet sind durch eine anhaltende Monozytose, Dysplasien von mindestens einer Zellreihe und einem Blastenanteil von unter 20 % im peripheren Blut und Knochenmark. Wurde die CMML zuvor zu den myelodysplastischen Syndromen (MDS) gezählt, so zählt sie nach den Definitionen der *World Health Organisation* (WHO) seit 2001 zu den myelodysplastisch-myeloproliferativen Neoplasien (Vardiman, 2001). Sie wird seither somit einer eigenen Gruppe von Erkrankungen zugeordnet, da sie Eigenschaften der reinen myelodysplastischen Syndrome, sowie auch der myeloproliferativen Erkrankungen aufweist, was sehr variable Verlaufsformen zur Folge hat.

Die *French-American-British-Group* (FAB) führte 1994 zudem die Unterscheidung eines myeloproliferativen Verlaufs von einem myelodysplastischen ein. Einfachstes abgrenzendes Charakteristikum ist hierbei die Anzahl der weißen Blutkörperchen. Liegen 13000/ μ l Leukozyten oder mehr im peripheren Blut vor, wird von einer proliferativen CMML gesprochen, andernfalls von einer myelodysplastischen (Bennett et al., 1994).

1.2 Epidemiologie

Die chronische myelomonozytäre Leukämie ist mit einer Inzidenz von 0,5 - 1 pro 100.000 Personen pro Jahr insgesamt eine seltene Erkrankung. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der dysplastischen CMML liegt bei etwa zwei Jahren und ist damit im Vergleich zur altersgleichen gesunden Normalbevölkerung als sehr ungünstig zu bezeichnen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren (Neukirchen et al., 2011).

1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der CMML ist weitgehend ungeklärt.

Es werden sowohl primäre Formen, als auch eine sekundäre therapieassoziierte Form der Erkrankung (nach Bestrahlung, Radioiodtherapie und Chemotherapie) beschrieben. Letztere gehen bei signifikant häufigerer Assoziation mit einem *High Risk* Karyotyp meist mit einer besonders schlechten Prognose einher. Selten liegen auch sekundäre Formen vor, die sich erst aus einem primär bestehenden MDS entwickeln (Takahashi et al., 2013).

Mögliche Effekte von Umwelteinflüssen und Expositionen gegenüber Noxen auf die Entwicklung einer CMML sind bisher nicht hinreichend untersucht.

Als begünstigende Faktoren werden jedoch chronische Entzündungen, wie etwa Autoimmunerkrankungen, diskutiert. Raucher scheinen häufiger zu erkranken, als Nichtraucher. (Germing et al.)

1.4 Pathogenese

Als letztendlich ursächlich ist eine neoplastische Schädigung einer unreifen myeloischen Stammzelle anzusehen, was zur Entwicklung neoplastischer Zellklone führt. Die Ursache der neoplastischen Entartung ist nicht vollständig geklärt.

Bei über 90% der Patienten mit einer CMML lassen sich eine oder mehrere genetische Mutationen nachweisen, die die maligne Transformation der Stammzelle begünstigen. Diese betreffen epigenetische Regulatorgene, das Spliceosom, die DNA-Reparaturmechanismen sowie die Tyrosinkinasen und Transkriptionsfaktoren.

Ähnlich wie bei den myelodysplastischen Syndromen, wird von einer Mehrschrittpathogenese (im Sinne einer Kumulation mehrerer zeitlich versetzter genetischer Mutationen) ausgegangen. (Itzykson and Solary, 2013)

Darüber hinaus konnten auch chromosomale Aberrationen (strukturelle Veränderungen von Chromosom 7, Trisomie von Chromosom 8) gehäuft nachgewiesen werden. (Germing et al.)

Die neoplastisch entartete Stammzelle verliert schließlich zunehmend ihre Möglichkeit zur hämatopoetischen Differenzierung, woraus dann eine Vermehrung von Blasten resultiert.

1.5 Klinik

Bei vielen Patienten wird eine CMML als Zufallsdiagnose im Rahmen einer Blutabnahme aus anderen Gründen festgestellt.

Die Symptome, mit denen die dysplastische Verlaufsform der Erkrankung klinisch in Erscheinung tritt, sind in erster Linie durch die mit der Erkrankung einhergehende hämatopoetische Insuffizienz erklärt. Eine Neutropenie bedingt eine Infektneigung, eine Thrombopenie die entsprechenden klinischen Zeichen wie Petechien, Zahnfleischbluten und eine Hämatomneigung, sowie (meist im späteren Verlauf) auch Blutungskomplikationen. Häufig liegt eine Anämie vor, welche ggf. auch transfusionsbedürftig ist und entsprechend mit Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Kopfschmerzen und Dyspnoe einhergehen kann. Zusätzlich können allgemeine Symptome wie Nachtschweiß und Gewichtsverlust vorkommen. Blutungen und Infektionen sind die Haupttodesursachen.

In einigen Fällen geht die Erkrankung im Verlauf in eine akute myeloische Leukämie (AML) über. (Germing et al.)

1.6 Diagnostik und weitere Einteilung

Zur Diagnostik der CMML gehören neben den Monozyten im peripheren Blut eine Knochenmarkzytologie, sowie idealerweise eine zytogenetische Untersuchung.

Im Blutbild können neben der Monozytose Zytopenien vorliegen, ein erhöhter Blastenanteil ist ebenfalls möglich. Bei der myeloproliferativen Verlaufsform liegt entsprechend eine Leukozytose vor.

Die WHO veröffentlichte 2008 Diagnosekriterien für die CMML. Obligates Kriterium hierbei ist eine persistierende Monozytose im peripheren Blut (> 1000 Monozyten/ μl),

welche mindestens 10% der Leukozytenzahl ausmacht. Der Blastenanteil im peripheren Blut und Knochenmark liegt bei 0-19 % (Orazi et al., 2017a).

Zudem liegt im Knochenmark eine Dysplasie von mindestens einer Zellreihe vor. Ist dies nicht gegeben, so müssen für die Diagnosestellung in jedem Fall alle weiteren Diagnosekriterien erfüllt sein und zusätzlich eine zytogenetische oder molekulargenetische Abnormität der hämatopoetischen Stammzelle oder eine seit mindestens drei Monaten persistierende Monozytose unter Ausschluss aller weiteren möglichen Auslöser nachgewiesen werden. (Orazi et al., 2017a)

Diese Diagnosekriterien nach WHO sind in Tabelle 1 dargestellt.

1. Persistent peripheral blood monocytosis ($\geq 1 \times 10^9/L$) with monocytes accounting for $\geq 10\%$ of the leucocytes
2. WHO criteria for BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukaemia, primary myelofibrosis, polycythaemia vera and essential thrombocythaemia are not met
3. No rearrangement of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1 and no PCM1-JAK2 (which should be specifically excluded in cases with eosinophilia)
4. Blasts constitute $< 20\%$ of the cells of the peripheral blood and bone marrow
5. Dysplasia involving ≥ 1 myeloid lineages or (if myelodysplasia is absent or minimal), criteria 1-4 are met and: <ul style="list-style-type: none">- An acquired, clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality is present in haematopoietic cells.or- The monocytosis has persisted for ≥ 3 months and all other causes of monocytosis (e.g. malignancy, infection and inflammation) have been excluded.

Tabelle 1: **Diagnostische Kriterien der CMML nach WHO (Orazi et al., 2017a)**

Klassifiziert wird die CMML (nach WHO 2016) je nach ihrem Blastenanteil in Knochenmark und Blut in 3 Unterformen, wie in Tabelle 2 ersichtlich: Die CMML-0 ($< 2\%$ periphere Blasten inklusive Promonozyten oder $< 5\%$ Blasten im Knochenmark), die CMML-1 (2-4% periphere Blasten oder 6-9% Blasten im Knochenmark, keine Auerstäbchen) und die CMML-2 (5-19% periphere Blasten oder 10-19% Blasten im Knochenmark, Auerstäbchen möglich) (Orazi et al., 2017b).

Typ	Blut	Knochenmark
Chronische myelomonozytäre Leukämie 0 (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 A oder B, FGFR1, PCM1-JAK2
Chronische myelomonozytäre Leukämie 1 (CMML-1)	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 A oder B, FGFR1, PCM1-JAK2
Chronische myelomonozytäre Leukämie 2 (CMML-2)	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 A oder B, FGFR1, PCM1-JAK2

Tabelle 2: WHO-Klassifikation 2016 der CMML (Orazi et al., 2017b)

Die eingangs erwähnte obligate Chromosomenanalyse ergibt bei 80% der Patienten einen normalen Karyotyp. Chromosomale Aberrationen, wie strukturelle Veränderungen von Chromosom 7 und eine Trisomie 8 kommen bei den restlichen 20% häufig vor.

Die ergänzende zytogenetische Untersuchung ist zudem wünschenswert. Von der Mutation betroffen sind Gene, die für Signalmoleküle kodieren (z.B. NRAS, JAK2) (Levine et al., 2005), für Transkriptionsfaktoren (RUNX1), für epigenetische Regulatoren (z.B. TET2, ASXL1 (Jankowska et al., 2011) und auch für Spleißfaktoren (z.B. SRF2) (Meggendorfer et al., 2012). Sie sind nicht spezifisch für die CMML, sind aber Teil moderner Prognosescores und helfen bei der Therapiefindung (Itzykson et al., 2013).

1.7 Prognose

In der Vergangenheit wurden verschiedene Prognosescores entwickelt, nach denen Patienten mit einer CMML in ein Punktesystem eingeordnet und hierauf basierend in Risikogruppen unterteilt werden. Hierbei kommen einzelne Scores zum Einsatz, welche sowohl bei den MDS, als auch bei der CMML Anwendung finden, aber auch solche, welche spezifisch für die CMML entwickelt wurden.

Die Risikogruppe eines Patienten lässt, je nach angewendetem Prognosescore, sowohl Aussagen über das Überleben, als auch über die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine akute myeloische Leukämie (AML) zu.

Eingeschlossen werden je nach Score Alter, Geschlecht, der Subtyp der Klassifikation nach WHO (s.o.), sowie verschiedene weitere klinische und auch zytogenetische Parameter.

1.7.1 Düsseldorf Score

Durch Aul et al. wurde 1992 ein Prognosescore veröffentlicht, welcher einen verminderten Hämoglobinwert, eine Thrombozytopenie, eine erhöhte Aktivität der Laktatdehydrogenase (LDH) und einen erhöhten medullären Blastenanteil als Risikofaktoren heranzieht (Aul et al., 1992).

Der Düsseldorf Score und seine Berechnung sind in Tabelle 3 dargestellt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Prognosesystemen kann der Düsseldorf Score auch ohne Kenntnis der Zytogenetik angewendet werden.

Parameter	Grenzwert	Punktzahl
Hämoglobin	< 10 g/dl	1
Thrombozytenzahl	< 100.000 / μ l	1
Laktatdehydrogenase	> 240 U/l	1
Medullärer Blastenanteil	> 5%	1
Gesamtscore	Risikogruppe	
0 Punkte	Niedriges Risiko	
1-2 Punkte	Intermediäres Risiko	
3-4 Punkte	Hohes Risiko	

Tabelle 3: **Düsseldorf Score** (Aul et al., 1992)

Bei der Entwicklung des Düsseldorf Scores wurden Patienten aller damals nach FAB den MDS zuzuordnenden Untergruppen eingeschlossen, somit unter anderem auch jene mit einer CMML (Aul et al., 1992).

Aul et al. zeigten, dass sich die unterschiedlichen Risikogruppen signifikant sowohl bezüglich ihres Überlebens, als auch der Wahrscheinlichkeit des Übergangs in eine AML unterscheiden (Aul et al., 1992).

1994 konnte dieser Zusammenhang anhand eines erweiterten Patientenkollektivs bestätigt werden (Aul et al., 1994).

1.7.2 International Prognostic Scoring System - Revised (IPSS-R)

1997 entwickelten Greenberg et al. anhand eines Kollektivs von insgesamt 816 Patienten mit unbehandeltem primärem myelodysplastischem Syndrom einen weiteren Prognosescore, das *International Prognostic Scoring System* (IPSS), indem sie als Variablen zytogenetische Veränderungen, den prozentualen Blastenanteil, und die Anzahl der Zytopenien heranzogen. All diese Variablen erwiesen sich als prognostisch relevant bezüglich der Transformation in eine AML und des Überlebens. (Greenberg et al., 1997) Das IPSS wurde 2012 durch Greenberg et al. mittels einer Untersuchung an einem weitaus größeren Patientenkollektiv mit primärem unbehandeltem MDS (n = 7012) erweitert (Greenberg et al., 2012). Auch hier bildeten Zytogenetik, Blastenanteil im Knochenmark und die vorhandenen Zytopenien die Basis. Das nun definierte *International Prognostic Scoring System - Revised* (IPSS-R) unterteilt die Patienten in fünf statt in drei zytogenetische Risikokategorien. Der prozentuale Blastenanteil im Knochenmark wird mehrfach differenziert, auch die Zytopenien werden genauer aufgeschlüsselt, sodass letztendlich nicht wie bisher vier, sondern fünf Risikogruppen resultieren, die zur Vorhersage des *Outcomes* von Patienten mit unbehandeltem MDS herangezogen werden können (Greenberg et al., 2012). Das IPSS-R und seine Berechnung kommen in Tabelle 4 und 5 zur Darstellung.

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetik ⁽¹⁾	<i>Very good</i>	-	<i>Good</i>	-	<i>Intermediate</i>	<i>Poor</i>	<i>Very poor</i>
KM Blasten [%]	≤ 2	-	> 2 - < 5	-	5 - 10	> 10	-
Hämoglobin [g/dl]	≥ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Thrombozytenzahl [x 10 ⁹ /L]	≥ 100	50 - <100	< 50	-	-	-	-
Absolute Neutrophilenzahl [x 10 ⁹ /L]	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-
Gesamtscore	Risikokategorie						
≤ 1,5	<i>Very low</i>						
> 1,5-3	<i>Low</i>						
> 3-4,5	<i>Intermediate</i>						
> 4,5-6	<i>High</i>						
> 6	<i>Very high</i>						

(1) Die Berechnung des zytogenetischen Risikoscores wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: **International Prognostic Scoring System - Revised (IPSS-R)** (Greenberg et al., 2012)

Prognostische Subgruppe	Zytogenetische Auffälligkeiten
<i>Very good</i>	-Y, del(11q)
<i>Good</i>	Normal, del(5q), del(12p),del(20q), doppelt einschließlich del(5q)
<i>Intermediate</i>	del(7q), +8, +19, i(17q), jede andere einzelne oder doppelte Anomalie, unabhängige Klone
<i>Poor</i>	- 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 Anomalien inklusive - 7/del(7q), komplex: 3 Anomalien
<i>Very poor</i>	Komplex: > 3 Anomalien

Berechnung des zytogenetischen Risikoscores nach IPSS-R

Tabelle 5: IPSS-R – Zytogenetik (Greenberg et al., 2012)

1.7.3 Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score

2008 schlugen Kantarjian et al. ein weiteres Verfahren zur Prognoseermittlung vor. Sie analysierten hierzu eine Gruppe von 1915 Patienten, welche im M. D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas zwischen 1993 und 2005 diagnostiziert wurden, und schlossen ausdrücklich auch jene mit CMML, sekundärem MDS und primärem MDS mit vormaliger Therapie ein. Nur 26% der untersuchten Patienten hatten ein bisher unbehandeltes MDS, sodass das IPSS in den wenigsten Fällen anwendbar gewesen wäre. (Kantarjian et al., 2008)

Die Untersuchung erbrachte einen schlechten Allgemeinzustand, ein hohes Alter, eine Thrombozytopenie oder Anämie, einen erhöhten Blastenanteil im Knochenmark, eine Leukozytose, Anomalien des Chromosoms 7 und komplexe chromosomale Anomalien sowie eine Transfusionsbedürftigkeit als Risikofaktoren. Hieraus ergeben sich vier Risikogruppen, welche sich bezüglich ihres *Outcomes* signifikant unterschieden. So betrug in der *Low risk* Gruppe das mediane Überleben 54 Monate, in der *Intermediate-1* Gruppe 25 Monate, in der *Intermediate-2* Gruppe 14 Monate und in der *High-risk* Gruppe 6 Monate. (Kantarjian et al., 2008)

Die Kriterien sowie die Punktevergabe und Einteilung in die vier Risikogruppen des *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeschlüsselt.

Prognosekriterium	Punktzahl
Patientenzustand ⁽¹⁾	
≥ 2	2
Alter [in Jahren]	
60-64	1
≥ 65	2
Thrombozytenzahl [x 10⁹/L]	
< 30	3
30-49	2
50-199	1
Hämoglobin [g/dl]	
< 12	2
Blastenanteil im Knochenmark [%]	
5-10	1
11-29	2
Leukozytenzahl [10⁹/L]	
> 20	2
Karyotyp	
Chromosom-7-Anomalie oder komplex (≥ 3 Anomalien)	3
Transfusionsbedürftigkeit	
Ja	1

⁽¹⁾ Patientenzustand nach ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Oken et al., 1982)

Tabelle 6: *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* (Kantarjian et al., 2008)

Gesamtpunktzahl	Risikogruppe
0-4	<i>Low</i>
5-6	<i>Intermediate-1</i>
7-8	<i>Intermediate-2</i>
≥ 9	<i>High</i>

Tabelle 7: **Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score*** (Kantarjian et al., 2008)

1.7.4 CMML-Specific Prognostic Scoring System (CPSS)

2013 wurde durch Such et al. ein spezifischer Risikoscore für Patienten mit CMML entwickelt. Da ein ausreichend etabliertes Verfahren zur Risikoabschätzung dieser Patienten weiterhin nicht existierte, wurden anhand einer Kohorte von 558 Patienten mit CMML Kriterien zur spezifischen Risikostratifizierung ermittelt. Der Risikoscore und seine Aussagekraft wurden anschließend anhand einer unabhängigen Gruppe von 274 Patienten validiert (Such et al., 2013).

Als Kriterien zur Unterteilung in vier Risikogruppen wurden der WHO-Subtyp, der FAB-Subtyp, die Zytogenetik sowie die Transfusionsabhängigkeit bei Erstdiagnose gewählt. Die hieraus resultierenden Risikogruppen unterschieden sich signifikant bezüglich Überleben und Transformationsrate in eine AML (Such et al., 2013). Die genaue Berechnung des CPSS geht aus Tabelle 8 und Tabelle 9 hervor.

	Punktzahl		
	0	1	2
WHO - Subtyp	CMML-1	CMML-2	
FAB - Subtyp	CMML-MD (Leukozytenzahl < 13 x 10 ⁹ / L)	CMML-MP (Leukozytenzahl ≥ 13 x 10 ⁹ / L)	
CMML-spezifische zytogenetische Risikoklassifikation ⁽¹⁾	Low	Intermediate	High
Transfusionsabhängigkeit (Erythrozyten) bei Erstdiagnose ⁽²⁾	Nein	Ja	

⁽¹⁾ Zytogenetische Risikoklassifikation: Low: normal, isoliert –Y; intermediate: andere Anomalien; high: Trisomie 8, komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Anomalien des Chromosoms 7

⁽²⁾ Transfusionsabhängigkeit definiert als mindestens eine Erythrozytentransfusion alle 8 Wochen über einen Zeitabschnitt von mindestens 4 Monaten

Tabelle 8: **CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS) (Such et al., 2013)**

Gesamtpunktzahl	Risikogruppe
0	Low
1	Intermediate-1
2-3	Intermediate-2
4-5	High

Tabelle 9: **Einteilung in Risikogruppen nach CPSS (Such et al., 2013)**

1.8 Therapie

Bei den meisten älteren Patienten besteht das primäre Therapieziel in der Erhaltung bzw. Förderung der Eigenständigkeit und Lebensqualität. Um dies zu erreichen, wird sich supportiver Therapiemaßnahmen, wie etwa der Transfusion von Blutbestandteilen oder der Behandlung von Infektionen, bedient. Bei asymptomatischen Patienten ist ein abwartendes Prozedere ohne spezifische therapeutische Maßnahmen angezeigt.

Die Entscheidung über eine CMML-spezifische Therapie wird in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand und Risikokonstellation unter Berücksichtigung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses getroffen.

1.8.1 Supportive Therapie

Die Grundlage jeder Therapie sollten die supportiven Maßnahmen bilden. Hierzu gehört die Transfusion von Blutbestandteilen im Falle einer Anämie oder Thrombozytopenie ebenso, wie die adäquate Therapie von Begleiterkrankungen.

Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wird hierbei anhand des klinischen Zustands gestellt. Auch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erfolgt bei entsprechenden klinischen Symptomen, also bei Blutungszeichen.

Bei Patienten, die bereits multiple Transfusionen erhalten haben und somit der Gefahr einer sekundären Hämochromatose ausgesetzt sind, kann im zeitlichen Verlauf eine zusätzliche Gabe von Eisenchelatoren durchgeführt werden. Die Empfehlungen von Eisenchelatoren bei Myelodysplasie basiert auf nur limitierten Daten (Evidenzgrad B, Level III). E.P. Alessandrino et al. schlugen 2002 in der evidenz- und konsensusorientierten Leitlinie zur Behandlung primärer MDS der italienischen Gesellschaft für Hämatologie daher vor, Eisenchelatoren sollten diejenigen erhalten, welche mindestens 50 Erythrozytenkonzentrate erhalten und eine Lebenserwartung von mehr als 6 Monaten haben (Alessandrino et al., 2002). Unabhängig von ihrer Prognose wurde für die Patienten mit chronischem Transfusionsbedarf, die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, eine Therapie mit Eisenchelatoren empfohlen, da eine Eisenüberladung mit vermehrten Komplikationen im Rahmen der Transplantation vergesellschaftet ist (Sivgin et al., 2012).

Bei ausgeprägter Thrombozytopenie kann im Rahmen klinischer Studien eine Therapie mit thrombopoetischen Wachstumsfaktoren erfolgen.

Erythropoetinrezeptoragonisten kommen vor allem bei anämischen Patienten mit niedrigem Erythropoetinspiegel, einer ausbleibenden Blastenvermehrung, der dysplastischen Variante der CMML und einer eher geringen Transfusionsabhängigkeit zum Einsatz. (Germing et al.)

Auch Danazol, ein synthetisches Steroidhormon, kam im Rahmen der unterstützenden Therapieverfahren vereinzelt zum Einsatz. 2002 untersuchten Chan et al. retrospektiv 33 Patienten mit primärem MDS, welche für 6 oder mehr Wochen mit Danazol therapiert wurden, hinsichtlich eines positiven Effekts dieser Therapie auf die Thrombozytenzahl. Sie zeigten, dass Danazol eine Rolle in der Behandlung symptomatischer Thrombozytopenien bei bestimmten Hochrisikopatienten spielen könnte. Prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien hierzu fehlen jedoch (Chan et al., 2002).

Als zusätzliche Säule der supportiven Therapie ist die konsequente Impfung betroffener Patienten nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommision zu erwähnen.

1.8.2 Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie

Die zytoreduktive Therapie mit dem zytostatisch wirkenden Arzneistoff Hydroxycarbamid stellt hier die bevorzugte Therapieoption bei Patienten mit einer myeloproliferativen Variante der CMML (oder nach Übergang in eine solche) dar. In einer randomisierten Studie an 105 Patienten mit CMML zeigten Wattel et al. 1996 einen Vorteil der Therapie mit Hydroxycarbamid gegenüber der mit Etoposid bezüglich des Überlebens (Wattel et al., 1996).

In Ermangelung anderer Möglichkeiten kommen bei Patienten mit fortgeschrittener CMML ferner niedrig dosiertes Cytarabin, ein Nukleosidanalogen, und Melphalan aus der Gruppe der Alkylantien zum Einsatz.

1.8.3 Epigenetische Therapie – Hypomethylierende Substanzen

Die zwei zytostatisch wirksamen Cytosinanaloga Decitabin und Azacitidin (Vidaza®) kommen bei der epigenetischen Therapie der CMML zum Einsatz. Die Wirksamkeit der Substanzen wurde mittlerweile sowohl in Phase-II-, also auch in randomisierten Phase-III-Studien geprüft. Ein direkter Vergleich beider Substanzen existiert bislang nicht.

Für Azacitidin konnte in zwei separaten randomisierten Studien ein Vorteil gegenüber einer alleinigen supportiven Therapie nachgewiesen werden.

Durch Silverman et al. wurde 2002 im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie anhand von 191 Patienten eine mit Azacitidin behandelte Patientengruppe mit einem Kollektiv verglichen, welches lediglich eine bestmögliche supportive Therapie erhielt. Die Azacitidinbehandlung erwies sich im Vergleich zur supportiven Therapie hier als signifikant wirksamer bezüglich Ansprechrate, Reduzieren des Risikos eines AML-Übergangs und des Gesamtüberlebens (Silverman et al., 2002).

Fenaux et al. veröffentlichten 2008 eine internationale Phase-III-Multicenter-Studie, in der Patienten mit *High-risk*-MDS randomisiert einer Gruppe mit Azacitidinbehandlung, oder einer mit konventioneller Therapie (bestmögliche supportive Therapie, *Low-Dose*-Cytarabin oder intensive Chemotherapie) zugeordnet wurden. Die Studie schloss zwischen 2004 und 2006 auf diese Weise 358 Patienten ein. Auch sie erbrachte einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens der mit Azacitidin behandelten Patientengruppe gegenüber dem mit konventionellen Therapien behandelten Kollektiv (Fenaux et al., 2009).

Azacitidin wurde schließlich im Dezember 2008 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CMML mit 10-29% Blasten im Knochenmark und ohne myeloproliferative Eigenschaften zugelassen, für die eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht in Frage kommt. (Malcovati et al., 2013) Hierauf folgten weitere retrospektive Untersuchungen an kleineren Patientenkollektiven.

Zur alternativen Therapie mit Decitabin veröffentlichten Santini et al. 2018 eine Phase-II-Multicenterstudie zur Behandlung von Hochrisiko-CMML-Patienten mit diesem Wirkstoff. Anhand eines Kollektivs von 42 Patienten mit CMML, zusammengetragen aus 15 italienischen Zentren, wurde gezeigt, dass auch Decitabin eine effektive Behandlungsoption für *High-Risk*-CMML-Patienten (auch mit myeloproliferativen Verläufen) darstellen könnte. Weitere groß angelegte Studien hierzu sind allerdings noch ausstehend, auch ist bisher nicht untersucht, ob es einen Unterschied zwischen dem Ansprechen der Patienten mit myeloproliferativem Verlauf im Vergleich zu jenen mit myelodysplastischer Form gibt (Santini et al., 2018).

Offiziell zugelassen ist Decitabin bislang zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen.

1.8.4 Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie kommt für CMML-Patienten nur in Frage, wenn sie als Teil der Vorbereitung auf die allogene Stammzelltransplantation stattfindet oder im Einzelfall unter strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Nutzen-Risikoverhältnisses, sowie im Rahmen klinischer Studien. (Germing et al.)

1.8.5 Allogene Stammzelltransplantation

Bis heute stellt die allogene Stammzelltransplantation die einzig kurative Behandlungsmöglichkeit dar. Aufgrund des zumeist hohen Alters der betroffenen Patienten kommt sie jedoch nur für einen relativ geringen Anteil in Frage. Transplantiert werden somit vornehmlich die jüngeren Patienten in einem besseren Allgemeinzustand, was den Vergleich des Überlebens mit jenen ohne Transplantation sehr schwierig macht. Bisher gibt es keine randomisierten Studien, die einen solchen Vergleich vornehmen.

Vereinzelte Studien, welche allesamt retrospektiv angelegt sind, beleuchten das Überleben von Patienten mit CMML nach allogener Stammzelltransplantation. So untersuchte die *European Group for Blood and Marrow Transplantation* in einer 2015 veröffentlichten Studie 513 Patienten mit CMML, die einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden (Symeonidis et al., 2015). Im Rahmen dieser Veröffentlichung wurde das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Transplantation als einziger Faktor identifiziert, der eindeutig Einfluss auf das Überleben der betrachteten Patienten hatte. Die Studie ermittelt ein 4-Jahres-Gesamtüberleben von ungefähr 30 %. (Symeonidis et al., 2015)

1.9 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Patienten, die an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf mit einer CMML vom myelodysplastischen Subtyp diagnostiziert wurden, mit deren Prognose und den zum Einsatz gebrachten Therapieverfahren.

Anhand von 241 Patienten, die nach der Diagnose im MDS-Register der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erfasst wurden, soll ermittelt werden, in welche Risikogruppen die verschiedenen verfügbaren Prognosecores die Patienten einordnen und welche therapeutischen Maßnahmen in den verschiedenen Risikogruppen im Detail ergriffen wurden.

Ausgehend von dieser Untersuchung soll zudem überprüft werden, ob die jeweilige Therapie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten in der jeweiligen Risikogruppe ausübte.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Das Düsseldorfer MDS-Register erfasst alle neu diagnostizierten Patienten mit myeloischen Neoplasien inklusive der CMML.

Für die Betrachtung der hier aufgeführten Patienten wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Dokumentationsbogen entwickelt, welcher Daten zu den jeweiligen Patienten standardisiert festhält. Gegenstand der Untersuchung sind jene Patienten, bei denen zwischen 1972 und 2016 eine myelodysplastische CMML diagnostiziert wurde. Diese 241 Fälle wurden mit Hilfe des Registers identifiziert.

Die speziell für die Anwendung der verschiedenen Prognosescores erforderlichen Daten wurden anschließend ermittelt. Hierzu wurde das Patienteninformationssystem der Klinik genutzt und zusätzlich Hausärzte und niedergelassene Hämatologen kontaktiert und ggf. kooperierende Kliniken hinzugezogen.

Ein Ethikvotum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf liegt vor. Die Referenznummer lautet 3008.

2.2 Datenrecherche

Die verschiedenen dokumentierten Scoring-Systeme verlangen spezifische Daten zur Erstdiagnose und zum Krankheitsverlauf jedes Patienten, welche im MDS-Register nicht geführt werden.

Für einige Patienten, jedoch fast ausschließlich jene, deren Erstdiagnose nur wenige Jahre zurückliegt, konnten die Daten zum Teil aus dem medico® Patientenmanagement, dem klinikinternen Patienteninformationssystem des Universitätsklinikums Düsseldorf, bezogen werden.

Das für diese Arbeit konzipierte Datenblatt sieht die minutiöse Dokumentation von Daten wie dem Patientenalter, dem Zeitpunkt der Erstdiagnose, der WHO-Subtyp-Zuordnung, der hämatologischen Laborbefunde bei Erstdiagnose und der zytomorphologischen Resultate der Knochenmarkanalyse, dem Krankheitsverlauf, den für die Arbeit relevanten Prognosescores (siehe unten) und den nacheinander angewandten Therapien sowie dem finalen *Outcome* der Patienten vor.

Für viele der zur Risikostratifizierung angewendeten Prognosescores wird ferner das Ergebnis der Chromosomenanalyse benötigt. Die hier vorhandenen Befunde werden größtenteils durch das Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universitätsklinik Düsseldorf erstellt. Fehlten entsprechende Informationen im digitalen Register, mussten sie auf Vorhandensein in der jeweiligen Patientenakte des Zentralarchivs der Universitätsklinik Düsseldorf überprüft werden. Ebenso verhielt es sich mit sämtlichen anderen für die Scoreberechnung erforderlichen Parametern, welche beispielsweise aufgrund eines lange zurückliegenden Erstdiagnosedatums nicht auf anderem Wege verfügbar waren. Um eine möglichst valide Berechnung der einzelnen Scores zu ermöglichen, wurde somit auf Daten aus dem Register, ergänzt durch Informationen aus den archivierten Patientenakten und – falls vorhanden – auch der digitalen Patientenakte, sowie auch auf Kontaktaufnahmen mit den niedergelassenen weiterbetreuenden Kollegen zurückgegriffen.

2.3 Follow up

Zur statistischen Auswertung der recherchierten Daten sowie zu einer möglichst validen Beantwortung der Fragestellung waren detaillierte Angaben zum Krankheitsverlauf und zum definitiven Schicksal der Patienten erforderlich.

Hierfür musste zunächst das Datum der letzten Überprüfung des Krankheitsverlaufs ermittelt werden. Meist handelt es sich hierbei um die letzte Vorstellung des Patienten in der hämatonkologischen Ambulanz sowie auf einer der Stationen in der Universitätsklinik Düsseldorf oder um das Todesdatum des Patienten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden am Schluss alle Patienten, deren bisher dokumentiertes definitives Schicksal länger zurücklag als 2016 und die zu diesem Zeitpunkt als *lebend* geführt wurden, erneut überprüft. Über Informationen aus der digitalen Patientenakte, Rücksprachen mit niedergelassenen Kollegen (weiterbetreuenden Hämatonkologen und Hausärzten) sowie zuletzt auch entsprechenden Anfragen an die jeweiligen Einwohnermeldeämter wurden die Patientendaten nach Möglichkeit aktualisiert. Der zum letzten verfügbaren Beobachtungszeitpunkt vorliegende Patientenstatus wurde eingeteilt in „lebend“, „tot“ und zuletzt „*lost to follow up*“. Auch wurde nach Möglichkeit ggf. die Todesursache dokumentiert.

2.4 Scoring Systeme

Für die vorliegende Arbeit wurde die Einteilung der untersuchten Patienten in ihre Risikogruppen nach dem Düsseldorf Score (siehe Tabelle 3), dem *International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R, siehe Tabelle 4 und 5), dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* (siehe Tabelle 6 und 7) und dem *CMML-Specific Prognostic Scoring System* (CPSS, siehe Tabelle 8 und 9) vorgenommen.

2.5 Therapieverfahren

Der für die vorliegende Arbeit entwickelte Dokumentationsbogen enthielt wie oben geschildert auch minutiöse Angaben zu den angewendeten Therapieverfahren. Diese wurden in chronologischer Reihenfolge erfasst. Anschließend wurden Gruppen im Sinne von Therapiekategorien gebildet und die Patienten nach der maximalen Therapiekategorie, die ihnen zugeordnet wurde, unterteilt.

In der Kategorie 0 wurden die Patienten zusammengefasst, welche keine spezifische Therapie erhalten haben, also nur supportive Maßnahmen, wie etwa Transfusionen, antibiotische Therapien bei Bedarf etc. Der Therapiekategorie 1 wurden jene Patienten zugeteilt, welche therapeutische Maßnahmen erhielten, die keiner sonstigen Therapiegruppe zuzuordnen waren. Hierzu gehörte die Gabe von Erythropoetin, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, einzelne Therapieversuche mit Danazol, Immunmodulatoren wie Lenalidomid und Thalidomid, eine Radiatio der Milz, Splenektomien und Alemtuzumab. Die Therapiekategorie 2 erfasste die niedrig dosierten zytoreduktiven Therapien, die Kategorie 3 die hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidin und Decitabin. Der Therapiekategorie 4 wurden jene Patienten zugeteilt, die

eine Induktionschemotherapie erhalten haben, der Kategorie 5 jene nach allogener Stammzelltransplantation.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung des erstellten Datenkollektivs erfolgten computerbasiert mit dem Programm *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) für Windows. (Nie et al., 1975)

Hierbei kamen Verfahren der deskriptiven Statistik zur Anwendung.

Die Unterschiede und Zusammenhänge in der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Risikogruppen nach den betrachteten *Scoring*-Systemen wurden anhand von Kreuztabellen untersucht. Hier konnten immer nur die Patienten in die Betrachtung eingehen, für die beide jeweils miteinander zu vergleichenden Prognosescores eruiert waren. Zur Überprüfung, ob eine signifikante Korrelation zwischen den Risikogruppen vorliegt, wurde aufgrund der recht kleinen Stichproben und der bei vielen Zellen zu erwartenden Häufigkeit von < 5 der Exakte Test nach Fisher herangezogen. (Mehta and Patel, 1983)

Um zusätzlich die Stärke des jeweiligen Zusammenhangs zu überprüfen, wurde die Effektstärke im Sinne des Phi-Koeffizienten und des Cramer's V berechnet. Da es sich nicht um 2x2-Kreuztabellen handelte, wurde bei der Interpretation der Cramer's V bevorzugt. Interpretiert wurde dieser nach Cohen, wobei ein Wert von 0,1 als kleiner, ein Wert von $\geq 0,3$ als mittlerer und ein Wert $\geq 0,5$ als großer Effekt angesehen wurde. (Cohen, 1988)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Kaplan and Meier, 1958). Hierbei konnten nur die Patienten in die Auswertung eingehen, welche zum letzten Beobachtungszeitpunkt verstorben waren. Jene als „lebend“ oder „*lost to follow up*“ geführten wurden zensiert.

Zur qualitativen Überprüfung der Überlebensverteilungen wurde jeweils das nicht-parametrische Log-Rank-Verfahren angewendet. Ergebnisse mit $p < 0,05$ wurden hierbei als signifikant erachtet.

In einem zweiten Schritt wurde der gleichzeitige Einfluss des Ausgangsrisikos, in Form der Einteilung nach dem Düsseldorf Score, und der Art des Therapieverfahrens auf die Überlebenszeit untersucht. Für diese multivariate Analyse kam das Proportional-Hazards-Regressionsmodell zum Einsatz (Cox, 1972).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Patientenstatus am 15.07.2018

Für die vorliegende Arbeit wurde eine Gruppe von 241 Patienten mit der Diagnose einer myelodysplastischen CMML betrachtet und analysiert. Sie wurden zwischen 1972 und 2016 erstdiagnostiziert und in das MDS-Register Düsseldorf aufgenommen.

Für alle Patienten wurde ein möglichst aktuelles *follow up* ermittelt. Zum Betrachtungszeitpunkt am 15.07.2018 waren 80 % des beobachteten Kollektivs verstorben, 12 % lebten und für 8 % konnte kein aktueller Status ermittelt werden. Sie wurden somit als „*lost to follow up*“ gekennzeichnet. Diese Verteilung zeigt Abb. 1.

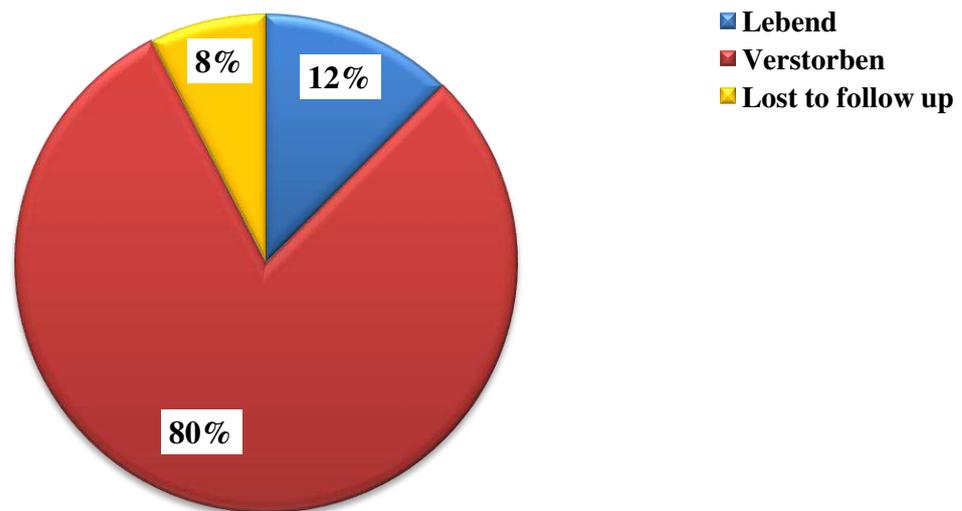


Abb. 1: Patientenstatus des Kollektivs im Juli 2018 (Prozentangaben gerundet)

3.1.2 Geschlecht

Im Patientenkollektiv lag der Männeranteil mit 64,7 % über dem Frauenanteil, welcher nur 35,3 % betrug, wie in Tabelle 10 aufgeführt.

	Frauen	Männer
Anzahl absolut	85	156
Anteil Patientenkollektiv [%]	35,2	64,7

Tabelle 10: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

3.1.3 Alter

Für die Patienten ließ sich ein medianes Alter von 70,11 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermitteln, wobei der jüngste Patient 24,92 Jahre und der älteste Patient 95,73 Jahre alt war. Der Mittelwert beträgt 69,17 Jahre. Eine Übersicht hierüber gibt Tabelle 11.

Gesamtzahl	gültig	238
	fehlend	3
Mittelwert [Jahre]		69,17
Median [Jahre]		70,11
Minimum [Jahre]		24,92
Maximum [Jahre]		95,73

Tabelle 11: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht ergibt sich für das Alter der Frauen ein Mittelwert von etwa 70 Jahren, wobei das minimale Alter bei Erstdiagnose bei ca. 25 Jahren lag und das maximale Alter bei 96 Jahren.

Der jüngste Mann des Patientenkollektivs war 32 Jahre alt, der älteste 88 Jahre. Der Mittelwert für das Alter der Männer zum Diagnosezeitpunkt beträgt etwa 69 Jahre, wie aus Tabelle 12 hervorgeht.

Alter	Frauen	Männer
Mittelwert [Jahre]	69,63	68,91
Minimum [Jahre]	24,92	31,87
Maximum [Jahre]	95,73	87,89

Tabelle 12: Alter der Frauen und Männer im Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Insgesamt handelt es sich bei den betrachteten Patienten somit um ein klassisches CMML-Kollektiv bezüglich Alter und Geschlecht. (Schuler et al., 2014)

3.1.4 Hämatologische Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Betrachtet man die hämatologischen Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, so ergibt sich für die Leukozytenzahl ein Median von $6,05 \times 10^9 /L$. Die minimale Leukozytenzahl lag bei 0,9, die maximale bei $12,6 \times 10^9 /L$.

Die ermittelten absoluten Monozytenzahlen reichen von 7 bis 7278 Monozyten $/\mu l$. Dies entspricht relativen Monozytenzahlen von minimal 0,2 % bis maximal 77 %. Der Median der relativen Monozytenzahl liegt bei 26 %, der Mittelwert bei 27,36 %.

Der niedrigste dokumentierte Hämoglobinwert bei Erstdiagnose betrug 4,7 g/dl, der höchste 16,3 g/dl. Es resultiert ein Mittelwert von 10,58 g/dl.

Die gemessenen Thrombozytenzahlen reichten bei der Erstdiagnose von 2,0 bis $1069 \times 10^9 /L$. Der Median beträgt $101 \times 10^9 /L$.

Die Laktatdehydrogenase wurde mit mindestens 5 U/L und höchstens 1350 U/L dokumentiert. Der Mittelwert liegt hier bei 249,45 U/L.

Zuletzt wurde der Blastenanteil im Knochenmark betrachtet. Im Median lag dieser bei 6 %.

Eine Übersicht über die Verteilung der hämatologischen Parameter bei Erstdiagnose gibt Tabelle 13.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
Leukozyten [$10^9/L$]	0,9	12,6	6,38	6,05
Relative Monozytenzahl [%]	2	77	28,49	27
Absolute Monozytenzahl [μl]	> 1000	7378	1741,11	1338
Hämoglobin [g/dl]	4,7	16,3	10,58	10,5
Thrombozytenzahl [$\times 10^9/L$]	2,0	1069,0	131,66	101
Laktatdehydrogenase [U/L]	5	1350	249,45	204
Blastenanteil Knochenmark [%]	0	20	7,23	6

Tabelle 13: Verteilung der hämatologischen Parameter des Patientenkollektivs bei Erstdiagnose

Bei insgesamt 38,9 % der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Hämoglobinwert von unter 10 g/dl gemessen, bei 46,7 % betrug die Thrombozytenzahl im peripheren Blut unter 100.000 $/\mu l$. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten, die zur Berechnung des *International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R) herangezogen wurde, betrug bei 9,9 % der Patienten weniger als 1800 $/\mu L$. Diese grenzwertigen hämatologischen Parameter und ihre Häufigkeit im Patientenkollektiv zeigt Tabelle 14.

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit [%]
Hämoglobinwert $\leq 9\text{g/dl}$	81	38,9
Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$	100	48,3
Neutrophile Granulozytenzahl $< 800/\mu\text{l}$	17	9,9

Tabelle 14: Verminderte Hämoglobin-, Thrombozyten- und Granulozytenzahlen im Patientenkollektiv bei Erstdiagnose (Prozentangaben gerundet)

3.1.5 Einteilung nach WHO 2016

31 % der Patienten wurden nach der WHO Klassifikation von 2016 als CMML-0 identifiziert, 48 % der Gruppe als CMML-1, 21 % als CMML-2, wie in Abb. 2 dargestellt.

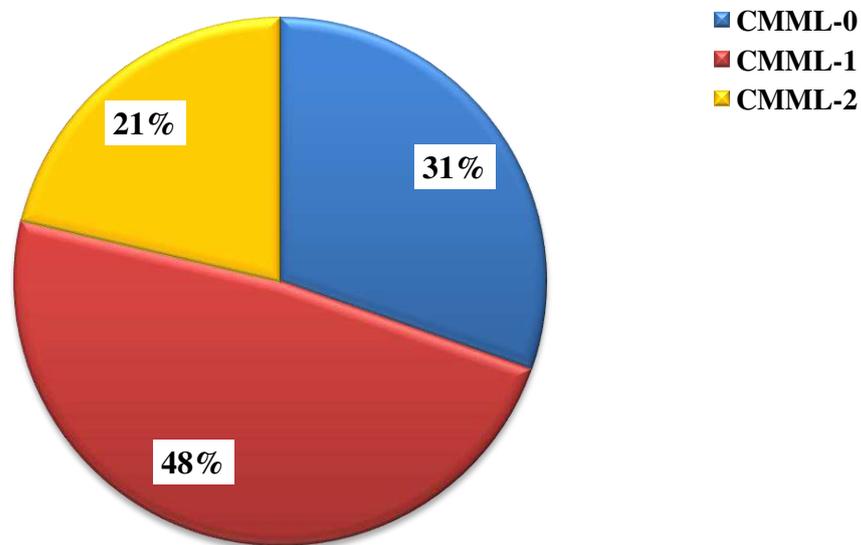


Abb. 2: Einteilung des Patientenkollektivs nach WHO 2016 (Prozentangaben gerundet)

3.1.6 Therapieverfahren

Im beobachteten Patientenkollektiv haben 34 % eine spezifische Therapie erhalten, die restlichen Patienten wurden allenfalls supportiv (Transfusionen, konsequente antibiotische Therapie bei Infektionen, Impfungen etc.) behandelt und somit einer Therapiekategorie 0 zugeordnet.

Die therapierten Patienten wurden in fünf Therapiegruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wurden jene Patienten mit sonstigen Therapien, beispielsweise Erythropoetin, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten oder Danazol, zusammengefasst. In Einzelfällen wurden hier auch die Radiatio der Milz, die Splenektomie, eine Antikörpertherapie mit Alemtuzumab, die Anwendung von Farnesyltransferaseinhibitoren sowie eine

antineoplastische Therapie mit Thalidomid dokumentiert. Hierzu gehören insgesamt 6,6 % (n = 16) der beobachteten Patienten.

Die zweite Gruppe umfasst 11,6 % (n = 28) der Patienten. Diese haben eine niedrig dosierte zytoreduktive Therapie, beispielsweise mit Hydroxyurea, erhalten.

6,2 % (n = 15) der Patienten haben hypomethylierende Substanzen wie Azacitidin (Vidaza®) oder Decitabin erhalten und fielen damit der dritten Therapiegruppe zu.

Die vierte Gruppe umfasst die Patienten, die eine Induktionschemotherapie erhalten haben, hierzu gehören 4,6 % (n = 11) der Therapierten. Zuletzt wurden jene Patienten, welche einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden, einer Gruppe zugeteilt, hierzu gehören 5 % (n = 10) der Patienten.

Eine Übersicht über die einzelnen Therapiekategorien gibt Abb. 3.

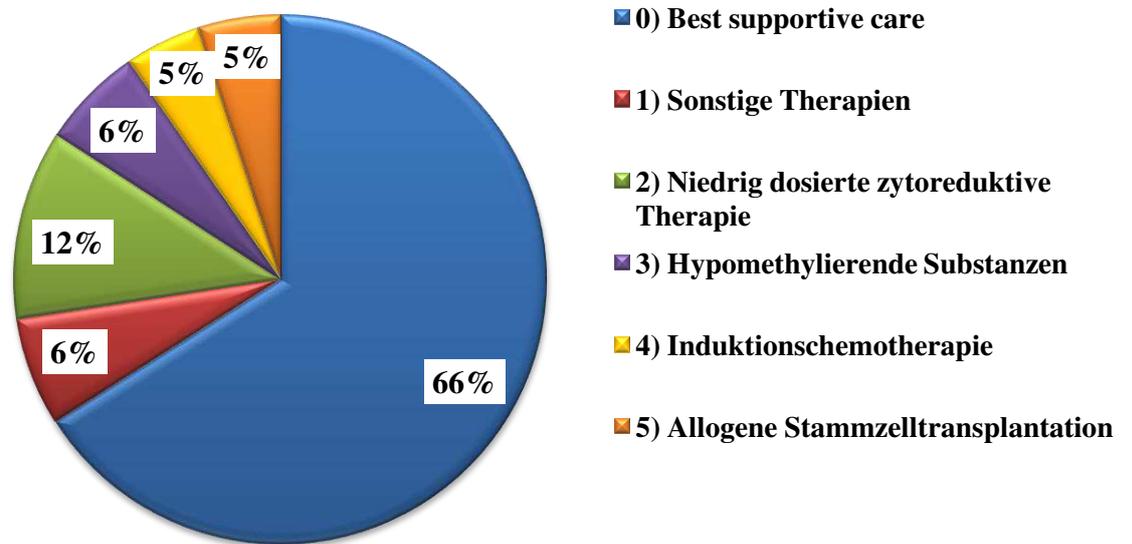


Abb. 3: Zuteilung der beobachteten Patienten zu sechs Therapiekategorien (Prozentangaben gerundet)

Schließlich wurde die genaue individuelle Reihenfolge, in der die Patienten die einzelnen Therapien erhielten, untersucht. Hierbei wurde deutlich, dass die Reihenfolge, also der zeitliche Ablauf der zum Einsatz gebrachten Therapieverfahren sehr polymorph ist. Die Darstellung findet sich in Tabelle 15.

Individuelle Therapierihenfolge	Personen-zahl
Allogene Stammzelltransplantation, ansonsten BSC	2
BSC → Allogene Stammzelltransplantation → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → BSC	1
Hydroxyurea → Gemcitabine → <i>Lowdose</i> - Cytarabin	1
Hydroxyurea → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin)	1
Hydroxyurea → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) →	1

allogene Stammzelltransplantation	
Hydroxyurea → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Lowdose-Cytarabin → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Lowdose-Cytarabin	1
Hydroxyurea → Induktionschemotherapie (Cytarabin + Daunorubicin) → Lowdose-Cytarabin → Induktionschemotherapie (nach HAM-Protokoll)	1
Hydroxyurea → Induktionschemotherapie (Idarubicin + Cytarabin)	1
Hydroxyurea → Induktionschemotherapie (nach AMS SG 07-04-Protokoll) → Lowdose-Cytarabin → Allogene Stammzelltransplantation	1
Hydroxyurea → Lowdose-Cytarabin	1
Hydroxyurea → Lowdose-Cytarabin → Lowdose-Melphalan → Lowdose- Cytarabin	1
Hydroxyurea → Lowdose-Cytarabin + 6-Thioguanin	1
Hydroxyurea → Sonstige Therapie (Danazol) → Lowdose-Cytarabin	1
Hydroxyurea (niedrig dosierte zytoreduktive Therapie) → Allogene Stammzelltransplantation	2
Hydroxyurea, ansonsten BSC	5
Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Induktionschemotherapie (ICE [Idarubicin, Cytarabin, Etoposid] → Allogene Stammzelltransplantation → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin)	1
Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure) → Hydroxyurea → Lowdose-Cytarabin	1
Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) + Valproinsäure, ansonsten BSC	1
Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) + Sorafenib → Hydroxyurea + Sorafenib → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Induktionschemotherapie (Idarubicin)	1
Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin), ansonsten BSC	8
Induktionschemotherapie (Cytarabin + Daunorubicin) → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin)	1
Induktionschemotherapie (ICE [Idarubicin, Cytarabin, Etoposid]) → Etoposid + Mitoxantron → Etoposid + Amsacrine	1
Induktionschemotherapie (Idarubicin + Cytarabin), ansonsten BSC	4
Lowdose-Cytarabin → Hydroxyurea	1
Lowdose-Cytarabin → Hydroxyurea → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin)	1
Lowdose-Cytarabin → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Hydroxyurea	1
Lowdose-Cytarabin, ansonsten BSC	6
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie ("Andere Zytostatika"), ansonsten BSC	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie (Etoposid) → Erythropoetin	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie (Etoposid), ansonsten BSC	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie (Gemcitabine), ansonsten BSC	1
Prednisolon, ansonsten BSC	1
Danazol → Hydroxyurea → Farnesyltransferaseinhibitor → niedrig dosierte Chemotherapie (Bendamustin)	1
Danazol → Thalidomid	1
Danazol, ansonsten BSC	2

Erythropoetin → Hydroxyurea	1
Erythropoetin → Hydroxyurea → Allogene Stammzelltransplantation	1
Erythropoetin → Hydroxyurea → Induktionschemotherapie (Cytarabin + Idarubicin) → Allogene Stammzelltransplantation → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) + Revlimid	1
Erythropoetin → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Allogene Stammzelltransplantation	1
Erythropoetin → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin)	1
Erythropoetin, ansonsten BSC	6
Interferon-alpha, ansonsten BSC	1
Prednisolon → <i>Lowdose</i> -Cytarabin → Radiatio der Milz	1
Prednisolon → <i>Lowdose</i> -Cytarabin → Splenektomie → allogene Stammzelltransplantation	1
Prednisolon, ansonsten BSC	1
Thalidomid → Hydroxyurea → <i>Lowdose</i> -Cytarabin	1
Thalidomid → Induktionschemotherapie → Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure) → Induktionschemotherapie	1
Thalidomid → Alemtuzumab	1
Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure) → Erythropoetin	1
Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure) → Hydroxyurea → <i>Lowdose</i> -Cytarabin → Hypomethylierende Substanz (Vidaza®/Decitabin) → Induktionschemotherapie (Cytarabin + Idarubicin)	1
Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure) → Hydroxyurea → <i>Lowdose</i> – Cytarabin	1
Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure) → Thalidomid	1
Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure) → Erythropoetin → Hydroxyurea	1
Valproinsäure + ATRA (all-trans Retinsäure), ansonsten BSC	1
Valproinsäure, ansonsten BSC	1

Tabelle 15: **Individuelle Reihenfolge der angewandten Therapieverfahren und Anzahl der Personen, die diese erhalten haben**

Fasst man die detaillierten Angaben zum jeweiligen Therapiezeitpunkt nach den in der vorliegenden Arbeit gebildeten Therapiekategorien zusammen, so erhält man die Personenzahlen, welche in Tabelle 16 dargestellt sind.

Individuelle Therapierihenfolge (zusammengefasst nach Therapiekategorien)	Personenzahl
Ausschließlich allogene Stammzelltransplantation	2
Allogene Stammzelltransplantation → Hypomethylierende Substanzen → BSC	1
Ausschließlich niedrig dosierte zytoreduktive Therapie	19
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Hypomethylierende Substanzen	2
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Hypomethylierende Substanzen → allogene Stammzelltransplantation	1

Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Hypomethylierende Substanzen → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Hypomethylierende Substanzen → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Hypomethylierende Substanzen → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Sonstige Therapie	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Induktionschemotherapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Induktionschemotherapie	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Induktionschemotherapie	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Induktionschemotherapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Allogene Stammzelltransplantation	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Sonstige Therapien → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie	1
Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Allogene Stammzelltransplantation	2
Hypomethylierende Substanzen → Induktionschemotherapie → Allogene Stammzelltransplantation → Hypomethylierende Substanzen	1
Hypomethylierende Substanzen → Sonstige Therapien → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie	1
Ausschließlich hypomethylierende Substanzen	9
Hypomethylierende Substanzen → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Hypomethylierende Substanzen → Induktionschemotherapie	1
Ausschließlich Induktionschemotherapie	5
Induktionschemotherapie → Hypomethylierende Substanzen	1
Ausschließlich sonstige Therapien	17
Sonstige Therapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie	5
Sonstige Therapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Allogene Stammzelltransplantation	1
Sonstige Therapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Induktionschemotherapie → Allogene Stammzelltransplantation → Hypomethylierende Substanzen	1
Sonstige Therapie → Hypomethylierende Substanzen	1
Sonstige Therapie → Hypomethylierende Substanzen → Allogene Stammzelltransplantation	1
Sonstige Therapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Sonstige Therapie	1
Sonstige Therapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Sonstige Therapie → Allogene Stammzelltransplantation	1
Sonstige Therapie → Induktionschemotherapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Induktionschemotherapie	1
Sonstige Therapie → Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie → Hypomethylierende Substanzen → Induktionschemotherapie	1

Tabelle 106: **Individuelle Reihenfolge der angewandten Therapieverfahren, zusammengefasst nach Therapiekategorien, und Anzahl der Personen, die diese erhalten haben**

3.2 Prognosescores

3.2.1 Zytogenetik

Der zytogenetische Befund kommt bei der Ermittlung der Risikogruppe sowohl nach dem *CMML-specific Prognostic Scoring System* (CPSS), als auch nach dem *International Prognostic Scoring System - Revised* (IPSS-R) zum Einsatz.

Bei 109 Patienten, dies entspricht 45,2 %, wurde zum Diagnosezeitpunkt eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt.

Nach der CMML-spezifischen Risikoklassifikation nach dem CPSS lag hierbei bei 65,1 % (n = 71) der untersuchten Patienten ein Karyotyp mit niedrigem, bei 21,1 % (n = 23) einer mit intermediärem und bei 13,8 % (n = 15) einer mit hohem Risiko vor.

Nach der revidierten Version des *International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) ergibt sich bei 1,9 % (n = 2) der Patienten ein *Very low risk* Karyotyp, bei 62,9 % (n = 66) ein *Low risk*, bei 21,9 % (n = 23) ein *Intermediate risk*, bei 9,5 % (n = 10) ein *High risk* und bei 3,8 % (n = 4) ein *Very high risk* Karyotyp. Diese Verteilungen kommen in Abb. 4 und 5 zur Darstellung.

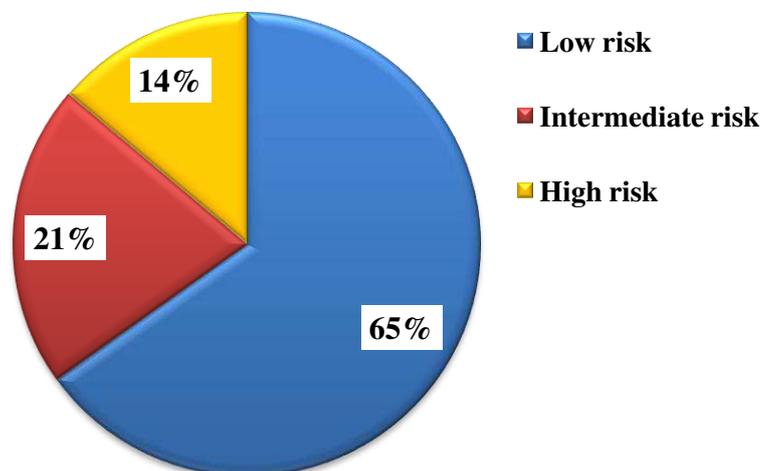


Abb. 4: Zytogenetische Risikogruppen nach CPSS (Prozentangaben gerundet)

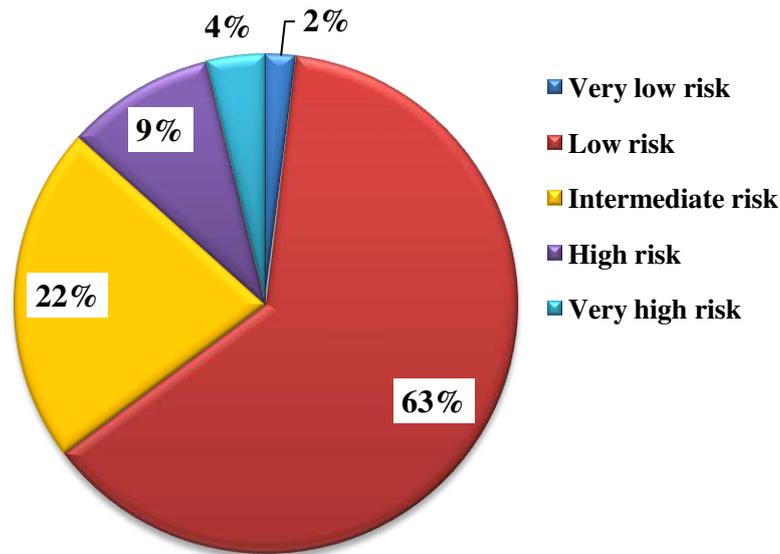


Abb. 5: Zytogenetische Risikogruppen nach IPSS-R (Prozentangaben gerundet)

3.2.2 Düsseldorf Score

Bei der Ermittlung des Düsseldorf Scores spielt die Zytogenetik keine Rolle. Hieraus ergab sich die Möglichkeit, einen Großteil des Patientenkollektivs, nämlich insgesamt 189 Personen, dies entspricht 78,4 %, einzubeziehen. Die relevanten Parameter wurden jeweils für eine möglichst große Anzahl an Patienten ermittelt und dokumentiert. Durch das Fehlen einzelner Parameter war dann nicht bei all diesen Patienten eine endgültige Berechnung des Scores möglich. In Tabelle 17 findet sich eine Auflistung der einzelnen für den Score relevanten Parameter, Patientenzahl und -anteil, für die diese erhoben werden konnten und die dazugehörigen absoluten und relativen Häufigkeiten im Patientenkollektiv.

Parameter	Grenzwerte	Absolute Anzahl Patienten / relative Häufigkeit
Hämoglobin [n = 208 / 86,3 % des Gesamtkollektivs]	< 10 g/dl > 10 g/dl	81 / 38,9 % 127 / 61,1 %
Thrombozytenzahl [n = 206 / 85,5 % des Gesamtkollektivs]	< 100.000 / µl > 100.000 / µl	96 / 46,6 % 110 / 53,4 %
Laktatdehydrogenase [n = 175 / 72,6 % des Gesamtkollektivs]	> 240 U/l < 240 U/l	57 / 32,6 % 118 / 67,4 %
Medullärer Blastenanteil [n = 233 / 96,7 % des Gesamtkollektivs]	> 5% < 5%	131 / 56,2 % 102 / 43,8 %

Tabelle 17: Variablen nach Düsseldorf Score mit Anzahl der Fälle, in denen sie jeweils ermittelt werden konnten (n) und der absoluten und relativen Häufigkeit in diesem Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

Die endgültige Einteilung der untersuchten Patienten nach dem Düsseldorf Score, welche eine Zuordnung zu drei Risikogruppen vorsieht, zeigen Tabelle 18 und Abb. 6. Sie ergab, dass 10,6 % der Patienten der Gruppe mit niedrigem Risiko, 64,6 % der mit intermediärem Risiko und 24,9 % der Hochrisikogruppe zufallen.

	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko
Absolute Patientenzahl [auswertbar: n = 189 / 78,4%]	20	122	47
Relative Häufigkeit [%]	10,6	64,6	24,9
Geschlecht: m / w (männlich / weiblich)	14 / 6	81 / 41	26 / 21

Tabelle 18: Häufigkeit der Risikogruppen nach Düsseldorf Score (Prozentangaben gerundet)

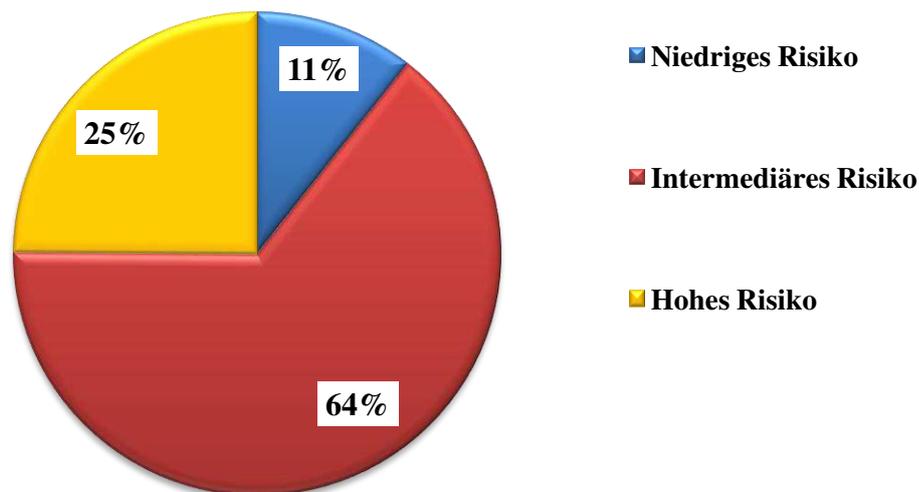


Abb. 6: Einteilung des Patientenkollektivs in drei Risikogruppen nach Düsseldorf Score (Prozentangaben gerundet)

3.2.3 International Prognostic Scoring System - Revised

Für die Ermittlung der Risikogruppen nach IPSS-R ist eine zytogenetische Untersuchung erforderlich. Diese Tatsache und das vereinzelte Fehlen weiterer relevanter Parameter haben zur Folge, dass nur für eine relativ geringe Anzahl von Patienten von insgesamt 86 Personen (35,7 %), ein Score zu erheben war.

Tabelle 19 zeigt die einzelnen Parameter, welche jeweils für die größtmögliche Anzahl an Patienten ermittelt wurden, sowie Patientenzahl und -anteil, für die sie erhoben werden konnten und die dazugehörigen absoluten und relativen Häufigkeiten im Patientenkollektiv.

Parameter	Einteilung / Grenzwerte	Absolute Anzahl Patienten / relative Häufigkeit
Zytogenetik [n = 105 / 43,6% des Gesamtkollektivs]	<i>Very good</i> <i>Good</i> <i>Intermediate</i> <i>Poor</i> <i>Very poor</i>	2 / 1,9% 66 / 62,9% 23 / 21,9% 10 / 9,5 % 4 / 3,8%
Blastenanteil Knochenmark [%] [n = 235 / 97,5% des Gesamtkollektivs]	≤ 2 > 2 - < 5 5 - 10 > 10	38 / 16,2 % 29 / 12,3 % 116 / 49,4 % 52 / 22,1 %
Hämoglobin [g/dl] [n = 208 / 86,3 % des Gesamtkollektivs]	≥ 10 8 - < 10 < 8	125 / 60,1 % 56 / 26,9 % 27 / 13 %
Thrombozytenzahl [x 10⁹/L] [n = 207 / 85,9 % des Gesamtkollektivs]	≥ 100 50 - <100 < 50	107 / 51,7 % 51 / 24,6 % 49 / 23,7 %
Absolute Neutrophilenzahl [x 10⁹/L] [n = 172 / 71,4 % des Gesamtkollektivs]	≥ 0,8 < 0,8	155 / 90,1 % 17 / 9,9 %

Tabelle 19: Variablen nach IPSS-R mit Anzahl der Fälle, in denen sie jeweils ermittelt werden konnten (n) und der absoluten und relativen Häufigkeit in diesem Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

Die letztendliche Zuteilung der Patienten zu den Risikogruppen nach IPSS-R ist in Tabelle 20 und Abb. 7 dargestellt. Es ergibt sich bei 9,2 % der Patienten eine sehr günstige, bei 21,8 % eine günstige, bei 35,6 % eine intermediäre, bei 21,8 % eine ungünstige und bei 11,5 % eine sehr ungünstige Risikokonstellation.

	Very low risk	Low risk	Intermediate risk	High risk	Very high risk
Absolute Patientenzahl [auswertbar: n = 87 / 36,1 %]	8	19	31	19	10
Relative Häufigkeit [%]	9,2	21,8	35,6	21,8	11,5
Geschlecht: m / w (männlich / weiblich)	6 / 2	12 / 7	18 / 13	11 / 8	8 / 2

Tabelle 20: Häufigkeit der Risikogruppen nach IPSS-R im Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

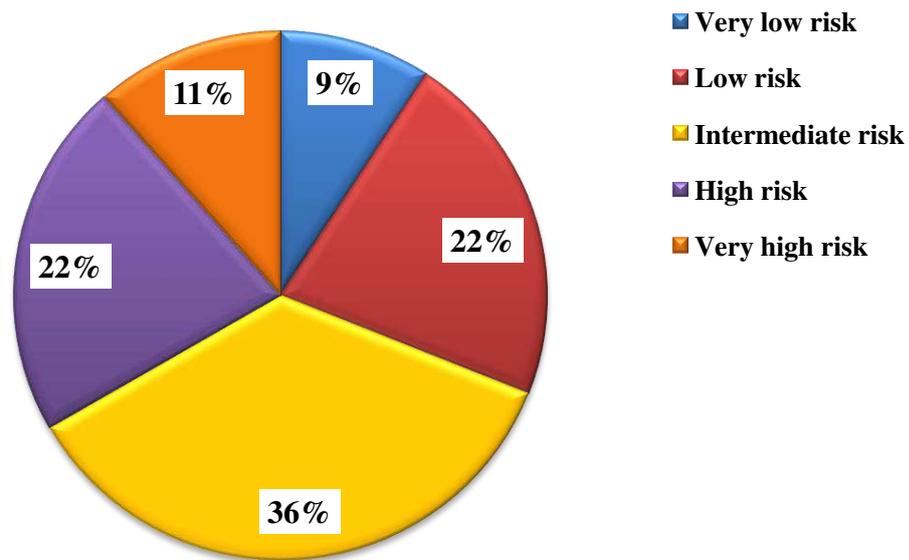


Abb. 7: Einteilung des Patientenkollektivs in fünf Risikogruppen nach IPSS-R (Prozentangaben gerundet)

3.2.4 Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center)

Dieser Risikoscore sieht eine Einteilung in vier Risikogruppen vor und zieht hierzu unter anderem den Patientenzustand heran, welcher retrospektiv nur für einen Teil der Patienten zu eruieren war.

Die einzelnen Kriterien wurden abermals für die je größtmögliche Anzahl an Patienten ermittelt. Die erhobenen Parameter, Patientenzahl und -anteil, für die sie erhoben werden konnten und die dazugehörigen absoluten und relativen Häufigkeiten sind in Tabelle 21 dargestellt.

Parameter	Einteilung / Grenzwerte	Absolute Anzahl Patienten / relative Häufigkeit
Patientenzustand nach ECOG	< 2 ≥ 2	69 / 97,2 % 2 / 2,8 %
[n = 71 / 29,5 % des Gesamtkollektivs]		
Alter [in Jahren]	< 60 60-64 ≥ 65	30 / 12,7 % 39 / 16,5 % 168 / 70,9 %
[n = 237 / 98,3% des Gesamtkollektivs]		
Thrombozytenzahl [x 10⁹/L]	≥ 200 50 – 199 30 – 49 < 30	36 / 17,6 % 122 / 59,5 % 24 / 11,7 % 23 / 11,2 %
[n = 205 / 85,1% des Gesamtkollektivs]		
Hämoglobin [g/dl]	≥ 12 < 12	68 / 32,9 % 139 / 67,1 %
[n = 207 / 85,9 5 des Gesamtkollektivs]		
Blastenanteil Knochenmark [%]	< 5 5-10 11-29	70 / 29,8 % 118 / 50,2 % 47 / 20%
[n = 235 / 97,5% des Gesamtkollektivs]		
Leukozytenzahl [10⁹/L]	< 20 > 20	204 / 100 %
[n = 204 / 84,6 % des Gesamtkollektivs]		
Karyotyp	Alle übrigen Chromosom – 7 – Anomalie oder komplex (≥ 3 Anomalien)	92 / 86,8 % 14 / 13,2 %
[n = 106 / 44 % des Gesamtkollektivs]		
Transfusionsbedürftigkeit	nein ja	145 / 80,1% 36 / 19,9 %
[n = 181 / 75,1 % des Gesamtkollektivs]		

Tabelle 21: Variablen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* mit Anzahl der Fälle, in denen sie jeweils ermittelt werden konnten (n) und der absoluten und relativen Häufigkeit in diesem Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

Aufgrund fehlender Variablen konnte der Gesamtscore nur für eine relativ geringe Anzahl von 48 Patienten (19,9 % des Gesamtkollektivs) erhoben werden. Hiernach waren 39,6 % der Gruppe einem niedrigen Risiko zuzuordnen, während 31,3 % der Risikoklassifikation Intermediate 1 und 12,5 % Intermediate 2 zufielen. Ein hohes Risiko ergab sich hier für 16,7 % der betrachteten Patienten. Diese Verteilung, sowie die Anzahl an berechenbaren Scores und ihr Anteil am gesamten Patientenkollektiv, kommen in Tabelle 22 und Abb. 8 zur Darstellung.

	Low	Intermediate-1	Intermediate-2	High
Absolute Patientenzahl [auswertbar: n = 48 / 19,9 %]	19	15	6	8
Relative Häufigkeit [%]	39,6	31,3	12,5	16,7
Geschlecht: m / w (männlich / weiblich)	13 / 6	11 / 4	3 / 3	6 / 2

Tabelle 22: Häufigkeit der Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* im Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

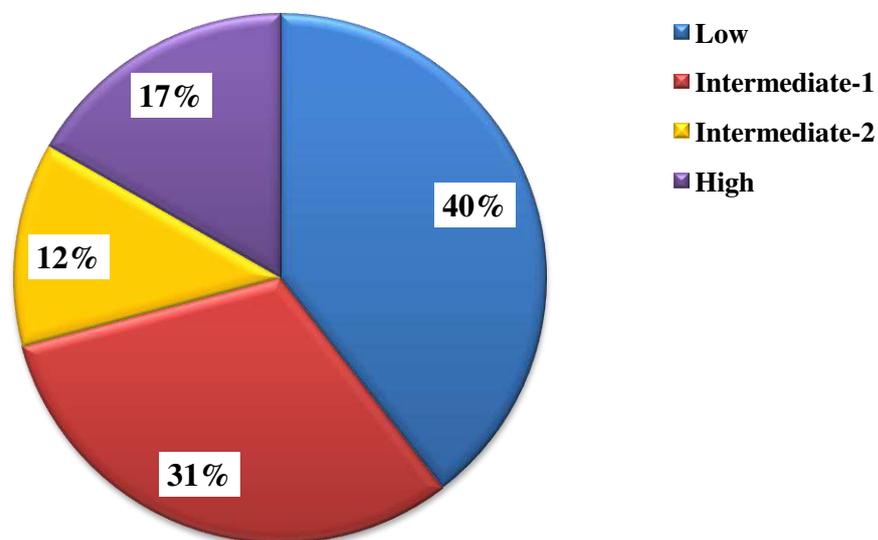


Abb. 8: Einteilung des Patientenkollektivs in vier Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* (Prozentangaben gerundet)

3.2.5 CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS)

Auch die Erhebung des CPSS ist abhängig vom Vorhandensein eines zytogenetischen Befundes. Auch dieser Score sieht eine Einteilung in vier Risikogruppen vor. Die einzelnen Parameter wurden für möglichst vielen Patienten erhoben und sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Parameter	Einteilung / Grenzwerte	Absolute Anzahl Patienten / relative Häufigkeit
WHO – Subtyp [n = 240 / 99,6 %]	CMML-0 / CMML-1 CMML-2	189 / 78,7 % 51 / 21,3 %
FAB – Subtyp [n = 241 / 100 %]	CMML – myelodysplastisch CMML – myeloproliferativ	241 / 100 % 0 / 0 %
CMML – spezifische zytogenetische Risikoklassifikation [n = 109 / 45,2 %]	Low Intermediate High	71 / 65,1 % 23 / 21,1 % 15 / 13,8 %
Transfusionsabhängigkeit (Erythrozyten) bei Erstdiagnose [n = 166 / 68,9 %]	Nein Ja	110 / 66,3 % 56 / 33,7 %

Tabelle 23: Variablen nach CPSS mit Anzahl der Fälle, in denen sie jeweils ermittelt werden konnten (n) und der absoluten und relativen Häufigkeit in diesem Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

Auf der Grundlage der oben stehenden Daten erfolgte die Einteilung der Patienten nach dem *CMML-specific prognostic scoring system* (CPSS). Der *Low risk group* fielen hiernach 36,6 % der Patienten zu, der *Intermediate-1 risk group* 28,0 %, der *Intermediate-2 risk group* 32,3 % und der *High risk group* 3,2 % der Patienten. Die Verteilung der einzelnen Risikogruppen im Patientenkollektiv zeigen Tabelle 24 und Abb. 9.

	Low	Intermediate - 1	Intermediate- 2	High
Absolute Patientenzahl [auswertbar: n = 93 / 38,6 %]	34	26	30	3
Relative Häufigkeit [%]	36,6	28,0	32,3	3,2
Geschlecht: m / w (männlich / weiblich)	21 / 13	17 / 9	17 / 13	3 / 0

Tabelle 24: Häufigkeit der Risikogruppen nach CPSS im Patientenkollektiv (Prozentangaben gerundet)

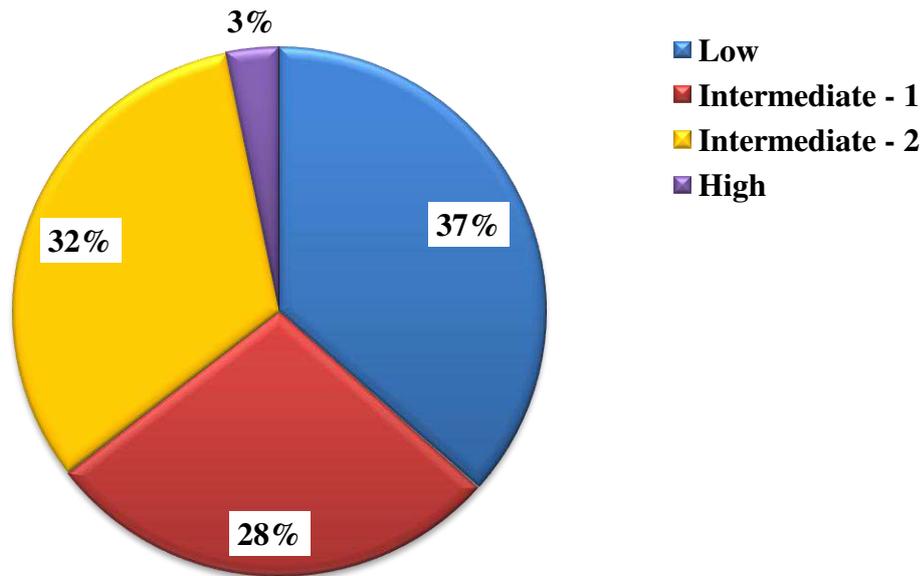


Abb. 9: Einteilung des Patientenkollektivs in vier Risikogruppen nach dem CPSS (Prozentangaben gerundet)

3.3 Vergleich der Risikoscores untereinander

Zum Vergleich der einzelnen Instrumente zur Risikostratifizierung untereinander wurden Kreuztabellen erstellt, die jeweils die Verteilung der Risikogruppen nach einem *Scoring* System der nach einem zweiten Modell gegenüberstellen. Hierbei konnten nur jene Patienten herangezogen werden, bei denen beide jeweiligen Risikoscores ermittelt werden konnten. Zur Überprüfung, ob eine signifikante Korrelation zwischen den Risikogruppen vorliegt, wurde somit aufgrund der recht kleinen Stichproben und der bei vielen Zellen zu erwartenden Häufigkeit von < 5 der Exakte Test nach Fisher herangezogen.

3.3.1 Düsseldorf Score versus IPSS-R

Für eine Gruppe von 84 Personen konnte sowohl der IPSS-R, als auch der Düsseldorf Score erhoben werden. Dies entspricht einem Anteil am Gesamtkollektiv von 34,9 %.

Bei dem Vergleich der Einteilung nach IPSS-R mit der nach dem Düsseldorf Score konnten signifikante Übereinstimmungen gezeigt werden. So fielen 50 % der Patienten mit einem niedrigen Risiko nach Düsseldorf Score der *Very low risk* Gruppe nach IPSS-R zu, weitere 40 % der *Low risk* Gruppe. Kein Patient mit einem niedrigen Risiko nach Düsseldorf Score wurde der *High risk* oder der *Very High risk* Gruppe nach IPSS-R zugeordnet. In der Hochrisikogruppe nach Düsseldorf Score hingegen fielen 42,9 % der *High risk* Gruppe und 38,1 % der *Very high risk* Gruppe zu, keiner jedoch der Gruppe mit niedrigem oder sehr niedrigem Risiko nach IPSS-R.

Eine zusammenfassende Darstellung dieser Zusammenhänge zeigt die Tabelle 25.

		IPSS-R					Summe
		<i>Very low risk</i>	<i>Low risk</i>	<i>Intermediate risk</i>	<i>High risk</i>	<i>Very high risk</i>	
Düsseldorf Score	<i>Niedriges Risiko</i>	5 ₍₁₎	4 ₍₁₎	1 ₍₁₎	0 ₍₁₎	0 ₍₁₎	10 [11,9 %]
		50 ₍₂₎	40 ₍₂₎	10 ₍₂₎	0 ₍₂₎	0 ₍₂₎	
		71,4 ₍₃₎	21 ₍₃₎	3,4 ₍₃₎	0 ₍₃₎	0 ₍₃₎	
		6 ₍₄₎	4,8 ₍₄₎	1,2 ₍₄₎	0 ₍₄₎	0 ₍₄₎	
	<i>Intermediäres Risiko</i>	2	15 ₍₁₎	24 ₍₁₎	10 ₍₁₎	2 ₍₁₎	53 [63,1 %]
		3,8 ₍₂₎	28,3 ₍₂₎	45,3 ₍₂₎	18,9 ₍₂₎	3,8 ₍₂₎	
		28,6 ₍₃₎	79 ₍₃₎	82,8 ₍₃₎	52,6 ₍₃₎	20 ₍₃₎	
		2,4 ₍₄₎	17,9 ₍₄₎	28,6 ₍₄₎	11,9 ₍₄₎	2,4 ₍₄₎	
	<i>Hohes Risiko</i>	0 ₍₁₎	0 ₍₁₎	4 ₍₁₎	9 ₍₁₎	8 ₍₁₎	21 [25 %]
		0 ₍₂₎	0 ₍₂₎	19 ₍₂₎	42,9 ₍₂₎	38,1 ₍₂₎	
		0 ₍₃₎	0 ₍₃₎	13,8 ₍₃₎	47,4 ₍₃₎	80 ₍₃₎	
		0 ₍₄₎	0 ₍₄₎	4,8 ₍₄₎	10,7 ₍₄₎	9,5 ₍₄₎	
	Summe	7 [8,3 %]	19 [22,6 %]	29 [34,5 %]	19 [22,6 %]	10 [11,9 %]	84 [100 %]

(1) Anzahl Patienten

(2) Anteil an der jeweiligen Düsseldorf Score Risikogruppe [%]

(3) Anteil an der jeweiligen IPSS-R Risikogruppe [%]

(4) Gesamtanteil an ausgewerteten Patienten [%]

Tabelle 25: **Kreuztabelle – Risikogruppen nach Düsseldorf Score vs. nach IPSS-R (Prozentangaben gerundet)**

Der zur Testung des Zusammenhangs für die Kreuztabelle angeforderte exakte Test nach Fisher ergab eine exakte Signifikanz von $p = < 0,05$, was für eine signifikante Korrelation der beiden *Scoring* Systeme spricht. Berechnet man zusätzlich die Effektstärkemaße nach Phi und Cramers V, ergibt sich für beide ein Wert von $> 0,5$, sodass von einem starken Zusammenhang auszugehen ist.

Die relative Häufigkeit der Risikogruppen nach IPSS-R innerhalb der Risikogruppen nach Düsseldorf Score veranschaulicht Abb. 10.

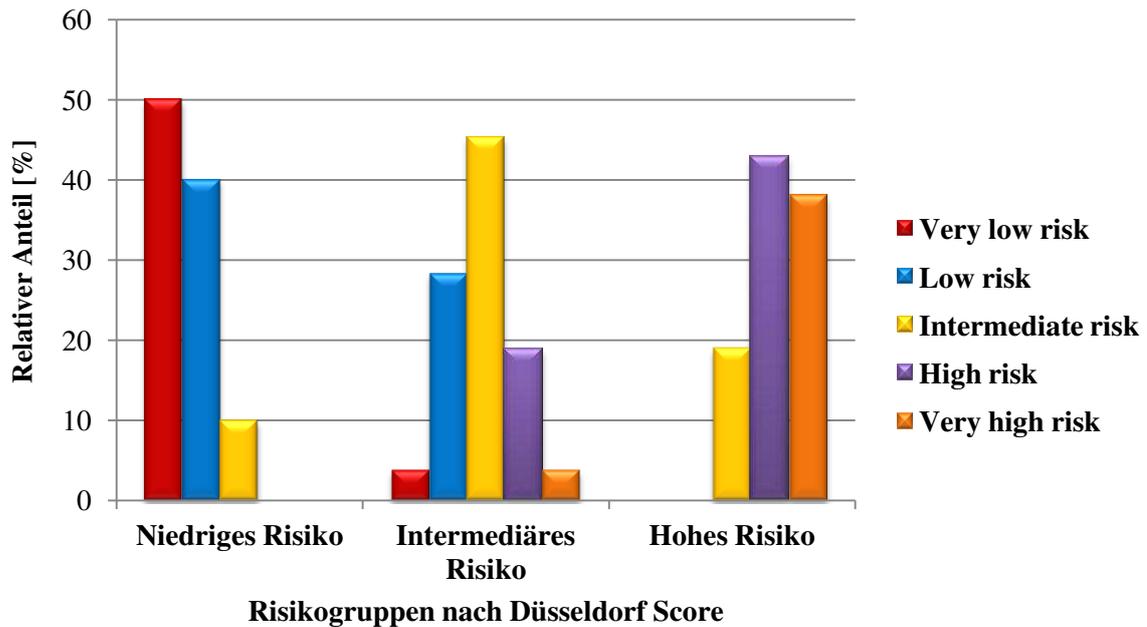


Abb. 10: Relativer Anteil der Risikogruppen nach IPSS-R an den Risikogruppen nach Düsseldorf Score

3.3.2 Düsseldorf Score versus Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center)

Für eine Gruppe von 46 Personen, dies entspricht 19,1 % des Gesamtkollektivs, konnte sowohl der Düsseldorf Score, als auch der *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* des M. D. Anderson Cancer Centers erhoben werden.

Bei dem Vergleich der beiden Scores konnten erneut signifikante Übereinstimmungen gezeigt werden. 85,7 % der Patienten mit einem niedrigen Risiko nach Düsseldorf Score fielen auch der Niedrigrisikogruppe nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* zu, keiner hingegen der Hochrisikogruppe. In der Hochrisikogruppe nach dem Düsseldorf Score hingegen waren insgesamt 91,7 % der Patienten der intermediären oder der *High risk* Gruppe nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* zuzuordnen, während nur 8,3 % der *Low risk* Gruppe zuzufielen.

Diese Zusammenhänge werden in Tabelle 26 im Detail dargestellt.

		<i>Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score</i>				Summe
		<i>Low</i>	<i>Intermediate 1</i>	<i>Intermediate 2</i>	<i>High</i>	
Düsseldorf Score	<i>Niedriges Risiko</i>	6 ₍₁₎	0 ₍₁₎	1 ₍₁₎	0 ₍₁₎	7
		85,7 ₍₂₎	0 ₍₂₎	14,3 ₍₂₎	0 ₍₂₎	
		31,6 ₍₃₎	0 ₍₃₎	16,7 ₍₃₎	0 ₍₃₎	
		13 ₍₄₎	0 ₍₄₎	2,2 ₍₄₎	0 ₍₄₎	
						[15,2 %]
	<i>Intermediäres Risiko</i>	12 ₍₁₎	10 ₍₁₎	3 ₍₁₎	2 ₍₁₎	27
		44,4 ₍₂₎	37 ₍₂₎	11,1 ₍₂₎	7,4 ₍₂₎	
		63,2 ₍₃₎	71,4 ₍₃₎	50 ₍₃₎	28,6 ₍₃₎	
		26 ₍₄₎	21,7 ₍₄₎	6,5 ₍₄₎	4,3 ₍₄₎	
						[58,7 %]
	<i>Hohes Risiko</i>	1 ₍₁₎	4 ₍₁₎	2 ₍₁₎	5 ₍₁₎	12
		8,3 ₍₂₎	33,3 ₍₂₎	16,7 ₍₂₎	41,7 ₍₂₎	
5,3 ₍₃₎		28,6 ₍₃₎	33,3 ₍₃₎	71,4 ₍₃₎		
0 ₍₄₎		0 ₍₄₎	4,8 ₍₄₎	10,7 ₍₄₎		
					[26,1 %]	
	Summe	19	14	6	7	46
		[41,3 %]	[30,4 %]	[13 %]	[15,2 %]	[100 %]

(1) Anzahl Patienten

(2) Anteil an der jeweiligen Düsseldorf Score Risikogruppe [%]

(3) Anteil an der jeweiligen *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* Risikogruppe [%]

(4) Gesamtanteil an ausgewerteten Patienten [%]

Tabelle 26: Kreuztabelle – Risikogruppen nach Düsseldorf Score vs. nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* (Prozentangaben gerundet)

Wieder wurde ein exakter Test nach Fisher zur Überprüfung der Korrelation zwischen den beiden Risikoscores angefordert. Er ergab eine exakte Signifikanz von $p = 0,006$, was für eine signifikante Korrelation der beiden *Scoring* Systeme spricht. Berechnet man auch hier die Effektstärkemaße nach Cramer-V, ergibt sich ein Wert von $> 0,5$, sodass auch hier von einer starken Korrelation auszugehen ist.

Die relative Häufigkeit der Risikogruppen nach dem Risikoscore des M.D. Anderson Cancer Centers innerhalb der Risikogruppen nach Düsseldorf Score veranschaulicht Abb. 11.

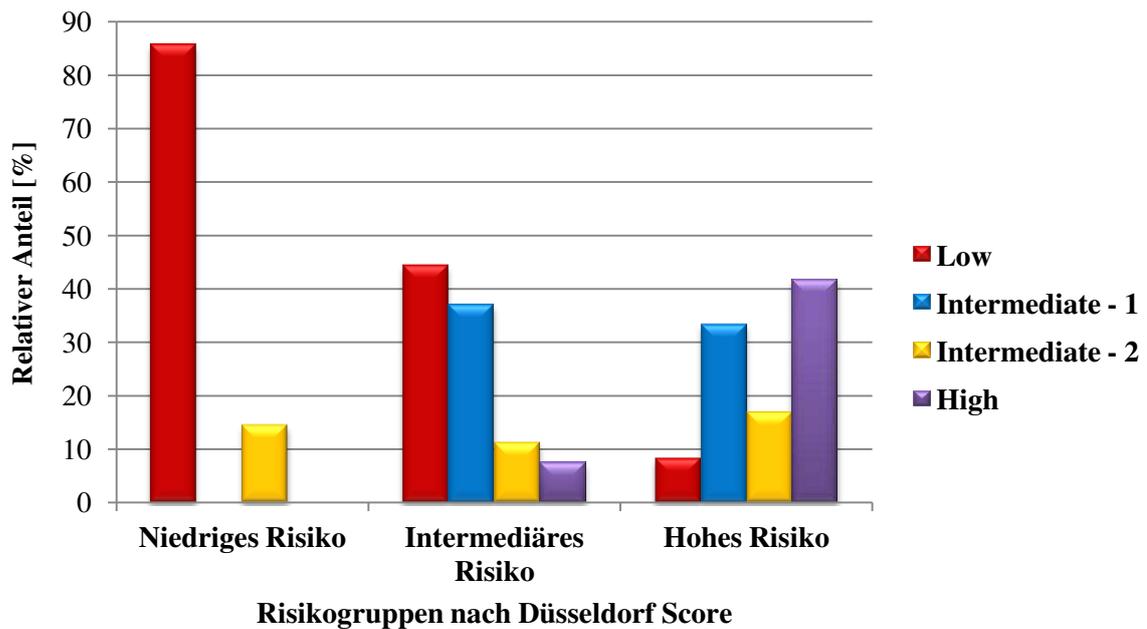


Abb. 11: Relativer Anteil der Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* an den Risikogruppen nach Düsseldorf Score

3.3.3 Düsseldorf Score versus CPSS

Der Düsseldorf Score und das CPSS konnten auf insgesamt 78 Patienten, somit 32,4 % des gesamten Kollektivs, angewendet werden.

Deskriptiv betrachtet fiel auch hier ein großer Anteil (60 %) der Niedrigrisikogruppe nach Düsseldorf Score der *Low-risk*-Gruppe nach CPSS zu. Wieder fanden sich hier keine Patienten, die nach CPSS ein hohes Risiko hatten. Insgesamt 60,8 % der Patienten, die der intermediären Risikogruppe nach Düsseldorf Score angehörten, hatten auch nach CPSS ein intermediäres Risiko (*Intermediate-1* oder *Intermediate-2*). Die Hochrisikogruppe nach Düsseldorf Score setzte sich in diesem Falle recht diffus aus allen Risikogruppen nach CPSS zusammen (23,5 % *Low*- , 29,4 % *Intermediate-1*-, 41,2 % *Intermediate-2*- und 5,9 % *High risk* Gruppe nach CPSS).

In diesem Fall ergibt der exakte Test nach Fisher eine exakte Signifikanz von $p = 0,531$, somit konnte durch Untersuchung der Stichprobe von $n = 78$ Personen, bei denen beide Scores eruiert waren, keine signifikante Korrelation zwischen den Risikogruppen nach Düsseldorf Score und CPSS gezeigt werden.

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse der Kreuztabelle.

		CPSS				Summe
		Low	Intermediate 1	Intermediate 2	High	
Düsseldorf Score	<i>Niedriges Risiko</i>	6 ₍₁₎	3 ₍₁₎	1 ₍₁₎	0 ₍₁₎	10 [12,8 %]
		60 ₍₂₎	30 ₍₂₎	10 ₍₂₎	0 ₍₂₎	
		21,4 ₍₃₎	12,5 ₍₃₎	4,3 ₍₃₎	0 ₍₃₎	
		7,7 ₍₄₎	3,8 ₍₄₎	1,3 ₍₄₎	0 ₍₄₎	
	<i>Inter- mediäres Risiko</i>	18 ₍₁₎	16 ₍₁₎	15 ₍₁₎	2 ₍₁₎	51 [65,4 %]
		35,3 ₍₂₎	31,4 ₍₂₎	29,4 ₍₂₎	3,9 ₍₂₎	
		64,3 ₍₃₎	66,7 ₍₃₎	65,2 ₍₃₎	66,7 ₍₃₎	
		23,1 ₍₄₎	20,5 ₍₄₎	19,2 ₍₄₎	2,6 ₍₄₎	
	<i>Hohes Risiko</i>	4 ₍₁₎	5 ₍₁₎	7 ₍₁₎	1 ₍₁₎	17 [21,8 %]
		23,5 ₍₂₎	29,4 ₍₂₎	41,2 ₍₂₎	5,9 ₍₂₎	
		14,3 ₍₃₎	20,8 ₍₃₎	30,4 ₍₃₎	33,3 ₍₃₎	
		5,1 ₍₄₎	6,4 ₍₄₎	9,1 ₍₄₎	1,3 ₍₄₎	
	Summe	28 [41,3 %]	24 [30,4 %]	23 [13 %]	3 [15,2 %]	78 [100 %]

(1) Anzahl Patienten

(2) Anteil an der jeweiligen Düsseldorf Score Risikogruppe [%]

(3) Anteil an der jeweiligen CPSS Risikogruppe [%]

(4) Gesamtanteil an ausgewerteten Patienten [%]

Tabelle 27: Kreuztabelle – Risikogruppen nach Düsseldorf Score vs. nach CPSS (Prozentangaben gerundet)

Die relative Häufigkeit der Risikogruppen nach CPSS innerhalb der Risikogruppen nach Düsseldorf Score wird in Abb. 12 dargestellt.

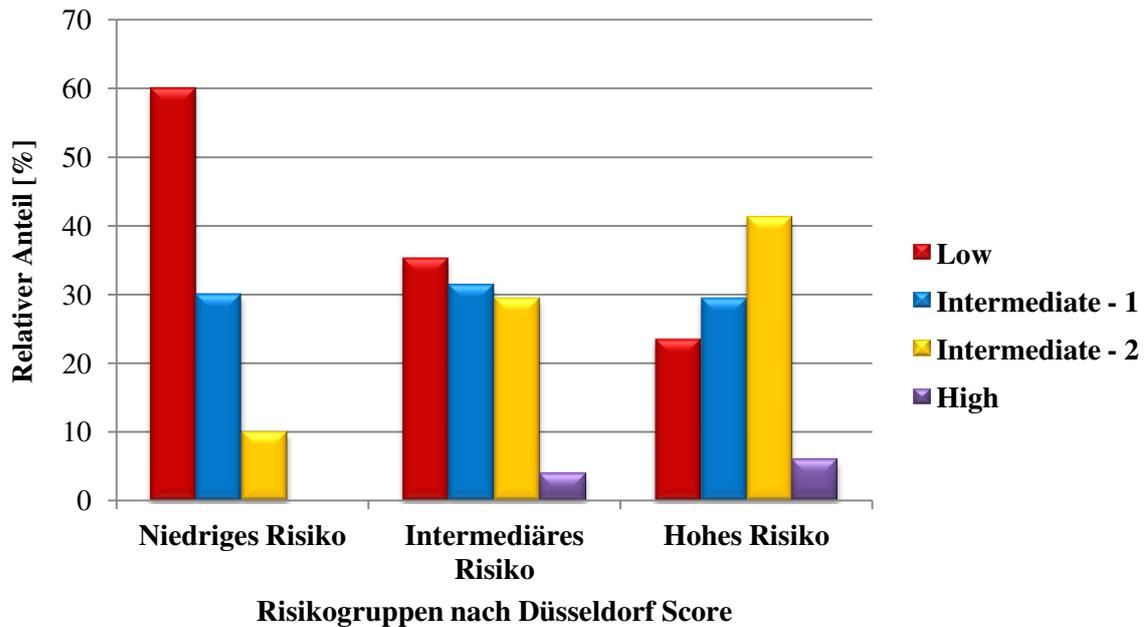


Abb. 12: Relativer Anteil der Risikogruppen nach CPSS an den Risikogruppen nach Düsseldorf Score

3.3.4 IPSS-R versus Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center)

Für eine Gruppe von 42 Personen, somit 17,4 % des Gesamtkollektivs, konnte sowohl der IPSS-R, als auch der *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* des M. D. Anderson Cancer Centers erhoben werden.

Bei diesem Vergleich konnten erneut signifikante Übereinstimmungen dargestellt werden. 100 % der Patienten mit einem sehr niedrigen Risiko nach IPSS-R fielen auch der Gruppe mit niedrigem Risiko nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* zu. In der *Low risk group* nach IPSS-R waren es weiterhin noch 66,7 %, denen auch ein niedriges Risiko nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* zuzuordnen war. In der Hochrisikogruppe nach IPSS-R fanden sich zwar keine Patienten, die nach dem zum Vergleich herangezogenen Risikoscore ebenfalls ein hohes Risiko hätten, jedoch waren es in der *Very high risk* Gruppe nach IPSS-R dann 77,8 %.

Diese Zusammenhänge werden in Tabelle 28 im Detail dargestellt.

		<i>Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score</i>				Summe
		<i>Low</i>	<i>Intermediate 1</i>	<i>Intermediate 2</i>	<i>High</i>	
IPSS - R	Very low risk	5 ⁽¹⁾ 100 ⁽²⁾ 31,3 ⁽³⁾ 11,9 ⁽⁴⁾	0 ⁽¹⁾ 0 ⁽²⁾ 0 ⁽³⁾ 0 ⁽⁴⁾	0 ⁽¹⁾ 0 ⁽²⁾ 0 ⁽³⁾ 0 ⁽⁴⁾	0 ⁽¹⁾ 0 ⁽²⁾ 0 ⁽³⁾ 0 ⁽⁴⁾	5 [11,9 %]
	Low risk	6 66,7 ⁽²⁾ 37,5 ⁽³⁾ 14,3 ⁽⁴⁾	3 ⁽¹⁾ 33,3 ⁽²⁾ 23,1 ⁽³⁾ 7,1 ⁽⁴⁾	0 ⁽¹⁾ 0 ⁽²⁾ 0 ⁽³⁾ 0 ⁽⁴⁾	0 ⁽¹⁾ 0 ⁽²⁾ 0 ⁽³⁾ 0 ⁽⁴⁾	9 [21,4 %]
	Intermediate risk	4 ⁽¹⁾ 30,8 ⁽²⁾ 25 ⁽³⁾ 9,5 ⁽⁴⁾	5 ⁽¹⁾ 38,5 ⁽²⁾ 38,5 ⁽³⁾ 11,9 ⁽⁴⁾	3 ⁽¹⁾ 23,1 ⁽²⁾ 60 ⁽³⁾ 7,1 ⁽⁴⁾	1 ⁽¹⁾ 7,7 ⁽²⁾ 12,5 ⁽³⁾ 2,4 ⁽⁴⁾	13 [31 %]
	High risk	1 ⁽¹⁾ 16,7 ⁽²⁾ 6,3 ⁽³⁾ 2,4 ⁽⁴⁾	4 ⁽¹⁾ 66,7 ⁽²⁾ 30,8 ⁽³⁾ 9,5 ⁽⁴⁾	1 ⁽¹⁾ 16,7 ⁽²⁾ 20 ⁽³⁾ 2,4 ⁽⁴⁾	0 ⁽¹⁾ 0 ⁽²⁾ 0 ⁽³⁾ 0 ⁽⁴⁾	6 [14,3 %]
	Very high risk	0 ⁽¹⁾ 0 ⁽²⁾ 0 ⁽³⁾ 0 ⁽⁴⁾	1 ⁽¹⁾ 11,1 ⁽²⁾ 7,7 ⁽³⁾ 2,4 ⁽⁴⁾	1 ⁽¹⁾ 11,1 ⁽²⁾ 20 ⁽³⁾ 2,4 ⁽⁴⁾	7 ⁽¹⁾ 77,8 ⁽²⁾ 87,5 ⁽³⁾ 16,7 ⁽⁴⁾	9 [21,4 %]
	Summe	16 [38 %]	13 [31 %]	5 [12 %]	8 [19 %]	42 [100 %]

(1) Anzahl Patienten

(2) Anteil an der jeweiligen IPSS – R Risikogruppe [%]

(3) Anteil an der jeweiligen *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* Risikogruppe [%]

(4) Gesamtanteil an ausgewerteten Patienten [%]

Tabelle 28: Kreuztabelle – Risikogruppen nach IPSS-R vs. nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* (Prozentangaben gerundet)

Der exakte Test nach Fisher ergab eine exakte Signifikanz von $p = < 0,05$, was für eine signifikante Korrelation der beiden *Scoring* Systeme spricht. Berechnet man zusätzlich die Effektstärkemaße nach Phi und Cramers-V, ergibt sich für beide ein Wert von $> 0,5$, sodass von einem starken Zusammenhang auszugehen ist.

Die relative Häufigkeit der Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* innerhalb der Risikogruppen nach IPSS-R veranschaulicht Abb. 13.

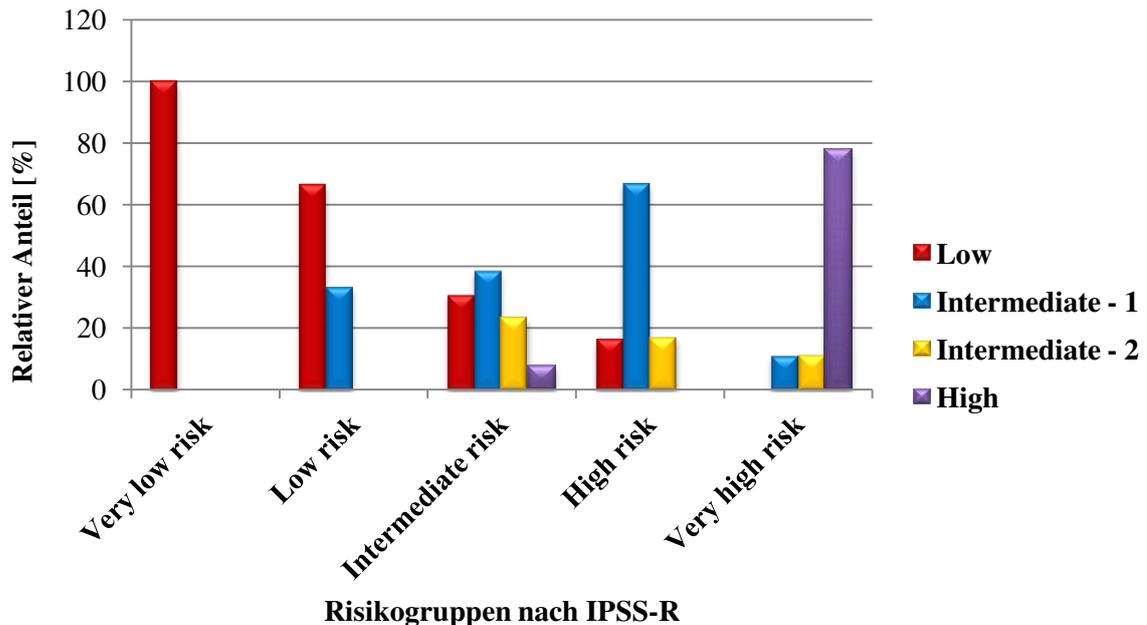


Abb. 13: Relativer Anteil der Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* an den Risikogruppen nach IPSS-R

3.3.5 IPSS-R versus CPSS

Die Risikogruppen nach IPSS-R und nach CPSS ließen sich für insgesamt 72 Patienten ermitteln. Dies entspricht 29,9 % des Gesamtkollektivs.

Auch hier konnten statistisch signifikante Übereinstimmungen dargestellt werden. 75 % der *Very low risk* Gruppe und 62,5 % der *Low risk* Gruppe nach IPSS-R konnten der Niedrigrisikogruppe nach CPSS zugeteilt werden, keiner fiel hier in die Hochrisikogruppe. Bei den nach IPSS-R der *Intermediate risk* Gruppe zufallenden Patienten wurde für mehr als die Hälfte auch ein nach dem CPSS intermediäres Risiko (*Intermediate-1* oder *-2*) ermittelt. In der Hochrisikogruppe nach IPSS-R fielen zusammengerechnet 56,3 % auf die *Intermediate-2* Gruppe oder die Hochrisikogruppe nach CPSS. In der Gruppe mit sehr hohem Risiko nach IPSS-R galt dies für 100 % der betrachteten Patienten.

Diese Zusammenhänge zeigt Tabelle 29.

		CPSS				Summe
		<i>Low</i>	<i>Intermediate 1</i>	<i>Intermediate 2</i>	<i>High</i>	
IPSS-R	<i>Very low risk</i>	6 ₍₁₎ 75,0 ₍₂₎ 22,2 ₍₃₎ 8,2 ₍₄₎	2 ₍₁₎ 25,0 ₍₂₎ 9,1 ₍₃₎ 2,7 ₍₄₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎ 0 ₍₃₎ 0 ₍₄₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎ 0 ₍₃₎ 0 ₍₄₎	8 [11 %]
	<i>Low risk</i>	10 ₍₁₎ 62,5 ₍₂₎ 37,0 ₍₃₎ 13,7 ₍₄₎	4 ₍₁₎ 25,0 ₍₂₎ 18,2 ₍₃₎ 5,5 ₍₄₎	2 ₍₁₎ 12,5 ₍₂₎ 9,5 ₍₃₎ 2,7 ₍₄₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎ 0 ₍₃₎ 0 ₍₄₎	16 [22 %]
	<i>Intermediate risk</i>	10 ₍₁₎ 41,7 ₍₂₎ 37,0 ₍₃₎ 13,7 ₍₄₎	10 ₍₁₎ 41,7 ₍₂₎ 45,5 ₍₃₎ 13,7 ₍₄₎	4 ₍₁₎ 16,7 ₍₂₎ 19,0 ₍₃₎ 5,5 ₍₄₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎ 0 ₍₃₎ 0 ₍₄₎	24 [32,9 %]
	<i>High risk</i>	1 ₍₁₎ 6,3 ₍₂₎ 3,7 ₍₃₎ 1,4 ₍₄₎	6 ₍₁₎ 37,5 ₍₂₎ 27,3 ₍₃₎ 8,2 ₍₄₎	8 ₍₁₎ 50,0 ₍₂₎ 38,1 ₍₃₎ 11,0 ₍₄₎	1 ₍₁₎ 6,3 ₍₂₎ 33,3 ₍₃₎ 1,4 ₍₄₎	16 [21,9 %]
	<i>Very high risk</i>	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎ 0 ₍₃₎ 0 ₍₄₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎ 0 ₍₃₎ 0 ₍₄₎	7 ₍₁₎ 77,8 ₍₂₎ 33,3 ₍₃₎ 9,6 ₍₄₎	2 ₍₁₎ 22,2 ₍₂₎ 66,7 ₍₃₎ 2,7 ₍₄₎	9 [12,3 %]
	Summe	27 [37 %]	22 [30,1 %]	21 [28,8 %]	3 [4,1 %]	73 [100 %]

(1) Anzahl Patienten

(2) Anteil an der jeweiligen IPSS-R Risikogruppe [%]

(3) Anteil an der jeweiligen CPSS Risikogruppe [%]

(4) Gesamtanteil an ausgewerteten Patienten [%]

Tabelle 29: Kreuztabelle – Risikogruppen nach IPSS-R vs. nach CPSS (Prozentangaben gerundet)

Der exakte Test nach Fisher legt auch hier mit einer exakten Signifikanz von $p = < 0,05$ eine signifikante Korrelation zwischen den beiden *Scoring* Systemen nahe.

Bei der zusätzlichen Berechnung der Effektstärkemaße nach Phi und Cramers-V, ergibt sich für Phi ein Wert von $> 0,5$, für Cramers-V jedoch ein Wert von 0,439, sodass hier insgesamt von einem mittelstarken Zusammenhang auszugehen ist.

Die relative Häufigkeit der Risikogruppen nach CPSS innerhalb der Risikogruppen nach IPSS-R veranschaulicht Abb. 14.

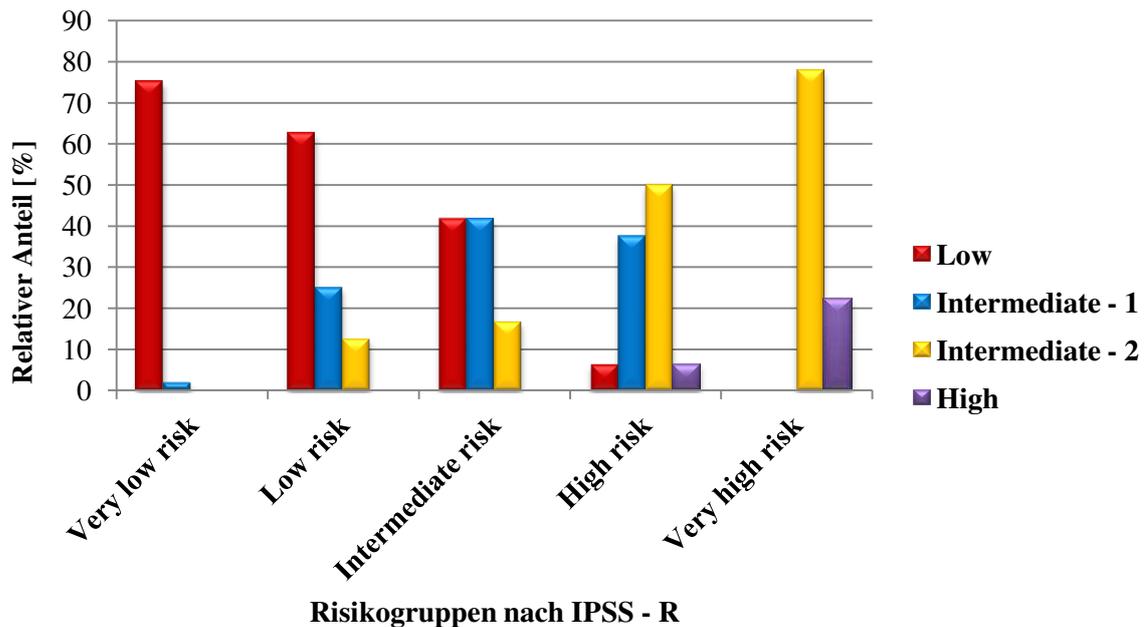


Abb. 14: Relativer Anteil der Risikogruppen nach CPSS an den Risikogruppen nach IPSS-R

3.3.6 Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center) versus CPSS

Für eine Gruppe von 41 Personen konnte sowohl der *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* des M. D. Anderson Cancer Centers, als auch die Risikogruppen nach CPSS erhoben werden.

Auch hier wurden signifikante Übereinstimmungen aufgezeigt.

63,2 % fielen nach beiden angewendeten Scoring Systemen in eine Niedrigrisikogruppe. In der Hochrisikogruppe nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* wurde für 100 % der Patienten ein *Intermediate-2* oder ein *High risk* nach CPSS ermittelt. Die Patienten, die nach dem System des M.D. Anderson Cancer Centers der *Intermediate-1* Gruppe angehörten, verteilten sich nach CPSS auf die Gruppen *Low*, *Intermediate-1* und *-2*. In der *Intermediate-2* Gruppe nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* wurde für 100% der Patienten auch ein intermediäres Risiko nach CPSS ermittelt.

Diese Zusammenhänge werden in Tabelle 30 im Detail dargestellt.

		CPSS				Summe
		<i>Low</i>	<i>Intermediate 1</i>	<i>Intermediate 2</i>	<i>High</i>	
<i>Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score</i>	<i>Low</i>	12 ₍₁₎	6 ₍₁₎	1 ₍₁₎	0 ₍₁₎	19
		63,2 ₍₂₎	31,6 ₍₂₎	5,3 ₍₂₎	0 ₍₂₎	
		85,7 ₍₃₎	54,5 ₍₃₎	7,1 ₍₃₎	0 ₍₃₎	
		29,3 ₍₄₎	14,6 ₍₄₎	2,4 ₍₄₎	0 ₍₄₎	
					[46,3 %]	
	<i>Intermediate 1</i>	2 ₍₁₎	3 ₍₁₎	5 ₍₁₎	0 ₍₁₎	10
		20,0 ₍₂₎	30,0 ₍₂₎	50,0 ₍₂₎	0 ₍₂₎	
		14,3 ₍₃₎	27,3 ₍₃₎	35,7 ₍₃₎	0 ₍₃₎	
		4,9 ₍₄₎	7,3 ₍₄₎	12,2 ₍₄₎	0 ₍₄₎	
					[24,4 %]	
	<i>Intermediate 2</i>	0 ₍₁₎	2 ₍₁₎	4 ₍₁₎	0 ₍₁₎	6
		0 ₍₂₎	33,3 ₍₂₎	66,7 ₍₂₎	0 ₍₂₎	
		0 ₍₃₎	18,2 ₍₃₎	28,6 ₍₃₎	0 ₍₃₎	
		0 ₍₄₎	4,9 ₍₄₎	9,8 ₍₄₎	0 ₍₄₎	
					[14,6 %]	
	<i>High</i>	0 ₍₁₎	0 ₍₁₎	4 ₍₁₎	2 ₍₁₎	6
0 ₍₂₎		0 ₍₂₎	66,7 ₍₂₎	33,3 ₍₂₎		
0 ₍₃₎		0 ₍₃₎	28,6 ₍₃₎	100 ₍₃₎		
0 ₍₄₎		0 ₍₄₎	9,8 ₍₄₎	4,9 ₍₄₎		
				[14,6 %]		
	Summe	14	11	14	2	41
		[34,1 %]	[26,8 %]	[34,1 %]	[4,9 %]	[100 %]

(1) Anzahl Patienten

(2) Anteil an der jeweiligen *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* Risikogruppe [%]

(3) Anteil an der jeweiligen CPSS Risikogruppe [%]

(4) Gesamtanteil an ausgewerteten Patienten [%]

Tabelle 30: Kreuztabelle – Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* vs. nach CPSS (Prozentangaben gerundet)

Erneut wurde ein exakter Test nach Fisher zur Überprüfung der Korrelation zwischen den beiden Risikoscores verwendet. Er ergab eine exakte Signifikanz von $p = < 0,005$, was für eine signifikante Korrelation der beiden *Scoring* Systeme spricht. Die Effektstärkemaße

nach Cramer-V und Phi legen mit jeweils einem Wert von $> 0,5$ einen starken Zusammenhang nahe.

Die relative Häufigkeit der Risikogruppen nach CPSS innerhalb der Risikogruppen nach dem Risikoscore des *MD Anderson Cancer Centers* zeigt Abb. 15.

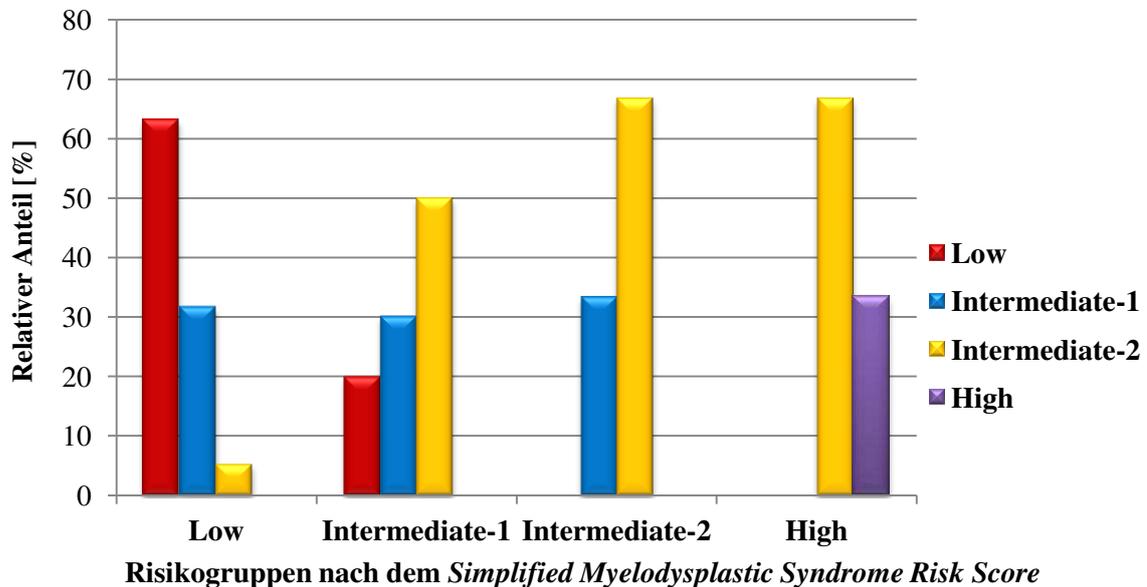


Abb. 15: Relativer Anteil der Risikogruppen nach CPSS an den Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score*

3.4 Vorkommen der einzelnen Therapiekategorien in den Risikogruppen nach Düsseldorf Score

In den Risikogruppen nach dem Düsseldorf Score, welche für ein relativ großes Patientenkollektiv von $n = 189$ Personen (78,4 % des Gesamtkollektivs) eruiert waren, wurde zusätzlich die Kategorie der angewendeten Therapieverfahren untersucht.

In der Gruppe mit einem niedrigen Risiko erhielten 70 % der Patienten keine spezifische Therapie (Therapiekategorie 0), 10 % erhielten eine der hier als sonstige Therapien charakterisierte Behandlung (Therapiekategorie 1), 10 % eine niedrig dosierte zytoreduktive Therapie (Therapiekategorie 2) und 10 % eine allogene Stammzelltransplantation (Therapiekategorie 5). Kein Patient erhielt hypomethylierende Substanzen oder eine Induktionstherapie.

In der Gruppe mit einem intermediären Risiko nach Düsseldorf Score haben 62,3 % der Patienten keine spezifische Therapie erhalten, 7,4 % fielen der Therapiekategorie 1, 13,9 % der Kategorie 2, 6,6 % der Kategorie 3, 3,3 % der Kategorie 4 und 6,6 % der Therapiekategorie 5 zu.

In der Hochrisikogruppe fanden sich 63,8 % der Patienten ohne spezifische Behandlung, während 6,4 % der ersten, je 8,5 % der zweiten und dritten und schließlich 12,8 % der

vierten Therapiekategorie zugeordnet wurden. Keiner dieser Patienten erhielt eine allogene Stammzelltransplantation.

Die prozentualen Anteile der einzelnen Therapiegruppen an den Risikogruppen nach Düsseldorf Score zeigen Tabelle 31 und Abb. 16.

		Therapiekategorie						Summe
		0	1	2	3	4	5	
Risiko- gruppen nach Düsseldorf Score	Niedriges Risiko	14 ₍₁₎ 70 ₍₂₎	2 ₍₁₎ 10 ₍₂₎	2 ₍₁₎ 10 ₍₂₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎	2 ₍₁₎ 10 ₍₂₎	20 [10,6 %]
	Inter- mediäres Risiko	76 ₍₁₎ 62,3 ₍₂₎	9 ₍₁₎ 7,4 ₍₂₎	17 ₍₁₎ 13,9 ₍₂₎	8 ₍₁₎ 6,6 ₍₂₎	4 ₍₁₎ 3,3 ₍₂₎	8 ₍₁₎ 6,6 ₍₂₎	122 [64,6 %]
	Hohes Risiko	30 ₍₁₎ 63,8 ₍₂₎	3 ₍₁₎ 6,4 ₍₂₎	4 ₍₁₎ 8,5 ₍₂₎	4 ₍₁₎ 8,5 ₍₂₎	6 ₍₁₎ 12,8 ₍₂₎	0 ₍₁₎ 0 ₍₂₎	47 [24,9 %]
	Summe	120 [63,5 %]	14 [7,4 %]	23 [12,2 %]	12 [6,3 %]	10 [5,3 %]	10 [5,3 %]	189 [100 %]

⁽¹⁾ Anzahl Patienten

⁽²⁾ Anteil an der jeweiligen Düsseldorf Score Risikogruppe [%]

Tabelle 31: **Prozentuale Anteile der einzelnen Therapiegruppen an den Risikogruppen nach Düsseldorf Score (Prozentangaben gerundet)**

Führt man den exakten Test nach Fisher durch, so ergibt sich eine exakte Signifikanz von $p > 0,05$. Es kann also kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Risikogruppen nach Düsseldorf Score und der angewendeten Therapiekategorie nachgewiesen werden.

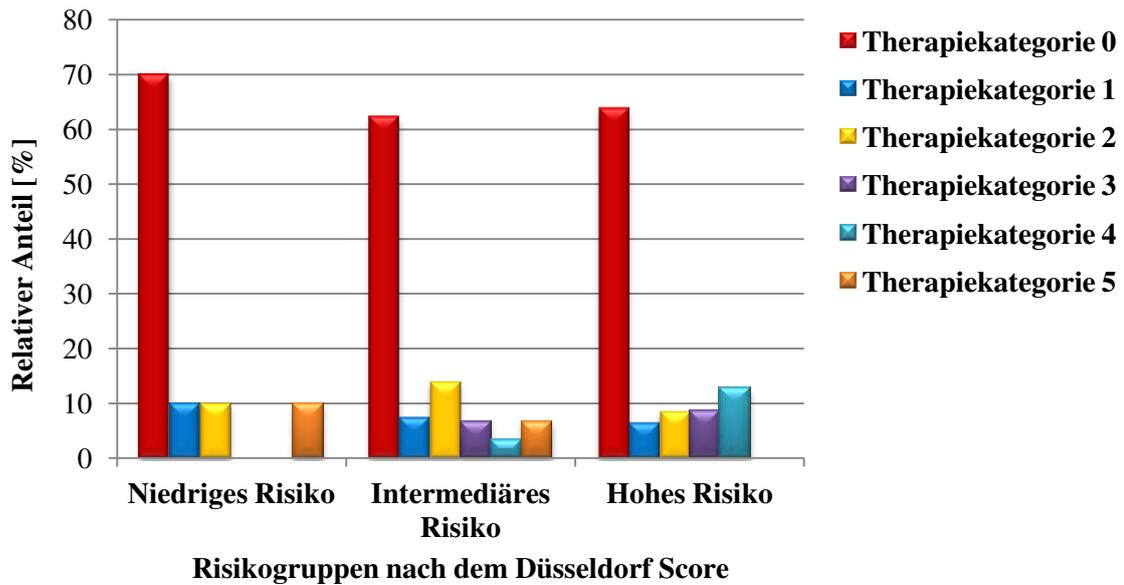


Abb. 16: Relativer Anteil der einzelnen Therapiekategorien an den Risikogruppen nach Düsseldorf Score

3.5 Überleben

3.5.1 Gesamtes Patientenkollektiv

80 % der Patienten verstarben im Laufe der Beobachtungszeit, die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 27,6 (1 bis maximal 285) Monate. Abb. 17 zeigt die entsprechende Überlebenskurve nach Kaplan und Meier.

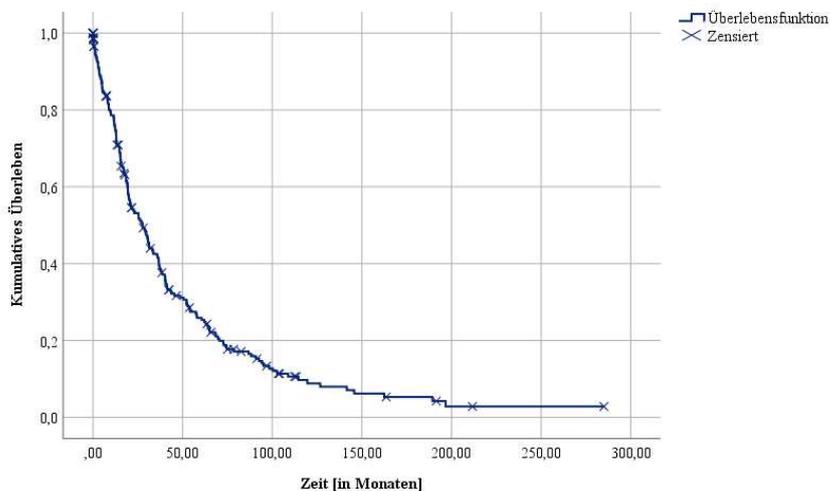


Abb. 17: Kumulatives Überleben des gesamten Patientenkollektivs

3.5.2 Überleben in den Risikogruppen nach dem Düsseldorf Score

Hier konnte eine Anzahl von $n = 188$ Personen in die Betrachtung eingeschlossen werden. Dies entspricht 88 % des gesamten Kollektivs. Patienten, deren Status zum Abschluss der Beobachtungszeit als „lost to follow up“ oder „Lebend“ kategorisiert wurde, entfielen. Aufgeteilt nach den Risikogruppen nach Düsseldorf Score, ergab sich in der Gruppe mit niedrigem Risiko eine mediane Überlebenszeit von 86,8 Monaten, in der Gruppe mit intermediärem Risiko eine von 30,3 Monaten und in der Hochrisikogruppe betrug sie 12,8 Monate. Diese Daten veranschaulicht die Überlebenskurve nach Kaplan und Meier in Abb. 18.

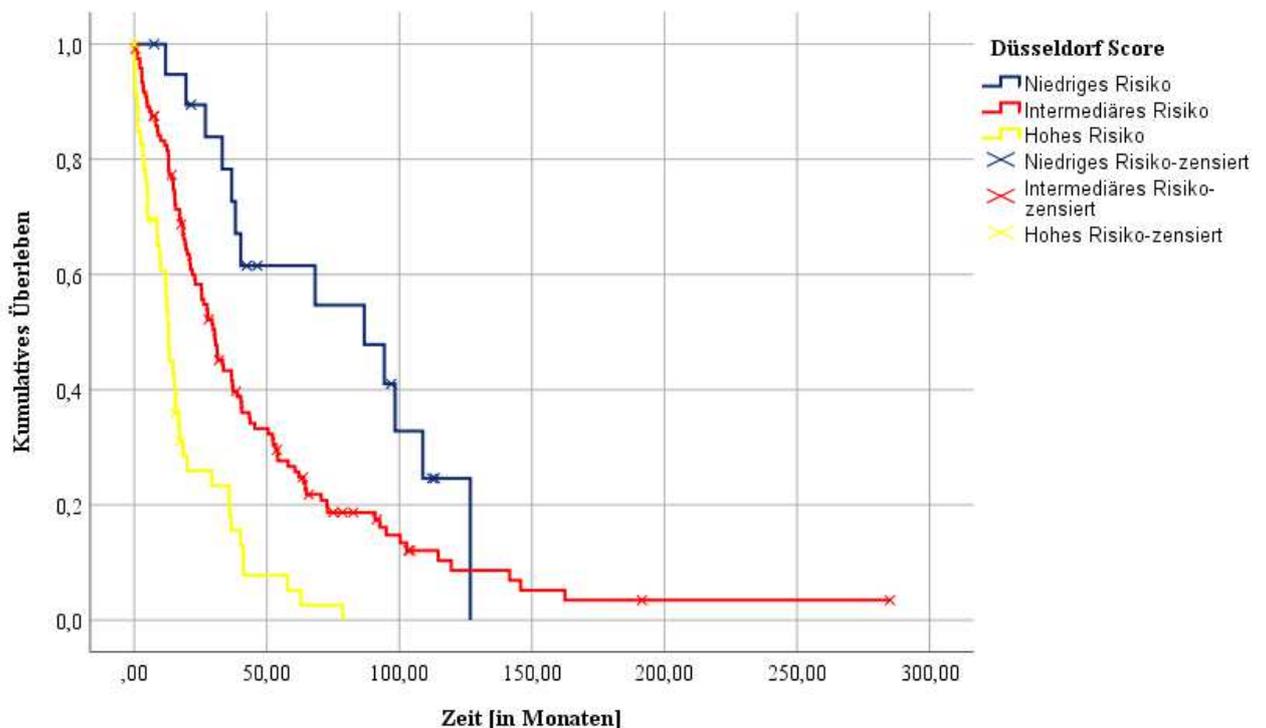


Abb. 18: **Kumulatives Überleben in den Risikogruppen nach Düsseldorf Score**

Zur Güteüberprüfung der Überlebensverteilungen wurde das nicht-parametrische Log-Rank-Verfahren angewendet. Hiernach ist insgesamt von einem signifikanten Einfluss der Therapiekategorie nach Düsseldorf Score auf das mediane Überleben auszugehen ($p < 0,001$).

Vergleicht man die Risikogruppen paarweise untereinander, erhält man bei dem Vergleich des Überlebens der niedrigen Risikogruppe mit der intermediären Risikogruppe kein signifikantes Ergebnis, wohl aber bei dem Vergleich zwischen den Patienten mit niedrigem und hohem Risiko und denen mit intermediärem und hohem Risiko. Diese Ergebnisse des Log-Rank-Tests sind in Tabelle 32 dargestellt.

Vergleich der Risikogruppen	Signifikanz nach Log-Rank-Test (p)
Niedriges und intermediäres Risiko	0,19
Niedriges und hohes Risiko	< 0,005
Intermediäres und hohes Risiko	< 0,005

Tabelle 32: Log-Rank-Verfahren zur Testung des Zusammenhangs zwischen dem kumulativen Überleben und der Risikogruppe nach Düsseldorf Score – Vergleich der Risikogruppen untereinander

3.5.3 Überleben in den Risikogruppen nach dem International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R)

Hier konnte eine Anzahl von $n = 87$ Personen (36,1 % des Gesamtkollektivs) in die Betrachtung eingeschlossen werden. Patienten, deren Status zum Abschluss der Beobachtungszeit als „lost to follow up“ oder „Lebend“ kategorisiert wurde, entfielen auch hier, ebenso jene, für die das IPSS-R nicht zu erheben war.

Aufgeteilt nach den entsprechenden Risikogruppen ergab sich in der Gruppe mit einem sehr niedrigen Risiko eine mediane Überlebenszeit von 68,6 Monaten, in der Gruppe mit niedrigem Risiko eine von 33,2 Monaten und in der Gruppe mit einem intermediären Risiko betrug sie 36,5 Monate. Die Patienten mit einem hohen Ausgangsrisiko hatten eine mediane Überlebensdauer von 25,5 Monaten, jene mit einem sehr hohen Risiko eine von 5 Monaten.

Diese Daten veranschaulicht die Überlebenskurve nach Kaplan und Meier in Abb. 19.

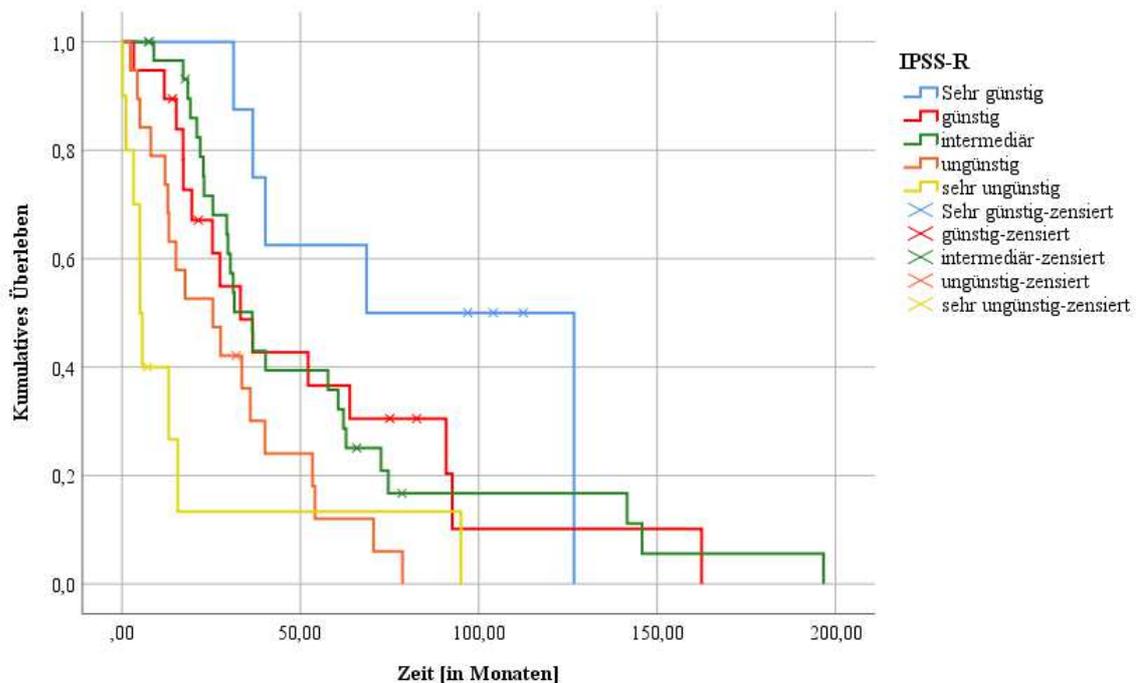


Abb. 19: Kumulatives Überleben in den Risikogruppen nach IPSS-R

Im nicht parametrischen Log-Rank-Verfahren zeigte sich, dass die Einteilung nach IPSS-R einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ausübt ($p < 0,001$).

Im Vergleich der einzelnen Risikogruppen untereinander erwies sich der Unterschied im Überleben im Vergleich der Gruppen mit hohem und sehr hohem Risiko mit den übrigen Gruppen als signifikant ($p \leq 0,05$), nicht aber der im Vergleich der *High risk* und der *Very high risk* Gruppe untereinander, oder der zwischen den niedrigen und intermediären Gruppen. Diesen Sachverhalt zeigt Tabelle 33.

		Risikogruppe nach IPSS-R				
		Very low	Low	Intermediate	High	Very high
Risiko- gruppe nach IPSS - R	Very low		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,003$	$p = 0,002$
	Low	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p = 0,05$	$p = 0,012$
	Intermediate	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p = 0,03$	$p < 0,001$
	High	$p = 0,003$	$p = 0,05$	$p = 0,03$		$p > 0,05$
	Very high	$p = 0,002$	$p = 0,012$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	

Tabelle 33: Log-Rank-Verfahren zur Testung des Zusammenhangs zwischen dem kumulativen Überleben und der Risikogruppe nach IPSS-R – Vergleich der Risikogruppen untereinander

3.5.4 Überleben in den Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* (M. D. Anderson Cancer Center)

48 Patienten konnten hier herangezogen werden, was 19,9 % der gesamten Patientengruppe entspricht. Erneut entfielen Patienten mit dem Status „lost to follow up“ und „Lebend“, ebenso wie die, für die das Risiko nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* nicht zu erheben war.

Betrachtet man die einzelnen Risikogruppen, so ergab sich in der Gruppe mit einem niedrigen Risiko eine mediane Überlebenszeit von 63,8 Monaten, in der Gruppe mit einem *Intermediate-1-risk* eine von 19,5 Monaten und in der Gruppe mit einem *Intermediate-2-risk* von 23,0 Monaten. Die Patienten mit einem hohen Ausgangsrisiko wiesen eine mediane Überlebensdauer von 5,7 Monaten auf.

Die Überlebenskurve nach Kaplan und Meier zeigt Abb. 20.

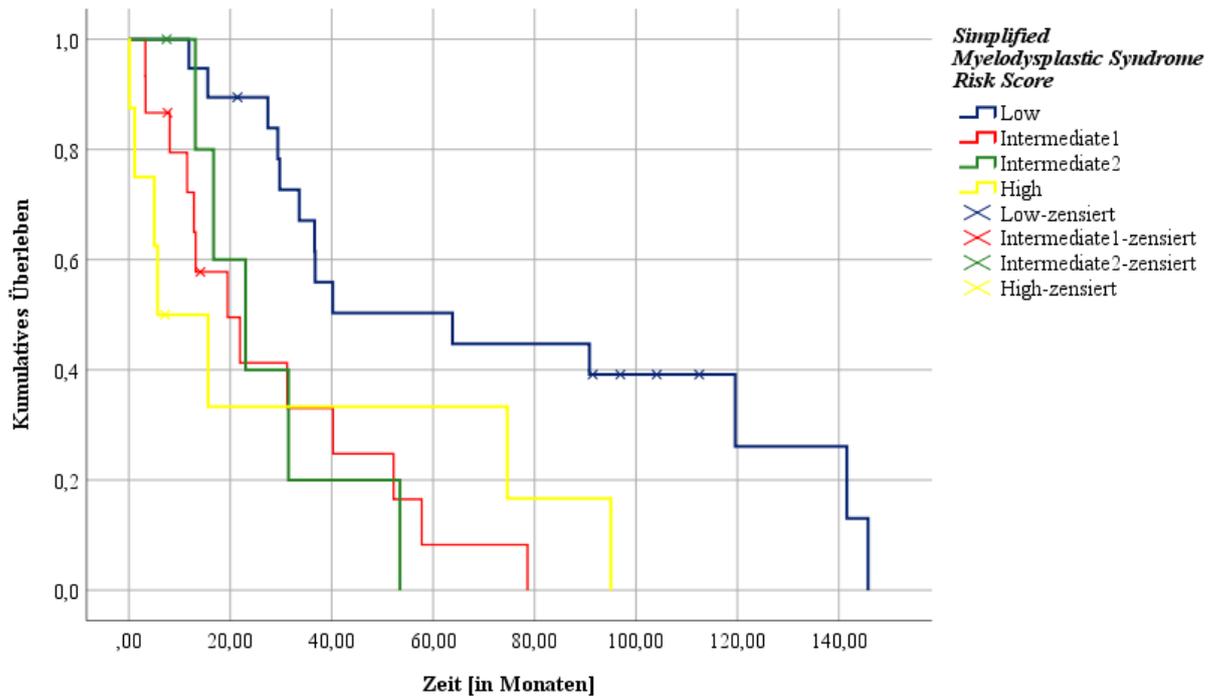


Abb. 20: Kumulatives Überleben in den Risikogruppen nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* (M.D. Anderson Cancer Center)

Im Log-Rank-Verfahren zeigten alle vier Risikogruppen insgesamt einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p = 0,006$). Im Vergleich der einzelnen Risikogruppen untereinander erwies sich der Unterschied zwischen der *Low risk* Gruppe zu allen übrigen Gruppen als signifikant, nicht aber der zwischen den intermediären Gruppen und der *High risk* Gruppe. Den Vergleich zwischen den Gruppen untereinander zeigt Tabelle 34.

		Risikogruppe nach dem <i>Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score</i>			
		Low	Intermediate 1	Intermediate 2	High
Risikogruppe nach dem <i>Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score</i>	Low		$p = 0,002$	$p = 0,013$	$p = 0,012$
	Intermediate 1	$p = 0,002$		$p > 0,05$	$p > 0,05$
	Intermediate 2	$p = 0,013$	$p > 0,05$		$p > 0,05$
	High	$P = 0,012$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

Tabelle 34: Log-Rank-Verfahren zur Testung des Zusammenhangs zwischen dem kumulativen Überleben und der Risikogruppe nach dem *Simplified Myelodysplastic Risk Score* (M. D. Anderson Cancer Center) – Vergleich der Risikogruppen untereinander

3.5.5 Überleben in den Risikogruppen nach dem CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS)

Für diese Betrachtung konnten insgesamt 91 Patienten (37,8 %) herangezogen werden. Es entfielen Patienten mit dem Status „lost to follow up“ und „Lebend“ und alle Personen, für die das Risiko nach CPSS aufgrund fehlender Daten nicht eruiert war.

Betrachtet man die einzelnen Risikogruppen, so ergab sich in der Gruppe mit einem niedrigen Risiko eine mediane Überlebenszeit von 60,6 Monaten, in der Gruppe mit einem *Intermediate-1* Risiko eine von 27,7 Monaten und in der Gruppe mit einem *Intermediate-2* Risiko eine von 20,9 Monaten. Unterdessen wiesen die Patienten mit einem hohen Ausgangsrisiko eine mediane Überlebensdauer von 5,7 Monaten auf.

Die Überlebenskurve nach Kaplan und Meier zeigt Abb. 21.

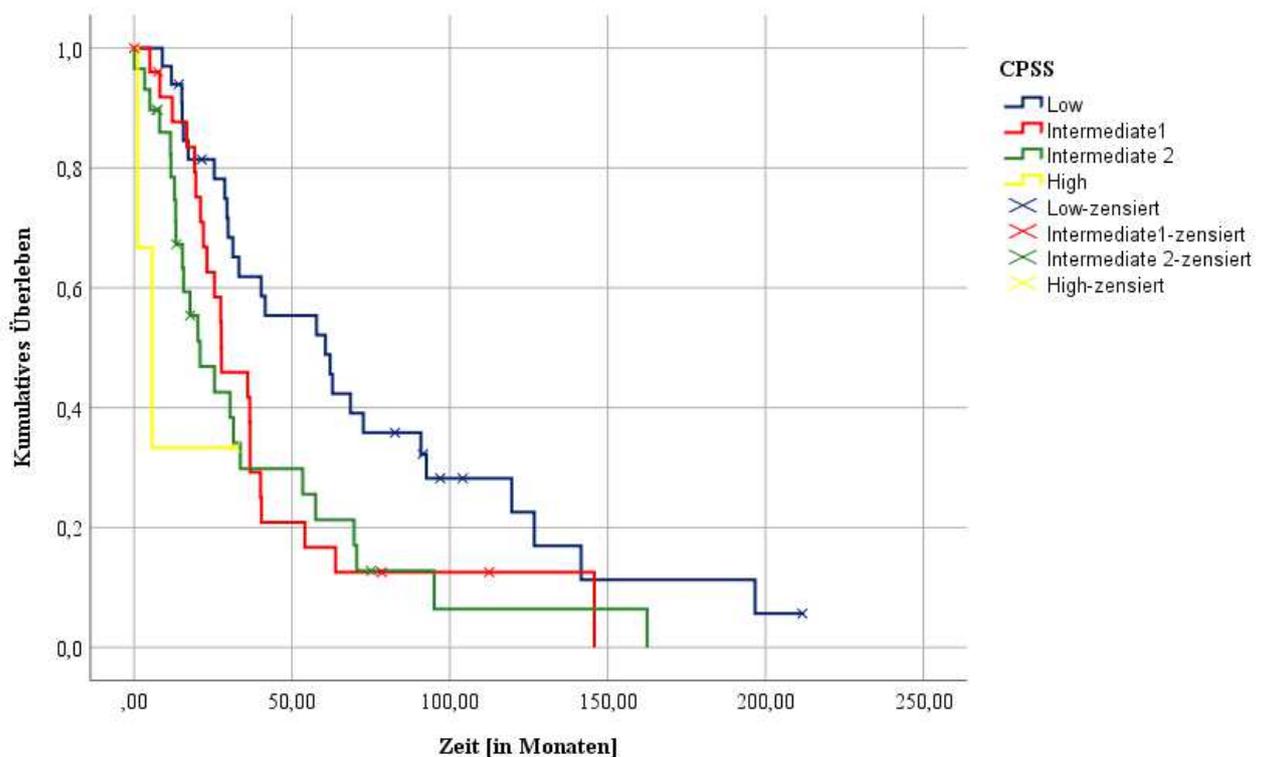


Abb. 21: **Kumulatives Überleben in den Risikogruppen nach CPSS**

Im nicht parametrischen Log-Rank-Verfahren zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Einteilung auf das Überleben ($p = 0,02$). Im Vergleich der einzelnen Risikogruppen untereinander ergab sich auch hier ein jeweils signifikanter Unterschied zwischen dem Überleben in der Niedrigrisikogruppe im Vergleich zu dem in allen anderen Gruppen. Bei dem Vergleich der intermediären Risikogruppen untereinander ergab sich wiederum keine statistische Signifikanz, ebenso wenig beim Vergleich der intermediären mit der Hochrisikogruppe. Diesen Sachverhalt zeigt Tabelle 35.

		Risikogruppe nach CPSS			
		Low	Intermediate 1	Intermediate 2	High
Risikogruppe nach CPSS	Low		p = 0,027	p = 0,008	p = 0,044
	Intermediate 1	p = 0,027		p > 0,05	p > 0,05
	Intermediate 2	p = 0,008	p > 0,05		p > 0,05
	High	P = 0,044	p > 0,05	p > 0,05	

Tabelle 35: Log-Rank-Verfahren zur Testung des Zusammenhangs zwischen dem kumulativen Überleben und der Risikogruppe nach CPSS – Vergleich der Risikogruppen untereinander

3.5.6 Überleben der Patienten in den einzelnen Therapiekategorien

Das mediane Überleben der Patienten, die keine spezifische Therapie erhalten haben und somit im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Therapiekategorie 0 zugeordnet wurden, betrug 30,7 Monate. In der Gruppe der Patienten, die mit sonstigen Therapieverfahren behandelt wurden, waren es 35,8 Monate. Bei den mit niedrig dosierter Chemotherapie behandelten betrug die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit 25,4 Monate, bei jenen mit hypomethylierenden Substanzen 18,4 Monate und bei jenen mit einer hochdosierten Chemotherapie 15,6 Monate. Die Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, wiesen ein medianes Überleben von 40,2 Monaten auf.

Insgesamt konnten 236 Personen, also 97,9 % aller Patienten, in diese Betrachtung einfließen.

Die Ergebnisse veranschaulicht Abb. 22.

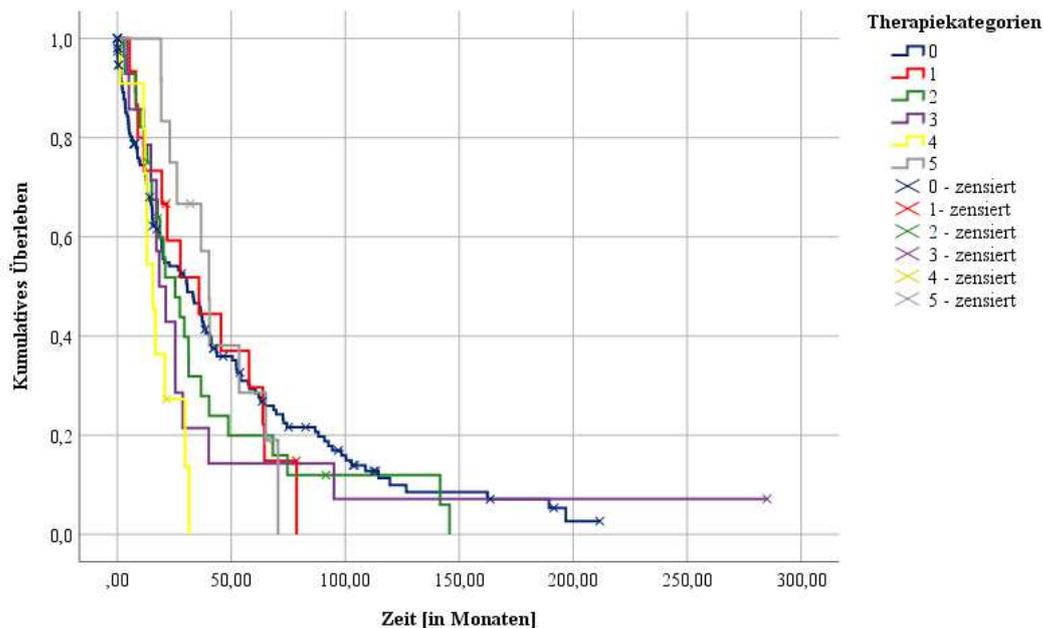


Abb. 22: Kumulatives Überleben der Patienten in den einzelnen Therapiekategorien

Nach der Anwendung des Log-Rank-Verfahrens sind die Unterschiede im Überleben in den verschiedenen Therapiekategorien insgesamt als statistisch nicht signifikant einzustufen ($p > 0,05$).

Vergleicht man die einzelnen Therapiekategorien auf die gleiche Art paarweise untereinander, so erhält man lediglich bei der Gegenüberstellung des Überlebens in der Therapiekategorie 0 und 4, 1 und 4 und 4 und 5 den Hinweis auf einen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse des Log-Rank-Verfahrens zeigt Tabelle 36.

		Therapiekategorie					
		0	1	2	3	4	5
Therapie- kategorie	0		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,029$	$p > 0,05$
	1	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,015$	$p > 0,05$
	2	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
	3	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$
	4	$p = 0,029$	$p = 0,015$	$p > 0,05$	$p > 0,05$		$p = 0,01$
	5	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,01$	

Tabelle 36: Ergebnis des Log-Rank-Verfahrens zum paarweisen Vergleich des Überlebens in den einzelnen Therapiekategorien

3.6 Multivariate Analyse

Um in einem zweiten Schritt den Einfluss der jeweiligen Therapiekategorie unter Einbeziehung des Einflusses des Ausgangsrisikos der Patienten auf das Überleben zu untersuchen, kam eine multivariate Analyse im Sinne einer Cox Regression zum Einsatz. Hierzu wurde die Zuteilung zu drei Risikogruppen nach dem Düsseldorf Score herangezogen, zumal dieser für einen Großteil der Patienten zu erheben war und die Risikogruppen sich außerdem nach den obigen Untersuchungen signifikant voneinander unterschieden, der Score hier also eine gute Trennschärfe in Bezug auf das Überleben aufweist.

In dieser letzten Analyse sollte ermittelt werden, ob die zum Einsatz gebrachten Therapieverfahren und die Einteilung in Risikogruppen einen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit haben.

Die drei Risikogruppen nach Düsseldorf Score (niedriges, intermediäres und hohes Risiko), sowie die 6 Therapiekategorien (ausschließlich supportive Therapien, sonstige Therapien, niedrig dosierte zytoreduktive Therapie, hypomethylierende Substanzen, Induktionstherapie und allogene Stammzelltransplantation) wurden hierzu als unabhängige Variablen ausgewählt. 188 Patienten, was 78 % des gesamten Kollektivs entspricht, konnten in die Analyse eingehen. Um die Erklärungsgüte des gesamten Regressionsmodells zu überprüfen wurde ein Omnibus-Test der Modellkoeffizienten durchgeführt. Dieser zeigte einen Signifikanzwert von $< 0,001$. Durch Einbeziehen der unabhängigen Variablen (Risiko nach Düsseldorf Score, Therapiekategorien) lässt sich

also eine bessere Vorhersagekraft bezüglich der Überlebenszeit erzielen, das Regressionsmodell ist geeignet.

Im ersten Schritt erfolgte die computergestützte, stufenweise Selektion der signifikanten Parameter. Zur Überprüfung, ob Risikogruppe und Therapieart einen signifikanten Einfluss ausüben, wird ein Wald-Test durchgeführt. Der Düsseldorf Score wurde hier schließlich als einzige Variable selektiert, die einen signifikanten Einfluss ($p < 0,001$) auf die Überlebenszeit der Patienten aufweist, während die Therapiekategorie in diesem Schritt als unabhängige Variable mit nicht signifikantem Einfluss auf die Überlebenszeit entfiel.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 37 dargestellt.

Risikogruppen nach Düsseldorf Score	Wald	Signifikanz
Niedriges Risiko	34,257	$p < 0,001$
Intermediäres Risiko	24,759	$p < 0,001$
Hohes Risiko	24,496	$p < 0,001$

Tabelle 37: Ergebnis des Waldtests, Signifikanz des Einflusses der Risikostratifizierung nach Düsseldorf Score auf das Überleben der Patienten

Zur Überprüfung dieser Erkenntnis wurde im zweiten Schritt eine Cox-Regression unter Einbeziehung beider Parameter, also der Risikozuteilung nach Düsseldorf Score und den sechs Therapiekategorien, durchgeführt.

Auch hier ergab sich zwar ein signifikanter Einfluss der Risikogruppe, nicht jedoch des angewandten Therapieverfahrens auf die Überlebenszeit, wie in Tabelle 38 dargestellt.

	Wald	Signifikanz
Risikogruppen nach Düsseldorf Score		
Niedriges Risiko	33,438	$p < 0,001$
Intermediäres Risiko	24,612	$p < 0,001$
Hohes Risiko	24,533	$p < 0,001$
Therapiekategorien		
Therapiekategorie 0 (ausschließlich supportiv)	5,745	$p > 0,05$
Therapiekategorie 1 (sonstige Therapien)	0,013	$p > 0,05$
Therapiekategorie 2 (niedrig dosierte zytoreduktive Therapie)	1,004	$p > 0,05$
Therapiekategorie 3 (hypomethylierende Substanzen)	0,133	$p > 0,05$
Therapiekategorie 4 (Induktionschemotherapie)	0,056	$p > 0,05$
Therapiekategorie 5 (allogene Stammzelltransplantation)	1,412	$p > 0,05$

Tabelle 38: Ergebnis der Cox-Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Therapiekategorie sowie der Risikostratifizierung nach Düsseldorf Score, Signifikanz des Einflusses der beiden Variablen auf das Überleben der Patienten

Beide Methoden deuten somit darauf hin, dass die zum Einsatz gebrachten Therapieverfahren in dem hier untersuchten Patientenkollektiv allesamt keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatten.

4 Diskussion

Chronische myelomonozytäre Leukämien sind eine sehr heterogene Gruppe klonaler hämatopoetischer Stammzellerkrankungen, die eine anhaltende Monozytose, Dysplasien von mindestens einer Zellreihe und einem Blastenanteil von unter 20 % im peripheren Blut und Knochenmark gemeinsam haben. Die myelodysplastische Verlaufsform wird durch eine Leukozytenzahl von weniger als 13000 Zellen/ μl im peripheren Blut charakterisiert. (Bennett et al., 1994)

In der vorliegenden Arbeit konnte anhand von 241 Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf, bei denen zwischen 1972 und 2016 eine myelodysplastische CMML diagnostiziert wurde, eine genauere Untersuchung der zum Einsatz gebrachten Therapieverfahren sowie eine qualitative Begutachtung der bisher etablierten Instrumente zur Risikostratifizierung erfolgen.

Die CMML erweist sich hier einmal mehr als Erkrankung des hohen Alters, liegt das mediane Alter der betrachteten Patientengruppe bei Erstdiagnose doch bei 70 Jahren und entspricht somit dem in der Literatur aufgeführten medianen Alter bei Erstdiagnose einer CMML (Neukirchen et al., 2011). Dies hat selbstverständlich Einfluss auf die Prognose im Sinne der Überlebenszeit nach Erstdiagnose und muss bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.

4.1 Risikostratifizierung

Für die vorliegende Arbeit wurde untersucht, in welche Risikogruppen die verschiedenen verfügbaren Prognosescores die 241 Patienten mit myelodysplastischer CMML einordnen. Hierzu wurden der Düsseldorf Score, das IPSS-R, der *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* des M.D. Anderson Cancer Centers und das CPSS herangezogen.

Während sich einige der Prognosescores vor allem aus den Merkmalen der hämatopoetischen Insuffizienz ergeben (Aul et al., 1992, Kantarjian et al., 2008), ziehen das IPSS-R und das CPSS zusätzlich den zytogenetischen Befund des Patienten heran (Greenberg et al., 2012, Such et al., 2013).

In der vorliegenden Arbeit brachte dies das Problem mit sich, dass nur bei einem Bruchteil der betrachteten Patienten eine zytogenetische Untersuchung stattgefunden hat. So kamen für die Erhebung dieser beiden Scores von vornherein nur ein geringer Anteil von 45,2 %, entsprechend 109 Personen, in Betracht, von denen einige aufgrund vereinzelter weiterer nicht eruierbarer Parameter zensiert werden mussten, was eine nur kleine Fallzahl zur Folge hatte.

4.1.1 Düsseldorf Score

Der Düsseldorf Score wurde 1992 erstmals veröffentlicht (Aul et al., 1992) und 1994 anhand eines erweiterten Patientenkollektivs validiert (Aul et al., 1994).

Er bezieht einen erniedrigten Hämoglobinwert, eine Thrombozytopenie, eine erhöhte LDH und einen erhöhten medullären Blastenanteil als Risikofaktoren ein. Die hieraus

resultierenden Risikogruppen unterschieden die Patienten signifikant bezüglich ihres Gesamtüberlebens nach 2 Jahren (91 % bei niedrigem Risiko, 52 % bei intermediärem und 9 % bei hohem Risiko) und des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie. Der Score wies damit also eine gute Trennschärfe auf (Aul et al., 1992). Diese Verhältnisse konnten im Rahmen der Validierung des Prognoseinstrumentes 1994 bestätigt werden. Auch erwiesen sich sämtliche herangezogenen Risikoparameter als signifikant, inklusive der erhöhten LDH bei Erstdiagnose. (Aul et al., 1994)

Entwickelt und validiert wurde der Score an Patienten mit MDS, zu denen jedoch die CMML-Patienten zu diesem Zeitpunkt gehörten und somit in die Betrachtungen eingeschlossen wurden.

Die für den Düsseldorf Score nötigen Parameter sind weitgehend verfügbar und recht einfach zu erheben und so konnte der Score für einen großen Anteil der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten (78,4 %) berechnet werden. Als Schwachstelle fällt hierbei auf, dass ein Großteil von 64 % der Patienten der intermediären Risikogruppe zufällt (siehe Abb. 6). Dennoch trennen die drei Risikogruppen die betrachteten Patienten insgesamt signifikant bezüglich ihres Gesamtüberlebens auf (Niedriges Risiko: Medianes Überleben 86,8 Monate; Intermediäres Risiko: 30,3 Monate; Hohes Risiko: 12,8 Monate). Betrachtet man jedoch die einzelnen Risikogruppen, so unterscheidet sich die Niedrigrisikogruppe bezüglich des Überlebens tatsächlich nicht signifikant von der intermediären Gruppe, was vermutlich am ehesten der recht kleinen Kohorte geschuldet ist (siehe Tabelle 32). Alle restlichen Gruppen unterscheiden sich jedoch signifikant voneinander, sodass die vorliegende Arbeit dem Düsseldorf Score eine insgesamt zufriedenstellende Trennschärfe zusprechen kann.

4.1.2 International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R)

1997 entwickelten Greenberg et al. zunächst das *International Prognostic Scoring System* (IPSS), welches für die Risikostratifizierung bisher unbehandelter Patienten mit primärem MDS fungieren sollte. Es berücksichtigte als Variablen den prozentualen Blastenanteil, die Anzahl der Zytopenien und auch die Zytogenetik. All diese Parameter erwiesen sich als prognostisch relevant bezüglich der Transformation in eine AML und des medianen Überlebens der Patienten, welches in der *Low risk group* 5,7 Jahre, in der *Intermediate-1 group* 3,5 Jahre, in der *Intermediate-2 group* 1,2 Jahre und in der *High risk group* 0,4 Jahre betrug. (Greenberg et al., 1997)

Wie hieraus hervorgeht, unternimmt bereits dieser Score den Versuch, die Patienten mit intermediärem Risiko, die etwa im Düsseldorf Score alle zusammengefasst wurden, zusätzlich aufzuteilen, um eine sinnvolle und differenziertere Risikostratifizierung zu erzielen.

Im Zuge einer Untersuchung an einem weitaus größeren Patientenkollektiv, welches 7102 unbehandelte Patienten mit primärem MDS umfasste, wurde 2012 durch Greenberg et al. das IPSS-R entwickelt, welches auch in der vorliegenden Arbeit Anwendung findet. Die Zytogenetik, der Blastenanteil im Knochenmark und die vorhandenen Zytopenien bilden weiterhin die Basis (Greenberg et al., 2012). Jedoch werden die Patienten letztendlich in fünf, statt in vier Risikogruppen eingeteilt (*Very low, Low, Intermediate, High, Very high*). Eine mehrfache Unterteilung des prozentualen Blastenanteils im Knochenmark, sowie eine genauere Unterteilung der Zytopenien und die Bildung von fünf zytogenetischen Risikogruppen, statt wie zuvor von drei, wurden hierfür vorgenommen. (Greenberg et al., 2012)

Eine relevante Anzahl von Patienten, die nach dem älteren IPSS in der Risikogruppe *Intermediate-1* gewesen wären, fielen nach dem IPSS-R der Risikogruppe *Low* zu, ebenso ergab sich für viele Patienten mit einem *Intermediate-2*-Risiko nach IPSS eine Zuteilung zur *High risk* Gruppe nach IPSS-R, was für eine wünschenswert bessere Differenzierung mit weniger Zuteilungen zu intermediären Risikogruppen spricht. (Greenberg et al., 2012) Insgesamt konnte eine verbesserte prognostische Aussage bezüglich des Überlebens und des Übergangs in eine AML durch die Risikogruppen nach IPSS-R nachgewiesen werden. (Greenberg et al., 2012)

In der vorliegenden Arbeit konnten die Risikogruppen nach IPSS-R, vor allem aufgrund der benötigten und oft fehlenden Zytogenetik nur für 86 Personen (35,7 %) ermittelt werden. Prozentual verteilen sich die Patienten etwa gleichmäßig auf eine der günstigen Risikogruppen (*Very low*: 9,2 %, *Low*: 21,8 %), die intermediäre Risikogruppe (35,6 %) und eine der ungünstigen Risikogruppen (*High*: 21,8 %, *Very high*: 11,5 %). Der Score scheint die Patienten auf den ersten Blick somit sinnvoll zu unterteilen, ohne dass ein Großteil einer intermediären Risikobeurteilung zufällt.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv unterscheiden die IPSS-R-Risikogruppen die Patienten insgesamt signifikant bezüglich ihres Überlebens (mediane Überlebenszeit bei *very low risk*: 68,6 Monate; *Low risk*: 33,2 Monate; *Intermediate risk*: 36,5 Monate; *High risk*: 25,5 Monate; *Very high risk*: 5 Monate). Die Kurve zeigt jedoch beim Vergleich der einzelnen Risikogruppen untereinander, dass sich lediglich die *High risk* und die *Very High risk* Gruppe bezüglich der medianen Überlebenszeit signifikant von den restlichen Gruppen unterscheiden, was die Notwendigkeit einer spezifischen Therapie für Patienten in diesen Risikogruppen unterstreicht. Die sonstigen Gruppen weisen hier keine nachweisbar gute Trennschärfe bezüglich des Überlebens auf (siehe Tabelle 33), was jedoch vermutlich auf die sehr kleine Patientenzahl zurückzuführen ist.

4.1.3 Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score (M. D. Anderson Cancer Center)

Der *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* wurde 2008 durch Kantarjian et al. anhand von Patienten, bei denen zwischen 1993 und 2005 ein primäres oder sekundäres MDS oder eine CMML am M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas diagnostiziert wurde, ermittelt. Er berücksichtigt sowohl bisher unbehandelte, als auch bereits therapierte Patienten. (Kantarjian et al., 2008)

Erstmals schloss dieses Prognoseinstrument auch patientenspezifische Daten in Form des Allgemeinzustands und des Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein. Diese Parameter erwiesen sich als statistisch signifikant in Bezug auf das mediane Überleben. (Kantarjian et al., 2008)

Der Einschluss patientenspezifischer Parameter wie des Alters oder des Allgemeinzustands ist eine mögliche Schwachstelle des Prognoseinstrumentes. Es liegt auf der Hand, dass diese beiden Aspekte Einfluss auf die Überlebenszeit nach Erstdiagnose haben werden, jedoch nicht unbedingt aufgrund des mit der Grundkrankheit verknüpften Risikos, sondern auch, weil Patienten hohen Alters generell eine geringere Lebenserwartung sowie unter Umständen mit höherer Wahrscheinlichkeit Begleiterkrankungen haben. Ähnliches gilt für jene Patienten, welche bei Diagnosestellung bereits in einem schlechten Allgemeinzustand sind. Die Einbeziehung des Patientenalters in prognostische Überlegungen erwies sich in der Vergangenheit dennoch immer wieder als statistisch sinnvoll. (Nösslinger et al., 2010, Pfeilstöcker et al., 2007)

Alle weiteren in der vorliegenden Arbeit angewendeten Scores hingegen beschränken sich auf die Einbeziehung krankheitsspezifischer Daten.

Die Einteilung in die Risikogruppen des *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Scores* konnte nur für 48 Patienten, also 19,9 % des Gesamtkollektivs ermittelt werden. Wieder war die Ursache hierfür zumeist der fehlende zytogenetische Befund, doch auch der Patientenzustand war retrospektiv nur für wenige Personen eruiert (siehe Tabelle 21). Auch dieser Score scheint die Patienten auf den ersten Blick sinnvoll aufzuteilen, fielen sie doch etwa zu gleichen Teilen der niedrigen Risikogruppe und den intermediären zu (*Low Risk*: 40 %, *Intermediate-1 und -2*: insgesamt 43 %), während nur 17 % ein hohes Risiko aufweisen. Die resultierenden Risikogruppen zeigten in der vorliegenden Erhebung auch insgesamt einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben der Patienten. Im paarweisen Vergleich jedoch ergab sich, dass sich die *Low-risk*-Gruppe dabei von allen anderen signifikant unterscheidet, während sich die übrigen Risikogruppen anhand der hier eingeschlossenen 48 Personen bezüglich des Überlebens nicht signifikant voneinander abheben (siehe Tabelle 34). Auch hier wäre zur Überprüfung der Aussage die Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs notwendig.

4.1.4 CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS)

Such et al. schlugen 2013 ein spezifisches Prognoseinstrument für Patienten mit CMML vor. Die hier ermittelten Risikogruppen trennten das Patientenkollektiv signifikant nach medianem Überleben und Transformationsrate in eine AML auf. (Such et al., 2013)

Die Untersuchung schloss zu 61% Patienten mit myelodysplastischem Verlauf ein, welche auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind. Alle in die Berechnung des Scores einfließenden Variablen (CMML-WHO-Subtyp, CMML-FAB-Subtyp, CMML-spezifische zytogenetische Risikoklassifikation, Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit bei Erstdiagnose) hatten in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben und die Transformation in eine AML. Auch erwiesen sich die resultierenden Risikogruppen im paarweisen Vergleich als signifikant unterschiedlich bezüglich des *Overall Survivals*, sodass von einer zufriedenstellenden Trennschärfe auszugehen war. (Such et al., 2013)

Die Qualität des CPSS wurde anschließend anhand einer Kohorte von 274 Patienten validiert. Die Ergebnisse konnten bestätigt werden, auch hier unterschieden sich die entstehenden Risikogruppen signifikant nach *Overall Survival* und Wahrscheinlichkeit einer AML-Transfusion. (Such et al., 2013)

Da auch bei der Ermittlung des CPSS die Zytogenetik eine Rolle spielt, konnte dieses für einen geringen Anteil von 93 Personen der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patienten (38,6 % des Gesamtkollektivs) erhoben werden. Mit insgesamt 60% fielen relativ viele Patienten einer intermediären Risikogruppe zu, sodass auch hier eine noch schärfere Auftrennung sinnvoll sein könnte (siehe Abb. 9). Die Einteilung nach dem CPSS zeigt jedoch einen insgesamt signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Die Kurve ergab jedoch auch, dass sich die Patienten mit einem niedrigen Risiko signifikant von allen anderen Gruppen unterscheiden, die sonstigen benachbarten Gruppen jedoch kein signifikant differentes Gesamtüberleben aufweisen (siehe Tabelle 35), sodass im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch hier anhand des kleinen Patientenkollektivs keine ganz ideale Trennschärfe des CPSS gezeigt werden konnte.

4.1.5 Vergleich der Prognoseinstrumente untereinander

Mittels Kreuztabellen wurden die hier betrachteten Prognoseinstrumente in Bezug zueinander gesetzt und verglichen. Die Signifikanz dieser Korrelation wurde durch den exakten Test nach Fisher beschrieben.

Eine starke Korrelation ergab sich hierbei für die Einteilung nach Düsseldorf Score mit der nach dem IPSS-R und dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score*. Zwischen der Anwendung des Düsseldorf Scores und dem CPSS war keine signifikante Korrelation festzustellen. Als signifikant erwies sich jedoch anhand der vorliegenden Daten ebenso der Zusammenhang zwischen dem IPSS-R und dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* des M. D. Anderson Cancer Centers, zwischen dem IPSS-R und dem CPSS, sowie auch zwischen dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* und dem CPSS.

Obwohl der Düsseldorf Score also als einziger keiner zytogenetischen Untersuchung bedarf, erwies sich die Einteilung der Patienten anhand der vorliegenden Daten bis auf eine Ausnahme als mit der nach den anderen Prognoseinstrumenten korrelierend, was bemerkenswert ist. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass der jeweilige Vergleich nur für die Anzahl an Patienten zu ziehen war, für die beide jeweils betrachteten Prognosescores zu erheben waren, was eher kleine Fallzahlen zur Folge hatte.

Im paarweisen Vergleich fiel auf, dass ein relativ großer Anteil der *Low-Risk*-Risikogruppe nach dem *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* der Gruppe mit intermediärem Risiko nach Düsseldorf Score zufiel (siehe Abb. 11). Hier zeigte sich einmal mehr, dass sich durch Anwendung des Düsseldorf Scores scheinbar für recht viele Patienten ein mittleres Risiko ergibt. Eine weitere Aufteilung der intermediären Gruppe zur Stärkung der Aussage des Scores scheint also wünschenswert.

Ebenso fielen relativ viele Patienten der Gruppe mit hohem und sehr hohem Risiko nach IPSS-R einer der intermediären Risikogruppen nach CPSS zu. Dies könnte daran liegen, dass das CPSS generell nur 3% der Patienten im betrachteten Kollektiv ein hohes Risiko zusprach. Auch hier ergab sich schließlich für einen Großteil ein intermediäres Risiko (siehe Abb. 9).

Die Scoring Systeme sind nicht in all ihren Eigenschaften vergleichbar. So bezieht sich der *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* laut Kantarjian et al. ausdrücklich auf alle MDS-Formen (inklusive CMML) und schließt hierbei einen Großteil bereits therapierter Patienten mit ein, während diese im Rahmen der Entwicklung des IPSS-R durch Greenberg et al. nicht berücksichtigt wurden (Kantarjian et al., 2008, Greenberg et al., 2012). Unterdessen bezieht sich das CPSS spezifisch auf Patienten mit CMML (Such et al., 2013). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Prognosescores zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhoben, sodass hier in der Regel noch keine Therapie stattgefunden hatte. Es handelte sich ausschließlich um Patienten mit myelodysplastisch verlaufender CMML. Somit können diese Unterschiede weitgehend außer Acht gelassen werden.

4.2 Therapeutische Maßnahmen

Es konnte gezeigt werden, dass nur 34 % der hier betrachteten Patienten überhaupt eine therapeutische Maßnahme (abgesehen von eventuellen Transfusionen und sonstigen symptomatischen und supportiven Behandlungen) erhalten haben, obwohl es sich bei der

CMML um eine Erkrankung mit durchaus schlechter Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von nur etwas mehr als zwei Jahren (in der vorliegenden Arbeit 27,6 Monate) handelt. Auch hier bestehen aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Patienten oftmals Einwände gegen die wenigen etablierten spezifischen Therapieformen. 66 % der betrachteten Personen erhielten allenfalls supportive Maßnahmen wie Transfusionen, Impfungen sowie bei Bedarf konsequente antiinfektive Therapien. Dies entspricht 70 % aller Patienten mit einem niedrigen Risiko nach Düsseldorf Score, 62,3 % derer mit einem intermediären Risiko und 63,8 % der Hochrisikogruppe. Unabhängig vom Ausgangsrisiko wird somit ein Großteil der Patienten mit einer CMML keiner spezifischen Therapie zugeführt (siehe Tabelle 31 und Abb. 16). Hierbei besteht in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Einfluss der Risikogruppe auf das gewählte Therapieverfahren, was bemerkenswert ist.

Um die sehr unterschiedlichen Therapien, die die untersuchten Patienten erhalten haben, abbilden zu können, wurden aus den therapierten 34 % (82 Personen) in der vorliegenden Arbeit fünf Therapiekategorien gebildet.

Betrachtet man die individuelle Reihenfolge der zur Anwendung gebrachten Therapieverfahren, so ist diese auffallend inhomogen, wie aus Tabelle 15 hervorgeht. Es wird deutlich, dass es für Patienten mit CMML kein einheitliches, etabliertes Behandlungsschema gibt. Die Wahl des Therapieverfahrens hängt alleine vom individuellen (und hier ebenfalls sehr inhomogenen) Erkrankungsverlauf und von den Komorbiditäten des jeweiligen Patienten ab, welche aufgrund des hohen Alters bei Erkrankung beträchtlich sein können. Viele Behandlungsansätze finden im Rahmen von klinischen Studien statt und oftmals fehlt es selbst bei bereits etablierten Behandlungsansätzen an randomisierten Studien, die die Wirksamkeit anhand größerer Patientenkohorten nachweisen, sodass aktuelle Empfehlungen oft auf Expertenmeinungen und kleinere retrospektive Untersuchungen zurückgreifen (Itzykson et al., 2018).

4.2.1 Therapiekategorie 1: Sonstige Therapien

Hier finden sich die Patienten wieder, die zwar therapeutische Maßnahmen erhielten, welche jedoch nicht den Gruppen 2 bis 5 zuzuordnen waren. Wir sprechen über 6 % des gesamten Patientenkollektivs.

Bei anämischen Patienten mit niedrigem Erythropoetinspiegel hat sich die Gabe von Erythropoetinrezeptoragonisten etabliert (Xicoy et al., 2016), welche auch in der vorliegenden Arbeit einen Großteil der oben genannten Therapiegruppe ausmacht. Xicoy et al. zeigten 2016 anhand einer Gruppe von 94 Patienten mit CMML, dass der Erythropoetinspiegel bei Therapiebeginn, ebenso wie die Risikostratifizierung nach CPSS einen signifikanten Einfluss auf die *Erythroid response* unter der Therapie mit Erythropoetinrezeptoragonisten aufweisen (Xicoy et al., 2016). Das Ansprechen wiederum korrelierte mit einem besseren Überleben, sodass Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko nach CPSS abhängig von ihrer Transfusionsbedürftigkeit und ihrem Erythropoetinspiegel von einer entsprechenden Therapie zu profitieren schienen. (Xicoy et al., 2016)

Eine weitere therapeutische Maßnahme, die sich in dieser Gruppe wiederfindet, ist der Therapieversuch mit Danazol, einem synthetischen Steroidhormon. 2002 wurden durch Chan et al. retrospektiv 33 Patienten mit einem primären myelodysplastischen Syndrom betrachtet, welche über sechs oder mehr Wochen mit Danazol behandelt worden waren. Ein positiver Effekt der Therapie auf die Thrombozytenzahl bei Hochrisikopatienten

zeichnete sich ab, wurde jedoch nicht anhand größerer, randomisierter kontrollierter Studien nachgewiesen. (Chan et al., 2002)

Betrachten wir die Häufigkeit dieser Therapieverfahren innerhalb der drei Risikogruppen nach Düsseldorf Score, so betrifft es 10% der Patienten mit niedrigem Risiko, 7,4 % der Patienten mit intermediärem Risiko und 6,4 % der Patienten mit hohem Risiko. Ein signifikanter Einfluss der Therapiegruppe auf das Gesamtüberleben konnte im Rahmen der multivariaten Analyse nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 38).

4.2.2 Therapiekategorie 2: Niedrig dosierte zytoreduktive Therapie

Die am häufigsten vorkommende Therapiemaßnahme in dieser Kategorie war die Gabe von Hydroxycarbamid. 1996 konnte in der bislang einzigen randomisierten Studie an einer Gruppe von Patienten mit fortgeschrittener CMML mit myeloproliferativen Charakteristika ein Vorteil gegenüber der Therapie mit Etoposid bezüglich Überleben und Ansprechen gezeigt werden (Wattel et al., 1996).

Andere Patienten, die für die vorliegende Arbeit betrachtet wurden, erhielten niedrig dosiertes Cytarabin oder Melphalan.

Insgesamt fiel bei der vorliegenden Untersuchung auf, dass mit 12 % der Patientengesamtheit, welche ja nur aus solchen mit einer myelodysplastischen Variante der CMML bestand, relativ viele Patienten im Verlauf einer zytoreduktiven Therapie zugeführt wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten im Laufe der Erkrankung in eine myeloproliferative Verlaufsform übergegangen sind. Der sehr individuelle klinische Verlauf der Erkrankung wird hier einmal mehr deutlich.

Die mit einer niedrig dosierten zytoreduktiven Therapie behandelten Patienten machen in der Niedrigrisikogruppe nach Düsseldorf Score 10%, in der intermediären 13,9 %, in der Hochrisikogruppe 8,5 % aus. In der multivariaten Analyse ergab sich auch hier kein signifikanter Einfluss der niedrig dosierten zytoreduktiven Therapien auf das Gesamtüberleben der Patienten.

4.2.3 Therapiekategorie 3: Hypomethylierende Substanzen

Die in der CMML-Therapie verwendeten hypomethylierenden Substanzen sind Decitabin und Azacitidin. Sie konnten bislang sowohl in Phase-II- als auch in Phase-III Studien als optional wirksame Therapieoptionen identifiziert werden (Silverman et al., 2002, Fenaux et al., 2009).

Nach der Zulassung von Azacitidin durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CMML mit 10-29 % Blasten im Knochenmark und ohne myeloproliferative Eigenschaften folgten mehrere retrospektive Studien zu der Wirksamkeit der hypomethylierenden Substanzen, welche sich speziell mit CMML-Patienten auseinandersetzten. (Itzykson et al., 2018)

2011 schlussfolgerten Costa et al. anhand einer Untersuchung an 39 Patienten die Wirksamkeit von Azacitidin im Sinne einer *Response*-Rate von 39 % und eines signifikant besseren Überlebens. Die therapieassoziierte Toxizität sei hierbei akzeptabel gewesen. (Costa et al., 2011)

Auch in den Folgejahren unterstützten mehrere meist retrospektive Studien die Anwendung von Azacitidin bei CMML-Patienten (Thorpe et al., 2012, Wong et al., 2013, Fianchi et al., 2013).

2011 zeigten außerdem Braun et al. in einer Phase-II-Studie anhand von 39 Patienten mit fortgeschrittener CMML eine Wirksamkeit von Decitabin bei 40 % der Patienten mit myelodysplastischer oder myeloproliferativer CMML. (Braun et al., 2011)

Ein direkter Vergleich beider Substanzen existiert bislang nicht.

Immer wieder folgte auf Untersuchungen die Schlussfolgerung, weitere randomisierte Studien anhand größerer Patientenkollektive seien erforderlich, um die Therapie mit hypomethylierenden Substanzen mit anderen konventionellen Behandlungen zu vergleichen (Ades et al., 2013, Drummond et al., 2014). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wären hierzu Multicenterstudien nötig, um größere Fallzahlen und validere Beobachtungen zu erzielen.

2014 untersuchten Pleyer et al. 48 CMML-Patienten, welche mit Azacitidin behandelt wurden, und konnten erneut hohe Ansprechraten nachweisen. So wiesen sie ein signifikant besseres 2-Jahres-Überleben auf, als jene Patienten mit ausschließlich supportiver Therapie. Auch erbrachte eine First-line-Therapie mit Azacitidin ein besseres *Overall survival*, als eine mit Hydroxyurea. Azacitidin erwies sich in dieser Untersuchung als effiziente Therapieoption bei einigen Patienten mit myelodysplastischer und myeloproliferativer CMML, ungeachtet der WHO- oder FAB-Klassifikation. (Pleyer et al., 2014)

6% der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten haben eine Therapie mit hypomethylierenden Substanzen erhalten. In der Gruppe mit niedrigem Risiko nach Düsseldorf Score befinden sich keine Patienten, die hypomethylierende Substanzen erhalten haben, während in der intermediären Gruppe 6,6 % und in der Hochrisikogruppe 8,8 % mit Decitabin oder Azacitidin behandelt wurden. Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte hier jedoch kein signifikanter Einfluss der Therapie mit hypomethylierenden Substanzen auf das Gesamtüberleben der 241 Patienten nachgewiesen werden (siehe Tabelle 38).

4.2.4 Therapiekategorie 4: Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie ist inzwischen den CMML-Patienten vorbehalten, die sie als Teil der Vorbereitung auf eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, oder aber in Einzelfällen nach strenger Indikationsstellung. (Itzykson et al., 2018)

In der vorliegenden Arbeit erhielten insgesamt 4,6 % der 241 Patienten, dies entspricht 11 Personen, eine Induktionschemotherapie. In der Niedrigrisikogruppe nach Düsseldorf Score befand sich niemand mit einer hochdosierten Chemotherapie, in der intermediären 3,3 % und in der Hochrisikogruppe ein deutlich höherer Anteil von 12,8% (siehe Tabelle 31). Auch für die intensive Chemotherapie konnte im Rahmen der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden.

4.2.5 Therapiekategorie 5: Allogene Stammzelltransplantation

Als einzige kurative Behandlungsoption kommt die allogene Stammzelltransplantation (HSCT) aufgrund des meist hohen Alters bei der Erkrankung nur für einen relativ geringen Anteil der Patienten in Frage.

Vorbereitend auf die allogene Stammzelltransplantation kommt nicht nur eine Induktionschemotherapie in Betracht. Wie 2012 durch Damaj et al. und auch 2016 durch Potter et al. in zwei retrospektiven Studien gezeigt wurde, erbrachte die Vorbereitung mit

hypomethylierenden Substanzen auf die allogene Stammzelltransplantation ein ähnliches *Outcome* im Sinne eines ähnlichen *Overall survival*, *relapse-free survival* und *non-relapse mortality*, wie die mit einer Induktionschemotherapie. (Damaj et al., 2012, Potter et al., 2016)

Eine weitere Alternative zur medikamentösen Vorbereitung stellt die Konditionierung durch eine Chemotherapie reduzierter Intensität dar. Dies hat die allogene Stammzelltransplantation als Therapiemöglichkeit für Patienten mit fortgeschrittenem Alter und Komorbiditäten erweitert (Martino et al., 2006). Die Studienlage besagt jedoch, dass diese Art der Konditionierung mit einer höheren Rate von Rückfällen korreliert (Martino et al., 2006).

Symeonidis et al. zeigten 2015 anhand einer retrospektiven Analyse des Transplantationsergebnisses von 513 Patienten, von denen 122 Personen vor der Transplantation in kompletter Remission waren, dass diese ein signifikant besseres *Outcome* im Sinne eines besseren Gesamtüberlebens und eines längeren Überlebens ohne Rezidive aufzeigten. Dieser Untersuchung zufolge bleibt die allogene Stammzelltransplantation also eine kurative Behandlungsstrategie und sollte bei geeigneten Patienten möglichst rasch nach Diagnosestellung und nach Erreichen des bestmöglichen Remissionsstatus erfolgen. (Symeonidis et al., 2015)

Um die Eignung eines Patienten für diese Therapieform zu untersuchen, sollten patienten- und krankheitsbezogene Faktoren Beachtung finden (de Witte et al., 2017). Das Ausgangsrisiko nach IPSS-R sowie die Begleiterkrankungen des Patienten sind relevante klinische Variablen für die HSCT (de Witte et al., 2017).

Zusammenfassend kommt die allogene Stammzelltransplantation, wie in den 2018 veröffentlichten Empfehlungen der *European Hematology Association* und des *European Leukemia Net* dargelegt, für CMML-Patienten von unter 70 Jahren mit einem geeigneten Spender und keinen Kontraindikationen, welche gegen eine Transplantation sprechen, sowie einem höheren Risiko nach CPSS in Betracht. Erwogen werden kann sie außerdem bei *Low risk* Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren (inklusive manifeste Zytopenien, genetische Mutationen mit negativer prognostischer Aussage). (Itzykson et al., 2018)

Eine niedrige Heilungschance durch eine *HSCT* haben dagegen Patienten fortgeschrittenen Alters mit einem hohen Komorbiditätenindex, einer *Very high risk* Zytogenetik und einem hohen Risiko nach IPSS-R. (de Witte et al., 2017)

In der vorliegenden Arbeit erhielten insgesamt 5 % der 241 Patienten, dies entspricht 10 Personen, eine allogene Stammzelltransplantation. Es fanden sich zwei Personen in der Gruppe mit niedrigem Risiko nach Düsseldorf Score (also 10 % aller dieser Gruppe zugeordneten Personen). Die restlichen transplantierten acht Personen fielen der intermediären Risikogruppe zu und machten hier einen Anteil von 6,6 % aus. In der Hochrisikogruppe fand sich tatsächlich kein stammzelltransplantiertes Patient. Auch hier konnte im Rahmen der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Patienten ermittelt werden.

4.3 Aussage der Risikostratifizierung und Einfluss der Therapieverfahren auf die Prognose der Patienten mit CMML

Für die abschließende multivariate Analyse wurde aufgrund der guten Anwendbarkeit auf möglichst viele Patienten die Einteilung nach dem Düsseldorf Score ausgewählt. Betrachtet man nun sowohl die Einteilung nach Düsseldorf Score, als auch die zur

Anwendung gebrachten Therapieverfahren, so übt nur erstere einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten aus.

Univariat und multivariat konnte somit leider gezeigt werden, dass in der hier untersuchten Patientengruppe die Art der angewandten Therapie keinerlei statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte, die Prognose also nicht wesentlich verbessert wurde.

Die Prognose der myelodysplastisch verlaufenden CMML bleibt somit schlecht. Es zeigt sich einmal mehr, dass es bislang an standardisierten Therapieverfahren für einen Großteil der Patienten mangelt, die den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflussen, zumal eine Stammzelltransplantation für die Patienten in vielen Fällen aufgrund des fortgeschrittenen Alters nicht geeignet ist (Germing et al.).

4.4 Schlussfolgerungen

1. Risikoscores, welche den zytogenetischen Befund eines Patienten einbeziehen, sind retrospektiv nur für wenige Patienten eruiert, da dieser oftmals nicht verfügbar ist. Größere Fallzahlen wären notwendig, um verlässliche Aussagen zu treffen.
2. Der Düsseldorf Score teilt den überwiegenden Anteil der Untersuchten in die intermediäre Risikogruppe ein. Eine schärfere Auftrennung scheint hier somit wünschenswert. Als insgesamt robustes Prognoseinstrument ist er jedoch aufgrund der meist verfügbaren Parameter für verhältnismäßig viele Patienten anwendbar.
3. Das IPSS-R unternimmt durch die Einteilung in fünf Risikogruppen den Versuch einer schärferen Auftrennung der Risikokonstellationen. Ausgelegt ist der Score jedoch ausschließlich für bisher nur supportiv behandelte Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Aussage des IPSS-R zum medianen Überleben der Patienten nachgewiesen werden. Die Hochrisikogruppen wiesen auch im paarweisen Vergleich ein signifikant kürzeres medianes Überleben auf, was die Notwendigkeit einer spezifischen Therapie in diesen Fällen unterstreicht. Die sonstigen Risikogruppen unterschieden sich jedoch diesbezüglich nicht signifikant voneinander, was jedoch am ehesten der sehr kleinen Kohorte geschuldet sein mag.
4. Der *Simplified Myelodysplastic Syndrome Risk Score* schließt ein breites Spektrum an Parametern ein, hierunter auch patientenspezifische Kriterien in Form des Alters und des Allgemeinzustands bei Erstdiagnose. Diese haben sich zwar wiederholt als statistisch signifikant erwiesen, jedoch muss einschränkend diskutiert werden, dass etwa das Patientenalter womöglich keinen krankheitsspezifischen Risikofaktor darstellt, sondern dass Patienten fortgeschrittenen Alters ohnehin eine geringere Lebenserwartung und mit höherer Wahrscheinlichkeit auch relevante Komorbiditäten aufweisen. Zwar konnte im paarweisen Vergleich der einzelnen Risikogruppen untereinander anhand des sehr kleinen Patientenkollektivs auch hier keine ideale Trennschärfe des Scores nachgewiesen werden, allerdings erwies sich auch diese Einteilung als insgesamt aussagekräftig bezüglich des medianen Überlebens der Patienten.
5. Das CPSS wurde speziell für Patienten mit einer CMML entwickelt. Auch dieses teilt hier einen Großteil der Patienten der intermediären Risikogruppe zu, sodass eine zusätzliche Aufteilung sinnvoll sein könnte. Insgesamt bewies auch die Einteilung nach CPSS einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben,

was für ein geeignetes Instrument zur Risikostratifizierung spricht. Im paarweisen Vergleich unterschied sich hier zwar lediglich die Niedrigrisikogruppe signifikant von den übrigen Gruppen, jedoch scheint auch dies am ehesten auf die kleine Fallzahl zurückzuführen zu sein.

6. Überraschend wenige Patienten erhalten eine spezifische Therapie. Hierbei hat die Risikokonstellation bei Erstdiagnose – gemessen mittels des Düsseldorf Scores – keinen signifikanten Einfluss auf die Auswahl des Therapieverfahrens.
7. Bezüglich der zur Anwendung gebrachten Therapieverfahren konnte sowohl uni- als auch multivariat gezeigt werden, dass die Art der angewandten Therapieverfahren keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ausübte, die Prognose also nicht wesentlich verbessert hat.
8. Es fehlt an standardisierten Therapieverfahren, welche für einen Großteil der betroffenen Patienten geeignet sind, zumal die allogene Stammzelltransplantation in vielen Fällen aufgrund des fortgeschrittenen Alters nicht in Frage kommt.
9. Bemerkenswert viele Patienten wurden trotz der myelodysplastischen Erkrankungsform im Verlauf zytoreduktiv behandelt. Dies deutet darauf hin, dass sie im Laufe der Erkrankung in eine myeloproliferative Variante übergegangen sind.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ADES, L., SEKERES, M. A., WOLFROMM, A., et al. 2013. Predictive factors of response and survival among chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine. *Leuk Res*, 37, 609-613.
- ALESSANDRINO, E. P., AMADORI, S., BAROSI, G., et al. 2002. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica*, 87, 1286-1306.
- AUL, C., GATTERMANN, N., GERMING, U., et al. 1994. Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Dusseldorf score. *Leukemia*, 8, 1906-1913.
- AUL, C., GATTERMANN, N., HEYLL, A., et al. 1992. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia*, 6, 52-59.
- BENNETT, J. M., CATOVSKY, D., DANIEL, M. T., et al. 1994. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia: Proposals by the French - American - British Cooperative Leukaemia Group. *British Journal of Haematology*, 87, 746-754.
- BRAUN, T., ITZYKSON, R., RENNEVILLE, A., et al. 2011. Molecular predictors of response to decitabine in advanced chronic myelomonocytic leukemia: a phase 2 trial. *Blood*, 118, 3824-3831.
- CHAN, G., DIVENUTI, G. & MILLER, K. 2002. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*, 71, 166-171.
- COHEN, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, United States of America, Routledge.
- COSTA, R., ABDULHAQ, H., HAQ, B., et al. 2011. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer*, 117, 2690-2696.
- COX, D. R. 1972. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology*, 34, 187-+.
- DAMAJ, G., DUHAMEL, A., ROBIN, M., et al. 2012. Impact of azacitidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myelodysplasies. *J Clin Oncol*, 30, 4533-4540.
- DE WITTE, T., BOWEN, D., ROBIN, M., et al. 2017. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129, 1753-1762.

- DRUMMOND, M. W., POCOCK, C., BOISSINOT, M., et al. 2014. A multi-centre phase 2 study of azacitidine in chronic myelomonocytic leukaemia. *Leukemia*, 28, 1570-1572.
- FENAUX, P., MUFTI, G. J., HELLSTROM-LINDBERG, E., et al. 2009. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*, 10, 223-232.
- FIANCHI, L., CRISCUOLO, M., BRECCIA, M., et al. 2013. High rate of remissions in chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine: results of an Italian retrospective study. *Leuk Lymphoma*, 54, 658-661.
- GERMING, U., BLUM, S., BOCH, T., et al. *Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML)* [Online]. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myelomonozytaere-leukaemie-cmml/@@guideline/html/index.html> [Accessed 03.06.2020].
- GREENBERG, P., COX, C., LEBEAU, M. M., et al. 1997. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89, 2079-2088.
- GREENBERG, P. L., TUECHLER, H., SCHANZ, J., et al. 2012. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 120, 2454-2465.
- ITZYKSON, R., FENAUX, P., BOWEN, D., et al. 2018. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations From the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. *Hemasphere*, 2, e150.
- ITZYKSON, R., KOSMIDER, O., RENNEVILLE, A., et al. 2013. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. *Blood*, 121, 2186-2198.
- ITZYKSON, R. & SOLARY, E. 2013. An evolutionary perspective on chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*, 27, 1441-1450.
- JANKOWSKA, A. M., MAKISHIMA, H., TIU, R. V., et al. 2011. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood*, 118, 3932-3941.
- KANTARJIAN, H., O'BRIEN, S., RAVANDI, F., et al. 2008. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*, 113, 1351-1361.
- KAPLAN, E. L. & MEIER, P. 1958. Nonparametric-Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- LEVINE, R. L., LORIAUX, M., HUNTLY, B. J., et al. 2005. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid

- leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 106, 3377-3379.
- MALCOVATI, L., HELLSTROM-LINDBERG, E., BOWEN, D., et al. 2013. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*, 122, 2943-2964.
- MARTINO, R., IACOBELLI, S., BRAND, R., et al. 2006. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 108, 836-846.
- MEGGENDORFER, M., ROLLER, A., HAFERLACH, T., et al. 2012. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood*, 120, 3080-3088.
- MEHTA, C. R. & PATEL, N. R. 1983. A Network Algorithm for Performing Fisher's Exact Test in $r \times c$ Contingency Tables. *Journal of the American Statistical Association*, 78, 427-434.
- NEUKIRCHEN, J., SCHOONEN, W. M., STRUPP, C., et al. 2011. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res*, 35, 1591-1596.
- NIE, N. H., BENT, D. H. & HULL, C. H. 1975. *SPSS: Statistical package for the social sciences*, McGraw-Hill New York.
- NÖSSLINGER, T., TÜCHLER, H., GERMING, U., et al. 2010. Prognostic impact of age and gender in 897 untreated patients with primary myelodysplastic syndromes. *Annals of Oncology*, 21, 120-125.
- OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., et al. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-655.
- ORAZI, A., BENNETT, J. M., GERMING, U., et al. 2017a. Chronic myelomonocytic leukaemia. In: SWERDLOW, S. H. C., HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., et al. (eds.) *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- ORAZI, A., BENNETT, J. M., GERMING, U., et al. 2017b. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. In: SWERDLOW, S. H. C., HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., et al. (eds.) *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- PFEILSTÖCKER, M., KARLIC, H., NÖSSLINGER, T., et al. 2007. Myelodysplastic syndromes, aging, and age: Correlations, common mechanisms, and clinical implications. *Leukemia & Lymphoma*, 48, 1900-1909.
- PLEYER, L., GERMING, U., SPERR, W. R., et al. 2014. Azacitidine in CMML: matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival. *Leuk Res*, 38, 475-483.

- POTTER, V. T., IACOBELLI, S., VAN BIEZEN, A., et al. 2016. Comparison of Intensive Chemotherapy and Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Myelodysplastic Syndromes: A Study of the Myelodysplastic Syndrome Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 1615-1620.
- SANTINI, V., ALLIONE, B., ZINI, G., et al. 2018. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*, 32, 413-418.
- SCHULER, E., SCHROEDER, M., NEUKIRCHEN, J., et al. 2014. Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. *Leuk Res*, 38, 1413-1419.
- SCHULER, E., KNOOP, V., KÜNDGEN, A., et al. 2019. Type of applied Therapy and Outcome of dysplastic CMML Patients. *Oncology Research and Treatment*, 4, 42.
- SILVERMAN, L. R., DEMAKOS, E. P., PETERSON, B. L., et al. 2002. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*, 20, 2429-2440.
- SIVGIN, S., BALDANE, S., KAYNAR, L., et al. 2012. Pretransplant serum ferritin level may be a predictive marker for outcomes in patients having undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma*, 59, 183-190.
- SUCH, E., GERMING, U., MALCOVATI, L., et al. 2013. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 121, 3005-3015.
- SYMEONIDIS, A., VAN BIEZEN, A., DE WREEDE, L., et al. 2015. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*, 171, 239-246.
- TAKAHASHI, K., PEMMARAJU, N., STRATI, P., et al. 2013. Clinical characteristics and outcomes of therapy-related chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 122, 2807-2811; quiz 2920.
- THORPE, M., MONTALVAO, A., PIERDOMENICO, F., et al. 2012. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with 5-Azacitidine: a case series and literature review. *Leuk Res*, 36, 1071-1073.
- VARDIMAN, J. W. E. 2001. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. In: JAFFE, E. S., HARRIS, N. L., STEIN, H., et al. (eds.) *WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press.

- WATTEL, E., GUERCI, A., HECQUET, B., et al. 1996. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. *Blood*, 88, 2480-2487.
- WONG, E., SEYMOUR, J. F., KENEALY, M., et al. 2013. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with azacitidine. *Leuk Lymphoma*, 54, 878-880.
- XICOY, B., GERMING, U., JIMENEZ, M. J., et al. 2016. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*, 97, 33-38.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt natürlich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulrich Germing für die hervorragende und geduldige Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich aber auch den Personen danken, die mich auf dem Weg durch das Studium, den Berufsstart und die Arbeit an der Dissertation stets mit motivierenden Worten und Ermutigungen unterstützt haben: meinen Eltern, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen; meinem Ehemann Stefan, der mir schon seit dem ersten Semester eine so wichtige Stütze ist; und insbesondere auch meiner verstorbenen Oma, die immer so stolz war, mir damit so manches Mal Mut gemacht hat und sich über den Abschluss dieser Arbeit sicher sehr gefreut hätte.