

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Dietrich

**Prognostische Charakteristika von Patienten mit
Myelodysplastischen Syndromen mit Aberrationen des
Chromosoms fünf**

Dissertation

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

vorgelegt von
Joana Kostova

2024

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

Zweitgutachter: PD Dr. med. Oliver Sander

Für Deliana

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

a) Poster

Felicitas Schulz, Joana Kostova*, Barbara Hildebrandt, Kathrin Nachtkamp, Corinna Strupp, Norbert Gattermann, Michael Lübbert, Sabine Blum, Stefani Parmentier, Katharina Götze, Jörg Lipke, Fabian Beier, Wolf-Karsten Hofmann, Ulrich Germing; *PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MDS WITH ABERRATIONS OF CHROMOSOME 5. DATA FROM THE DÜSSELDORF MDS REGISTRY*; 27th annual Congress of the European Hematology Association 2022; Vienna, Austria; Poster #771

b) Abstract

Schulz, F., et al., *P771: PROGNOSTIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MDS WITH ABERRATIONS OF CHROMOSOME 5. DATA FROM THE DÜSSELDORF MDS REGISTRY*. HemaSphere, 2022. **6**: p. 666-667.

I Zusammenfassung

Patienten mit MDS und einer Deletion (5q) zeichnen sich durch heterogene klinische Verläufe aus. Ziel dieser Arbeit war, die prognostische Relevanz des Karyotypen bei MDS del(5q)-Patienten zu untersuchen sowie zu beleuchten, welche Faktoren das Überleben dieser Patienten beeinflussen. Die prognostische Bedeutung verschiedener therapeutischer Interventionen wurde ebenfalls untersucht. Ein Schwerpunkt lag auf dem Immunmodulator Lenalidomid, da bislang kaum Langzeitdaten zu dessen Auswirkung auf das Gesamtüberleben und die AML-Progressionsraten existieren. Dazu wurden Daten von 499 Patienten (ED: 1997-2021) aus dem Düsseldorfer MDS-Register zusammengetragen und analysiert. Die statistische Aufarbeitung erfolgte mittels IBM-SPSS. Neben der deskriptiven Statistik wurden für die Darstellung der Überlebensraten und der AML-Übergangsraten zeitabhängige, bedingte Wahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Signifikanz unabhängiger Einflussvariablen auf das Gesamtüberleben wurde mittels COX-Regressionsanalysen berechnet. Zusätzlich erfolgte jeweils eine separate Auswertung für die Untergruppen isolierte del(5q) (n= 202), del(5q) mit einer Zusatzaberration (n=60) und del(5q) mit drei oder mehr zusätzlichen Aberrationen (n=204). Das mediane Alter der Kohorte lag bei 67 Jahren, 57,5 % (n=287) waren weiblich. Je mehr Aberrationen neben del(5q) vorhanden waren, desto kürzer fiel das Gesamtüberleben aus und desto mehr AML-Progressionen fanden statt ($p < 0,0001$). Patienten mit komplexen Karyotypen profitierten stark von einer intensivierten Therapie (Gesamtüberleben-intensiv: 11 Monate vs. rein supportiv: 5 Monate). Bei Hochrisikopatienten nach mit einer del(5q) führte die Stammzelltransplantation zur größten Verbesserung der Prognose (19 Monate), gefolgt von den hypomethylierenden Substanzen (13 Monate). Am schlechtesten schnitten die Patienten unter ausschließlicher Supportivtherapie ab (5 Monate). Patienten mit isolierter del(5q) oder mit einer zusätzlichen Aberration und einen Blastenanteil $< 5\%$, die entweder Lenalidomid bekamen oder ausschließlich Supportivtherapie erhielten, wurden verglichen (mediane FU-Zeit: 5,4 Jahre). Die Lenalidomidgruppe hatte einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichsgruppe (101 Monate vs. 61 Monate) und zudem zu allen untersuchten Zeitpunkten und unabhängig vom hämatologischen Ansprechen eine deutlich niedrigere Progressionsrate (Übergänge nach 5 Jahren: 8,8% vs. 26,6%). Die COX-Regressionsanalyse identifizierte für die Gesamtkohorte eine del(5q) mit mehr als drei Zusatzaberrationen als wichtigsten Risikofaktor in Bezug auf die Sterblichkeit. Weitere unabhängige Risikofaktoren waren die ausschließliche Supportivtherapie, erhöhte LDH-Werte (> 240 U/l) und erhöhte Blastenzahlen im KM ($> 5\%$).

II Summary

Patients with MDS and a deletion (5q) are characterised by heterogeneous clinical courses. The aim of this study was to investigate the prognostic relevance of the karyotype in MDS del(5q) patients and to shed light on factors influencing the survival of these patients. The prognostic relevance of different therapeutic interventions was also investigated. One focus was on the immunomodulator lenalidomide, as there is sparse long-term data on its effect on overall survival and AML progression rates. For this purpose, data from 499 patients (diagnosed 1997-2021) from the Düsseldorf MDS-registry was compiled and analysed.

The statistical processing was carried out using IBM-SPSS. In addition to descriptive statistics, time-dependent conditional probabilities were calculated for the presentation of survival rates and AML transition rates according to the Kaplan-Meier method. The significance of independent variables influencing overall survival was calculated using COX regression analysis. In addition, separate analysis were performed for the subgroups isolated del(5q) (n= 202), del(5q) with one additional aberration (n=60) and del(5q) with three or more additional aberrations (n=204). The median age of the cohort was 67 years, 57.5% (n=287) were female. The more aberrations in addition to del(5q), the shorter the overall survival and the more AML progressions ($p < 0,0001$). Patients with complex karyotypes benefited greatly from intensified therapy (overall survival- intensive: 11 months vs. purely supportive: 5 months). In high-risk IPSS-R patients with a del(5q), stem cell transplantation led to the greatest improvement in prognosis (19 months), followed by hypomethylating agents (13 months). Patients on supportive therapy alone fared worst (5 months). Patients with isolated del(5q) or with an additional aberration and a blast percentage $< 5\%$ who either received lenalidomide or received solely supportive therapy were compared (median FU time: 5.4 years). The lenalidomide group had a significant survival advantage over the comparison group (101 months vs. 61 months) as well as a significantly lower progression rate at all time points studied and regardless of haematological response (Transitions after 5 years: 8.8% vs. 26.6%). COX regression analysis identified del(5q) with more than three additional aberrations as the most important risk factor in terms of mortality for the total cohort. Other independent risk factors were solely supportive therapy, elevated LDH levels (> 240 U/l) and elevated blast counts in the bone marrow ($> 5\%$).

III Abkürzungsverzeichnis

add	Addition	IWG	<i>International working group</i>
allo Tx	Allogene Stammzelltransplantation	KI	Konfidenzintervall
AML	Akute myeloische Leukämie	KM	Knochenmark
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i>	LDH	Laktatdehydrogenase
CDR	<i>Commonly deleted region</i>	mar	Markerchromosom
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie	MDS	myelodysplastisches Syndrom
del	Deletion	MDS-CI	<i>MDS comorbidity index</i>
del (5q)	Deletion am langen Arm des Chromosoms 5	MDS-U	Myelodysplastisches Syndrom, unklassifiziert
der	Derivates Chromosom	miR	Mikro-Ribonukleinsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure	MLD	<i>Multi lineage dysplasia</i>
dup	Duplikation	MPN	<i>Myeloproliferative neoplasm</i>
EB	<i>Excess blasts</i>	n	Größe der Stichprobe
ED	Erstdiagnose	Pat	Patient
EK	Erythrozytenkonzentrat	RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
EPO	Erythropoetin	RBC	<i>Red blood cell</i>
FAB	<i>French American British co-operative group</i>	RIC	<i>Reduced intensity conditioning</i>
FU	<i>Follow up</i>	RR	Relatives Risiko
G-CSF	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>	RS	Ringsideroblasten
Hb	Hämoglobin	SLD	<i>Single lineage dysplasia</i>
HMA	Hypomethylierende Agenzien	SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
i	Isochromosom	SZT	Stammzelltransplantation
ins	Insertion	t	Translokation
inv	Inversion	TGF-β	<i>Transforming growth factor beta</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System-Revised</i>	WHO	<i>World Health Organisation</i>

IV Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Myelodysplastische Syndrome	1
1.1.1	Diagnose	2
1.1.2	Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome.....	3
1.1.3	MDS del(5q)	5
1.2	Risikofaktoren und Prognoseschätzung.....	6
1.3	Risikoadaptierte Therapie bei MDS	9
1.3.1	MDS mit niedrigem Risiko.....	10
1.3.1.1	Lenalidomid	11
1.3.2	MDS mit hohem Risiko	12
1.4	Fragestellung und Ziele der Arbeit	14
2	Material und Methoden	15
3	Ergebnisse	18
3.1	Deskriptive Parameter	18
3.1.1	Epidemiologische Parameter	18
3.1.2	Hämatologische Parameter	20
3.1.3	Risikozuordnung nach IPSS-R.....	21
3.1.4	Zyto- und molekulargenetische Parameter.....	22
3.1.5	Therapiezuordnung	24
3.2	Univariate Analysen	25
3.2.1	Gesamtüberleben und AML-Progression der Gesamtkohorte	25
3.2.2	Überlebenszeitberechnungen und AML-Progression	26
3.2.2.1	Überleben nach Geschlecht	26
3.2.2.2	AML-Progression nach Geschlecht.....	27
3.2.2.3	Überleben nach Alter	27
3.2.2.4	AML-Progression nach Alter	28
3.2.2.5	Überleben nach primärer oder sekundärer Erkrankung.....	29
3.2.2.6	AML-Progression nach primärer oder sekundärer Erkrankung	30
3.2.2.7	WHO 2016-Klassifikation und Überleben	30
3.2.2.8	WHO 2016-Klassifikation und AML-Progression.....	31
3.2.2.9	IPSS-R Karyotyp-Risikogruppe und Überleben.....	32
3.2.2.10	IPSS-R Karyotyp-Risikogruppe und AML-Progression	33
3.2.2.11	IPSS-R-Risikoscore und Überleben	34
3.2.2.12	IPSS-R-Risikoscore und AML-Progression.....	35

3.2.2.13	AML-Übergang bezüglich Überlebensvorteil	36
3.2.2.14	TP53-Mutation und Überleben.....	37
3.2.2.15	TP53-Mutation und AML-Progression	38
3.2.2.16	Hämatologische Parameter und Überleben	38
3.2.2.17	Hämatologische Parameter und AML-Progression	40
3.2.2.18	Laktatdehydrogenasespiegel und Überleben	41
3.2.2.19	Laktatdehydrogenasespiegel und AML-Progression.....	42
3.2.2.20	Aberrationsart und Überleben	43
3.2.2.21	Aberrationsart und AML-Progression	45
3.2.2.22	Therapieart und Überleben.....	46
3.2.2.23	Therapieart und AML-Progression.....	48
3.2.2.24	Gesamtüberleben unter Supportivtherapie im zeitlichen Verlauf.....	49
3.2.2.25	Gesamtüberleben und AML-Progression unter Lenalidomidtherapie	50
3.3	Multivariate Analysen	52
4	Diskussion	54
4.1	Limitationen.....	59
4.2	Ausblick.....	59
5	Literaturverzeichnis	61
6	Appendix	66
6.1	Erhobene Daten	66
6.2	Karyotypen aller Patienten	67

V Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Therapieoptionen für Patienten mit MDS.....	10
Abbildung 2:	Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte.....	25
Abbildung 3:	Kumulative AML-Transformationswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte	26
Abbildung 4:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen.....	26
Abbildung 5:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen.....	27
Abbildung 6:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien und Patienten >/< 67 J.....	28
Abbildung 7:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien und Patienten >/< 67 J.....	29
Abbildung 8:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS-Erkrankung	29
Abbildung 9:	<i>Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS-Erkrankung</i>	<i>30</i>
Abbildung 10:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Subgruppen der WHO 2016-Klassifikation.....	31
Abbildung 11:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Untergruppen der WHO 2016-Klassifikation	32
Abbildung 12:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R-Karyotyp-Risikogruppen.....	33
Abbildung 13:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R-Karyotyp-Risikogruppen.....	34
Abbildung 14:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R Risikoscore.....	35
Abbildung 15:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R-Risikoscore.....	36
Abbildung 16:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit und ohne AML-Transformation.....	36
Abbildung 17:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten	37
Abbildung 18:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten	38
Abbildung 19:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern	39
Abbildung 20:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern nach IPSS-R.....	41

Abbildung 21: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel	42
Abbildung 22: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel	43
Abbildung 23: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen	44
Abbildung 24: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen unter Patienten mit nicht- intensiver Therapie.....	44
Abbildung 25: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen	45
Abbildung 26: A) Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationssubgruppen ohne Einsatz intensiver Therapieformen B) Vergleich unabhängig von der Therapieform.....	46
Abbildung 27: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten A) in der Gesamtkohorte B) bei Pat. mit <i>high und very high-risk nach IPSS-R</i>	47
Abbildung 28: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten A) in der Gesamtkohorte und B) bei Patienten mit high und very high-risk nach IPSS-R48	
Abbildung 29: Gesamtüberleben supportiv therapierter Patienten (1980-2021)	49
Abbildung 30: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.....	50
Abbildung 31: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.....	51

VI Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	WHO 2016-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome.....	4
Tabelle 2:	Overlap-Syndrome nach der WHO 2016-Klassifikation	5
Tabelle 3:	Karyotyp Subgruppen und spezifische Anomalien nach IPSS-R	7
Tabelle 4:	Punkteverteilung aller Parameter des IPSS-R.....	8
Tabelle 5:	Klinische Ergebnisse für Gesamtüberleben und AML-Transformation der fünf Risikogruppen des IPSS-R nach der Originalpublikation.....	8
Tabelle 6:	Geschlechts- und Altersverteilung	18
Tabelle 7:	Primäre/Sekundäre Erkrankungen und AML-Übergänge.....	19
Tabelle 8:	Verteilung der Patienten nach der WHO 2016-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome	19
Tabelle 9:	Hämatologische Parameter bei Erstdiagnose	20
Tabelle 10:	Hämatologische Parameter bei Erstdiagnose unterteilt nach IPSS-R	21
Tabelle 11:	Aufteilung der Karyotyp-Risikogruppen nach IPSS-R.....	22
Tabelle 12:	Verteilungsprofil des IPSS-R-Risikoscores	22
Tabelle 13:	Chromosomale Aberrationen in Verbindung mit Deletion (5q)	23
Tabelle 14:	Häufigkeiten der Lokalisation verschiedener Bruchpunkte auf Chromosom 5	23
Tabelle 15:	Häufigkeitsverteilung der höchstwertigen Therapieart.....	24
Tabelle 16:	Häufigkeiten der höchstwertigen Therapieart in Abhängigkeit von der IPSS-R-Risikogruppe	25
Tabelle 17:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen.....	26
Tabelle 18:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen	27
Tabelle 19:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien	28
Tabelle 20:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien	28
Tabelle 21:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS-Erkrankung	29
Tabelle 22:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS- Erkrankung	30
Tabelle 23:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Subgruppen der WHO 2016-Klassifikation	31
Tabelle 24:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Untergruppen der WHO 2016-Klassifikation	32

Tabelle 25:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R-Karyotyp-Risikogruppen.....	33
Tabelle 26:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R Karyotyp-Risikogruppen	33
Tabelle 27:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R-Risikoscore.....	34
Tabelle 28:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R-Risikoscore.....	35
Tabelle 29:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit und ohne AML-Transformation.....	36
Tabelle 30:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten	37
Tabelle 31:	Zusammenhang TP53-Status und Typ 5q-Alteration	37
Tabelle 32:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten	38
Tabelle 33:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern	39
Tabelle 34:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern nach IPSS-R.....	40
Tabelle 35:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel	41
Tabelle 36:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel	42
Tabelle 37:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen, Vergleich bei Fällen mit non-intensiver Therapie	44
Tabelle 38:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen, Vergleich bei Fällen mit nicht-intensiver Therapie	45
Tabelle 39:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten in der Gesamtkohorte, sowie bei Pat. mit high und very high-risk nach IPSS-R	47
Tabelle 40:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten in der Gesamtkohorte, sowie bei Patienten mit high- und very-high risk nach IPSS-R	48
Tabelle 41:	Gesamtüberleben supportiv therapierter Patienten über die Jahrzehnte (1980-2021) .	49
Tabelle 42:	Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.....	50
Tabelle 43:	Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.....	51
Tabelle 44:	COX-Regressionsanalyse- eingeflossene Variablen.....	52
Tabelle 45:	COX-Regressionsanalyse angewandt auf Gesamtkohorte.....	53
Tabelle 46:	COX-Regressionsanalyse angewandt auf IPSS-R high und very high risk Patienten .	53

1 Einleitung

Der Blutbildungsprozess im Knochenmark des Erwachsenen beginnt mit der hämatopoetischen Stammzelle. Aus dieser multipotenten Stammzelle gehen die myeloischen und die lymphatischen Progenitorzellen hervor, welche im Weiteren durch zunehmende Differenzierung und Zellteilung für die Bildung aller reifen Blutzellen verantwortlich sind. Der komplexe Vorgang der Myelopoese bringt hierbei Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Monozyten hervor, während durch die Lymphopoese B-Zellen, T-Zellen sowie sogenannte natürliche Killerzellen entstehen.

In dieser Arbeit setzte ich mich mit Erkrankungen der myeloischen Reihe auseinander. Dabei können durch pathologische Vorgänge in der myeloischen Stammzelle einerseits myelodysplastische Syndrome (MDS), andererseits gemischte myelodysplastische-/myeloproliferative Syndrome (MDS/MPN) entstehen. Darüber hinaus ist die akute myeloische Leukämie (AML) als aggressive Höchstform einer myeloischen Erkrankung zu betrachten, die sowohl unabhängig als auch MDS- oder MDS/MPN abhängig auftreten kann.

1.1 Myelodysplastische Syndrome

Die myelodysplastischen Syndrome gehören zu den häufigsten hämatologischen Erkrankungen mit einer Inzidenzrate von 3-5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und steigender Bedeutung mit zunehmendem Alter. So ergibt sich bei Patienten über 70 Jahre eine Inzidenz von über 30 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, womit MDS eine etwa drei Mal höhere Inzidenz als AML aufweist [1, 2]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt zwischen 60 und 80 Jahren. Die Erkrankung tritt insgesamt häufiger bei Männern als bei Frauen auf und die Prävalenz von Hochrisikokonstellationen ist ebenfalls häufiger unter Männern vertreten [3]. Etwa 30% der MDS-Patienten erleiden eine Transformation in eine akute myeloische Leukämie. Haupttodesursachen sind jedoch Infekt- und Blutungskomplikationen, die bereits vor einer möglichen AML-Progression auftreten können [4].

Ätiologisch unterscheidet man primäre und sekundäre myelodysplastische Syndrome. Die überwiegende Anzahl an Erkrankungen sind primäre oder *De-novo*-MDS, deren Ursache nicht geklärt werden kann. In ca. 10% der Fälle spricht man von einer sekundären, therapieassoziierten Erkrankung, die auf exogene Faktoren wie Chemo- oder Radiotherapie, organische Lösungsmittel oder ionisierende Strahlung zurückgeführt werden kann [5, 6].

Myelodysplastische Syndrome sind eine heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle. Eine Akkumulation somatischer Mutationen sowie Haploinsuffizienzen und epigenetische Veränderungen kombiniert mit einer veränderten Immunantwort führen zur Entstehung dominanter Stammzellklone [7]. Ferner übt auch die Knochenmarkmikroumgebung Einfluss auf die abnorme Zellentwicklung aus. Das liegt daran, dass

sich die Wachstumsbedingungen für hämatopoetische Zellen und mesenchymale Stromazellen wechselseitig beeinflussen [8].

Die klonalen Vorläuferzellen teilen sich, besiedeln das Knochenmark und verdrängen zunehmend die gesunde Hämatopoese. Die myeloischen Zellen, die aus ihnen hervorgehen (z.B. Erythroblasten), sind dysplastisch, sodass trotz der stattfindenden Hyperplasie im Knochenmark ein großer Teil von ihnen vorzeitig in Apoptose geht. Dadurch entsteht eine ineffektive Hämatopoese, die durch periphere Zytopenien bei meist gleichzeitiger Hyperzellularität im Knochenmark gekennzeichnet ist [9]. Schreitet die pathologische Proliferation voran, charakterisiert ein Blastenanteil von über 20 % im Knochenmark oder im peripheren Blut die Transformation in eine akute myeloische Leukämie. MDS kann aufgrund von Symptomlosigkeit lange unerkannt bleiben und fällt häufig erst im Rahmen von Routineuntersuchungen auf [10]. Das klinische Bild entsteht durch die vermehrte Apoptose dysplastischer Zellen und präsentiert sich in Form peripherer Zytopenien, wobei am häufigsten eine Anämie z.B. durch Müdigkeit, Blässe, Dyspnoe und Tachykardie auffällt. Patienten können auch eine Blutungsneigung in Form von petechialen Einblutungen, Hämatome oder Schleimhautblutungen entwickeln oder durch Infektionsneigung auffallen. Dies kann auf eine Thrombozytopenie oder eine Granulozytopenie zurückgeführt werden.

1.1.1 Diagnose

Wird die Verdachtsdiagnose MDS gestellt, besteht die Diagnostik aus Untersuchungen sowohl des Blutes als auch des Knochenmarks. Zunächst kann jedoch eine ausführliche Anamnese Erkenntnisse über potenzielle Noxen, wie zum Beispiel Berufsexpositionen oder vergangene Radio-Chemotherapien bringen. An die körperliche Untersuchung schließen sich die Laboruntersuchungen an, die neben einem allgemeinen Blutbild auch ein Differentialblutbild beinhalten sollten. Zusätzlich sind Retikulozyten, Ferritin, Erythropoetinspiegel, Laktatdehydrogenase, Vitamin B⁹ und B¹² für die differentialdiagnostische Anämieabklärung zu bestimmen. Viruserkrankungen wie das Humane Immundefizienz-Virus sollten ebenfalls ausgeschlossen werden.

Im Mittelpunkt der MDS-Diagnostik steht die zytomorphologische Untersuchung vom Knochenmark und peripherem Blut, da hier die Ausstriche hinsichtlich Dysplasiezeichen untersucht werden. Um die Diagnose MDS stellen zu können, müssen dabei mindestens 10% der Zellen einer oder mehrerer Zellreihen bestimmte pathomorphologische Kriterien erfüllen. Des Weiteren ist eine genaue Bestimmung des medullären und peripheren Blastenanteils anzustreben, da diese Information sowohl diagnostischen als auch prognostischen Wert besitzt [11].

Zudem ist eine histologische Knochenmarkuntersuchung ebenfalls hilfreich, denn hier können die Knochenmarkarchitektur im Hinblick auf Fibrose und die Zellularität beurteilt werden. Vor allem hypozelluläre Fälle können so präziser als in der Zytologie identifiziert werden [12].

Einer der wichtigsten Parameter für die individuelle Prognose und Therapieentscheidung ist der Karyotyp, weshalb die Zytogenetik substanzieller Bestandteil der Diagnostik ist. Über die Hälfte der

Fälle mit primärem MDS und bis zu 70% der Fälle mit sekundärer Erkrankung weisen chromosomale Aberrationen auf, die in der zytogenetischen Untersuchung bestimmt werden können [13]. Überdies gewinnen molekulargenetische Untersuchungsmethoden zunehmend an Bedeutung. Sowohl gezielte Einzelanalysen als auch Genpanels können inzwischen im Rahmen der Routinediagnostik dazu beitragen, auf bestimmte Mutationen zu testen, die bekanntermaßen die Prognose beeinflussen. Dazu gehören zum Beispiel TP53, ASXL1 oder RUNX1. Das kann außerdem helfen, Erkrankungsfälle besser zu definieren, die in der Zytogenetik einen normalen Karyotypen aufweisen [14].

1.1.2 Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

Die Bezeichnung myelodysplastisches Syndrom wurde erstmals im Jahr 1976 von der *French American British co-operative group* (FAB) eingeführt, um die heterogene Erkrankungsgruppe zu definieren [15]. Darauf basierte die erste MDS-Einteilung, die FAB-Klassifikation, die einzig auf zytomorphologischen Kriterien und Blastenanteil basierte und fünf Untergruppen von myelodysplastischen Syndromen etablierte. Im Fokus der Diagnosestellung stand die obligatorische Dysplasie von mehr als 10% einer myeloischen Zellreihe [16]. Dies war ein Meilenstein, der MDS als eigene Krankheitsentität begründete und die Diagnostik voranbrachte. Basierend auf der FAB-Klassifikation schlug die *Weltgesundheitsorganisation* (WHO) 1999 eine erweiterte Einteilung vor, die 2001 endgültig etabliert wurde [17, 18]. Hier wurden erstmalig neben zytomorphologischen Einteilungskriterien auch Zytogenetik und klinische Parameter einbezogen. Darüber hinaus wurde MDS del(5q) als eigene Entität definiert und die überlappende Gruppe der myelodysplastischen-/myeloproliferativen Erkrankungen wurde eingeführt [19].

Seither ist die WHO-Klassifikation in stetiger Entwicklung. Die aktuelle Revision vom Jahr 2016 fand in meiner Arbeit Anwendung und soll im Folgenden näher erläutert werden [20].

Zunächst kann man unterscheiden, ob es sich um MDS mit oder ohne Blastenexzess handelt. Beginnend mit MDS ohne Blastenexzess ist der Anteil von medullären Blasten kleiner als 5% und von peripheren Blasten kleiner als 1%. Als nächstes wird in Betracht gezogen, ob die Dysplasie einer Zelllinie (MDS-SLD) oder mehrerer Zelllinien (MDS-MLD) vorliegt. Dazu müssen mehr als 10% der Zellen der entsprechenden Reihe nach zytomorphologischen Gesichtspunkten als dysplastisch eingestuft werden. Ein weiteres Kriterium ist das Vorhandensein von Ringsideroblasten. Liegen mehr als 15% Ringsideroblasten im Knochenmark vor, kann bei Einliniendysplasie MDS-RS-SDL und bei Mehrliniendysplasie MDS-RS-MLD diagnostiziert werden.

Eine Sonderstellung in dieser Arbeit nimmt MDS-del(5q) ein, worauf in Kapitel 1.1.3. näher eingegangen wird.

Unter den Subgruppen mit Blastenexzess unterscheidet man je nach Anzahl der medullären und peripheren Blasten MDS-EB-1 und MDS-EB-2.

Weiterhin gibt es nach wie vor unklassifizierbare Erkrankungsfälle. Diese werden unter MDS-U geführt.

In dieser Arbeit wurde der Subtyp RAEB-T aus der älteren Version der WHO-Klassifikation berücksichtigt, da es sich hier um Patienten handelt, die mit einem vorbestehenden MDS eine Transformation in eine akute Leukämie erlitten haben. In der Revision aus 2016 zählen Patienten mit einem Blastenanteil über 20% zum Subtyp AML.

Tabelle 1: WHO 2016-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

Subtyp	Dysplastische Reihen	Blasten im Knochenmark	Blasten im peripheren Blut	Ringsideroblasten	Weitere Aspekte
MDS mit unilineärer Dysplasie (MDS-SLD)	1		< 1%, keine Auerstäbchen	< 15%	
MDS mit unilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD)	1	< 5%	<1%, keine Auerstäbchen	> 15%	
MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS-MLD)	2 oder 3	< 5%	< 1%, keine Auerstäbchen	< 15%	
MDS mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD)	2 oder 3	< 5%	< 1%, keine Auerstäbchen	> 15%	
MDS mit del(5q)	1-3.	< 5%	< 1%, keine Auerstäbchen	irrelevant	Del(5q) isoliert oder mit weiterer Einzel-Aberration außer auf Chr 7
MDS mit Blastenexzess 1 (MDS EB 1)	0-3	5-9%	2-4%, keine Auerstäbchen	irrelevant	
MDS mit Blastenexzess 2 (MDS EB 2)	0-3	10-19%	5-19% oder Auerstäbchen präsent	irrelevant	
MDS unklassifizierbar MDS-U					

Myelodysplastisch-/myeloproliferative Syndrome sind Erkrankungen, die klinische und morphologische Eigenschaften sowohl von MDS als auch von MPN aufweisen. Zu ihnen zählt die chronische myelomonozytäre Leukämie, die sich durch Dysplasie und einer persistierenden Monozytose auszeichnet. Die WHO unterscheidet drei Grade (CMML 0, CMML 1, CMML 2) in Abhängigkeit vom Blastenanteil. Schließlich ist seit 2016 auch MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose als eigene Entität aufgenommen worden.

Tabelle 2: Overlap-Syndrome nach der WHO 2016-Klassifikation

Subtyp	Blasten im Knochenmark	Blasten im peripheren Blut	Weitere Aspekte
chron. myelomonozytäre Leukämie 0 CMML 0	<5%	<2%	> 1000/ µl Monozyten > 10% der Leukozyten
chron. myelomonozytäre Leukämie 1 CMML 1	6%-9%	2%-4%	> 1000/ µl Monozyten > 10% der Leukozyten
chron. myelomonozytäre Leukämie 2 CMML 2	10%-19%	5%-19%	> 1000/ µl Monozyten > 10% der Leukozyten Auerstäbchen möglich
MDS/MPN mit RS und Thrombozytose MDS/MPN RS T	<5%	<1%	Dysplasie der Erythrozyten Thrombozytose von mind. 450x10 ⁹ /L > 15% RS da meist SF3B1 Mutation
MDS/MPN unklassifizierbar MDS/MPN U			

1.1.3 MDS del(5q)

Die Erstbeschreibung von MDS mit isolierter Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms fünf (MDS del(5q)) erfolgte bereits im Jahr 1974 durch Van den Berghe et al. Die Entdeckung war unter anderem deshalb so bedeutend, da es sich um die erste chromosomale Deletion in der Hämatologie handelte, die man mit einem bestimmten klinischen Erscheinungsbild in Zusammenhang bringen konnte [21].

MDS del(5q) wird seit 2001 als eigenständige Entität in der WHO-Klassifikation der myeloischen Neoplasien geführt. In der aktuellen Fassung von 2016 muss für die Diagnose eine Deletion (5q) entweder isoliert oder in Kombination mit einer weiteren Aberration vorliegen (ausgenommen Aberrationen des Chromosoms 7). Damit handelt es sich um die einzige MDS-Subgruppe, die durch eine genetische Aberration definiert ist. Des Weiteren müssen in der Peripherie die Blasten unter 1% und im Knochenmark unter 5 % liegen. Mindestens eine dysplastische Zellreihe muss nachgewiesen werden und es dürfen keine Auerstäbchen vorhanden sein (Tabelle 1).

Die interstitielle Deletion (5q) ist die häufigste chromosomale Aberration bei MDS. Sie kommt bei primärem MDS in etwa 10 bis 15% der Fälle isoliert vor und kann in komplexen Karyotypen in bis zu 20% der Fälle festgestellt werden [22]. Interessanterweise sind bei dem 5q⁻-Syndrom Frauen ca. 1,8-fach häufiger betroffen als Männer und das mediane Erkrankungsalter liegt bis zu 10 Jahre niedriger als bei anderen MDS-Subtypen [1, 23].

Die Betroffenen präsentieren sich mit einer refraktären, makrozytären Anämie, einer eher milden Leukopenie und normalen bzw. sogar erhöhten Thrombozytenzahlen. Im Knochenmark können erythrozytäre Hypoplasie sowie hypobulbierte Megakaryozyten beobachtet werden.

MDS del(5q) zeichnet sich durch eine insgesamt gute Prognose aus. Je nach Studie beträgt das Gesamtüberleben nach Diagnosestellung im Median bis zu zehn Jahre. Das Risiko für die Transformation in eine AML liegt nach fünf Jahren bei ca. 15% [23]. Gleichwohl stellen die chronische Anämie und die Transfusionsabhängigkeit, die sich unweigerlich im Verlauf der Erkrankung entwickeln, eine therapeutische Herausforderung dar. Die Prognose von Patienten, die eine Deletion (5q) nicht im Rahmen des 5q⁻ Syndroms, sondern im Zusammenhang mit einem komplexen Karyotypen aufweisen, ist hingegen deutlich schlechter. Auch ein erhöhter Blastenanteil von über 5% beeinflusst das Gesamtüberleben und die Progressionsrate negativ [24, 25].

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der Aufklärung der molekularen Grundlagen von MDS del(5q) gemacht. Auf Chromosom (5q) befindet sich eine Vielzahl von Genen, die an der Regulation der Hämatopoese beteiligt sind. Unter anderem sind diese für die Zellzyklusregulation, die Regulation von Transkriptionsfaktoren und Zytokinen verantwortlich. Es ist gelungen, die am häufigsten deletierte Region auf Chromosom 5q zu identifizieren. Diese 1,5 Megabasen große, sogenannte „*commonly deleted region*“ (CDR) umfasst 40 Gene [26]. Da bei den untersuchten Patienten keine biallelischen Deletionen und auch keine Punktmutationen auf dem verbliebenen Allel festgestellt werden konnten, wurde angenommen, dass die Haploinsuffizienz bestimmter Gene für das klinische Bild des 5q⁻-Syndroms verantwortlich ist [27]. Beispielsweise konnte die Haploinsuffizienz des RPS14-Gens mit der hypoplastischen Anämie bei MDS del(5q) in Verbindung gebracht werden. Die verminderte Expression von miR-145 und miR-146 steht im Zusammenhang mit der Thrombozytose und den Auffälligkeiten in der Megakaryopoese [28, 29].

Weiterhin gibt es Hinweise, dass Deletionen, die die Zentromerregion oder die Telomerregion des Chromosoms (5q) umfassen, zu genetischer Instabilität führen und einen aggressiveren Verlauf haben [30].

Ein wichtiger molekulargenetischer Marker, der die Prognose bei myelodysplastischen Syndromen mit del(5q) negativ beeinflusst, ist die TP53-Mutation. Im Rahmen der Routinediagnostik kann gezielt nach dieser Mutation gesucht werden, die bereits im Frühstadium der Erkrankung vorliegen kann. Vor allem bei komplexen Karyotypen, jedoch auch bei isolierter del(5q), tritt die Mutation gehäuft auf und ist mit einer höheren Progressionsrate zu AML und einem schlechteren Ansprechen auf Lenalidomid assoziiert [31, 32]. Auf die Therapie mit Lenalidomid und dessen Eigenschaften wird in Kapitel 1.3.1.1. näher eingegangen.

1.2 Risikofaktoren und Prognoseschätzung

Der nächste Schritt nach der Diagnosestellung ist eine möglichst genaue Evaluierung der Prognose des Betroffenen. Einerseits ist die Prognose für den Patienten persönlich von größter Bedeutung, andererseits ist sie für ein personalisiertes Therapie- und Betreuungskonzept unabdingbar. Daher ist es laufender Gegenstand der Forschung,

Risikofaktoren mit prognostischer Relevanz zu identifizieren, die in den klinischen Alltag integriert werden könnten.

Zunächst können biologische Parameter, wie Geschlecht und Alter betrachtet werden. Bei MDS-Patienten stellt vor allem in der niedrigen und intermediären Risikogruppe das höhere Lebensalter einen starken negativen Einflussfaktor dar. Bei Hochrisikokonstellationen schwindet der Altersvorteil jüngerer Patienten [33]. Weiterhin haben bestehende Begleiterkrankungen, die im Alter naturgemäß zunehmen, Auswirkungen auf den Verlauf. Komorbiditäten haben einen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate und auf die nicht-leukämischen Todesfälle. Deshalb wurde eigens für MDS-Patienten der *MDS comorbidity index* (MDS-CI) entwickelt, im Rahmen dessen fünf Erkrankungsgruppen herausgearbeitet wurden, die bei MDS-Patienten besonders häufig vorkommen. Dazu zählen kardiale Erkrankungen, Leber-, Nieren- und Lungenerkrankungen sowie solide Tumoren [34].

Eine Reihe unterschiedlicher Prognosescores wurden benutzt, bevor 1997 das *International Prognostic Scoring System* (IPSS) als erstes auf Konsens basierendes, prognostisches, risikobasiertes Analysesystem entwickelt wurde. Hier werden drei Parameter berücksichtigt: der medulläre Blastenanteil, die Anzahl der Zytopenien und die zytogenetische Einteilung, die in drei Subgruppen erfolgt. Zum günstigen Karyotypen zählen die chromosomalen Aberrationen 5q-, 20q- und -Y. Als ungünstig gilt ein komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien) und Anomalien des Chromosoms 7, während alle anderen Anomalien in die intermediäre Subgruppe fallen. Basierend auf diesen Parametern können unbehandelte Patienten einer von vier Risikogruppen (*low*, *intermediate I*, *intermediate II*, *high*) zugeordnet werden [35]. Darüber hinaus konnte der unabhängige negative Einfluss eines erhöhten Laktatdehydrogenasewerts eindeutig gezeigt werden. Im Kontext des IPSS kann somit jede der vier Risikogruppen in Abhängigkeit vom LDH-Wert in zwei prognostisch relevante Subgruppen (A für normales LDH, B für hohes LDH) unterteilt werden [36].

Die überarbeitete Version des IPSS, das IPSS-R (*Internationale Prognostic Scoring System- Revised*) erschien im Jahr 2012 und wird aktuell weltweit angewendet. Eine wesentliche Weiterentwicklung hat sich im Bereich der Zytogenetik ereignet, die nun mit 5 statt 3 Subgruppen und 16 anstelle von 6 spezifische Anomalien als wichtigster unabhängiger Prognosefaktor in den Score eingeht (Tabelle 3).

Tabelle 3: Karyotyp Subgruppen und spezifische Anomalien nach IPSS-R

Karyotyp Subgruppe	Aberrationsart
sehr günstig:	del(11q), -Y
günstig:	normal, del(5q) isoliert oder mit einer Zusatzanomalie (außer Chr. 7), del(20q), del(12p)
intermediär:	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, jede andere einzelne/ doppelte Anomalie unabhängiger Klone
ungünstig:	-7, inv(3)/ t(3q)/ del(3q), doppelte Anomalie inklusive -7/del(7q), Komplex mit 3 Anomalien
sehr ungünstig:	Komplex > 3 Anomalien

In der Gewichtung der Parameter folgt dem Karyotypen der medulläre Blastenanteil, wo nun vier Kategorien unterschieden werden. Zudem wird nicht nur die Anzahl, sondern auch der Ausprägungsgrad der Zytopenien berücksichtigt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Punkteverteilung aller Parameter des IPSS-R

Variable	Gewichtung der Parameter						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp Subgruppe	sehr gut		gut		intermediär	schlecht	sehr schlecht
Medulläre Blasten (%)	≤ 2		> 2 - < 5		5-10.	> 10	
Hämoglobin (g/dl)	≥ 10		8 - < 10	< 8			
Thrombozyten /nl	≥ 100	50 - < 100	< 50				
Neutrophile /nl	≥ 800	< 800					

Das IPSS-R unterscheidet fünf Risikogruppen, die sowohl Aussagen über das Gesamtüberleben als auch über die Zeit bis zu einer AML-Transformation zulassen (Tabelle 5). Ergänzend wurden mehrere additive Parameter vorgeschlagen, zu denen Alter, Allgemeinzustand, Serumferritin und LDH zählen. Diese beeinflussen das Gesamtüberleben, jedoch nicht die AML-Transformation und wurden deshalb nicht unmittelbar in den Score integriert [37]. Zusätzlich ist die RBC-Transfusionsabhängigkeit ein negativer Prädiktor. Dieser ist dynamisch und unabhängig vom IPSS-R-Score mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert [38].

Tabelle 5: Klinische Ergebnisse für Gesamtüberleben und AML-Transformation der fünf Risikogruppen des IPSS-R nach der Originalpublikation

Prognostische Risikogruppe	Score	Gesamtüberleben*	Zeit bis 25% AML *
sehr niedriges Risiko	≤ 1,5	8,8	NR
niedriges Risiko	> 1,5 - 3	5,3	10,8
intermediäres Risiko	> 3 - 4,5	3	3,2
hohes Risiko	> 4,5 - 6	1,6	1,4
sehr hohes Risiko	> 6	0,8	0,73

* Median, in Jahren

Es ist anzumerken, dass keiner der Prognosescores molekulare Biomarker berücksichtigt. Dennoch können molekulargenetische Befunde die Risikostratifizierung und Therapieentscheidung sinnvoll unterstützen. Aktuell sind mehr als 40 bei MDS-Patienten gehäuft vorkommende Genmutationen bekannt und mehr als 80% der Patienten weisen mindestens eine solche somatische Mutation auf.

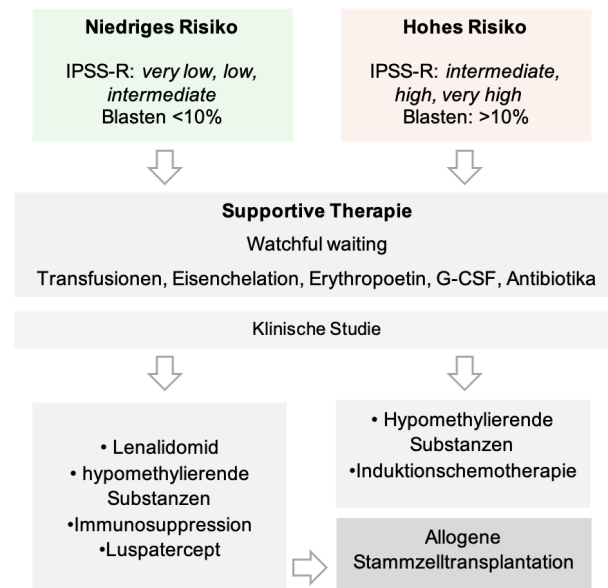
Allerdings sind die Mutationen häufig der Ursprung klinischer MDS-Phänotypen und damit über die klinisch etablierten Prognosescores indirekt vertreten. Daher besteht die Herausforderung darin, molekulare Biomarker zu etablieren, die unabhängig von der klinischen Ausprägung prognostische Relevanz haben [39]. Ein Beispiel für die Signifikanz molekulargenetischer Analysen bietet die TP53-Mutation. Wie bereits aufgeführt, ist das Vorhandensein einer TP53-Mutation bei MDS del(5q)-Patienten, die ansonsten eine gute Prognose haben, mit erhöhter AML Progressionsraten und schlechterem Ansprechen auf Lenalidomid verbunden [31]. Der Mutationsstatus sollte daher bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Des Weiteren kann der TP53-Status die Prognosegenauigkeit bei Patienten mit MDS und komplexen Karyotypen erhöhen. Das Vorhandensein der Mutation kann das bereits tendenziell kurze Gesamtüberleben dieser Patientengruppe um mehr als die Hälfte verkürzen [40].

1.3 Risikoadaptierte Therapie bei MDS

Eine Vielzahl von Faktoren fließen in die komplexe Therapieentscheidung ein. Einerseits müssen die erhobenen diagnostischen und prognostischen Daten sorgfältig abgewogen werden, andererseits sind patienteneigene Aspekte wie Alter, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und Patientenwunsch von größter Wichtigkeit. Die Gemeinsamkeit aller Therapiekonzepte ist die Notwendigkeit engmaschiger Kontrollen und eine stetige Bereitschaft zur Reevaluation des Krankheitsgeschehens. Präsentiert sich ein MDS-Patient mit klinischen Symptomen, stehen eine Reihe von supportiven Maßnahmen zur Verfügung, die unabhängig vom Risikoprofil die Grundlage für die Erhaltung der Lebensqualität bilden und krankheitsassoziierte Folgen verhindern sollen. Aufgrund der Anämiesymptomatik nimmt die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten eine zentrale Rolle ein. Gegebenenfalls kommen auch Thrombozytenkonzentrate zum Einsatz. Die Indikation sollte dabei auf klinischer Basis beruhen und nicht prophylaktisch erfolgen, um die Komplikationsgefahr zu minimieren. So können Transfusionen zu einer Alloimmunisierung führen, was unter anderem eine erhöhte Transfusionsfrequenz notwendig macht und damit klinische und auch ökonomische Folgen nach sich zieht [41, 42]. Eine wichtige Begleiterscheinung der chronischen RBC-Transfusionsabhängigkeit ist die sekundäre Eisenüberladung, die unter anderem zu kardialen und hepatischen Schädigungen sowie zu endokrinen Störungen führen kann. Polytransfundierte Patienten mit hohem Serumferritinspiegel sollten daher einer Eisenchelationstherapie zugeführt werden. Vorläufige Ergebnisse der TELESTO-Studie zeigen, dass damit im Vergleich zu Placebo, das ereignisfreie Überleben von MDS-Patienten mit sekundärer Hämochromatose verlängert wird [43]. Gegen die hämatopoetische Insuffizienz kann bei einem Teil der Patienten eine Therapie mit Erythropoese-stimulierenden-Faktoren (ESF) oder Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) eingesetzt werden. Die Kombination aus beiden kann die Wirkung der ESF sogar verbessern [44]. Insbesondere bei neutropenen Patienten sollte im Falle einer Infektion die Indikation

zur Antibiotikabehandlung großzügig gestellt werden. Nicht zuletzt sollte der Einschluss in eine klinische Studie, unabhängig vom Risikoprofil, immer in Erwägung gezogen werden. Die einzige kurative Therapie für MDS ist nach wie vor die allogene Stammzelltransplantation.

Abbildung 1: Therapieoptionen für Patienten mit MDS



1.3.1 MDS mit niedrigem Risiko

Bei symptomfreien Patienten mit einer Niedrigrisiko-Erkrankung kann zu Beginn häufig eine „*watch and wait*“- Strategie implementiert werden. Hierbei sollten die Erkrankten durch regelmäßige Verlaufskontrollen bei einem Spezialisten angebunden sein.

Da die meisten Patienten im Verlauf der Erkrankung zytopeniebedingte Symptome (vorrangig eine Anämie) entwickeln, muss die abwartende Haltung zumeist durch ein symptomorientiertes therapeutisches Konzept ersetzt werden, sodass die in Kapitel 1.3. beschriebenen Maßnahmen zum Einsatz kommen. Darüber hinaus stehen eine Reihe von Substanzen für die medikamentöse Therapie von bestimmten Erkrankungssubgruppen zur Verfügung. So ist zum Beispiel seit 2020 für MDS-Patienten mit Ringsideroblasten, die nicht mittels einer ESF-Therapie suffizient behandelt werden konnten, der TGF- β -Ligandeninhibitor *Luspatercept* zugelassen. Diese Substanz hebt den hemmenden Effekt bestimmter Signalwege auf die späte Erythropoese auf und fördert dadurch die Blutbildung. In der Zulassungsstudie führte dies bei ca. 40% der Patienten zur Transfusionsfreiheit und bei etwa der Hälfte der Patienten zu einer verminderten Transfusionshäufigkeit (nach IWG 2006-Kriterien) über mindestens 8 Wochen [45].

Daneben können Patienten mit hypozellulärem Knochenmark in einigen Fällen von einer Therapie mit Antithymozytenglobulin und Cyclosporin profitieren.

Können die oben genannten Maßnahmen die Erkrankungssymptomatik nicht kontrollieren und ist eine Lenalidomidtherapie aus unterschiedlichen Gründen nicht angezeigt, besteht die Möglichkeit zur Gabe hypomethylierender Substanzen, die hauptsächlich bei Hochrisikopatienten genutzt werden.

Die therapeutischen Möglichkeiten und Konzepte für eine so heterogene Erkrankungsgruppe wie MDS unterliegen stetiger Entwicklung. So beinhaltet die vorliegende Studienpopulation beispielsweise einige Fälle, die mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Hydroxyurea behandelt wurden, welche heutzutage bei der vorliegenden Indikation nicht mehr zum Einsatz kommen.

1.3.1.1 *Lenalidomid*

Eine Sonderstellung bei der Therapie von MDS mit niedrigem Risiko nimmt MDS del(5q) ein. Für die Behandlung dieser spezifischen Entität steht mit Lenalidomid eine besonders erfolgreiche Therapiemöglichkeit zur Verfügung, die im Folgenden genauer betrachtet werden soll.

Lenalidomid ist strukturell mit Thalidomid und Pomalidomid verwandt und gehört zur Gruppe der immunmodulatorischen Wirkstoffe. Das Arzneimittel ist für die Therapie von MDS del(5q) mit IPSS *low/ intermediate 1* seit 2005 in den USA und seit 2013 auch in der EU zugelassen und als *Orphan-drug* ausgewiesen.

Der Effekt des Wirkstoffs entfaltet sich über einen komplexen Wirkmechanismus. Auf molekularer Ebene ist das Ziel von Lenalidomid das Protein Cereblon (CRBN), welches die substratbindende Untereinheit der CRL4^{CRBN} E3 Ubiquitin-Ligase darstellt. Lenalidomid induziert die Rekrutierung spezifischer Substrate wie CSNK1A1, die ubiquitiniert und im Proteasom abgebaut werden. Das führt zum Untergang der del(5q)-Zellen, weil genau diese aufgrund der Deletion (5q) das besagte Protein nur haplosuffizient exprimieren [46]. Durch diesen Mechanismus werden auch die Transkriptionsfaktoren Ikaros (IKZF1) und Aiolos (IKZF3) abgebaut, zwei molekulare Ziele, die eine zentrale Rolle in der B- und T-Zell-Biologie spielen und zuvor als nicht angreifbar galten [47]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Lenalidomid und dessen verwandte Wirkstoffe die Angiogenese hemmen, proinflammatorische Zytokine unterdrücken, T-Zellen und natürliche Killerzellen stimulieren und auf die Erythropoese fördernd einwirken [48, 49].

Die Entwicklung des immunmodulatorischen Therapieansatzes begann mit Untersuchungen zur Wirksamkeit von Thalidomid bezüglich des Einflusses auf Zytopenien und Transfusionsbedarf. Strupp et al. konnten in einer Phase II-Studie bei 19 von 34 MDS- Studienpatienten (56%) einen therapeutischen Nutzen nachweisen [50]. Der Einsatz war jedoch durch eine hohe Abbruchquote aufgrund von starken Nebenwirkungen limitiert.

Auf Basis des Ursprungsmoleküls Thalidomid wurde durch chemische Veränderungen Lenalidomid entwickelt. Die erste Studie mit dem neuen Wirkstoff wurde 2005 mit 43 Patienten durchgeführt und brachte die Erkenntnis, dass Patienten mit einer 5q31.1-Deletion eine deutlich höhere Ansprechrate hatten (83%) als solche mit normalen Karyotypen (57%) oder anderen Aberrationsarten (12%) [51].

Darauf aufbauend wurde die MDS-003-Studie mit 148 Patienten mit MDS und einer del(5q) durchgeführt. Hier erreichten 67% eine RBC-Transfusionsunabhängigkeit und 76% einen verminderten Transfusionsbedarf. Überdies konnte eine komplette zytogenetische Remission bei 45% der evaluierbaren Patienten nachgewiesen werden [52]. Nachfolgend diente die randomisierte, placebokontrollierte MDS-004-Studie zur Evaluation der vorteilhaftesten Medikamentendosis. Es konnte gezeigt werden, dass mit 10 mg (vs. 5 mg) als Startdosis, ohne signifikant mehr Nebenwirkungen, die besten Ergebnisse erzielt werden können. Im Rahmen dieser Studie wurde die Sicherheit von Lenalidomid bestätigt, auch wenn dabei gleichzeitig weitere Forschung zur Patientensicherheit im Hinblick auf die Krankheitsprogression zur AML unter Lenalidomidtherapie angestoßen wurde [53]. Als weiterer wichtiger Beitrag ist die LE-MON5 Studie zu erwähnen, die als einzige Studie ausschließlich Patienten mit Niedrig- oder Intermediärrisiko- MDS del(5q) ohne zusätzliche Aberrationen und mit einem Blastenanteil <5% untersuchte. Auch hier konnte die Sicherheit und Effektivität des Medikaments nachgewiesen werden und die zuvor ermittelten Ansprechraten konnten für die Studienpopulation bestätigt werden [54].

Zu den wichtigsten, teilweise therapielimitierenden Nebenwirkungen des Medikaments gehören die Neutropenie und Thrombozytopenie. Des Weiteren können unter anderem Infektionen der oberen Atemwege und Pneumonien sowie Hautbeschwerden, Diarrhoe und Müdigkeit auftreten. Wie bei der verwandten Substanz Thalidomid ist auch bei Lenalidomid teratogenes Potential vorhanden, sodass bei Frauen im gebärfähigen Alter auf eine strikte Kontrazeption zu achten ist.

1.3.2 MDS mit hohem Risiko

Die Möglichkeit der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation sollte bei allen Hochrisikopatienten geprüft werden. Es handelt sich dabei um einen vielversprechenden kurativen Ansatz. Dabei sind jedoch krankheits-, transplantations- und patientenassoziierte Faktoren wie Alter und Allgemeinzustand zu berücksichtigen, da diese Therapie gleichzeitig mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden ist. Der Patient durchläuft zunächst eine Konditionierungstherapie, die einen Großteil des hämatopoetischen Systems eradiziert. Die nachfolgende Übertragung der Spenderstammzellen bewirkt einerseits eine Erneuerung des Blutbildungssystems und andererseits einen kurativen *Graft-versus-Leucemia*-Effekt. Demgegenüber steht die unerwünschte *Graft-versus-Host*-Reaktion, wobei T-Zellen des Spenders den Wirtsorganismus als fremd erkennen und eine systemische zytotoxische Reaktion auslösen. Die Einführung intensitätsreduzierter Konditionierungsregime (RIC) und nicht-myeloablativer Konditionierungen hat durch die Reduktion der transplantationsassoziierten Toxizität und Mortalität die allogene Stammzelltransplantation auch für ältere Patienten zugänglich gemacht [55]. Fortschritte wurden auch hinsichtlich einer differenzierteren Spenderauswahl gemacht und die globale Anzahl typisierter Menschen nimmt erfreulicherweise stetig zu [56]. Nach erfolgreicher allogener SZT, vor allem unter Einsatz von RIC,

besteht jedoch die Gefahr eines Rezidivs [57]. In einem solchem Fall muss die weitere Therapie individuell abgewogen werden.

Kommt ein Patient nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage, können hypomethylierende Substanzen (Azacitidin, Decitabin) eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um Cytidin-Analoga, die während der Replikation in die DNA eingebaut werden und dabei die DNA-Methyltransferase hemmen. So wird die zur Erkrankung beitragende epigenetische Modifikation verhindert, die stillgelegten Signalwege werden aktiviert und die Blutbildung kann sich in der Folge normalisieren. In der AZA-001-Studie konnte gezeigt werden, dass Azacitidin im Vergleich zu konventionellen Regimen das Gesamtüberleben um 9,4 Monate verlängerte, die Zeit bis zur AML-Transformation deutlich ausdehnte und zur hämatologischen Besserung führte [58]. Etwa die Hälfte der Patienten sprechen auf die Substanz an. Der Effekt ist jedoch transient. Nach Verlust des Ansprechens gibt es keine zugelassene Zweitlinientherapie. Die Induktionschemotherapie, analog zur AML-Behandlung, gehört nicht zu den Standardtherapien, kann aber in Einzelfällen unter Nutzen-Risikoabwägung durchgeführt werden [59].

1.4 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Patienten mit MDS und einer Deletion (5q) zeichnen sich durch sehr heterogene klinische Verläufe aus. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für eine individuelle prognostische Einschätzung, um die Grundlage für ein personalisiertes Therapie- und Betreuungskonzept zu schaffen. Ziel dieser Arbeit soll deshalb sein, die prognostische Relevanz des Karyotypen bei MDS del(5q)-Patienten zu untersuchen sowie zu beleuchten, welche krankheits- und patientenspezifischen Faktoren das Überleben dieser Patienten beeinflussen. Überdies soll näher betrachtet werden, welche prognostische Bedeutung die unterschiedlichen therapeutischen Interventionen haben, denn die Therapieoptionen sind vielfältig, jedoch ist deren Auswirkung auf das Gesamtüberleben in den bisherigen Studien mit *Low risk*- MDS Patienten nur unzureichend untersucht. Ein Schwerpunkt soll dabei auf dem bereits erfolgreich eingesetzten Immunmodulator Lenalidomid gelegt werden. Hier ist zwar das Ansprechen belegt, Langzeitdaten bezüglich dessen Auswirkung auf das Gesamtüberleben und die AML-Progressionen gibt es jedoch nach wie vor kaum [60].

Im Einzelnen sollen vor dem Hintergrund der obigen Ausführungen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Durch welche demographischen und biologischen Eigenschaften werden die 5q- Patienten, die im Düsseldorfer MDS-Register aufgeführt sind, charakterisiert?
- 2.) Welche prognostische Relevanz hat der Karyotyp bei Patienten mit MDS und Deletion (5q) in dieser Kohorte?
- 3.) Welchen Einfluss haben die therapeutischen Interventionen bei Hochrisikopatienten auf das Gesamtüberleben und auf die AML-Transformationsraten?
- 4.) Wie wirkt sich Lenalidomid auf das Gesamtüberleben und die AML-Transformationsraten bei Niedrigrisikopatienten aus?
- 5.) Welche Faktoren spielen eine signifikante Rolle für das Gesamtüberleben der 5q-Patienten in dieser Kohorte?

2 Material und Methoden

Im Fokus dieser retrospektiven Arbeit stehen Patienten mit MDS oder CMML, die eine Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms fünf aufweisen. Insgesamt wurden Daten von 499 Patienten mit Erstdiagnose zwischen den Jahren 1997 und 2021 aus dem Düsseldorfer MDS-Register herangezogen. Das Register wurde 1982 gegründet und ist in Form einer Datenbank mit einheitlichen Angaben zu den Kategorien Anamnese, zytologische, histologische und molekulargenetische Diagnostik, Therapie sowie Erkrankungsverlauf von MDS-Patienten aufgebaut. Der Datensatz unterliegt regelmäßigen Aktualisierungen. Zum Zeitpunkt der nachfolgenden Auswertung wurden im Register über 8000 Patienten geführt. Ein positiv bewertetes Ethikvotum für die Auswertung und Nachverfolgung der Daten der im MDS-Register vorhandenen Patienten bildet die Grundlage für die Datensammlung (Studiennummer 3973, Projekt Deutsches MDS-Register, aktuelles Amendment vom 10.03.2023).

Die zytogenetische und molekulargenetische Diagnostik wurden im Fall der Erstdiagnose am Universitätsklinikum Düsseldorf im Institut für Humangenetik unter der Leitung von Frau Prof. Wieczorek durch Frau Dr. Betz und Frau Dr. Hildebrandt durchgeführt. Die zytomorphologischen Untersuchungen erfolgten im hämatologischen Speziallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf nach einheitlichen Kriterien des MDS-Registers.

Die zur Beantwortung der Fragestellungen notwendigen Daten wurden ausgewählt, in anonymisierter Form strukturiert, ergänzt und in einem *minimal data set* erfasst. Für jeden Patienten wurden zusammengefasst Angaben zu folgenden Aspekten herausgearbeitet (vollständige Aufzählung im Anhang):

- Allgemeine Patientendaten
- Angaben zum Erkrankungsstatus bei Erstdiagnose (ED)
- Progressionsverhalten
- Diagnostische Parameter
- Therapieinformationen initial und im Verlauf

Die fehlenden Informationen wurden von mir für jeden Patienten aufgearbeitet. Hierfür habe ich das hausinterne Dokumentationssystem *Medico* sowie die archivierten Patientenakten herangezogen. Zudem wurden Therapie- und Verlaufsinformationen durch Kontaktaufnahme mit primär behandelnden Allgemeinmedizinerinnen und Hämatologinnen sowie den entsprechenden Einwohnermeldebehörden ermittelt. Die Datenerhebung für diese retrospektive Analyse endete am 01.02.2022.

Der erhobene Karyotyp bei der zytogenetischen Erstuntersuchung diente als Grundlage für die Zuordnung in dieser Analyse. Sämtliche Karyotyp-Formeln sind im Anhang aufgeführt. Neben der bereits etablierten Karyotypeinteilung nach IPSS-R wurde für diese Arbeit eine weitere Aufgliederung vorgenommen, wobei hier die Deletion (5q) im Fokus stand. Folgende sieben Kategorien wurden hierfür etabliert und den entsprechenden Patienten zugeordnet: isolierte del(5q), del(5q) + 1 Aberration, del(5q) + Aberrationen des Chromosoms 7, del(5q) + 2 Aberrationen, del(5q)+ ≥ 3 Aberrationen, Translokation (5q), Monosomie 5.

Der Datensatz beinhaltet Patienten, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen bzw. Therapieansätzen behandelt wurden: supportive Therapie, Lenalidomid, Thalidomid, Pomalidomid, Low-dose-Cytarabin, Hydroxyurea, Retinoid, hypomethylierende Substanzen, Induktionschemotherapie, allogene Stammzelltransplantation. Der Begriff Supportivtherapie beinhaltet in dieser Arbeit Transfusionen von Erythrozyten- sowie Thrombozytenkonzentraten, die Gabe von erythropoetischen Wachstumsfaktoren, Eisenchelatoren und antiinfektiven Pharmaka. Um die vielfältigen Therapiedaten für die Analyse sinnvoll zusammenzufassen, erstellte ich eine Variable, welche die höchstwertige beim Patienten eingesetzte Therapie widerspiegelte. Wurde jemand z.B. zunächst nur supportiv behandelt, bekam jedoch im Verlauf eine hypomethylierende Substanz und schließlich eine allogene Stammzelltransplantation, so wurde letztere als Therapieart aufgeführt.

Um die Bedeutung des Karyotyps im natürlichen Verlauf der Erkrankung näher zu untersuchen, wurden an entsprechender Stelle Subanalysen durchgeführt, wo nur diejenigen Fälle einbezogen wurden, die mit einer nicht-intensiven Therapieform behandelt wurden. Darunter fielen 251 Fälle mit Supportivtherapie, Gabe von Lenalidomid, Hydroxyurea oder *Low-dose* Cytarabin.

Die Datensammlung sowie die statistische Aufarbeitung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Software *Statistical Package for the Social Sciences (IBM-SPSS)*, Version 28 (Chicago, IL, USA) sowie *Microsoft Excel*, Version 16.54 (Redmond, WA, USA).

Zunächst wurde eine detaillierte deskriptive Statistik für die gesamte Studienpopulation durchgeführt und jeder Parameter auf Plausibilität geprüft. Für nominale und ordinale Parameter wurden Chi-Quadrat-Tests angefertigt. Für die Darstellung der Überlebensraten und der AML-Übergangsraten wurden zeitabhängige Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet und grafisch dargestellt. Die AML-Übergangsraten nach ein, zwei und nach fünf Jahren wurden erfasst. Falls ein Patient zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups lebte bzw. keine AML-Transformation vorlag, wurde dieser in der jeweiligen Berechnung zensiert. Für den Vergleich zwischen den Überlebens- bzw. Progressionskurven der Untergruppen wurden der Log-Rank-Test und der generalisierte-Wilcoxon-Test herangezogen.

Schließlich wurden COX-Regressionsanalysen durchgeführt, wobei signifikante Einflussgrößen aus den univariaten Analysen in die multivariaten Modelle integriert wurden. Die Signifikanz der Einflussvariablen und die dazugehörigen *Hazard Ratios* wurden berechnet. Die Anzahl der in das Modell aufgenommenen Parameter wurde schrittweise entsprechend ihrer Signifikanz reduziert. Das Signifikanzniveau lag für alle Analysen bei $\alpha = 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Parameter

Nachfolgend sind epidemiologische, hämatologische, prognostische-, zyto- und molekulargenetische Parameter sowie Angaben zur höchstwertigen Therapieform dargelegt. Neben der Analyse der Gesamtkohorte (n=499) fand eine separate Auswertung jeweils für die Untergruppen isolierte del(5q) (n= 202), del(5q) mit einer Zusatzaberration (n=60) und del(5q) mit drei oder mehr zusätzlichen Aberrationen (fortan auch als komplexer Karyotyp bezeichnet) (n=204) statt.

3.1.1 Epidemiologische Parameter

Die Gesamtkohorte umfasste 499 Patienten. Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten noch 83 Patienten (16,6 %), 381 (76,4 %) waren verstorben und 35 Patienten (7 %) mussten als „Lost to Follow up“ gekennzeichnet werden, da keine Verlaufsinformationen ermittelt werden konnten. Die Geschlechtsverteilung war insgesamt mit 287 Frauen (57,5%) und 212 Männer (42,5 %) leicht in Richtung des weiblichen Geschlechts verschoben. Unter den Patienten mit isolierter del(5q) war mit 69,3 % (n=140) der weibliche Anteil am größten. Bei del(5q) und einer Zusatzaberration sowie beim komplexen Karyotypen überwog der männliche Anteil (52,7 %, n=29 und 56 %, n=122). Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (19-89). Die meisten Patienten befanden sich in der Alterskategorie der 60- bis 70-Jährigen (n=183, 36,7 %) gefolgt von den 70- bis 80-Jährigen (n=156, 31,3 %).

Tabelle 6: Geschlechts- und Altersverteilung

Variable	Gruppe	Ausprägung	n	% aller Pat.
Geschlecht	Gesamtkohorte	männlich	212	42,5
		weiblich	287	57,5
		Gesamt	499	
	isolierte del(5q)	männlich	62	30,7
		weiblich	140	69,3
		Gesamt	202	
	del(5q)+ 1 Aberration	männlich	29	52,7
		weiblich	26	47,3
		Gesamt	55	
	del(5q)+ ≥3 Aberrationen	männlich	122	56,0
		weiblich	96	44,0
		Gesamt	218	

Variable	Gruppe	Ausprägung	n	% aller Pat.
Alter	Gesamtkohorte	<40 J.	20	4,0
		40-50 J.	30	6,0
		50-60 J.	62	12,4
		60-70 J.	183	36,7
		70-80 J.	156	31,3
		80-90 J.	48	9,6
		Gesamt	499	
	Gesamtkohorte	<67 J.	254	50,9
		>67 J.	245	49,1
	isolierte del(5q)	<67 J.	95	47,0
		>67 J.	107	53,0
		Gesamt	202	
	del(5q)+ 1 Aberration	<67 J.	29	52,7
		>67 J.	26	47,3
		Gesamt	55	
	del(5q)+ ≥3 Aberrationen	<67 J.	115	52,8
		>67 J.	103	47,2
Gesamt		218		

In der Studienpopulation gab es 426 Patienten (85,4 %) mit primärer MDS-Erkrankung und 73 (14,6 %) mit sekundärem MDS. Der größte Anteil an sekundären Erkrankungen fand sich in der Untergruppe mit komplexen Karyotypen (22,5 %, n= 49). Eine AML-Transformation erlitten 31,1 % (n= 155) aller Patienten, wobei der größte Anteil an Progressionen auf Patienten mit komplexen Karyotypen entfiel (45,9 %, n= 100). Eine im Vergleich niedrige Transformationsrate (15,8 %, n= 32) konnte hingegen in der Gruppe mit isolierter Deletion (5q) beobachtet werden. Die Zugehörigkeit zu den Subtypen nach WHO 2016 ist in Tabelle 8 dargestellt. Die größte Subgruppe, sowohl insgesamt als auch unter den Kategorien ohne Blastenvermehrung, wurde von MDS del(5q) mit 211 Patienten (42,3 %) gebildet. Unter den Kategorien mit Blastenvermehrung war MDS EB2 mit 86 Patienten (17,2 %) die größte Subgruppe.

Tabelle 7: Primäre/Sekundäre Erkrankungen und AML-Übergänge

Variable	Gruppe	Ausprägung	n	% aller Pat.	Variable	Gruppe	Ausprägung	n	% aller Pat.
Prim./Sek. MDS	Gesamtkohorte	primär	426	85,4	AML Übergang	Gesamtkohorte	kein AML Übergang	344	68,9
		sekundär	73	14,6			AML Übergang	155	31,1
		Gesamt	499				Gesamt	499	
	isolierte del(5q)	primär	187	92,6		isolierte del(5q)	kein AML Übergang	170	84,2
		sekundär	15	7,4			AML Übergang	32	15,8
		Gesamt	202				Gesamt	202	
	del(5q)+ 1 Aberration	primär	53	96,4		del(5q)+ 1 Aberration	kein AML Übergang	42	76,4
		sekundär	2	3,6			AML Übergang	13	23,6
		Gesamt	55				Gesamt	55	
	del(5q)+ ≥3 Aberrationen	primär	169	77,5		del(5q)+ ≥3 Aberrationen	kein AML Übergang	118	54,1
		sekundär	49	22,5			AML Übergang	100	45,9
		Gesamt	218				Gesamt	218	

Tabelle 8: Verteilung der Patienten nach der WHO 2016-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

WHO 2016 Kategorie	Gesamtkohorte		isolierte del(5q)		del(5q)+ 1 Aberration		del(5q)+ ≥3 Aberrationen	
	n	% aller Pat.	n	% aller Pat.	n	% aller Pat.	n	% aller Pat.
MDS SLD	5	1,0	0	0	0	0	4	1,8
MDS MLD	56	11,2	0	0	0	0	49	22,5
MDS RS SLD	3	0,6	0	0	0	0	3	1,4
MDS RS MLD	7	1,4	0	0	0	0	6	2,8
MDS/MPN-RS-T	2	0,4	0	0	0	0	2	0,9
MDS del(5q)	211	42,3	164	81,2	42	76,4	0	0
MDS EB1	84	16,8	26	12,9	5	9,1	47	21,6
MDS EB2	86	17,2	9	4,5	6	10,9	68	31,2
RAEB-T (AML)	39	7,8	3	1,5	2	3,6	33	15,1
CMML1	3	0,6	0	0	0	0	3	1,4
CMML2	2	0,4	0	0	0	0	2	0,9
unbekannt	1	0,2	0	0	0	0	1	0,5
Gesamt	499		202		55		218	

3.1.2 Hämatologische Parameter

Im Median hatte die Studienkohorte einen medullären Blastenanteil von 4 % (0-19 %). Mit steigender Karyotypkomplexität stieg auch der Blastenanteil an (von im Median 3 % bei isolierter del(5q) auf 9 % beim komplexen Karyotypen).

Der mediane Hämoglobinwert (Hb) betrug 9 mg/dl (3-14,5 mg/dl) und unterschied sich nicht wesentlich in den Aberrationsuntergruppen (8,85-9,2 mg/dl).

Die absolute Neutrophilenzahl (ANC) betrug im Median 1540 pro Mikroliter (0-54525/ μ l). Drei Viertel der Gesamtkohorte (74,5 % n= 278) hatten einen ANC über dem IPSS-R Schwellenwert von 800/ μ l. Der mediane Wert sank mit steigender Karyotypkomplexität von 1985/ μ l bei isolierter del(5q) bis auf 960/ μ l bei del(5q) mit drei oder mehr Aberrationen.

Die erfasste Thrombozytenanzahl im peripheren Blut betrug im Median 139.000/ μ l (3000-1.540.000/ μ l), wobei 61,1 % aller Patienten (n= 276) über 100.000 Thrombozyten/ μ l hatten. Ausschließlich in der Gruppe mit komplexen Karyotypen stellten Patienten mit weniger als 50.000 Thrombozyten die Mehrheit dar (34,5 %, n= 71).

Bei der Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH) ergab sich ein Median von 207 U/l (2-1848 U/l). Mit Zunahme der Aberrationsanzahl nahm auch der LDH-Wert zu. Die Ringsideroblasten lagen im Median bei 0 % (0-90 %). Der höchste mediane Wert von 1,5 % (n= 114) ergab sich bei den Patienten mit komplexen Karyotypen.

Tabelle 9: Hämatologische Parameter bei Erstdiagnose

		Blasten im KM (%)	Hb-Wert (mg/dl)	absolute Neutrophilen- zahl/ μ l	Thrombozy- tenzahl/ μ l	LDH (U/l)	Ringsidero- blasten (%)
Gesamtkohorte	Median	4	9,0	1540	139000	207	0
	Min.	0	3,0	0	3000	2	0
	Max.	95	14,5	54525	1540000	1848	90
	n=	467	456	373	452	349	248
isolierte del(5q)	Median	3	9,2	1985	246000	193	0
	Min.	0	4,3	2	14000	93	0
	Max.	28	14,1	11205	987000	626	90
	n=	189	178	150	175	127	94
del(5q)+ 1 Aberration	Median	3	9,0	2060	262000	201	0
	Min.	0	3,0	299	4000	2	0
	Max.	27	13,9	6612	1540000	413	42
	n=	50	49	38	49	38	26
del(5q)+ $\geq$3 Aberrationen	Median	9	8,8	960	65500	226	1,5
	Min.	0	5,0	0	3000	101	0
	Max.	95	14,5	54525	809000	1848	80
	n=	204	206	167	206	165	114

Tabelle 10: Hämatologische Parameter bei Erstdiagnose unterteilt nach IPSS-R

		Gesamtkohorte		isolierte del(5q)		del(5q)+ 1 Aberration		del(5q)+ ≥3 Aberrationen	
		n	% Pat.	n	% Pat.	n	% Pat.	n	% Pat.
KM-Blasten (%) IPSS-R	≤2%	152	32,3	93	50,3	24	48,0	27	12,7
	3%-4%	106	22,5	54	29,2	13	26,0	34	16,0
	5%-9%	86	18,3	26	14,1	5	10,0	50	23,5
	≥10%	127	27,0	12	6,5	8	16,0	102	48,0
	Gesamt	471		185		50		213	
Hb (mg/dl) IPSS-R	<8	132	28,9	49	27,5	13	26,5	62	30,1
	8-10	203	44,5	81	45,5	25	51,0	89	43,2
	>10	121	26,5	48	27,0	11	22,4	55	26,7
	Gesamt	456		178		49		206	
ANC/μl IPSS-R	<800	95	25,5	17	11,3	3	7,9	70	41,9
	>800	278	74,5	133	88,7	35	92,1	97	58,1
	Gesamt	373		150		38		167	
Thrombozytenzahl/μl IPSS-R	<50000	91	20,1	11	6,3	5	10,2	71	34,5
	50000-100000	85	18,8	13	7,4	1	2,0	65	31,6
	>100000	276	61,1	151	86,3	43	87,8	70	34,0
	Gesamt	452		175		49		206	

3.1.3 Risikozuordnung nach IPSS-R

Der Karyotyp war gemäß IPSS-R bei 257 Patienten (51,5 %) prognostisch günstig. Die intermediäre Risikogruppe umfasste zehn Patienten (2 %). Sechszwanzig Patienten (5,2 %) fielen in die Gruppe mit ungünstigem zytogenetischem Risiko und einen sehr ungünstigen Karyotypen wiesen 206 Personen auf (41,3 %).

Bei Betrachtung der selbst erstellten Karyotypuntergruppen fielen sowohl die isolierte del(5q) als auch del(5q) mit einer zusätzlichen Aberration in die *Low risk*-Gruppe. Beim komplexen Karyotypen entfiel der größte Anteil mit 93,1 % (n= 203) auf die Gruppe mit sehr hohem Risiko. Die restlichen Fälle verteilten sich auf intermediäres und hohes Risiko.

Tabelle 11: Aufteilung der Karyotyp-Risikogruppen nach IPSS-R

Variable	Gruppe	Ausprägung	n	% aller Pat.
IPSS-R Karyotyp	Gesamtkohorte	low	257	51,5
		intermediate	10	2,0
		high	26	5,2
		very high	206	41,3
		Gesamt	499	
	isolierte del(5q)	low	202	
	del(5q)+ 1 Aberration	low	55	
	del(5q)+ ≥3 Aberrationen	intermediate	2	0,9
		high	13	6,0
		very high	203	93,1
		Gesamt	218	

Beim vollständigen IPSS-R-Risikoscore fielen 26 Patienten (5,5 %) in die Gruppe mit sehr niedrigem Risiko, 144 Patienten (30,5 %) konnten der Niedrigrisikogruppe zugeteilt werden und 63 (13,3 %) der intermediären Risikogruppe. In sechzig Fällen (12,7 %) konnte ein hohes Risiko berechnet werden und in 179 Fällen (37,9 %) ein sehr hohes Risiko. Die Aufteilung des Risikoscores auf die drei Karyotypuntergruppen ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verteilungsprofil des IPSS-R-Risikoscores

	Gesamtkohorte		isolierte del(5q)		del(5q)+ 1 Aberration		del(5q)+ ≥3 Aberrationen	
IPSS-R Score	n	% aller Pat.	n	% aller Pat.	n	% aller Pat.	n	% aller Pat.
Very low	26	5,5	22	12,0	4	8,0	0	0
Low	144	30,5	112	60,9	29	58,0	2	1,0
Intermediate	63	13,3	39	21,2	9	18,0	9	4,2
High	60	12,7	11	6,0	7	14,0	34	15,8
Very high	179	37,9	0	0	1	2,0	170	79,1
Gesamt	472		184		50		215	

3.1.4 Zyto- und molekulargenetische Parameter

Sieben Untergruppen mit chromosomalen Aberrationen in Kombination mit einer del(5q) wurden betrachtet (Tabelle 13). Die häufigste Konstellation in dieser Studienpopulation war mit 40,9 % (n= 204) del(5q) innerhalb eines komplexen Karyotyps, gefolgt von isolierter del (5q) mit 40,5 % (n= 202). Eine Deletion (5q) mit genau einer weiteren Aberration kam in 12 % der Fälle (n= 60) vor und del(5q) mit zwei weiteren Chromosomenaberrationen wurde bei 4,6 % (n= 23) festgestellt. Die restlichen Aberrationsarten machten insgesamt unter 3 % der Gesamtkohorte aus.

Tabelle 13: Chromosomale Aberrationen in Verbindung mit Deletion (5q)

Aberrationsart	n=	% aller Pat.
isolierte del(5q)	202	40,5
del(5q) + 1 Aberration	60	12,0
del(5q) + Aberr. Chr. 7	4	0,8
del(5q) + 2 Aberrationen	23	4,6
del(5q)+ ≥3 Aberrationen	204	40,9
Translokation 5q	2	0,4
Monosomie 5	4	0,8
Gesamt	499	

Die Bruchpunkte auf Chromosom fünf wurden bei 229 Patienten mit isolierter del(5q) und del(5q) mit einer weiteren Aberration ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 festgehalten. Die häufigste Bruchstelle ergab sich in 27,5 % der Fälle (n= 63) bei del(5)(q13q33). Der TP53-Mutationsstatus war in 84 Fällen verfügbar. Darunter waren 37 (44 %) positive Patienten und 47 (56 %) Fälle, bei denen man die Mutation nicht nachweisen konnte.

Tabelle 14: Häufigkeiten der Lokalisation verschiedener Bruchpunkte auf Chromosom 5

Bruchpunkt	n=	% aller Pat.
del(5)(q11q33)	1	0,4
del(5)(q12q15)	1	0,4
del(5)(q12;q32)	1	0,4
del(5)(q12;q33)	6	2,6
del(5)(q12q35)	1	0,4
del(5)(q13q22)	1	0,4
del(5)(q13q31)	16	7,0
del(5)(q13q32)	1	0,4
del(5)(q13q33)	63	27,5
del(5)(q13q34)	4	1,7
del(5)(q14q31)	2	0,9
del(5)(q14q32)	3	1,3
del(5)(q14q33)	18	7,8
del(5)(q14q34)	44	19,2
del(5)(q14q35)	2	0,9
del(5)(q15q31)	1	0,4
del(5)(q15q33)	7	3,1
del(5)(q15q35)	1	0,4
del(5)(q21q23)	1	0,4
del(5)(q21q33)	1	0,4
del(5)(q21q34)	9	3,9
del(5)(q21q35)	1	0,4
del(5)(q22q33)	38	16,6
del(5)(q22q34)	3	1,3
del(5)(q23q34)	2	0,9
del(5)(q31q35)	1	0,4
Gesamt	229	

3.1.5 Therapiezuordnung

Die häufigsten höchstwertigen Behandlungsarten in der Gesamtkohorte (n= 444) waren mit 35,6 % (n= 158) die ausschließliche supportive Therapie, mit 20,3 % (n= 90) Lenalidomid, gefolgt von der allogenen Stammzelltransplantation in 15,1 % der Fälle (n= 67). Gemäß der Unterteilung in die drei del(5q)-Untergruppen wurden jeweils ca. 35 % der Patienten ausschließlich supportiv behandelt. Lenalidomid wurde in 38,6 % der Fälle (n= 68) mit isolierter del(5q) und 34 % (n= 16) der Fälle mit einer zusätzlichen Aberration eingesetzt. Unter Patienten mit komplexen Karyotypen wurde das Medikament bei 2 % (n= 4) verabreicht. Hypomethylierende Substanzen, die Induktionschemotherapie und die allogene Stammzelltransplantation waren als höchstwertige Therapie mehr als doppelt so häufig in der Gruppe mit komplexen Karyotypen vertreten, als bei isolierter del(5q).

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der höchstwertigen Therapieart

Therapieart	Gesamtkohorte		isolierte del(5q)		del(5q)+ 1 Aberration		del(5q)+ ≥3 Aberrationen	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
Supportiv	158	35,6	61	34,7	16	34,0	71	35,3
Lenalidomid	90	20,3	68	38,6	16	34,0	4	2,0
Low-dose-Cytarabin, Hydroxyurea	15	3,4	7	4,0	2	4,3	6	3,0
Hypomethylierende Substanzen	66	14,9	13	7,4	2	4,3	49	24,4
Induktionschemotherapie	41	9,2	8	4,5	5	10,6	27	13,4
Allogene Stammzelltransplantation	67	15,1	16	9,1	4	8,5	42	20,9
Thalidomid/Pomalidomid	4	0,9	2	1,1	1	2,1	1	0,5
Retinoid	1	0,2	1	0,6	0	0	0	0
Sonstiges	2	0,5	0	0	1	2,1	1	0,5
Gesamt	444		176		47		201	

Des Weiteren ist untenstehend (Tabelle 16) die Häufigkeitsverteilung der höchstwertigen Therapieart in Abhängigkeit vom IPSS-R-Risikoscore abgebildet. Auch hier ist zu sehen, dass, während der Anteil supportiver Behandlungen konstant blieb, die intensiven Therapieformen mit steigendem IPSS-R-Risikoprofil zunahmen.

Tabelle 16: Häufigkeiten der höchstwertigen Therapieart in Abhängigkeit von der IPSS-R- Risikogruppe

IPSS-R Gruppe	very low risk		low risk		intermediate risk		high risk		very high risk	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Therapieart										
Supportiv	10	41,7	50	39,4	15	26,3	19	35,2	58	34,9
Lenalidomid	8	33,3	53	41,7	14	24,6	5	9,3	1	0,6
Low-dose-Cytarabin, Hydroxyurea	2	8,3	4	3,1	2	3,5	2	3,7	5	3,0
Hypomethylierende Substanzen	1	4,2	6	4,7	9	15,8	11	20,4	38	22,9
Induktionstherapie	0	0,0	3	2,4	7	12,3	5	9,3	26	15,7
Allogene Stammzelltransplantation	3	12,5	9	7,1	8	14,0	11	20,4	36	21,7
Thalidomid/Pomalidomid	0	0,0	1	0,8	1	1,8	1	1,9	1	0,6
Retinoid	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sonstiges	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0	1	0,6
Gesamt	24		127		57		54		166	

3.2 Univariate Analysen

3.2.1 Gesamtüberleben und AML-Progression der Gesamtkohorte

Das mediane Gesamtüberleben der Studienkohorte betrug 28 Monate [95%KI: 21,5; 34,5]. Die mediane *Follow-up*-Zeit lag bei 22 Monaten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 76,4 % der Patienten (n= 381) verstorben. Vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Ende der Nachbeobachtung entwickelten 30,9 % der Patienten (n= 154) eine akute myeloische Leukämie mit einem medullären Blastenanteil von über 20 %. Die mediane Zeit bis zur AML-Transformation wurde zum Endpunkt der Studie nicht erreicht.

Abbildung 2: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte

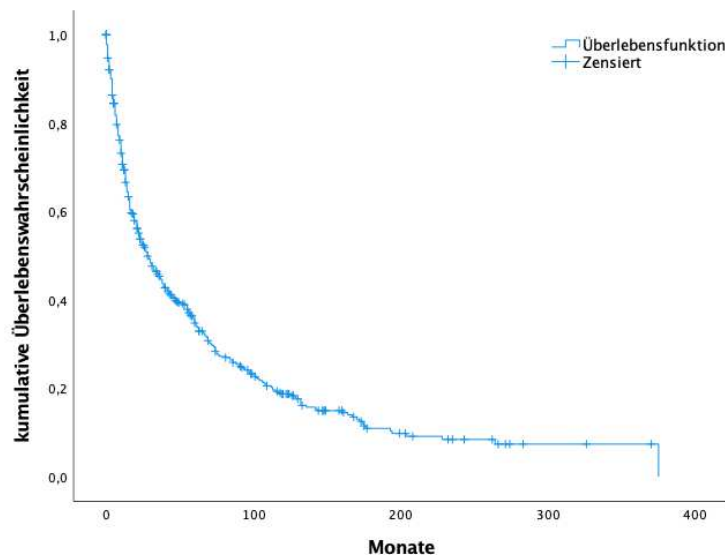
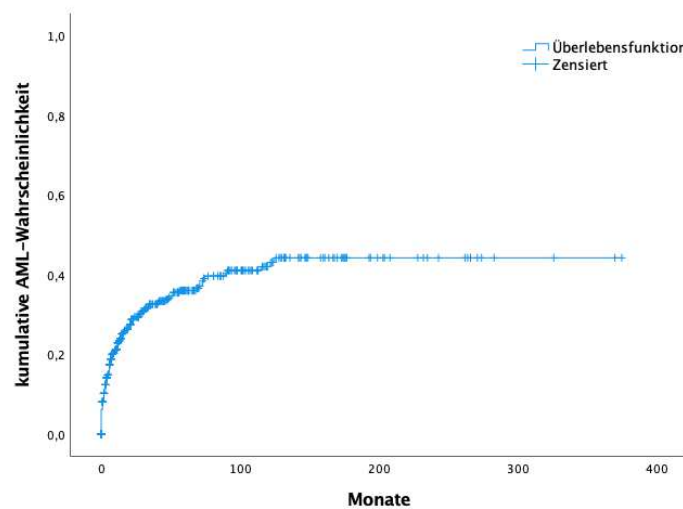


Abbildung 3: Kumulative AML-Transformationswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte



3.2.2 Überlebenszeitberechnungen und AML-Progression

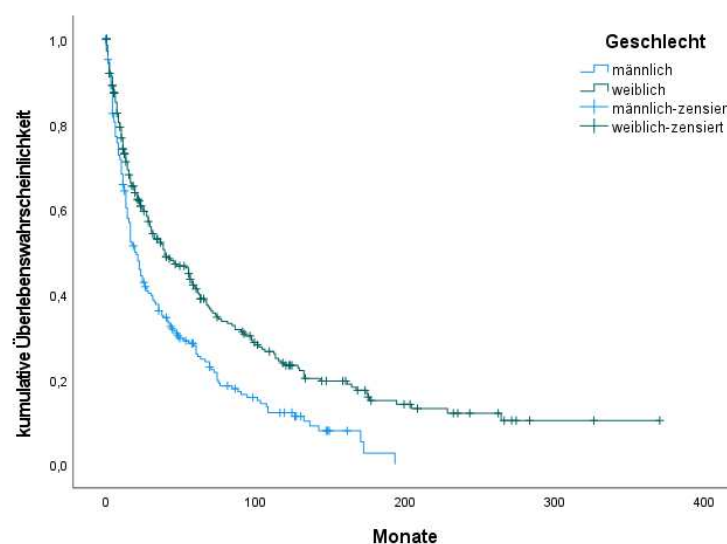
3.2.2.1 Überleben nach Geschlecht

Das mediane Gesamtüberleben betrug in der männlichen Gruppe 19 Monate [95%KI: 14,60; 23,40]. Die weibliche Gruppe überlebte im Median 39 Monate [95%KI: 24,61; 53,40] und hatte damit einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,00002$).

Tabelle 17: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
Geschlecht	männlich	212	42,6	19	14,60 ; 23,40	17,64	$p=0,00002$
	weiblich	286	57,4	39	24,61 ; 53,40		
	Gesamt	498					

Abbildung 4: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen



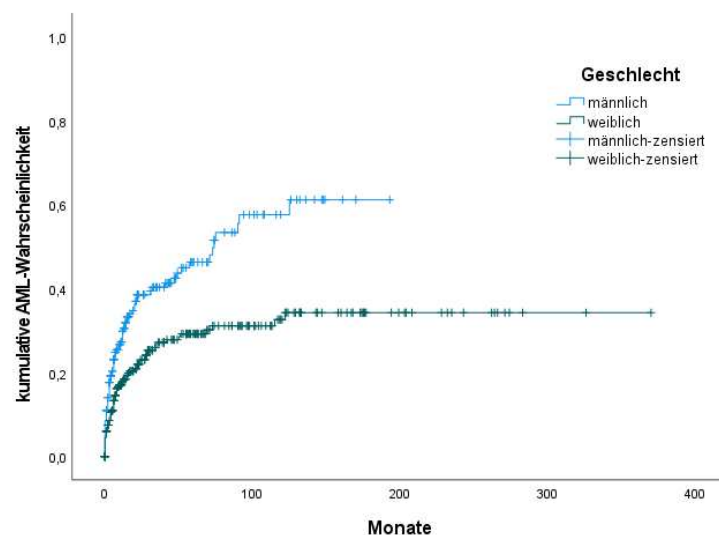
3.2.2.2 AML-Progression nach Geschlecht

Sowohl innerhalb eines Jahres als auch nach zwei und nach fünf Jahren lagen die Progressionsraten bei den Frauen stets unter denen der Männer ($p=0,000042$) (Tabelle 18). Beim direkten Vergleich nach fünf Jahren gab es 19,2 % AML-Transformationen in der männlichen Gruppe, während es bei 10,9 % der Frauen zu einer AML-Progression kam.

Tabelle 18: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	χ^2 Log Rank	p
Geschlecht	männlich	212	42,7	8,5%	11%	19,2%	16,765	p= 0,000042
	weiblich	285	57,3	4,6%	6%	10,9%		
	Gesamt	497						

Abbildung 5: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen



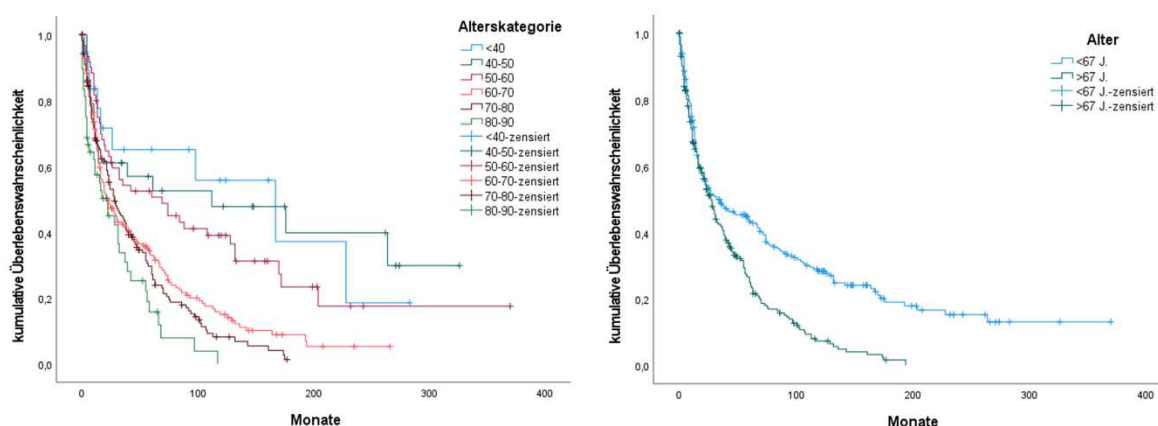
3.2.2.3 Überleben nach Alter

Eine Einteilung in Alterskategorien beginnend mit Patienten jünger als vierzig Jahre, gefolgt von weiteren Gruppen jeweils in Zehn-Jahres-Schritten ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zugunsten der jüngeren Gruppen ($p<0,00001$). Patienten jünger als 67 Jahre hatten ein längeres Überleben als diejenigen, die dieses Alter überschritten (32 Monate [95%KI: 11,23; 52,77] versus 27 Monate [95%KI: 21,69; 32,31]), ($p<0,00001$).

Tabelle 19: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
Alterskategorie	<40 J.	20	4,0	167	39,49 ; 294,51	43,946	p<0,00001
	40-50 J.	30	6,0	112	0,00 ; 267,28		
	50-60 J.	61	12,3	69	17,31 ; 120,69		
	60-70 J.	183	36,8	22	13,93 ; 30,07		
	70-80 J.	156	31,3	28	19,02 ; 36,99		
	80-90 J.	48	9,6	22	11,75 ; 32,26		
	Gesamt	498					
Alter	<67 J.	253	50,8	32	11,23 ; 52,77	22,045	p<0,00001
	>67 J.	245	49,2	27	21,69 ; 32,31		
	Gesamt	498					

Abbildung 6: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien und Patienten $\geq$ 67 J.



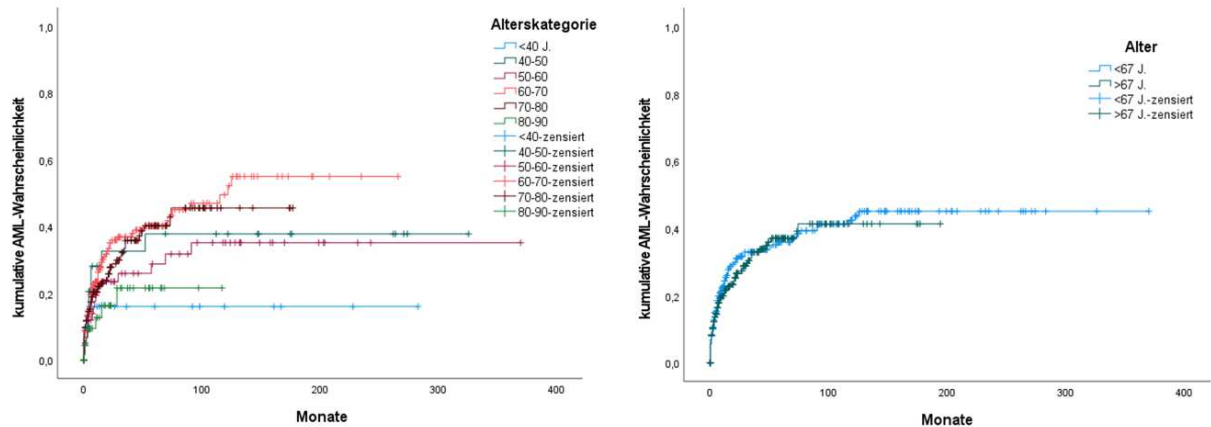
3.2.2.4 AML-Progression nach Alter

Die kumulative AML-Wahrscheinlichkeit über die Zeit unterschied sich nicht signifikant unter den einzelnen Alterskategorien ($p=0,146$) und ebenfalls nicht, wenn man als Trennwert das mediane Alter der Studienpopulation wählte ($p=0,743$).

Tabelle 20: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahre	AML Übergang nach 5 Jahre	χ^2 Log Rank	p
Alterskategorien	<40	20	4,0	16,0%	16,0%	16,0%	8,183	p=0,146
	40-50	30	6,0	28,1%	37,7%	37,7%		
	50-60	61	12,3	12,0%	23,4%	35,1%		
	60-70	183	36,8	6,6%	8,8%	22,7%		
	70-80	155	31,2	8,4%	11,7%	22,0%		
	80-90	48	9,7	9,4%	16,3%	21,5%		
	Gesamt	497						
Alter	<67 J.	253	50,9	5,5%	8%	15,3%	0,108	p=0,743
	>67 J.	244	49,1	7%	8,2%	14,5%		
	Gesamt	497						

Abbildung 7: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Alterskategorien und Patienten $>/< 67$ J



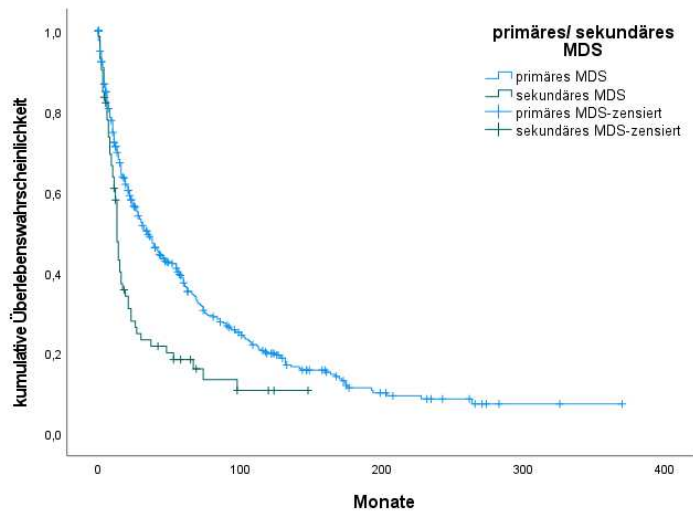
3.2.2.5 Überleben nach primärer oder sekundärer Erkrankung

Das mediane Überleben bei Patienten mit primärer MDS-Erkrankung betrug 35 Monate [95%KI: 27,55; 42,45], während diejenigen mit sekundärem MDS im Median 13 Monate überlebten [95%KI: 11,42; 14,58] ($p=0,000094$).

Tabelle 21: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS-Erkrankung

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
Prim./Sek. MDS	Primäres MDS	425	85,3	35	27,55 ; 42,45	15,25	p=0,000094
	Sekundäres MDS	73	14,7	13	11,42 ; 14,58		
	Gesamt	498					

Abbildung 8: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS-Erkrankung



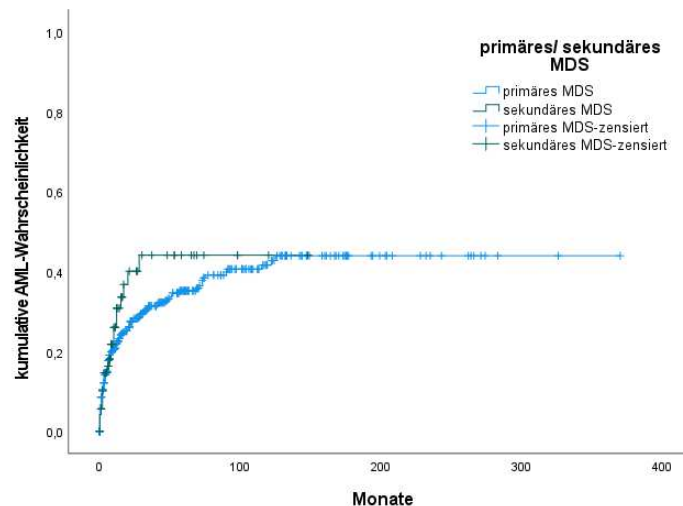
3.2.2.6 AML-Progression nach primärer oder sekundärer Erkrankung

Bezüglich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit konnten in dieser Studienkohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit primärer und denjenigen mit sekundärer Erkrankung gefunden werden ($p = 0,317$).

Tabelle 22: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS-Erkrankung

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	χ^2 Log Rank	p
Prim./Sek. MDS	primäres MDS	425	85,5	0%	6,6%	10,3%	1,002	p= 0,317
	sekundäres MDS	72	14,5	10,1%	18%	44%		
	Gesamt	497						

Abbildung 9: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen primärer und sekundärer MDS-Erkrankung



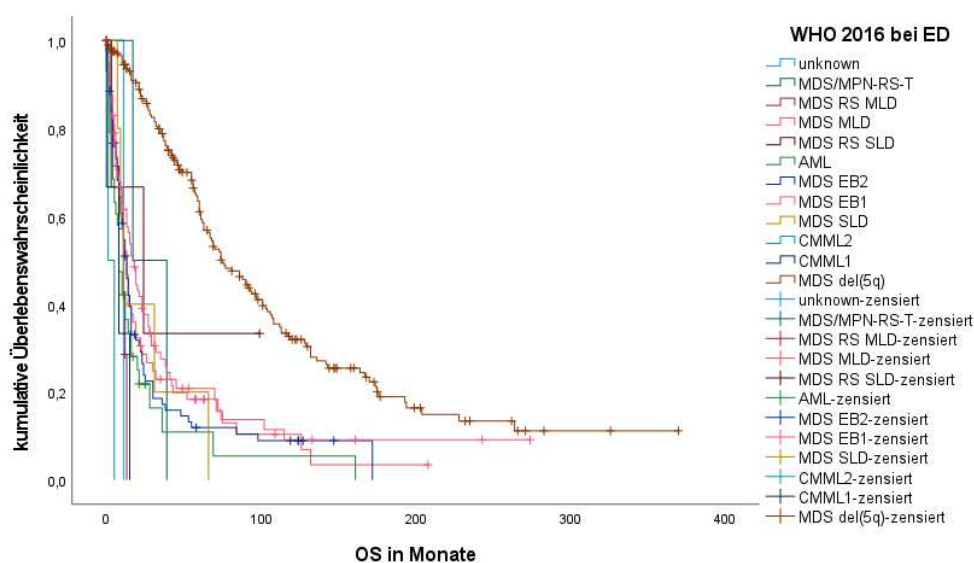
3.2.2.7 WHO 2016-Klassifikation und Überleben

Die Spannweite der medianen Überlebenszeiten reichte von einem Monat bei Fällen mit CMML 2 bis 75 Monate [95%KI: 59,94; 90,06] bei Patienten mit MDS del(5q)-Syndrom und unterschieden sich signifikant voneinander ($p < 0,00001$). Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Subgruppen der WHO 2016-Klassifikation

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
WHO 2016 Klassifikation	MDS SLD	5	1,0	11	6,71 ; 15,29	168,117	p<0,00001
	MDS MLD	59	11,8	13	10,35 ; 15,65		
	MDS RS SLD	3	0,6	24	0,00 ; 57,61		
	MDS RS MLD	7	1,4	11	3,30 ; 18,70		
	MDS/MPN-RS-T	2	0,4	17			
	MDS del(5q)	206	41,4	75	59,94 ; 90,06		
	MDS EB1	84	16,9	17	12,36 ; 21,64		
	MDS EB2	87	17,5	13	10,36 ; 15,64		
	RAEB-T (AML)	39	7,8	8	4,99 ; 11,01		
	CMML1	3	0,6	8	0,00 ; 20,80		
	CMML2	2	0,4	1			
	unknown	1	0,2	11			
	Gesamt	498					

Abbildung 10: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Subgruppen der WHO 2016-Klassifikation



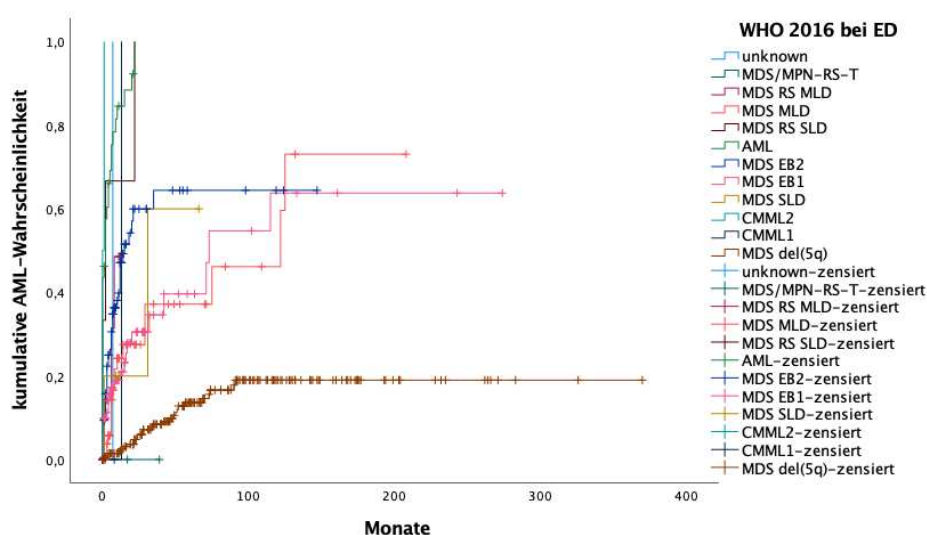
3.2.2.8 WHO 2016-Klassifikation und AML-Progression

Berücksichtigte man die WHO 2016-Unterkategorien im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit zur AML-Progression, ergab sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p<0,00001$). Die größte AML-Transformationswahrscheinlichkeit innerhalb des ersten Jahres bestand, abgesehen von der Kategorie RAEB-T, bei MDS EB2 und EB1.

Tabelle 24: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Untergruppen der WHO 2016-Klassifikation

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	X ² Log Rank	p
WHO 2016-Klassifikation	MDS SLD	5	1,0	60,0%	—	—	309,51	p<0,00001
	MDS MLD	59	11,9	5,7%	16,6%	73,1%		
	MDS RS SLD	3	0,6	100%	—	—		
	MDS RS MLD	7	1,4	48,6%	—	—		
	MDS/MPN-RS-T	2	0,4	0,0%	0,0%	0,0%		
	MDS del(5q)	206	41,5	1,5%	2,6%	7,8%		
	MDS EB1	83	16,7	9,8%	14,1%	30,5%		
	MDS EB2	87	17,5	9,4%	15,8%	47,1%		
	RAEB-T (AML)	39	7,9	43,6%	57,6%	100%		
	CMML1	3	0,6	0,0%	—	—		
	CMML2	2	0,4	100,0%	—	—		
	unknown	1	0,2	100%	—	—		
	Gesamt	497						

Abbildung 11: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Untergruppen der WHO 2016-Klassifikation



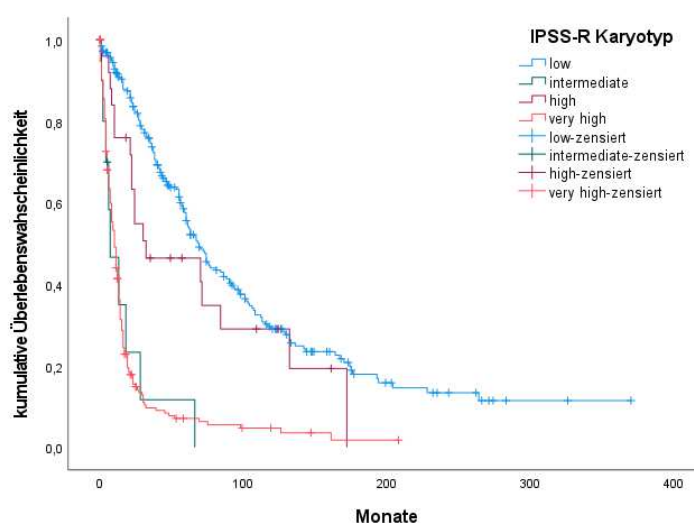
3.2.2.9 IPSS-R Karyotyp-Risikogruppe und Überleben

Das mediane Überleben unterschied sich signifikant ($p<0,00001$) mit einer Spanne von 69 Monaten [95%KI: 59,44; 78,56] beim *Low risk*-Karyotypen und bis zu 10 Monaten [95%KI: 8,14; 11,86] in der *Very high risk*-Gruppe. Auffällig war, dass in dieser Studienpopulation die *High risk*-Gruppe mit 32 Monaten [95%KI: 0; 74,18] im Median länger lebte als die Patienten mit intermediärem Risiko, die 7 Monate erreichten [95%KI: 0; 16,75].

Tabelle 25: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R- Karyotyp-Risikogruppen

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
IPSS-R Karyotyp	low	257	51,6	69	59,44 ; 78,56	229,745	p<0,00001
	intermediate	10	2,0	7	0,00 ; 16,75		
	high	25	5,0	32	0,00 ; 74,18		
	very high	206	41,4	10	8,14 ; 11,86		
	Gesamt	498					

Abbildung 12: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R- Karyotyp-Risikogruppen



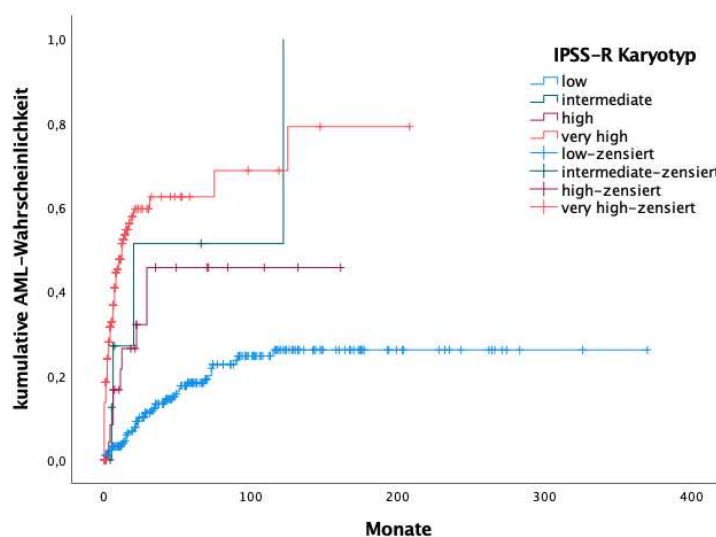
3.2.2.10 IPSS-R Karyotyp-Risikogruppe und AML-Progression

Der IPSS-R-Karyotyp wirkte sich auch signifikant auf die Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs aus ($p<0,00001$). Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 26 zusammengefasst und in Abbildung 13 grafisch dargestellt.

Tabelle 26: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R Karyotyp-Risikogruppen

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	χ^2 Log Rank	p
IPSS-R-Karyotyp	low	257	51,7	1%	3,2%	7,7%	136,954	p<0,00001
	intermediate	10	2,0	51,40%	—	—		
	high	25	5,0	32,1%	45,7%	—		
	very high	205	41,3	0%	13,7%	24%		
	Gesamt	497						

Abbildung 13: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den IPSS-R Karyotyp-Risikogruppen



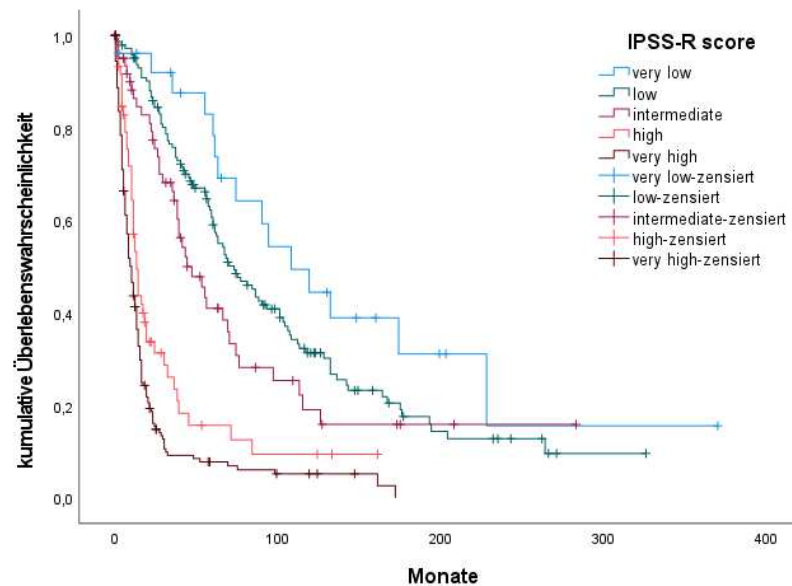
3.2.2.11 IPSS-R-Risikoscore und Überleben

Das mediane Überleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose unterschied sich signifikant in den Untergruppen ($p < 0,00001$) und betrug in der *Very low risk*-Gruppe 108 Monate [95%KI: 66,27; 149,73], in der *Low risk*-Gruppe 73 Monate [95%KI: 55,97; 90,03] und in der *Intermediate risk*-Gruppe 44 Monate [95%KI: 27,28; 60,72]. Bei der *High risk*-Gruppe sank das mediane Überleben auf 13 Monate [95%KI: 10,01; 15,99] und war mit 10 Monaten [95%KI: 7,78; 12,22] am kürzesten in der *Very high risk*-Gruppe.

Tabelle 27: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R-Risikoscore

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
IPSS-R Score	very low	26	5,5	108	66,27 ; 149,73	203,553	p<0,00001
	low	144	30,6	73	55,97 ; 90,03		
	intermediate	62	13,2	44	27,28 ; 60,72		
	high	60	12,7	13	10,01 ; 15,99		
	very high	179	38,0	10	7,78 ; 12,22		
	Gesamt	471					

Abbildung 14: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R-Risikoscore



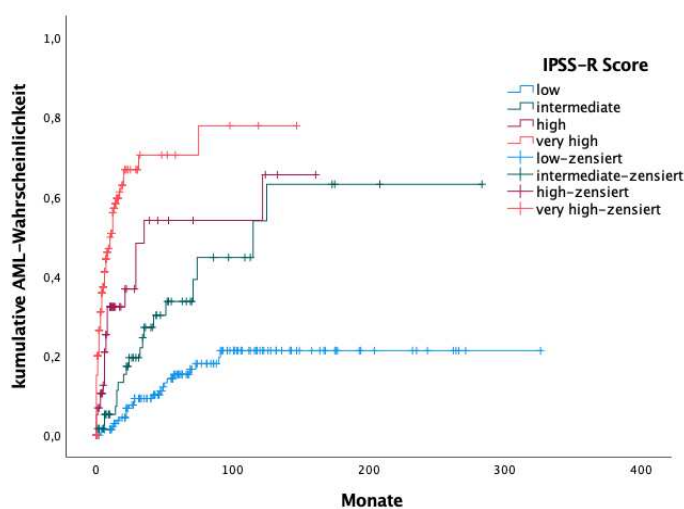
3.2.2.12 IPSS-R-Risikoscore und AML-Progression

Die Risikogruppen nach IPSS-R unterschieden sich auch in der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit ($p < 0,00001$). Die Transformationsraten sind in Tabelle 28 dargestellt. Sie erscheinen in der *very high risk*-Gruppe im Vergleich zu den niedrigeren Risikogruppen geringer. Dies lag am konkurrierenden Risiko aus anderer Ursache zu versterben, bevor eine Progression eintreten konnte. Mit zunehmender Risikokonstellation stiegen die konkurrierenden Risiken ebenfalls.

Tabelle 28: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R-Risikoscore

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	X ² Log Rank	p
IPSS-R Score	very low	26	5,5	0%	0%	0%	162,764	p<0,00001
	low	144	30,6	2,1%	6,7%	14,2%		
	intermediate	62	13,2	5,2%	19,5%	63,1%		
	high	59	12,6	10,5%	25,3%	65,5%		
	very high	179	38,1	0%	15,1%	26,3%		
	Gesamt	470						

Abbildung 15: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit abhängig vom IPSS-R- Risikoscore



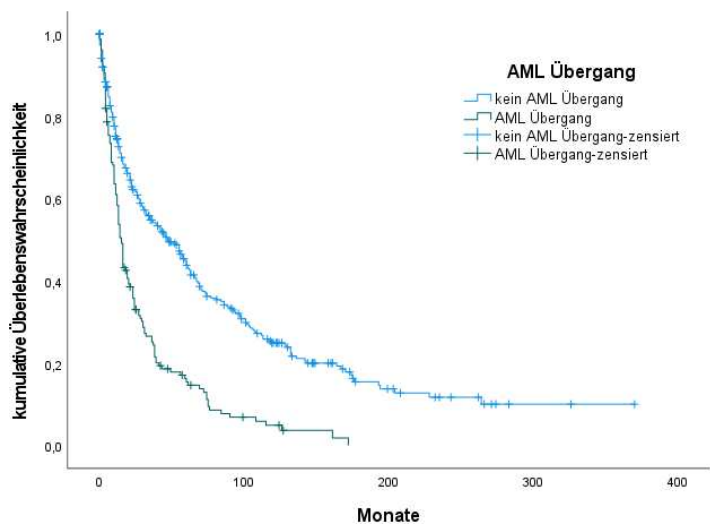
3.2.2.13 AML-Übergang bezüglich Überlebensvorteil

Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die keine Progression zu einer akuten myeloischen Leukämie erlitten, betrug 47 Monate [95%KI: 36,64; 60,36] und war somit signifikant länger als das Gesamtüberleben der Patienten mit AML-Übergang ($p < 0,00001$). Diese lebten im Median 15 Monate [95%KI: 12,90; 17,10].

Tabelle 29: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit und ohne AML-Transformation

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
AML Übergang	kein AML Übergang	343	68,9	47	33,64 ; 60,36	52,829	$p < 0,00001$
	AML Übergang	155	31,1	15	12,90 ; 17,10		
	Gesamt	498					

Abbildung 16: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit und ohne AML-Transformation



3.2.2.14 TP53-Mutation und Überleben

Bei insgesamt 84 Patienten war der TP53-Mutationsstatus verfügbar. Das mediane Überleben betrug 84 Monate bei den TP53-negativen Patienten [95%KI: 17,81; 150,19] und 30 Monate bei den positiv getesteten [95%KI: 17,73; 42,27] ($p=0,021$). Von den 40 Patienten mit isolierter del(5q) und verfügbaren TP53-Status waren 25% positiv. Beim komplexen Karyotypen mit bekannten Mutationsstatus ($n=35$) stieg die Zahl positiver Patienten auf 71%.

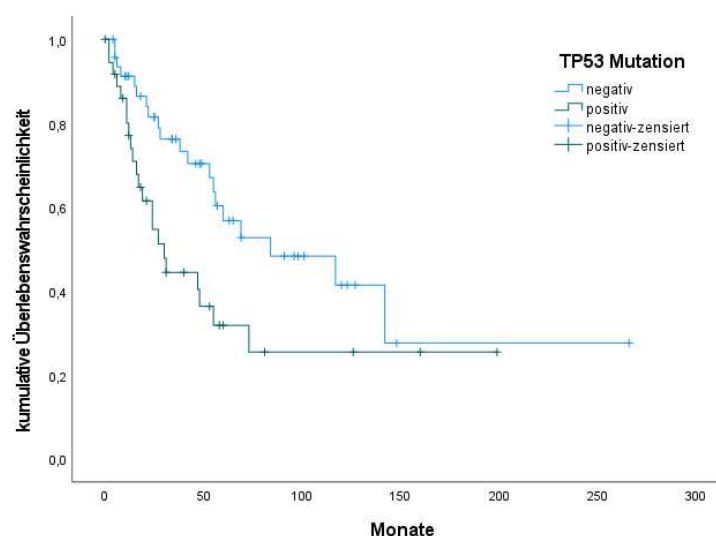
Tabelle 30: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
TP53 Mutation	negativ	47	56	84	17,81 ; 150,19	5,302	p=0,021
	positiv	37	44	30	17,73 ; 42,27		
	Gesamt	84					

Tabelle 31: Zusammenhang TP53-Status und Typ 5q-Alteration

		TP53 Mutation		Gesamt
		negativ	positiv	
Typ 5q Alteration	isolierte del(5q)	30 (75%)	10 (25%)	40
	del(5q) + 1 Aberration	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6
	del(5q) + Aberration Chr. 7	2 (100%)	0	2
	del(5q) + 2 Aberrationen	0	1 (100%)	1
	del(5q)+ > 3 Aberrationen	10 (28,6%)	25 (71,4%)	35
Gesamt		47	37	84

Abbildung 17: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten



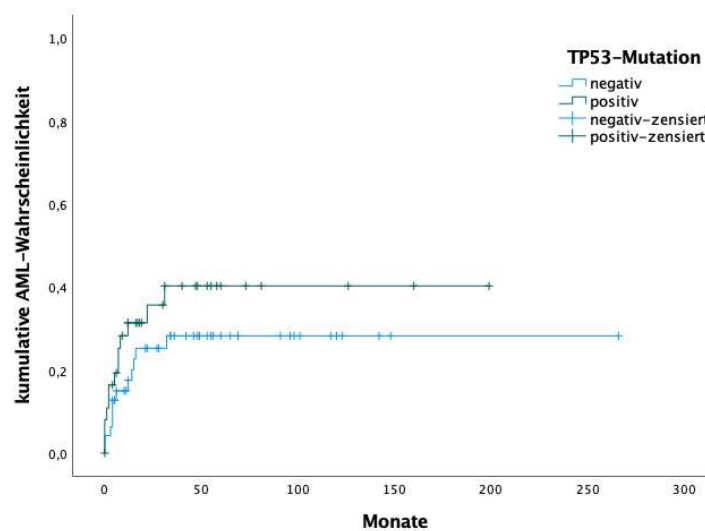
3.2.2.15 TP53-Mutation und AML-Progression

In der vorhandenen Studienpopulation konnte kein signifikanter Einfluss des TP53-Status auf die Zeit bis zu einem AML-Übergang nachgewiesen werden ($p=0,252$).

Tabelle 32: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	χ^2 Log Rank	p
TP53-Mutation	negativ	47	56	15,1%	28,3%	0%	1,31	p=0,252
	positiv	37	44	25,3%	40,3%	0%		
	Gesamt	84						

Abbildung 18: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen TP53-negativen und positiven Patienten



3.2.2.16 Hämatologische Parameter und Überleben

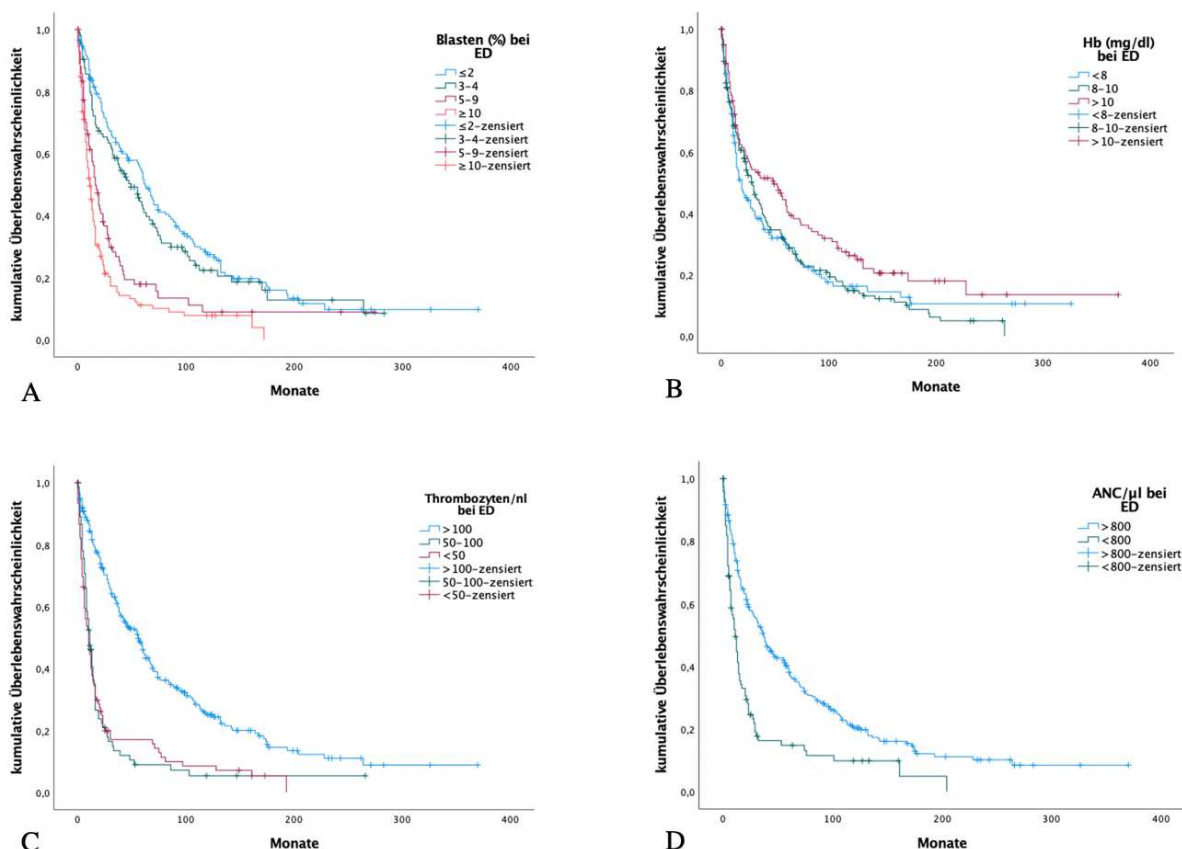
Je mehr Blasten ein Patient aufwies, desto kürzer war sein medianes Überleben ($p<0,00001$). Die Gruppe mit zwei Prozent oder weniger Blasten lebte im Median 62 Monate [95%KI: 52,56; 71,44], während Patienten mit mehr als zehn Prozent Blasten im Knochenmark 11 Monate überlebten [95%KI: 8,39; 13,61]. Mit dem Hämoglobinwert stieg auch das mediane Gesamtüberleben der Patienten von 19 Monate [95%KI: 12,80; 25,20] bei einem Hb von <8 mg/dl auf 49 Monate [95%KI: 22,86; 75,15] bei einem Hb-Wert >10 mg/dl ($p=0,03$). Bei der Thrombozytenzahl und der absoluten Neutrophilenzahl stieg das mediane Überleben ebenfalls mit steigenden Zellzahlen an ($p<0,00001$).

Tabelle 33: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
KM-Blasten in % nach IPSS-R	≤2%	151	32,1	62	52,56 ; 71,44	81,546	p<0,00001
	3%-4%	106	22,6	49	32,13 ; 65,88		
	5%-9%	86	18,3	16	11,77 ; 20,24		
	≥10%	127	27	11	8,39 ; 13,61		
	Gesamt	470					
Hb in mg/dl nach IPSS-R	<8	132	29	19	12,80 ; 25,20	7,012	p=0,03
	8-10	202	44,4	29	22,68 ; 35,32		
	>10	121	26,6	49	22,86 ; 75,15		
	Gesamt	455					
Thrombozytenzahl/nl nach IPSS-R	<50	91	20,2	10	6,37 ; 13,64	94,083	p<0,00001
	50-100	85	18,8	11	8,21 ; 13,79		
	>100	275	61	56	45,42 ; 66,58		
	Gesamt	451					
ANC/μl nach IPSS-R	<800	95	25,5	11	8,04 ; 13,96	30,279	p<0,00001
	>800	277	74,5	37	28,97 ; 45,03		
	Gesamt	372					

Abbildung 19: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern

A) medullärer Blastenanteil bei ED B) Hämoglobin bei ED C) Thrombozytenzahl bei ED D) Absolute Neutrophilenzahl bei ED



3.2.2.17 Hämatologische Parameter und AML-Progression

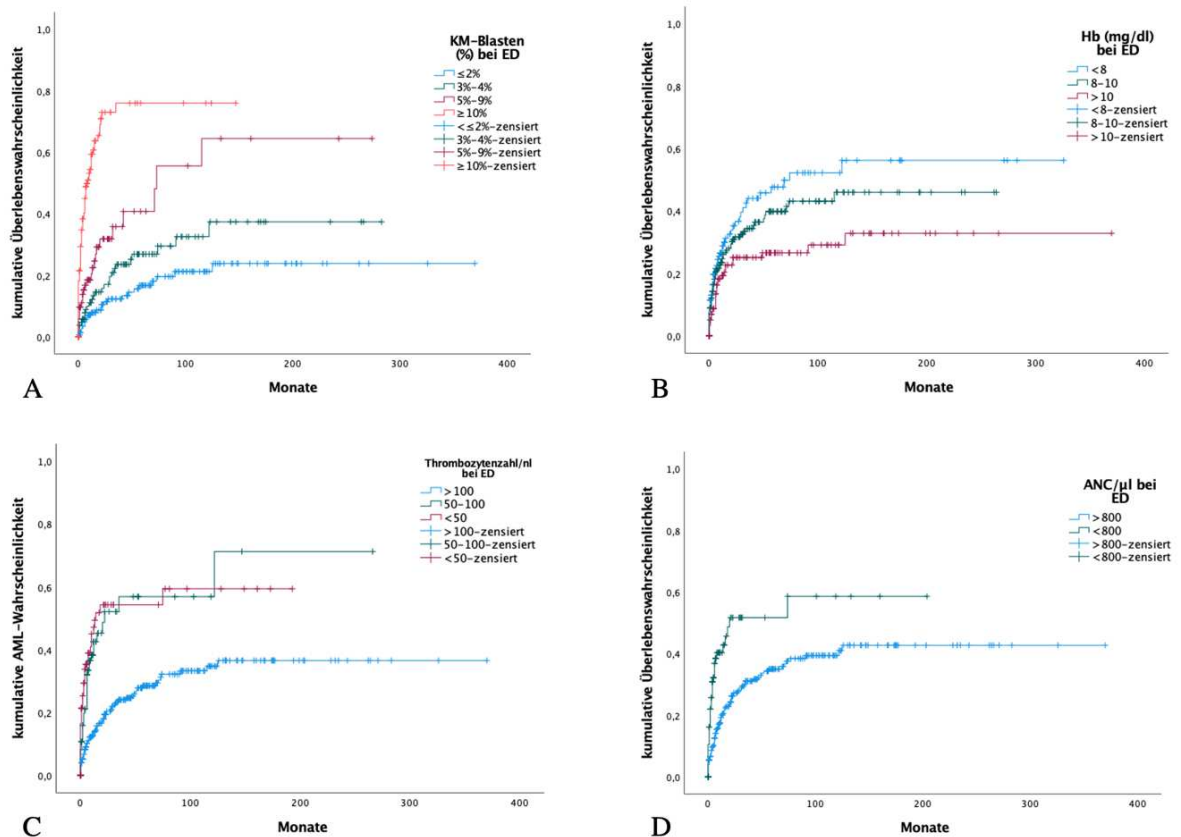
Unter den Patienten mit weniger als zwei Prozent Blasten im Knochenmark ereigneten sich zu allen Zeitpunkten die wenigsten Transformationen. Demgegenüber konnte die höchste Übergangsrate innerhalb von zwei, sowie nach fünf Jahren unter den Patienten mit mehr als zehn Prozent Blasten beobachtet werden (18,1% und 40,2%). Sowohl beim Hämoglobinwert als auch bei der Thrombozytenzahl und der absoluten Neutrophilenzahl wurde deutlich, dass mit steigender Zellzahl die AML-Transformationsrate sank.

Tabelle 34: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern nach IPSS-R

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	X ² Log Rank	p
KM-Blasten in % nach IPSS-R	≤2%	151	32,2	1,4%	7,1%	12,3%	138,131	p<0,00001
	3%-4%	106	22,6	5,7%	11,1%	25,2%		
	5%-9%	85	18,12	9,6%	13,8%	31,8%		
	≥10%	127	27,08		18,1%	40,2%		
	Gesamt	469						
Hb in mg/dl nach IPSS-R	<8	132	29,07	8,3%	13,1%	26,5%	8,194	p=0,017
	8-10	202	44,5	7,4%	9,0%	20,5%		
	>10	120	26,43	5,1%	8,7%	25,1%		
	Gesamt	454						
Thrombozy- tenzahl/nl nach IPSS-R	<50	91	20,22	16,5%	21,4%	41,0%	46,23	p<0,00001
	50-100	85	18,89	10,7%	19,8%	42,5%		
	>100	274	60,89	4,0%	5,2%	12,2%		
	Gesamt	450						
ANC/μl nach IPSS-R	<800	95	25,6	10,5%	16,2%	40,3%	19,647	p=0,000009
	>800	276	74,4	4,0%	5,5%	12,5%		
	Gesamt	371						

Abbildung 20: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen hämatologischen Parametern nach IPSS-R

A) medullärer Blastenanteil bei ED B) Hämoglobin bei ED C) Thrombozytenzahl bei ED
D) Absolute Neutrophilenzahl bei ED



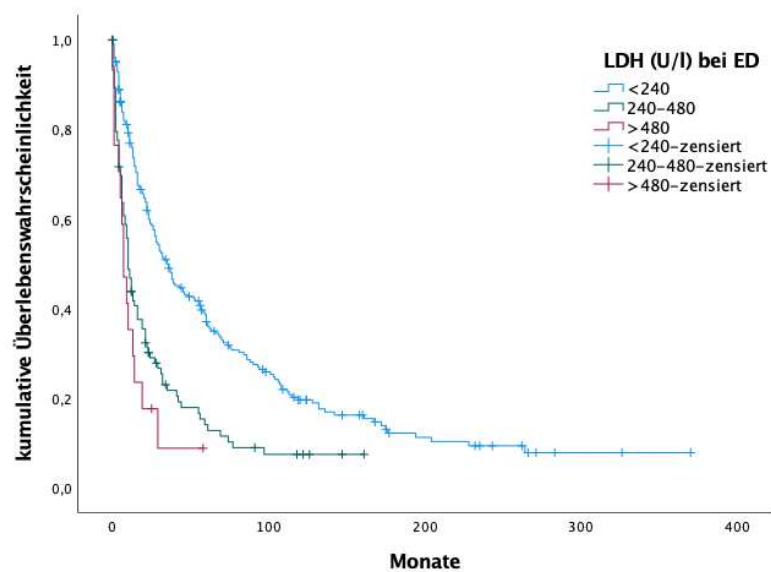
3.2.2.18 Laktatdehydrogenasespiegel und Überleben

Je höher der Laktatdehydrogenasespiegel ausfiel, desto kürzer war das mediane Überleben ($p < 0,00001$). Patienten mit einem Wert < 240 U/l lebten im Median 35 Monate [95%KI: 25,70; 44,31], solche mit > 480 U/l sieben Monate [95%KI: 2,97; 11,03].

Tabelle 35: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
LDH in U/l bei ED	<240	227	65,2	35	25,70 ; 44,31	41,533	p<0,00001
	240-480	104	29,9	10	7,55 ; 12,45		
	>480	17	4,9	7	2,97 ; 11,03		
	Gesamt	348					

Abbildung 21: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel



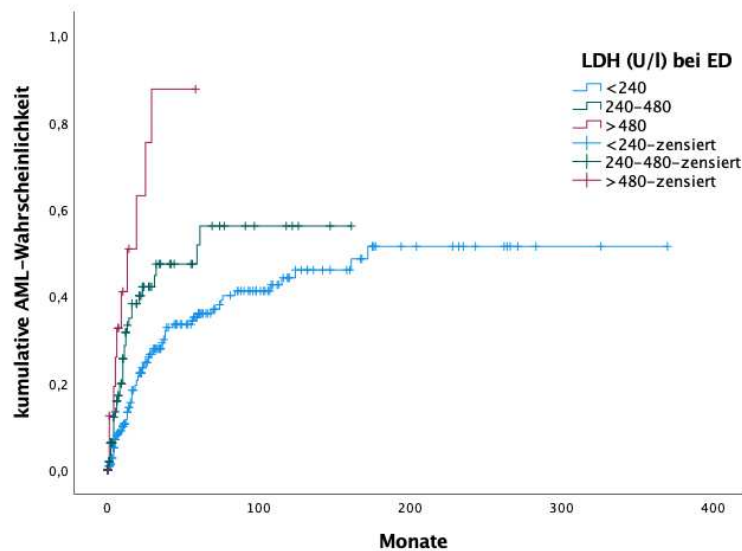
3.2.2.19 Laktatdehydrogenasespiegel und AML-Progression

Das längste progressionsfreie Überleben hatten die Patienten mit dem niedrigsten LDH-Wert (<240U/l). Innerhalb von fünf Jahren gab es in dieser Gruppe 10,6% Transformationen. Die höchsten Übergangsraten, u.a. mit 50,9% innerhalb eines Jahres und 87,7% innerhalb von 5 Jahren, konnten in der Gruppe mit mehr als 480 U/l beobachtet werden.

Tabelle 36: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	X ² Log Rank	p
LDH in U/l bei ED	<240	227	65,23	0,9%	5,1%	10,6%	25,351	p=0,000005
	240-480	104	29,88	6,2%	12,2%	31,7%		
	>480	17	4,89	50,9%	87,7%	87,7%		
	Gesamt	348						

Abbildung 22: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit nach Laktatdehydrogenasespiegel



3.2.2.20 Aberrationsart und Überleben

Patienten mit isolierter del(5q) lebten im Median 74 Monate [95%KI: 57,61; 90,39]. Wenn eine weitere Aberration dazukam, verringerte sich das Gesamtüberleben auf 47 Monate [95%KI: 28,32; 65,68]. Handelte es sich bei der zusätzlichen Aberration um eine Anomalie auf Chromosom sieben, bedeutete dies ein noch kürzeres Gesamtüberleben von 21 Monaten. Die Gruppe mit einem komplexen Karyotypen lebte im Median 11 Monate [95%KI: 9,01; 12,99] ($p < 0,00001$). Schließlich kam die Gruppe mit del(5q) und zwei zusätzlichen Aberrationen auf 66 Monate, wobei hier nur 6 Patienten vertreten waren (KI: [95%KI: 0; 169,88]).

Bei Betrachtung der 251 Fälle mit nicht intensiver Behandlung (siehe Kapitel 2) betrug das mediane Gesamtüberleben ab Erstdiagnose in der Gruppe mit isolierter del(5q) 81 Monate [95%KI: 61,40; 100,60]. Die Patienten mit del(5q) und einer Zusatzaberration überlebten 47 Monate [95%KI: 6,84; 33,59], diejenigen mit del(5q) und komplexen Karyotypen hatten mit 5 Monaten die kürzeste mediane Lebenszeit [95%KI: 3,55; 6,45] ($p < 0,00001$).

Tabelle 37: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen, Vergleich bei Fällen mit non-intensiver Therapie

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
Aberrationsart / alle Therapien	isolierte del(5q)	202	40,6	74	57,61 ; 90,39	222,932	p<0,00001
	del(5q) + 1 Aberration	55	11,0	47	28,32 ; 65,68		
	del(5q) + Aberr. Chr. 7	11	2,2	21	0,00 ; 88,09		
	del(5q) + 2 Aberrationen	6	1,2	66	0,00 ; 169,88		
	del(5q) +≥3 Aberrationen (komplex)	218	43,8	11	9,01 ; 12,99		
	Translokation 5q	2	0,4	13			
	Deletion Chr. 5	4	0,8	4	0,00 ; 20,66		
	Gesamt	498					
Aberrationsart / nicht intensive Therapie	isolierte del(5q)	136	54,2	81	61,40 ; 100,60	205,597	p<0,00001
	del(5q) + 1 Aberration	34	13,6	47	6,84 ; 33,59		
	del(5q) +≥3 Aberrationen (komplex)	81	32,3	5	3,55 ; 6,45		
	Gesamt	251					

Abbildung 23: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen

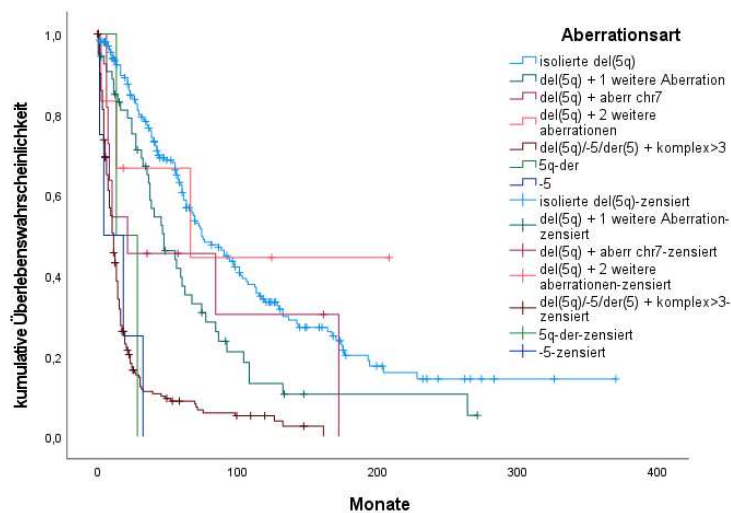
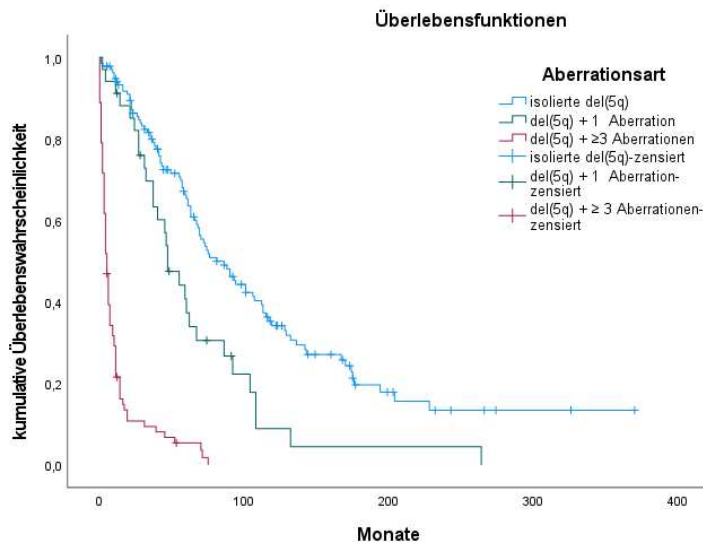


Abbildung 24: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen unter Patienten mit nicht- intensiver Therapie



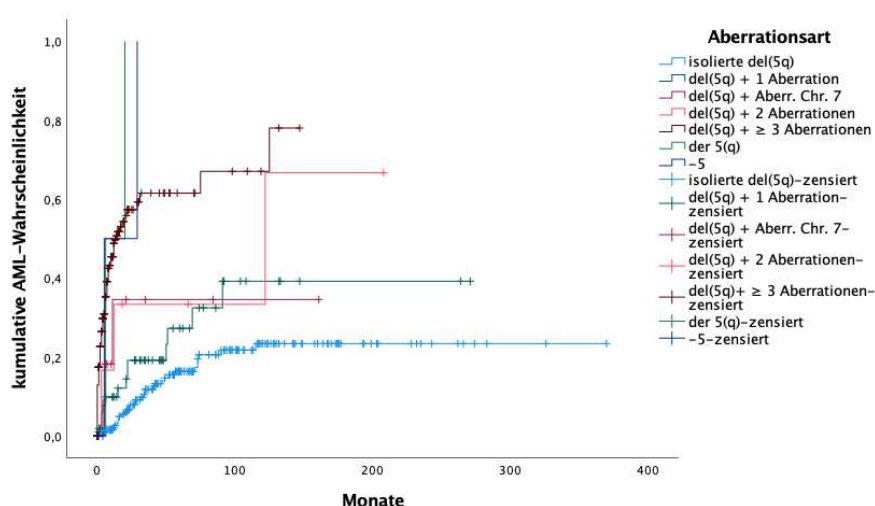
3.2.2.21 Aberrationsart und AML-Progression

Bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs unterschieden sich die Aberrationsuntergruppen signifikant voneinander ($p < 0,00001$). In einigen Fällen waren alle Patienten nach dem ersten Jahr verstorben oder es kam zu *Lost to follow up*, sodass danach keine Übergangsraten berechnet werden konnten. Die Ergebnisse sind untenstehend in Tabelle 38 dargelegt.

Tabelle 38: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen, Vergleich bei Fällen mit nicht-intensiver Therapie

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	χ^2 Log Rank	p
Aberrationsart / alle Therapien	isolierte del(5q)	202	40,6	1,5%	2,1%	7,9%	132,722	$p < 0,00001$
	del(5q) + 1 Aberr.	55	11,1	9,8%	19,2%	39,2%		
	del(5q) + Aberr. Chr 7	11	2,2	34,5%	–	–		
	del(5q) + 2 Aberr.	6	1,2	66,7%	–	–		
	del(5q) + ≥ 3 Aberr. (komplex)	217	43,7	0%	12,9%	22,6%		
	Translokation 5q	2	0,4	100%	–	–		
	Deletion Chr.5	4	0,8	100%	–	–		
	Gesamt	497						
Aberrationsart / nicht intensive Therapie	isolierte del(5q)	139	54,3	0,8%	3,2%	11,1%	71,898	$p < 0,00001$
	del(5q) + 1 Aberr.	35	13,7	12,5%	18,7%	30,40%		
	del(5q) + ≥ 3 Aberr. (komplex)	82	32,0	10%	17,0%	40,4%		
	Gesamt	256						

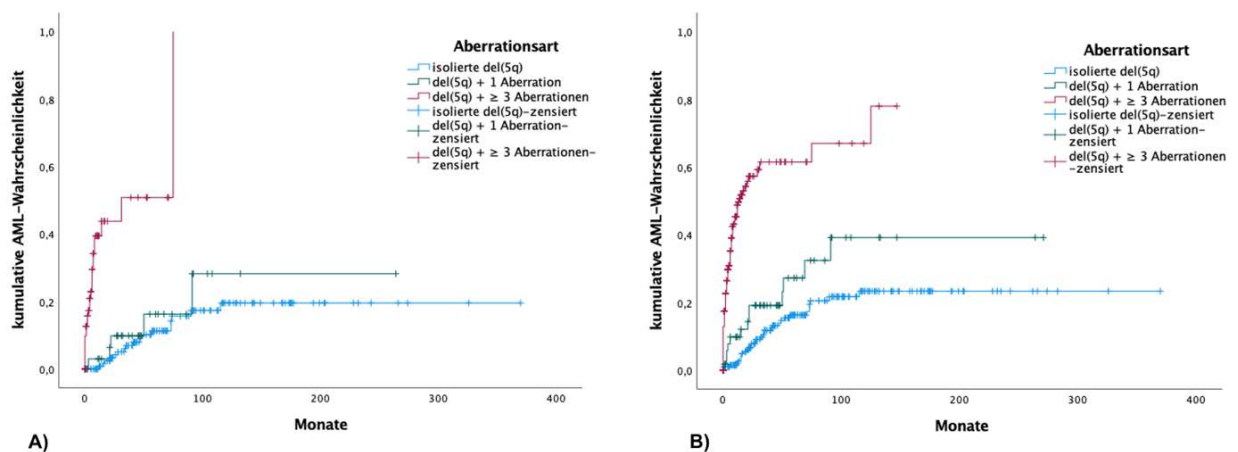
Abbildung 25: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationsuntergruppen



Als Nächstes wurden erneut die drei größten, mit del(5q) assoziierten zytogenetischen Gruppen untersucht. Auch hier wurden Fälle ohne Einsatz intensiver Therapieformen selektiert, um sich dem natürlichen Krankheitsverlauf zu nähern. Die kumulative AML-Wahrscheinlichkeit unterschied sich

je nach Aberrationsart signifikant ($p < 0,00001$), was in Abbildung 26A grafisch dargestellt wurde. Die kürzeste Zeit bis zum Progress und die höchste kumulative AML-Wahrscheinlichkeit konnte beim komplexen Karyotypen, gefolgt von del(5q) mit einer Zusatzaberration beobachtet werden. Die geringste AML-Wahrscheinlichkeit zu allen beobachteten Zeitpunkten bestand bei der isolierten Deletion (5q). In Abbildung 26B ist zum Vergleich der Kurvenverlauf unabhängig von der Therapieart abgebildet. Die Verhältnisse der Kaplan-Meier-Kurven bleiben dabei bestehen.

Abbildung 26: A) Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen den Aberrationssubgruppen ohne Einsatz intensiver Therapieformen B) Vergleich unabhängig von der Therapieform



3.2.2.22 Therapieart und Überleben

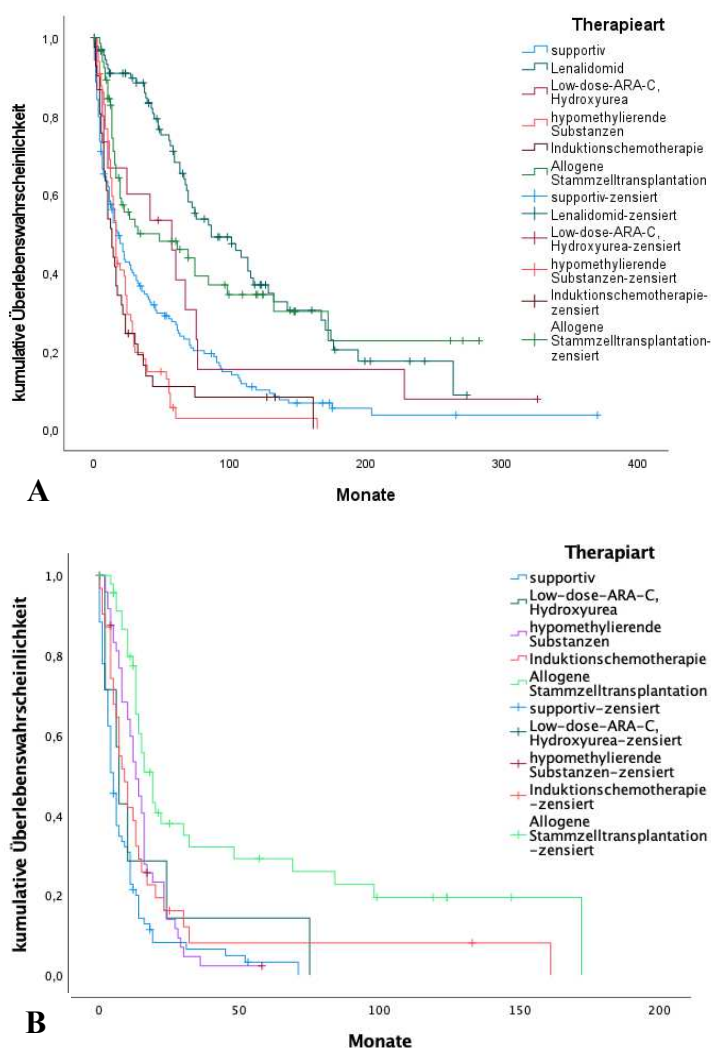
Der Vergleich der höchstwertigen Therapieansätze zeigte, dass die Therapieart eine starke Auswirkung auf die Überlebenszeit hatte ($p < 0,00001$). Das kürzeste kumulative Gesamtüberleben (13 Monate [95%KI: 8,53; 17,47]) wiesen die Patienten auf, die mit einer Induktionstherapie behandelt wurden. Das längste Überleben war unter Lenalidomidtherapie mit 86 Monaten [95%KI: 51,08; 120,92] zu beobachten.

Um die Auswirkungen der Therapie auf die Überlebenszeit ohne die Überlebensvorteile von Niedrigrisikopatienten zu betrachten, wurden nachfolgend nur Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko gemäß IPSS-R untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich die Therapieart unterschiedlich auf das Gesamtüberleben auswirkte ($p < 0,00001$). In dieser Kohorte war das mediane Überleben in der ausschließlich supportiv therapierten Gruppe mit 5 Monaten [95%KI: 3,66; 6,34] am kürzesten. Am längsten überlebten dahingegen diejenigen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (32 Monate [95%KI: 14,15; 23,85]).

Tabelle 39: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten in der Gesamtkohorte, sowie bei Pat. mit high und very high-risk nach IPSS-R

Variable	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
Therapieart	supportiv	158	36,2	18	12,45 ; 23,55	86,17	p<0,00001
	Lenalidomid	89	20,4	86	51,08 ; 120,92		
	Low-dose-ARA-C, Hydroxyurea	15	3,4	57	14,80 ; 99,20		
	hypomethylierende Substanzen	66	15,1	16	14,06 ; 17,94		
	Induktionschemotherapie	41	9,4	13	8,53 ; 17,47		
	Allogene Stammzelltransplantation	67	15,4	32	0,00 ; 83,35		
	Gesamt	436					
Therapieart / IPSS-R high + very high risk	supportiv	77	36,5	5	3,66 ; 6,34	43,766	p<0,00001
	Low-dose-Cytarabin, Hydroxyurea	7	3,3	7	4,43 ; 9,57		
	hypomethylierende Substanzen	49	23,2	13	10,13 ; 15,87		
	Induktionschemotherapie	31	14,7	9	5,88 ; 12,12		
	Allogene Stammzelltransplantation	47	22,3	19	14,15 ; 23,85		
	Gesamt	211					

Abbildung 27: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten **A)** in der Gesamtkohorte **B)** bei Pat. mit high und very high-risk nach IPSS-R



3.2.2.23 Therapieart und AML-Progression

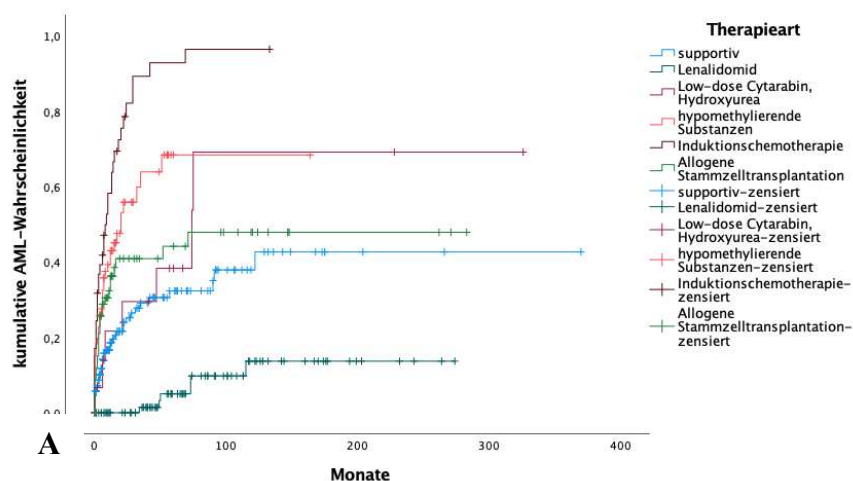
Der geringste Anteil an leukämischen Übergängen war innerhalb von ein, zwei sowie von fünf Jahren in der Lenalidomidgruppe festzustellen (0%, 1,5% und 14%). Die meisten Übergänge innerhalb von fünf Jahren gab es mit 71,2% unter denjenigen, die mit hypomethylierenden Substanzen behandelt wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits alle Patienten, die mit Low-dose-Cytarabin oder mit Induktionschemotherapie behandelt wurden, verstorben.

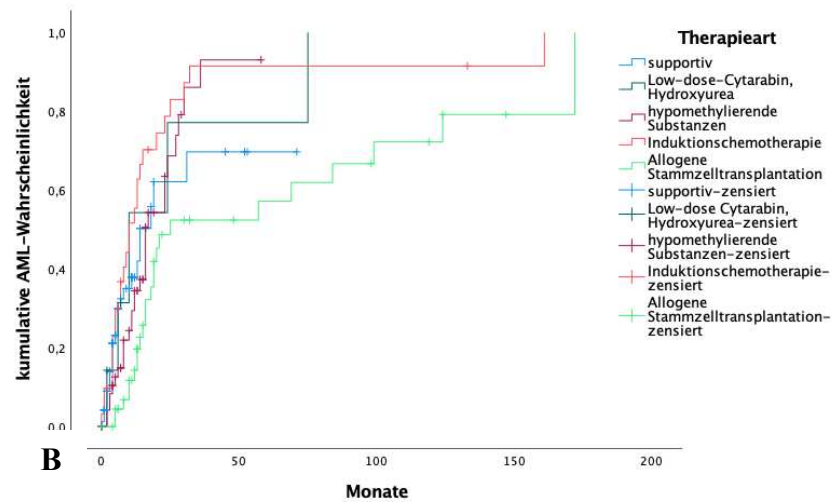
Unter den IPSS-R *high-risk* und *very high-risk* Patienten verstarben die meisten ausschließlich supportiv Behandelten vor dem Eintritt einer Transformation. Darüber hinaus waren die Transformationsraten am geringsten in der stammzelltransplantierten Population ($p < 0,00001$).

Tabelle 40: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten in der Gesamtkohorte, sowie bei Patienten mit high- und very-high risk nach IPSS-R

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahre	AML Übergang nach 5 Jahre	X ² Log Rank	p
Therapieart	supportiv	158	36,2	2%	4,1%	14,8%	125,502	$p < 0,00001$
	Lenalidomid	89	20,4	0%	1,5%	14%		
	Low-dose-Cytarabin, Hydroxyurea	15	3,4	53,7%				
	hypomethylierende Substanzen	66	15,1	10,9%	26,4%	71,2%		
	Induktionschemotherapie	41	9,4	27,5%	54,4%			
	Allogene Stammzelltransplantation	67	15,4	8%	15,6%	59,1%		
	Gesamt	436						
Therapieart / IPSS-R high + very high risk	supportiv	77	36,5	4,2%	14%	42%	14,307	$p = 0,006$
	Low-dose-Cytarabin, Hydroxyurea	7	3,3	100%				
	hypomethylierende Substanzen	49	23,2	14,8%	34,5%			
	Induktionschemotherapie	31	14,7	36,8%	70,2%			
	Allogene Stammzelltransplantation	47	22,3	11,7%	25,8%			
	Gesamt	211						

Abbildung 28: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen Therapiearten **A)** in der Gesamtkohorte und **B)** bei Patienten mit high und very high-risk nach IPSS-R





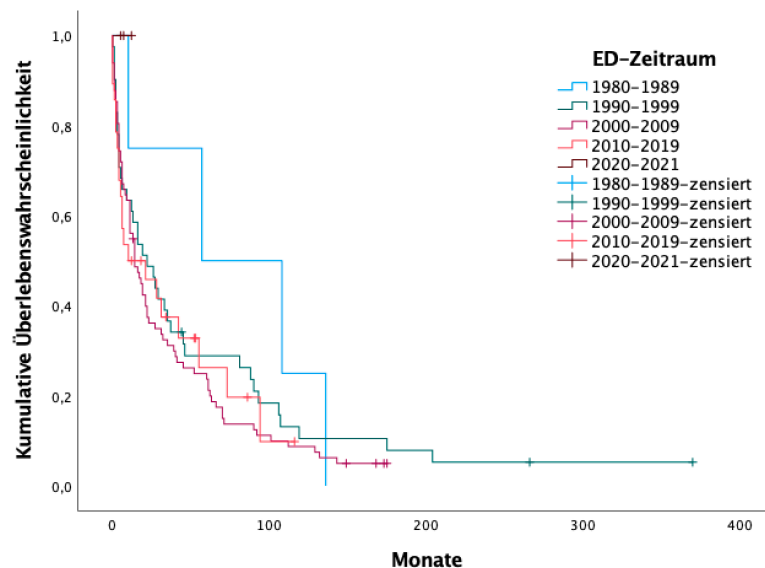
3.2.2.24 Gesamtüberleben unter Supportivtherapie im zeitlichen Verlauf

Beim Vergleich der Jahrzehnte von 1980 bis 2021 konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben unter Supportivtherapie nachgewiesen werden ($p=0,567$).

Tabelle 41: Gesamtüberleben supportiv therapierter Patienten über die Jahrzehnte (1980-2021)

	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
Supportivtherapie Jahrzehnte	1980-1989	4	2,53	57	0 ; 153,04	2,026	0,567
	1990-1999	41	25,95	22	7,36 ; 36,64		
	2000-2009	82	51,90	14	7,22 ; 20,78		
	2010-2019	28	17,72	10	0 ; 36,33		
	2020-2021	3	1,90				
	Gesamt	158					

Abbildung 29: Gesamtüberleben supportiv therapierter Patienten (1980-2021)



3.2.2.25 Gesamtüberleben und AML-Progression unter Lenalidomidtherapie

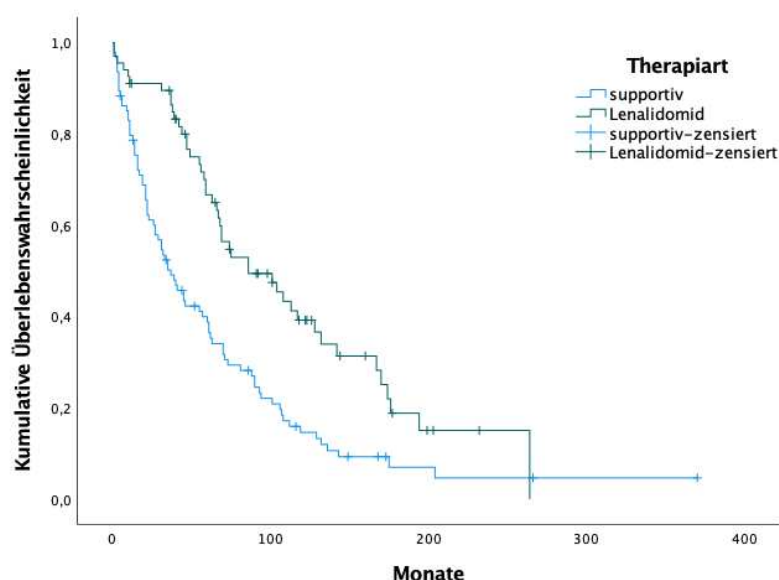
Es erfolgte der Vergleich zwischen rein supportiver Therapie und Lenalidomidgabe. In Übereinstimmung mit den Zulassungsvoraussetzungen der EMA sind Fälle gewählt worden, die entweder del(5q) in isolierter Form oder mit einer zusätzlichen Aberration aufwiesen und einen Blastenanteil kleiner als fünf Prozent hatten. Die mediane *Follow up*-Zeit betrug 65 Monate (5,4 Jahre). Insgesamt handelte es sich um 161 Fälle.

Das mediane Überleben unter Lenalidomid war mit 86 Monaten [95%KI: 48,33 ; 123,67] signifikant länger als im Falle einer ausschließlich supportiven Therapie, wo das Überleben im Median 37 Monate betrug [95%KI: 24,74 ; 49,26] ($p=0,0001$).

Tabelle 42: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.

	Ausprägung	n	% aller Pat.	Medianes Überleben (Monate)	95% CI	χ^2 Log Rank	p
Therapieart	Supportiv	94	58,4	37	24,74 ; 49,26	15,072	0,0001
	Lenalidomid	67	41,6	86	48,33 ; 123,67		
	Gesamt	161					

Abbildung 30: Vergleich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.

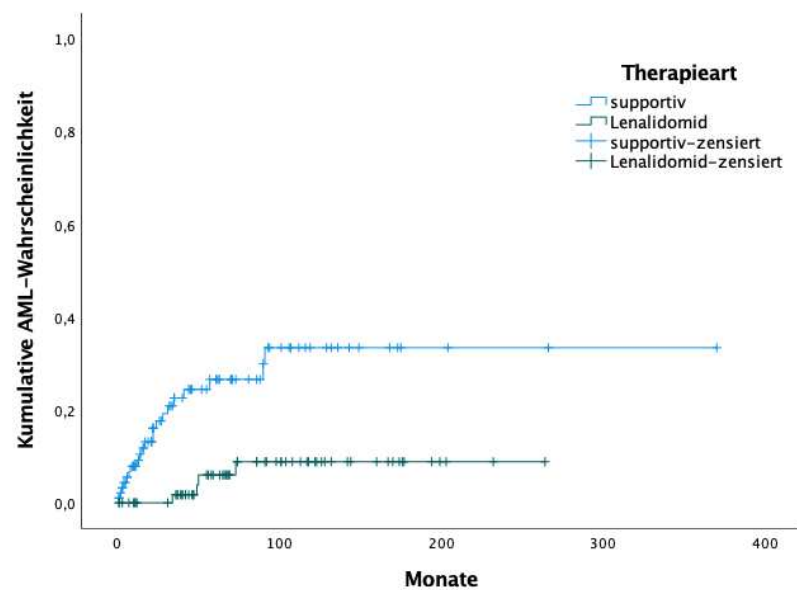


Die AML-Progressionen waren im Falle einer Lenalidomidbehandlung zu allen untersuchten Zeitpunkten geringer als in der Vergleichsgruppe ($p=0,0007$). Innerhalb von fünf Jahren waren die AML-Übergänge in der Supportivgruppe mehr als doppelt so häufig wie in der Lenalidomidgruppe (26,6% vs. 8,8%).

Tabelle 43: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.

	Ausprägung	n	% aller Pat.	AML Übergang nach 1 Jahr	AML Übergang nach 2 Jahren	AML Übergang nach 5 Jahren	χ^2 Log Rank	p
Therapieart	Supportiv	94	58,4	5,5%	11%	26,6%	11,604	0,000658
	Lenalidomid	67	41,6	1,7%	6%	8,8%		
	Gesamt	161						

Abbildung 31: Vergleich der kumulativen AML-Wahrscheinlichkeit zwischen supportiver Therapie und Lenalidomidgabe bei ausgewählten Pat.



3.3 Multivariate Analysen

Die bisher separat untersuchten Variablen wurden nun unter Anwendung der COX-Reggressionsanalyse hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf die Überlebenszeit analysiert. Die Berechnung wurde vorwärts schrittweise durchgeführt, wobei Parameter, die sich in den univariaten Analysen als signifikante Risikofaktoren gezeigt haben, als kategoriale Variablen eingeflossen sind. Folgende Parameter wurden im Modell berücksichtigt:

Tabelle 44: COX-Reggressionsanalyse- eingeflossene Variablen

Variablen eingeschlossen in COX-Reggressionsanalyse
• del(5q) +1 Aberration • del(5q) + > 3 Aberrationen • Blasten $\geq$ 10% • Blasten 5-9% • Blasten 3-4% • Hb < 8mg/dl • ANC < 800/nl • Thrombozyten < 50/nl • LDH < 240 U/l • LDH > 240 U/l • Therapie: ausschließlich supportiv • Therapie: ausschließlich Lenalidomid • intensivste Therapie: low dose Cytarabin, Hydroxyurea • intensivste Therapie: hypomethylierende Substanzen • intensivste Therapie: Induktionstherapie • intensivste Therapie: Stammzelltransplantation

Im ersten Schritt wurde del(5q) im komplexen Karyotypen herausgehoben. Das Modell deutete darauf hin, dass das Sterblichkeitsrisiko maßgeblich von der Anzahl der Aberrationen abhing (Wald 110,29, RR 4,873). Im letzten Schritt wurden sechs der 16 Variablen als signifikante, unabhängige Prognoseparameter identifiziert. Neben dem komplexen Karyotypen wurde die ausschließliche Supportivtherapie als Risikoparameter festgestellt. Weiterhin führten ein LDH-Wert über 240 U/l und Blastenzahlen über 5% bzw. über 10% im KM zu einer Risikoerhöhung. Die allogene Stammzelltransplantation hingegen wies einen negativen Koeffizienten auf und lieferte dadurch Hinweise auf einen protektiven bzw. überlebensverlängernden Effekt.

Ein Durchlauf dieses Modells mit Selektion von IPSS-R *high* und *very high-risk* Patienten zeigte, dass von den Laborparametern der erhöhte LDH-Wert mit einer signifikanten Risikoerhöhung bezüglich der Sterblichkeit assoziiert war. Darüber hinaus konnte im letzten Schritt gezeigt werden, dass eine Limitierung auf ausschließliche Supportivtherapie zu einer Verschlechterung der Prognose führte, während sich eine Stammzelltransplantation positiv auf das Gesamtüberleben der Hochrisikopatienten auswirkte.

Tabelle 45: COX-Regressionsanalyse angewandt auf Gesamtkohorte

Variable	Wald	RR	Signifikanz
Schritt 1			
del(5q)+ >3 Aberr.	110,29	4,873	<,001
Schritt 6, letzter Schritt			
del(5q)+ > 3 Aberr.	72,607	4,972	<,001
Therapie: nur supportiv	25,996	2,271	<,001
LDH > 240U/l	23,333	2,082	<,001
Therapie: Stammzelltransplantation	18,026	0,384	<,001
Blasten 5-9%	15,79	2,395	<,001
Blasten =/>10%	10,088	1,924	0,001

Tabelle 46: COX-Regressionsanalyse angewandt auf IPSS-R high und very high risk Patienten

Variable	Wald	RR	Signifikanz
Schritt 1			
Therapie: nur supportiv	31,25	2,945	<,001
Schritt 3, letzter Schritt			
Therapie: nur supportiv	15,758	2,235	<,001
LDH > 240U/l	13,302	1,981	<,001
Therapie: Stammzelltransplantation	11,331	0,423	<,001

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die prognostische Relevanz des Karyotypen bei MDS del(5q)-Patienten zu untersuchen sowie zu beleuchten, welche Faktoren das Überleben dieser Patienten beeinflussen. Darüber hinaus sollten die Auswirkungen unterschiedlicher therapeutischer Interventionen bei MDS del(5q)-Patienten hinsichtlich der medianen Überlebenszeit und des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie analysiert werden. Hierzu wurde eine retrospektive Studie mit 499 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register durchgeführt, die zwischen den Jahren 1997 und 2021 diagnostiziert wurden und eine Deletion (5q) bei der initialen Karyotypbestimmung aufwiesen. Nachfolgend werden die Schlüsselfragen dieser Arbeit unter Berücksichtigung der dargelegten Ergebnisse kritisch reflektiert.

1. Durch welche biologischen und demographischen Eigenschaften werden die 5q-Patienten, die im Düsseldorfer MDS-Register aufgeführt sind, charakterisiert?

In dieser Studienkohorte betrug das mediane Alter 67 Jahre, was mit vorangegangenen Untersuchungen übereinstimmt [61]. Die Patienten unter <67 Jahren überlebten signifikant länger als die älteren Patienten. Hinsichtlich des Risikos einer AML-Progression konnte in dieser Studie kein Unterschied zwischen den Altersgruppen festgestellt werden.

Es ist bereits bekannt, dass es geschlechterspezifische Unterschiede bei MDS in Bezug auf den Krankheitsgenotypen gibt. So kommt das 5q-Syndrom überwiegend bei Frauen vor, wohingegen gehäuft Männer von den anderen Subtypen betroffen sind. Das vom weiblichen Geschlecht dominierte Verhältnis wurde auch in der vorliegenden Studienpopulation widerspiegelt. Frauen überlebten signifikant länger und hatten weniger AML-Übergänge im Vergleich zu den Männern. Das längere Gesamtüberleben konnten auch Maggioni et al. in einer multizentrischen Beobachtungsstudie belegen, allerdings unterschieden sich die Geschlechter dabei nicht hinsichtlich der AML-Übergänge [62]. Diese Abweichung könnte unter anderem an der Überrepräsentation von MDS del(5q) in dieser Kohorte liegen.

Der überwiegende Anteil der Patienten war an primäres MDS erkrankt (85,4%). Sekundäres MDS lag bei 14,6% der Studienpopulation vor und war am häufigsten mit einem komplexen Karyotypen vergesellschaftet. Die sekundäre Erkrankung ging mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben einher.

Trotz der Gemeinsamkeit bezüglich der Karyotypen, verteilten sich die Patienten dieser Studienpopulation, entsprechend der restlichen WHO 2016-Kriterien, auf alle WHO 2016-Subtypen. Wie bereits von mehreren Autoren bestätigt, zeigte sich, dass diese Klassifikation eine prognostische Signifikanz sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch der AML-Transformationsraten aufweist [63, 64]. Das längste Gesamtüberleben lag bei MDS del(5q) vor, das

kürzeste bei CMML2 und RAEB-T/ AML. Die meisten AML-Übergänge ereigneten sich innerhalb des ersten Jahres bei den WHO-Subgruppen mit Blastenvermehrung. In einigen Fällen konnte die Übergangswahrscheinlichkeit nicht berechnet werden, da die Subgruppe zu klein war, bzw. die Patienten frühzeitig einen nicht leukämischen Tod erlitten.

Was die hämatologischen Basisparameter anbelangte, stieg die Blastenzahl im Knochenmark mit zunehmender Karyotypkomplexität an. Mit steigender Blastenzahl sank das mediane Gesamtüberleben, wohingegen die AML-Transformationsrate anstieg. Der mediane Hb-Wert in dieser Kohorte unterschied sich nicht in den Karyotyp-Untergruppen. Die Thrombozyten und die absolute Neutrophilenzahl hingegen sanken mit zunehmender Karyotypkomplexität. Gleichzeitig wurde deutlich, dass die sinkende Zellzahl für alle drei Parameter einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und auf die AML-Transformationsraten hatte, was letztendlich zur schlechteren Prognose bei Patienten mit del(5q) und komplexen Karyotypen beitrug. Passend dazu wurde ein niedriger Hb bei MDS-Patienten bereits als unabhängiger negativer Prädiktor herausgestellt [65]. Darüber hinaus konnten Strapatsas et al. kürzlich zeigen, dass sich im Fall eines Thrombozytenabfalls in den ersten sechs Monaten nach Diagnosestellung das Gesamtüberleben halbierte und die AML-Transformationsraten mehr als verdoppelten [66]. Diese Zusammenhänge konnten somit auch für Patienten mit einer del(5q) bestätigt werden.

Der Medianwert der Laktatdehydrogenase lag bei 207 U/l und nahm geringfügig mit zunehmender Karyotypkomplexität zu. Das mediane Überleben fiel deutlich länger aus, je niedriger der LDH-Wert bei Erstdiagnose war und die AML-Übergangsraten zu allen Zeitpunkten waren bei denjenigen am höchsten, die den oberen Grenzwert von 480 U/l überschritten. Bereits im Jahr 2005 schlugen Germing et al. vor, den LDH-Wert ergänzend zum damals aktuellen IPSS-Score zu nutzen, da dieser Wert die prognostische Genauigkeit aller IPSS-Subgruppen verfeinert [36] und auch in der vorliegenden Arbeit wurde der Stellenwert des LDH bei del(5q)-Patienten deutlich.

Der häufigste chromosomale Bruchpunkt ergab sich in 27,5% der Fälle bei del(5)(q13q33). Da ein großer Teil der Studienpopulation zu einem Zeitpunkt in das Register aufgenommen wurde, an dem die molekulargenetische Diagnostik noch nicht verfügbar war, konnte der TP53-Status nur in 84 Fällen ermittelt werden. Patienten mit positivem Status überlebten signifikant kürzer im Vergleich zu Patienten mit Wildtyp-TP53, was auch in der Literatur beschrieben ist und somit bestätigt werden konnte [67]. Ein Unterschied zwischen Mutation und Wildtyp bezüglich des Risikos für eine AML-Transformation konnte in dieser Untersuchung nicht ermittelt werden. Dieses Ergebnis wird allerdings durch mehrere großen Studien widerlegt, in denen ein negativer Einfluss der TP53-Mutation auf die Progressionswahrscheinlichkeit bei Patienten mit MDS del(5q) gezeigt wurde [68-70]. Die viel zu kleine Patientenzahl bei der vorliegenden Subuntersuchung könnte ein Grund für diese Diskrepanz darstellen. Insbesondere unter den Patienten mit komplexen Karyotypen war der Anteil TP53-Positiver mit 71% besonders hoch. Dies passt zu zwei Untersuchungen, die belegen, dass die TP53-Mutation gehäuft mit einer del(5q) und mit einem komplexen MDS-Karyotypen einhergeht und als separater negativer Prädiktor zu werten ist [40, 71].

2. Welche prognostische Relevanz hat der Karyotyp bei Patienten mit MDS und Deletion (5q) in dieser Kohorte?

Der IPSS-R Karyotyp sowie der IPSS-R Gesamtscore wurden auf die vorliegende Studienpopulation angewendet, um dessen prognostische Signifikanz bei Patienten mit einer del(5q) zu überprüfen. In beiden Fällen konnten signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben und in der AML-Transformationsrate herausgearbeitet werden, sodass der prognostische Wert bestätigt werden konnte [37, 72]. Zu erwähnen ist, dass bei der Aufteilung der vier Karyotyp-Risikogruppen die Untergruppen „intermediate“ und „high“ aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht konklusiv aussagekräftig waren, was sich auch im dazugehörigen Konfidenzintervall widerspiegelte.

Darüber hinaus erfolgte die Analyse von sieben Subgruppen mit Fokus auf del(5q) (siehe Kapitel 2). Es zeigten sich signifikante Unterschiede im medianen Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Aberrationsanzahl. Je mehr Aberrationen vorhanden waren, desto kürzer überlebten die Patienten. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen von Haase et al. [13]. Um dem natürlichen Verlauf der Erkrankung näher zu kommen, wurden diejenigen Fälle mit nicht intensiver Therapieform gesondert betrachtet. Die Verhältnisse der medianen Überlebenszeiten blieben bestehen. Hervorzuheben war die deutliche Reduktion der medianen Überlebenszeit beim komplexen Karyotypen ohne den Einsatz intensiver Therapieformen (5 Monate ohne vs. 11 Monate mit). Das unterstreicht die Wichtigkeit der raschen Einleitung einer intensivierten Therapie bei solchen Patienten. Hinsichtlich der Progressionswahrscheinlichkeit zu einer AML konnte ebenfalls festgestellt werden, dass mit zunehmender Aberrationsanzahl die Transformationswahrscheinlichkeit signifikant stieg.

3. Welchen Einfluss haben die therapeutischen Interventionen bei Hochrisikopatienten auf das Gesamtüberleben und auf die AML- Transformationsraten?

Die häufigste Behandlungsart stellte sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Aberrationsuntergruppen die ausschließliche Supportivtherapie dar. Erwartungsgemäß wurde Lenalidomid vorrangig bei den Fällen mit isolierter del(5q) eingesetzt. Nur in zwei Ausnahmefällen wurde Lenalidomid beim komplexen Karyotypen verschrieben. Die intensiven Therapieformen, nämlich hypomethylierende Substanzen, die Induktionschemotherapie und die allogene Stammzelltransplantation kamen vorwiegend bei Patienten mit komplexen Karyotypen zur Anwendung. Betrachtete man die Überlebensraten unabhängig vom Risikoprofil der Patienten, wurde deutlich, dass die mit Lenalidomid behandelten Patienten mit 86 Monaten im Median am längsten überlebten. Lenalidomid ist allerdings nur für Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko und isolierter Deletion (5q) zugelassen, die definitionsgemäß ein niedriges Risikoprofil aufweisen, sodass für eine differenzierte Aussage eine Subgruppe mit 211 Patienten mit IPSS-R *high*

und *very high-risk* gebildet wurde. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer del(5q) und einer schlechten Prognose nach IPSS-R die allogene Stammzelltransplantation den größten Überlebensvorteil brachte (Median 19 Monate), auch die Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz erwies sich als vergleichsweise effektiv (medianes Überleben 13 Monate). Am schlechtesten schnitten diejenigen ab, die ausschließlich supportiv behandelt wurden (5 Monate). Hinsichtlich der AML-Transformationswahrscheinlichkeit ereigneten sich die wenigsten Progressionen zu allen Zeitpunkten unter der Gabe von Lenalidomid und unter supportiver Therapie. Auch hier galt jedoch, dass es sich dabei zu einem großen Teil um Niedrigrisikopatienten handelte, die unabhängig von der Therapie bereits ein niedrigeres Transformationsrisiko aufwiesen. Fokussierte man sich auf diejenigen mit IPSS-R *high* und *very high risk*, war die Transformationsrate am geringsten unter supportiver Therapie, gefolgt von der Stammzelltransplantation. Eine Erklärung für das scheinbar gute Ergebnis unter Supportivtherapie war, dass hier das konkurrierende Risiko des nicht-leukämischen-Todes stark ausgeprägt war, sodass die meisten Patienten verstarben, bevor sie eine AML bekommen konnten. Wenn man diesen Effekt berücksichtigte, war das Risiko einer AML-Transformation bei Patienten mit del(5q) und hohem Risikoprofil unter Stammzelltransplantation am geringsten, auch hier gefolgt von den hypomethylierenden Substanzen. Somit sollte die Möglichkeit einer SZT bei komplexen MDS del(5q)-Fällen frühestmöglich evaluiert werden, denn auch wenn einige Autoren zeigen konnten, dass ein komplexer Karyotyp sowie ein hoher IPSS-Score die Prognose nach SZT verschlechtern, bietet diese Therapie dennoch das längste Gesamt- und progressionsfreie Überleben [73-75].

4. Wie wirkt sich Lenalidomid bei Niedrigrisikopatienten auf das Gesamtüberleben und die AML-Transformationsraten aus?

Das Ansprechen auf Lenalidomid wurde bereits in einigen Studien analysiert [51, 53, 54]. Gleichwohl ist die Auswirkung einer Lenalidomidbehandlung auf das Gesamtüberleben von MDS-Patienten mit niedrigem Risiko bislang unzureichend untersucht, denn die klinischen Studien hatten kaum das Langzeitüberleben als Endpunkt.

In der vorliegenden Arbeit verglich ich deshalb die Gabe von Lenalidomid mit der supportiven Therapie jeweils bei Niedrigrisikopatienten mit isolierter del(5q) oder mit einer zusätzlichen Aberration und einen Blastenanteil unter 5%. In der Lenalidomidforschung hatte einzig die LEMON5 Studie zum Zeitpunkt der Recherche für diese Arbeit eine so differenzierte Patientengruppe betrachtet [54].

In der vorliegenden Untersuchung lag der Fokus auf das Gesamtüberleben der Patienten und nicht auf das zytogenetische- oder hämatologische Ansprechen auf Lenalidomid, sodass alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, im Sinne des *Intention-to-treat*-Prinzips in die Analyse

aufgenommen wurden. Die supportiv behandelte Vergleichsgruppe eignete sich für diese Analyse, da gezeigt werden konnte, dass sich die Wirksamkeit der Supportivtherapie im Hinblick auf die Überlebensdauer der Patienten im gesamten Untersuchungszeitraum (ED 1982 bis 2021) nicht verändert hatte.

Die Lenalidomidgruppe hatte einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der Vergleichsgruppe (8,4 Jahre/101 Monate vs. 5,1 Jahre/ 61 Monate). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit der Studie von Kündgen et al., welche Lenalidomidpatienten aus den MDS-003 und -004 Studien mit einer unbehandelten Population verglich und ebenfalls einen Überlebensvorteil zugunsten der Lenalidomidgabe (5,2 J. vs. 3,8 J.) feststellen konnte [76]. Die mediane Follow-up Zeit in der hiesigen Studie war dabei mit 5,4 Jahren länger als in der Untersuchung von Kündgen et al. (4,2 Jahre). Eine Reihe von Faktoren könnten das längere Gesamtüberleben unter Lenalidomid erklären, wenn man z.B. die niedrigere Rate an Transfusionsabhängigkeit im Vergleich zur Supportivgruppe berücksichtigt. Eine Metaanalyse von Harnan et al. zeigte eine gepoolte Verringerung der Sterblichkeit bei transfusionsunabhängigen MDS-Patienten um 59 % im Vergleich zu den Transfusionsabhängigen [77]. Weiterhin führt eine sekundäre Eisenüberladung, die bei chronisch transfusionsabhängigen Patienten gehäuft vorkommt, zu erhöhten Raten an kardiovaskulären Erkrankungen und Tod [65]. In der vorliegenden Analyse hatten die Lenalidomid-Patienten allerdings auch unabhängig vom hämatologischen Ansprechen einen Überlebensvorteil, sodass es weiterer Forschung bedarf, um zu eruieren ob bzw. welche zusätzlichen Eigenschaften des Immunmodulators sich potenziell auf das Gesamtüberleben unter Lenalidomid auswirken.

Neben dem kumulativen Gesamtüberleben war die Frage nach dem Potential zur Transformation in eine AML von großer Bedeutung. Erstmals wurde man im Zuge der MDS-004 Studie darauf aufmerksam und es wurden Bedenken geäußert, das Medikament könne eine AML-Transformation beschleunigen oder bedingen [53, 78]. Dies konnte u.a. in der vorliegenden Untersuchung widerlegt werden. Die Lenalidomidgruppe hatte zu allen untersuchten Zeitpunkten und unabhängig vom hämatologischen Ansprechen eine deutlich niedrigere Progressionsrate als die supportiv behandelte Vergleichsgruppe. Nach fünf Jahren waren 26,6% aus der Supportivgruppe transformiert, während lediglich 8,8% der mit Lenalidomid behandelten Patienten eine AML bekommen hatten. Dieser protektive Effekt wurde in einer Metaanalyse von Lian et al. für Patienten mit und ohne del(5q) ebenfalls bestätigt [79].

5. Welche Faktoren spielen eine signifikante Rolle für das Gesamtüberleben der 5q-Patienten in dieser Kohorte?

Eine COX-Regressionsanalyse kam zum Einsatz, um die bedeutendsten unabhängigen prognostischen Parameter zu extrahieren. Für die Gesamtkohorte war eine del(5q) mit mehr als drei Zusatzaberrationen der wichtigste Risikofaktor in Bezug auf die Sterblichkeit. Das zeigte

eindrücklich, dass die Überlebensvorteile einer somatischen 5q-Mutation gegenüber anderer Entitäten durch die Anwesenheit weiterer Aberrationen gänzlich aufgehoben wurden, was u.a. in der Übersichtsarbeit von Shahjahani et al. auch beschrieben wurde [80].

Weiterhin gab es Hinweise für die Risikoerhöhung im Falle einer ausschließlichen Supportivtherapie, bei erhöhten LDH-Werten und bei erhöhten Blastenzahlen im KM. Die Stammzelltransplantation wies einen negativen Koeffizienten auf, was auf eine Risikoreduktion hindeutete. Beim Durchlaufen der Analyse unter Einschluss von Hochrisikopatienten blieb ein erhöhter LDH-Spiegel als signifikanter Risikofaktor bestehen. Dies unterstützt den Vorschlag den LDH-Wert unabhängig zu nutzen, um die Risikogruppeneinschätzung zu verfeinern [36]. Darüber hinaus wurde die Supportivtherapie als deutlicher Risikofaktor aufgezeigt, während eine Risikoreduktion durch eine Stammzelltransplantation erreicht werden konnte. Das unterstreicht die Wichtigkeit einer therapeutischen Intervention zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, insbesondere in Hochrisikokonstellationen, die in dieser Studie gehäuft repräsentiert waren.

4.1 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine retrospektive Studie, die eine heterogene Gruppe von Patienten über einen sehr langen Zeitraum betrachtete, indem sich sowohl die benutzten Klassifikationen und Risikoeinschätzungen als auch die daraus resultierenden Behandlungsarten stetig verändert haben. Dadurch ist die allgemeine Aussagekraft gegenüber einer prospektiven Studie mit eng definierten Einschlusskriterien deutlich eingeschränkt.

Zur Methodik ist anzumerken, dass durch den Charakter der retrospektiven Beobachtung die Therapie bei allen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Erstdiagnose initiiert wurde, die Patienten teilweise unterschiedliche Anzahlen an Vortherapien durchlaufen hatten und, dass in den teilweise langen Krankheitsverläufen auch Karyotypveränderungen eintreten konnten, die nicht mehr in der Analyse berücksichtigt wurden, da jeweils vom Karyotyp bei Erstdiagnose ausgegangen wurde. Eine wesentlich präzisere Herangehensweise wäre, unterschiedliche Therapieoptionen bei Patienten mit ähnlichen Einschlusskriterien zu einheitlichen Zeitpunkten zu vergleichen, was sich allerdings praktisch kaum realisieren ließe.

Schließlich waren für einige Subanalysen mit spezifischen Einschlusskriterien nicht genug Patienten verfügbar und in einigen Fällen konnten nicht alle notwendigen Informationen ermittelt werden, was dazu führte, dass teils keine konklusiven Aussagen getroffen werden konnten. Hier wäre eine größere Datenmenge vom Vorteil.

4.2 Ausblick

Die klinischen Verläufe von Patienten mit einer Deletion (5q) gestalten sich in Abhängigkeit vom Karyotypen sowie von laborchemischen und histologischen Parametern äußerst heterogen. Daher ist

im Allgemeinen eine Sensibilisierung bezüglich der Differentialdiagnose „Myelodysplastische Syndrome“ im klinischen und hausärztlichen Alltag sehr wichtig, denn MDS ist eine der häufigsten hämatologischen Erkrankung, die mit dem demografischen Wandel zudem weiter zunehmen wird. Dabei kann mit einer zeitigen Diagnose und entsprechender Therapieeinleitung eine deutliche Lebenszeitverlängerung und bestenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden.

Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie gezeigt, dass der Immunmodulator Lenalidomid, unabhängig vom hämatologischen Remissionsstatus, vorteilhaft auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit isolierter del(5q) wirkte. Gleichzeitig fielen die AML-Transformationen unter Lenalidomid zu allen Untersuchungszeitpunkten geringer aus als in der Vergleichskohorte. Es bedarf weiterer Forschung, um herauszufinden, welche Eigenschaften bzw. Interaktionen dieses Immunmodulators sich protektiv auf das Überleben und auf den Übergang in eine akute myeloische Leukämie auswirken, um diese gezielt ausnutzen zu können und um zu untersuchen, ob diese Effekte bei weiteren hämatologischen Erkrankungen von Nutzen sein könnten.

5 Literaturverzeichnis

1. Rollison, D.E., et al., *Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs*. Blood, 2008. **112**(1): p. 45-52.
2. Aul, C., N. Gattermann, and W. Schneider, *Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes*. British journal of haematology, 1992. **82**(2): p. 358-367.
3. Neukirchen, J., et al., *Incidence and Prevalence of Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Düsseldorf 1996-2005*. Blood, 2009. **114**(22): p. 1774.
4. Aul, C., et al., *Myelodysplastische Syndrome*. Medizinische Klinik, 2002. **97**(11): p. 666-676.
5. Hata, T., D. Imanishi, and Y. Miyazaki, *Lessons from the Atomic Bomb About Secondary MDS*. Current Hematologic Malignancy Reports, 2014. **9**(4): p. 407-411.
6. Armitage, J.O., et al., *Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients*. J Clin Oncol, 2003. **21**(5): p. 897-906.
7. Tefferi, A. and J.W. Vardiman, *Myelodysplastic Syndromes*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(19): p. 1872-1885.
8. Medyouf, H., et al., *Myelodysplastic Cells in Patients Reprogram Mesenchymal Stromal Cells to Establish a Transplantable Stem Cell Niche Disease Unit*. Cell Stem Cell, 2014. **14**(6): p. 824-837.
9. Robin, M. and T. de Witte, *Myelodysplastic Syndromes*, in *The EBMT Handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, E. Carreras, et al., Editors. 2019, Springer: Cham (CH). p. 547-56.
10. Stauder, R., P. Valent, and I. Theurl, *Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management*. Blood, 2018. **131**(5): p. 505-514.
11. Germing, U. and C. Strupp, *Zytomorphologie der Myelodysplastischen Syndrome in Myelodysplastische Syndrome, Bilanz des aktuellen Wissens*, U. Germing and R. Haas, Editors. 2009, düsseldorf university press: Düsseldorf. p. 13-33.
12. Schemenau, J., et al., *Cellularity, characteristics of hematopoietic parameters and prognosis in myelodysplastic syndromes*. European journal of haematology, 2015. **95**(3): p. 181-189.
13. Haase, D., et al., *New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients*. Blood, 2007. **110**(13): p. 4385-95.
14. Tiu, R.V., et al., *Prognostic impact of SNP array karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies*. Blood, 2011. **117**(17): p. 4552-4560.
15. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative group*. British journal of haematology, 1976. **33**(4): p. 451-458.
16. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1982. **51**(2): p. 189-99.
17. Harris, N.L., et al., *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997*. J Clin Oncol, 1999. **17**(12): p. 3835-49.
18. Jaffe, E., et al., *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 2001, Lyon, France: IARC Press.
19. Vardiman, J.W., N.L. Harris, and R.D. Brunning, *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002. **100**(7): p. 2292-2302.
20. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-2405.

21. Van Den Berghe, H., et al., *Distinct haematological disorder with deletion of long arm of No. 5 chromosome*. Nature, 1974. **251**(5474): p. 437-438.
22. Solé, F., et al., *Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes*. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. Br J Haematol, 2000. **108**(2): p. 346-56.
23. Germing, U., et al., *Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study*. Leukemia, 2012. **26**(6): p. 1286-92.
24. Giagounidis, A., et al., *Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del (5q) including band q31*. Leukemia, 2004. **18**(1): p. 113-119.
25. Giagounidis, A.A., U. Germing, and C. Aul, *Biological and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(1): p. 5-10.
26. Boultonwood, J., et al., *Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome*. Blood, 2002. **99**(12): p. 4638-41.
27. Joslin, J.M., et al., *Haploinsufficiency of EGR1, a candidate gene in the del(5q), leads to the development of myeloid disorders*. Blood, 2007. **110**(2): p. 719-26.
28. Ebert, B.L., et al., *Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen*. Nature, 2008. **451**(7176): p. 335-9.
29. Starczynowski, D.T., et al., *Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype*. Nat Med, 2010. **16**(1): p. 49-58.
30. Jerez, A., et al., *Topography, clinical, and genomic correlates of 5q myeloid malignancies revisited*. J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1343-9.
31. Jädersten, M., et al., *TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del (5q) predict disease progression*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(15).
32. Vera, A. and B. Rafael, *What lies beyond del(5q) in myelodysplastic syndrome?* Haematologica, 2013. **98**(12): p. 1819-1821.
33. Kuendgen, A., et al., *Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(34): p. 5358-5365.
34. Della Porta, M.G., et al., *Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome*. Haematologica, 2011. **96**(3): p. 441-9.
35. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
36. Germing, U., et al., *Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS)*. Leukemia, 2005. **19**(12): p. 2223-31.
37. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2012. **120**(12): p. 2454-2465.
38. Hiwase, D.K., et al., *Dynamic assessment of RBC-transfusion dependency improves the prognostic value of the revised-IPSS in MDS patients*. Am J Hematol, 2017. **92**(6): p. 508-514.
39. Bejar, R., *Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes*. Haematologica, 2014. **99**(6): p. 956-64.
40. Haase, D., et al., *TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups*. Leukemia, 2019. **33**(7): p. 1747-1758.
41. McFarland, J.G., *Platelet immunology and alloimmunization*, in Rossi's Principles of Transfusion Medicine, T. Simon L., et al., Editors. 2016, John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, UK. p. 215-226.

42. Singhal, D., et al., *Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome*. Haematologica, 2017. **102**(12): p. 2021-2029.
43. Angelucci, E., et al., *Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial*. Ann Intern Med, 2020. **172**(8): p. 513-522.
44. Jädersten, M., et al., *Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3607-13.
45. Fenaux, P., et al., *The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions*. Blood, 2018. **132**(Supplement 1): p. 1-1.
46. Fink, E.C. and B.L. Ebert, *The novel mechanism of lenalidomide activity*. Blood, 2015. **126**(21): p. 2366-2369.
47. Krönke, J., et al., *Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells*. Science, 2014. **343**(6168): p. 301-5.
48. Gandhi, A.K., et al., *Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN.)*. British journal of haematology, 2014. **164**(6): p. 811-821.
49. Lu, L., et al., *The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions*. Microvasc Res, 2009. **77**(2): p. 78-86.
50. Strupp, C., et al., *Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes*. Leukemia, 2002. **16**(1): p. 1-6.
51. List, A., et al., *Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes*. N Engl J Med, 2005. **352**(6): p. 549-57.
52. List, A., et al., *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion*. N Engl J Med, 2006. **355**(14): p. 1456-65.
53. Fenaux, P., et al., *A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q*. Blood, 2011. **118**(14): p. 3765-76.
54. Schuler, E., et al., *Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5)*. Leukemia, 2016. **30**(7): p. 1580-2.
55. Laport, G.G., et al., *Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(2): p. 246-55.
56. Saber, W., et al., *Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS)*. Blood, 2013. **122**(11): p. 1974-1982.
57. Martino, R., et al., *Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes*. Blood, 2006. **108**(3): p. 836-46.
58. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. The Lancet Oncology, 2009. **10**(3): p. 223-232.
59. Knipp, S., et al., *Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes*. Cancer, 2007. **110**(2): p. 345-52.

60. Santini, V., et al., *Impact of Lenalidomide Treatment on Overall Survival in Patients With Lower-Risk, Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022.
61. Germing, U., et al., *Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes*. Annals of Hematology, 2008. **87**(9): p. 691-699.
62. Maggioni, G., et al., *A sex-informed approach to improve the personalised decision making process in myelodysplastic syndromes: a multicentre, observational cohort study*. The Lancet Haematology.
63. Strupp, C., et al., *New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types*. Leukemia Research, 2017. **57**: p. 78-84.
64. Malcovati, L., et al., *Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(30): p. 7594-7603.
65. Malcovati, L., et al., *Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)*. Haematologica, 2011. **96**(10): p. 1433-40.
66. Strapatsas, J., et al., *Influence of platelet count at diagnosis and during the course of disease on prognosis in MDS patients*. Ann Hematol, 2021. **100**(10): p. 2575-2584.
67. Daver, N.G., et al., *TP53-Mutated Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Biology, Current Therapy, and Future Directions*. Cancer Discov, 2022. **12**(11): p. 2516-2529.
68. Hunter, A.M. and D.A. Sallman, *Targeting TP53 Mutations in Myelodysplastic Syndromes*. Hematol Oncol Clin North Am, 2020. **34**(2): p. 421-440.
69. Jädersten, M., et al., *TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression*. J Clin Oncol, 2011. **29**(15): p. 1971-9.
70. Bejar, R., et al., *Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes*. N Engl J Med, 2011. **364**(26): p. 2496-506.
71. Ganster, C., et al., *Interrelation of 5q-Deletions and Mutations of TP53 in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Complex Aberrations*. Blood, 2020. **136**(Supplement 1): p. 7-7.
72. Kaivers, J., et al., *The IPSS-R has prognostic impact in untreated patients with MDS del(5q)*. Leukemia Research, 2018. **72**: p. 27-33.
73. Nevill, T.J., et al., *Cytogenetic Abnormalities in Primary Myelodysplastic Syndrome Are Highly Predictive of Outcome After Allogeneic Bone Marrow Transplantation*. Blood, 1998. **92**(6): p. 1910-1917.
74. Deeg, H.J., et al., *Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS*. Blood, 2012. **120**(7): p. 1398-408.
75. Garderet, L., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome Patients with a 5q Deletion*. Biol Blood Marrow Transplant, 2018. **24**(3): p. 507-513.
76. Kuendgen, A., et al., *Lenalidomide Treatment Is Not Related to AML Progression Risk but Is Associated with a Survival Benefit in RBC Transfusion-Dependent Patients with IPSS Low- or Int-1-Risk MDS with del5q: Results From a Comparative Study*. Blood, 2011. **118**(21): p. 119.
77. Harnan, S., et al., *Association between transfusion status and overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic literature review and meta-analysis*. Acta haematologica, 2016. **136**(1): p. 23-42.
78. Göhring, G., et al., *Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression*. Ann Hematol, 2010. **89**(4): p. 365-74.

79. Lian, X.-y., et al., *Efficacy and safety of lenalidomide for treatment of low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with or without 5q deletion: a systematic review and meta-analysis*. PloS one, 2016. **11**(11): p. e0165948.
80. Shahjahani, M., et al., *Complex karyotype in myelodysplastic syndromes: Diagnostic procedure and prognostic susceptibility*. Oncol Rev, 2019. **13**(1): p. 389.

6 Appendix

6.1 Erhobene Daten

Zu folgenden Kategorien wurden Patientendaten erhoben und selektiert ausgewertet (in alphabetischer Reihenfolge):

Alter	IPSS-R Score
AML-Transformation	Karyotyp bei ED und FU
Anamnese	Klinische Chemie bei ED
Beginn und Ende der Therapie	Knochenmarkhistologie bei ED und FU
Begleiterkrankungen	Knochenmarkzytologie bei ED und FU
Blutbild bei ED	Kontaktdaten Primärversorger
Datum der Erstdiagnose	Mutationsstatus
Datum Last-FU	primäres/sekundäres MDS
definitives Schicksal	Studienteilnahme
Differentialblutbild bei ED	Therapieart
Gesamtüberleben	Therapieverlauf und Ansprechen
Geschlecht	Transfusionspflichtigkeit EK/TK
IPSS-R Karyotyp	WHO 2016-Klassifikation

6.2 Karyotypen aller Patienten

isolierte del(5q)

1	46,XX,del(5)(q22q33)[21]/46,XX[1]	101	46,XX,del(5)(q21q33)[3]/46,XX[1]
2	46,XX,del(5)(q13q31)	102	46,XX,del(5)(q21q34)[18]/46,XX[2]
3	46 XX,del(5)(q22q33)[6]/46,XX[16]	103	46,XX,del(5)(q21q34)[20]
4	46, XX [7], 46, XX, del(5q) [13]	104	46,XX,del(5)(q21q34)[5]
5	46, XX, del(5) (q13q33) [21] / 46, XX [1]	105	46,XX,del(5)(q22;q33)[11]/46,XX[9]
6	46, XX, del(5)(q13q33)[22]/ 46, XX [4]	106	46,XX,del(5)(q22q33)[14]/46,XX[9]
7	46, XX, del(5)(q14q34) [12] ; 46, XX [8]	107	46,XX,del(5)(q22q33)[16]/46,XX[5]
8	46, XX,del(5), (q14, q34) [18]; 46, XX [2]	108	46,XX,del(5)(q22q33)[17]/46,XX[4]
9	46, XY, del(5) (q21q23), [16]/46, XY [9]	109	46,XX,del(5)(q22q33)[18]
10	46, XY, del(5)(q21q34) [11]/46, XY [9]	110	46,XX,del(5)(q22q33)[18]/46,XX[2]
11	46,XX,del(5)(q11)[11]/46,XX[4]	111	46,XX,del(5)(q22q33)[18]/46,XX[6]
12	46,XX,del(5)(q11q33)[13]/46,XX[12]	112	46,XX,del(5)(q22q33)[19]/46,XX[3]
13	46,XX,del(5)(q12;q32)[20]	113	46,XX,del(5)(q22q33)[22]/46,XX[2]
14	46,XX,del(5)(q12q15)[6]	114	46,XX,del(5)(q22q33)[25]
15	46,XX,del(5)(q12q33)[11]/46,XX[4]	115	46,XX,del(5)(q22q33)[26]
16	46,XX,del(5)(q12q33)[12]/46,XX[9]	116	46,XX,del(5)(q22q33)[3]/46,XX[14]
17	46,XX,del(5)(q12q33)[18]	117	46,XX,del(5)(q22q33)[5]/46,XX[4]
18	46,XX,del(5)(q12q33)[2]/46,XX[6]	118	46,XX,del(5)(q22q33)[5]/46,XX[5]
19	46,XX,del(5)(q13;q33)[24]/46,XX[1]	119	46,XX,del(5)(q22q33)[6]/46,XX[7]
20	46,XX,del(5)(q13?) [7]/46,XX[13]	120	46,XX,del(5)(q31)
21	46,XX,del(5)(q13q31)[16]/46,XX[6]	121	46,XX,del(5)(q31)
22	46,XX,del(5)(q13q31)[14]/46,XX[6]	122	46,XX,del(5)(q31)[16]/46,XX[4]
23	46,XX,del(5)(q13q31)[15]/46,XX[1]	123	46,XX,del(5)(q31q35)[4]
24	46,XX,del(5)(q13q31)[16]/46,XX[9]	124	46,XX,del(5)/q14q34[3]/46,XX[17]
25	46,XX,del(5)(q13q31)[18]/46,XX[13]	125	46,XX,del(5q)
26	46,XX,del(5)(q13q31)[19]	126	46,XX,del(5q)
27	46,XX,del(5)(q13q31)[3]/46,XX[17]	127	46,XX,del(5q)
28	46,XX,del(5)(q13q31)[3]/46,XX[20]	128	46,XX,del(5q)
29	46,XX,del(5)(q13q31)[6]	129	46,XX,del(5q)(q13q33)[23]
30	46,XX,del(5)(q13q32)[19]/46,XX[1]	130	46,XX,del(5q)(q14;q34)[4]/46,XX[16]
31	46,XX,del(5)(q13q33)	131	46,XX,del(5q)[14]/46,XX[2]
32	46,XX,del(5)(q13q33)	132	46,XX,del(5q)[19]/46,XX[1]
33	46,XX,del(5)(q13q33)[10]/46,XX[10]	133	46,XX,del(5q)[20]
34	46,XX,del(5)(q13q33)[10]/46,XX[10]	134	46,XX,del(5q)[20]
35	46,XX,del(5)(q13q33)[11]/46,XX[2]	135	46,XX,del(5q)[3]/46,XX[3]
36	46,XX,del(5)(q13q33)[11]/46,XX[6]	136	46,XX,del(5q)[4]/46,XX[17]
37	46,XX,del(5)(q13q33)[11]/46,XX[9]	137	46,XX[12]/46,XX,del(5)(q14,q34)[8]

38	46,XX,del(5)(q13q33)[12]	138	46,XX[3]/46,XX,del(5)(q13q33)[17]
39	46,XX,del(5)(q13q33)[13]/46,XX[7]	139	46,XX[52]/46,XX,del(5)(q13q33)[1]
40	46,XX,del(5)(q13q33)[14]	140	46,XY,-del(5)(q13q33)[10]
41	46,XX,del(5)(q13q33)[14]/46,XX[11]	141	46,XY,del 5q31
42	46,XX,del(5)(q13q33)[18]	142	46,XY,del(5)(q13q22)[20]
43	46,XX,del(5)(q13q33)[18]	143	46,XY,del(5)(q13q31)[11]/46,XY[3]
44	46,XX,del(5)(q13q33)[18]/46,XX[2]	144	46,XY,del(5)(q13q31)[19]/46,XY[1]
45	46,XX,del(5)(q13q33)[18]/46,XX[2]	145	46,XY,del(5)(q13q31)[2]/46,XY[4]
46	46,XX,del(5)(q13q33)[19]	146	46,XY,del(5)(q13q31)[9]/46,XY[11]
47	46,XX,del(5)(q13q33)[19]/46,XX[1]	147	46,XY,del(5)(q13q33)[10]/46,XY[15]
48	46,XX,del(5)(q13q33)[2]	148	46,XY,del(5)(q13q33)[11]/46,XX[14]
49	46,XX,del(5)(q13q33)[20]	149	46,XY,del(5)(q13q33)[12]/46,XY[4]
50	46,XX,del(5)(q13q33)[20]	150	46,XY,del(5)(q13q33)[14]
51	46,XX,del(5)(q13q33)[20]	151	46,XY,del(5)(q13q33)[14]/46,XY[6]
52	46,XX,del(5)(q13q33)[23]/46,XX[2]	152	46,XY,del(5)(q13q33)[14]/46,XY[8]
53	46,XX,del(5)(q13q33)[25]	153	46,XY,del(5)(q13q33)[17]/46,XX[3]
54	46,XX,del(5)(q13q33)[25]	154	46,XY,del(5)(q13q33)[2]/46,XY[30]
55	46,XX,del(5)(q13q33)[25]	155	46,XY,del(5)(q13q33)[20]
56	46,XX,del(5)(q13q33)[3]/46,XX[22]	156	46,XY,del(5)(q13q33)[4]/46,XY[2]
57	46,XX,del(5)(q13q33)[4]/46,XX[1]	157	46,XY,del(5)(q13q33)[5]/46,XY[1]
58	46,XX,del(5)(q13q33)[5]/46,XX[18]	158	46,XY,del(5)(q13q34)[12]/46,XY[2]
59	46,XX,del(5)(q13q33)[8]/46,XX[2]	159	46,XY,del(5)(q14q32)[13]/46,XY[11]
60	46,XX,del(5)(q13q34)[15]	160	46,XY,del(5)(q14q32)[17]/46,XY[8]
61	46,XX,del(5)(q13q34)[18]/46,XX[2]	161	46,XY,del(5)(q14q33)[10]/46,XY[14]
62	46,XX,del(5)(q14;q33)[22]/46,XX[2]	162	46,XY,del(5)(q14q33)[12]/46,XY[13]
63	46,XX,del(5)(q14)[23]/46,XX[2]	163	46,XY,del(5)(q14q33)[14]
64	46,XX,del(5)(q14q31)[20]/46,XX[10]	164	46,XY,del(5)(q14q33)[19]/46,XY[2]
65	46,XX,del(5)(q14q32)[8]	165	46,XY,del(5)(q14q33)[21]/46,XY[3]
66	46,XX,del(5)(q14q33)[11]	166	46,XY,del(5)(q14q34)[12]/46,XY[3]
67	46,XX,del(5)(q14q33)[13]/46,XX[17]	167	46,XY,del(5)(q14q34)[15]/46,XY[5]
68	46,XX,del(5)(q14q33)[15]/46,XX[7]	168	46,XY,del(5)(q14q34)[19]/46,XY[5]
69	46,XX,del(5)(q14q33)[17]	169	46,XY,del(5)(q14q34)[9]/46,XY[11]
70	46,XX,del(5)(q14q33)[17]/46,XX[2]	170	46,XY,del(5)(q15q31)[20]
71	46,XX,del(5)(q14q33)[22]	171	46,XY,del(5)(q15q33)[11]
72	46,XX,del(5)(q14q33)[22]	172	46,XY,del(5)(q15q33)[17]/46,XY[8]
73	46,XX,del(5)(q14q33)[22]	173	46,XY,del(5)(q15q35)[13]/46,XY[1]
74	46,XX,del(5)(q14q33)[3]/46,XX[7]	174	46,XY,del(5)(q21q34)[11]/46,XY[11]
75	46,XX,del(5)(q14q34)	175	46,XY,del(5)(q21q34)[17]
76	46,XX,del(5)(q14q34)	176	46,XY,del(5)(q21q34)[19]/46,XY[1]

77	46,XX,del(5)(q14q34) [2]/46,XX[19]	177	46,XY,del(5)(q21q34)[7]/46,XY[13]
78	46,XX,del(5)(q14q34)[11]	178	46,XY,del(5)(q22q33)[15]/46,XY[2]
79	46,XX,del(5)(q14q34)[12]/46,XX[8]	179	46,XY,del(5)(q22q33)[16]/46,XY[6]
80	46,XX,del(5)(q14q34)[13]/46,XX[7]	180	46,XY,del(5)(q22q33)[19]/46,XY[1]
81	46,XX,del(5)(q14q34)[14]/46,XX[11]	181	46,XY,del(5)(q22q33)[19]/46,XY[5]
82	46,XX,del(5)(q14q34)[15]/46,XX[4]	182	46,XY,del(5)(q22q33)[2]/46,XY[18]
83	46,XX,del(5)(q14q34)[16]/46,XX[1]	183	46,XY,del(5)(q22q33)[22]
84	46,XX,del(5)(q14q34)[17]/46,XX[3]	184	46,XY,del(5)(q22q33)[22]/46,XY[5]
85	46,XX,del(5)(q14q34)[17]/46,XX[4]	185	46,XY,del(5)(q22q33)[23]
86	46,XX,del(5)(q14q34)[18]/46,XX[7]	186	46,XY,del(5)(q22q33)[9]/46,XY[14]
87	46,XX,del(5)(q14q34)[19]/46,XX[1]	187	46,XY,del(5)(q22q34)[3]/46,XY[20] (PB)
88	46,XX,del(5)(q14q34)[19]/46,XX[1]	188	46,XY,del(5)(q23q34)
89	46,XX,del(5)(q14q34)[2]/46,XX[4]	189	46,XY,del(5)(q31)[10]/46,XY[2]
90	46,XX,del(5)(q14q34)[4]	190	46,XY,del(5q)
91	46,XX,del(5)(q14q34)[5]/46,XX[14]	191	46,XY,del(5q)
92	46,XX,del(5)(q14q34)[5]/46,XX[15]	192	46,XY,del(5q)
93	46,XX,del(5)(q14q34)[7]/46,XX[13]	193	46,XY,del(5q)
94	46,XX,del(5)(q14q34)[8]/46,XX[7]	194	46,XY,del(5q)(q12q35)[22]/46,XY[1]
95	46,XX,del(5)(q14q34)[9]/46,XX[11]	195	46,XY,del(5q)(q14q34)[10]/46,XY[12]
96	46,XX,del(5)(q14q34)[9]/46,XX[6]	196	46,XY,del(5q)(q21q34)[20]
97	46,XX,del(5)(q14q35)[15]/46,XX[5]	197	46,XY,del(5q)(q22q33)[9]/46,XY[6]
98	46,XX,del(5)(q14q35)[20]	198	46,XY[11]/46,XY,del(5)(q14q34)[9]
99	46,XX,del(5)(q15q33)	199	46,XY[18]/46,XY,del(5)(q13q33)[1]
100	46,XX,del(5)(q15q33)[14]/46,XX[16]	200	46,XY[19]/46,XY,del(5)(q13q33)[1]
		201	46,XY[4]/46,XY,del(5)(q14q34)[9]
		202	46,XX del(5)(q14,q34) [17]; 46 XX [3]

del(5q) + 1 weitere Aberration

203	45,X,-X?c,del(5)(q13q?31)[6]
204	45,X,-Y,del(5)(q13q33) [26]
205	45,X,-Y,del(5)(q14q34)[17]/46,XY[4]
206	45,X,-Y,del(5)(q21q35)[15]/46,XY[7]
207	45,X,-Y[7]/46,XY[12]/46,XY,del(5)(q13q33)[1]
208	45,XY,del(5)(q13q33),-9
209	45,XY,del(5q),-17
210	46,XX,del(11)(q23)[2]/46,XX,del(5)(q15q33),del(11)(q23)[20]/ 46,XX[3]
211	46,XX,del(2)(q32),del(5)(q12;q33)[18]/46,XX[8]
212	46,XX,del(5)(14q31)[25]/47,XX,del(5)(14q31),+8[2]
213	46,XX,del(5)(q13;q33)[5]/47,XX,+8[12]/46,XX[3]
214	46,XX,del(5)(q13;q34),del(11)(q22)[14]/46,XX[1]

215 46,XX,del(5)(q13q31)[23]/47,XX,idem,+4[2]
 216 46,XX,del(5)(q13q33),del(9)(q22)[18]
 217 46,XX,del(5)(q13q33)[1]/46,idem,add(18q)[4]/46,XX[15]
 218 46,XX,del(5)(q13q33)[10]/46,idem,del(12)(p12)[6]/46,XX[4]
 219 46,XX,del(5)(q13q33)[16]/47,XX,+8[3]/46,XX[4]
 220 46,XX,del(5)(q13q33)[18]/47,XX,+8[1]/46,XX[1]
 221 46,XX,del(5)(q13q33)[3]/47,XX,del(5)(q13q33),+21[9]/46,XX[2]
 222 46,XX,del(5)(q13q33)[4]/47,XX,+8[11]/46,XX[4]
 223 46,XX,del(5)(q14,q34)[6]/47,XX,+8[1]/46,XX[8]
 224 46,XX,del(5)(q14q33)[11]/47,idem,+21[2]/46,XX[7]
 225 46,XX,del(5)(q14q33)[2]/46,idem,der(5;7)[4]/46,XX[13]
 226 46,XX,del(5)(q14q33)[21]/46,idem,del(13q)[2]
 227 46,XX,del(5)(q14q34),del(20)(q11q13)[2]/46,XX[1]
 228 46,XX,del(5)(q14q34),inv(9)(q11q12)
 229 46,XX,del(5)(q14q34)[1]/46,idem,del(12)(p12p13)[25]
 230 46,XX,del(5)(q14q34)[10]/47,XX,+8[4]/46,XX[6]
 231 46,XX,del(5)(q14q34)[14]/47,XX,+8[5]/46,XX[1]
 232 46,XX,del(5)(q14q34)[9]/47,XX,+8[2]/46,XX[9]
 233 46,XX,del(5)(q22;q33)[16]/47,idem,+8[4]/46,XX[2]
 234 46,XX,del(5)(q22q33),del(9)(p11)[13]/46,XX[7]
 235 46,XX,del(5)(q22q33)[11]/46,idem,del(17)(q25)[8]/46,XX[6]
 236 46,XX,del(5)(q22q33)[12]/46,idem,t(3;8)(q21;q24)[7]/46,XX[4]
 237 46,XX,del(5)(q22q34)[13]/47,XX,del(5)(q22q34),+21[3]/46,XX[5]
 238 46,XX,del(5)(q22q34)[3]/46,idem,+21[21]
 239 46,XX,del(5q)[2]/46,XX[17]/46,XX,i(10)(q)[1]
 240 46,XX[17]/46,XX,del(5)(q22q33)[5]/47,idem,+?[1]
 241 46,XX[3]/46,XX,del(5)(q12q33)[14]/46,XX,del(3)(p13),del(5)(q12q33)[3]
 242 46,XY,del(1)(p3?4.1),del(5)(q13q33)[23]
 243 46,XY,del(5)(q13;q33)[13]/46,XY,del(5)(q13q33),t(3;10)(q26;q11)[3]/46,XY[4]
 244 46,XY,del(5)(q13q33)[6]/46,XY,del(5)(q13q33);t(4;12)(q21;p11)[13]
 245 46,XY,del(5)(q14q34)[6]/45,X,-Y[7]/46,XY[7]
 246 46,XY,del(5)(q22q33)[13]/47,idem,+21[11]
 247 46,XY,del(5)(q23~31q34~35),inv(11)(p12q4)[19]/46,XY[2]
 248 46,XY,del(5q)[5]/45,XY,-5[2]/46,XY[9]
 249 46,XY,t(2;11)(p21;q23),del(5q)(q22q33)[20]/46,XY[3]
 250 46,XY[10]/46,XY,del(5)(q22q33)[10]/47,idem,+8[1]
 251 46,XY[2]/46,XY,del(5)(q22q33)[19]/47,idem,+13[1]
 252 47,XX,del(5)(q13q31),+21[20]
 253 47,XX,del(5)(q15q33),+21[15]
 254 47,XX,del(5)(q15q33),+21[4]/46,XX[2]
 255 47,XX,del(5)(q22q33),+21[22]
 256 47,XX,del(5q),+9[14]
 257 47,XXY[1]/47,XXY,del(5)(q22q33)[10]/47,XXY,del(5)(q22q33-12)[8]/46,XY[1]

del(5q) + Aberration Chro. 7

- 258 45,XX,del(5),-7
259 45,XX,del(5)(q14q33),-7,del(12)(q11)[22]/46,XX[2]
260 45,XX,del(5)(q14q34),-7[2]/46,XX[14]
261 45,XY,del(5)(q15q31),-7[25]
262 45,XY,del(5q),-7
263 46,XX,del(5q),del(7q)
264 46,XY,del(5)(q13q31),-7,+8
265 46,XY,del(5)(q13q33),del(7)(q22)[9]/46,idem,del(6q)[5]/46,XY[8]
266 46,XY,del(5)(q14q34)[23]/45,idem,-7[2]
267 46,XY,del(5)(q22q33)[14]/45,XY,-7[3]/46,XY[2]
268 nicht weiter spezifiziert u.a. Monosomie 7 und 5

del(5q) + 2 weitere Aberrationen

- 269 45,XY,del(5)(q22q33),-18[10]/44,XY,del(5)(q22q33),-8,-18[12]/46,XY[1]
270 46,XX,del(5)(q12q33)(13),t(6;11)(q21q23)[2]/46,XX,del(5)(q12q33),der(19)[4]
271 46,XX,del(5)(q22q35)[19]/46,XX,t(2;3)(p21;q2?7),del(5)(q22q35) [2]/46,XX[4]/47,XX,del(5)(q22q35),+8[1]
272 46,XX,del(5q)(q14-34)[2]/46,XX(del5q)(q14-34),del(13q)(14q-32)[10]
273 46,XX,t(1;3)(p36;p21),del(5)(q13q33)[16]/46,XX[3]
274 46,XY[23] (auswärts: 46,XY,del(5),t(5;9)(q21;q11),del(9)(q11), t(11;20)(p16;q11))
275 48,XX,+der(5)add(5)(q11),del(5)(q11)x2[14]

Komplexer Karyotyp

- 276 (44, XY, del(5)(q22q33),-7,-18,del(20)(q11)[23]/46,XY[1]
277 nicht näher bezeichnet, u.a. 14 Aberrationen an Chromosom 4,5,7,12,17,19,20 und 22
278 37-40,XX,del(3p),-5,add(7p),del(7q),t(9;22)(q34;q11),-10,add(12p),-15,-16,-18,-18,add(19q),-20,-21,-22,-22
+3mar[25]
279 38-42,XY,-5,add(7q),del(7q),-10,-11,-12,-14,-16,-18,-21,-22,+3mar[29]
39-43,XY,der(2),der(3)t(3;9),-5,-7,+8,der(10)t(10;17)t(12;17)t(2;10)t(3;10),-12[7]/49-58,XY,der(3)t(3;7)(q11;q11)
280 X2,+4,-5,+6,der(7)t(3;7)(q11;q22),der(7)t(3;7),+8,der(10),+11,+11,+13,+13,+14,+15,del(17)(q11),der(17)t(7;17),
+19,+21,+22[14]/46,XY[1]
281 41-42,XY,-3,-5,-7,-15,del(17p),-20,-21,+mar[11]/46,XY[7]
282 41-44,X,-Y,del(3)(p21),del(5)(q14q22),add(8)(p11),-9,-16,-17,-19,-21,-21,+2-5mar[7]/46,XY[24]
283 41-48,XX,del(3)(q21),del(5)(q22q33),del(8p),-11,-12,-17,+mar,+mar,+mar[21]/46,XX[2]
284 42-44,XY,del(5)(q22q33),-7,der(7),t(7;?)(q11;?),der(12p),der(15;18)(q11;q11),-17,-18,-20,-22,+2-3mar[19]/44,i
dem,t(14;22)(q11;q11),-12,+r[3]/46,XY[2]
285 42-45,XX,-5,-7,-12,-17,-18,+mar1,+mar2,+mar3,+mar4[14]
286 42-45,XX,t(2;3)(q10;q10),add(3)(p21),-5,-7,-9,-12,-13,-15,-16,-17,-17,+4-8mar,inc[cp20]/46,XX[6]
287 42-45,XY,add(1)(p32),der(5)t(1;5)(p32;q31),der(9)t(5;9;7;?),-10,der(17)t(7;17;17;?),-18,der(22)
t(?17;22)(q21;p11),-22,+2-4mar[21]/46,XY[2]
288 42-46,XX,-5,t(5;14)del(5)(5qter-5q31::5q13-5p153::)(14q11-14qter),t(6;17)(p21;q12),-14v.a.[11]/
49-52,XX,+6,+8,+8,+10[7]
289 42,XX,-4,-7,-12,-13,-18,-22,del(5)(q13q33),+mar,+mar[18]
42,XX,der(4)t(4;15)(q31;q25),-5,-7,der(7;8)(16?ter->16?::5?->5?::15?->15?
290 :8p21->8q11::18q11->18q12::7p22->7qter),+8,+der(8)r(8;19)(p21q11;q11;q13),
dic(8;19)(p11;p11),der(15;16)(8pter->8p11::18q11->18q12::16?p12->16?q13::hsr::18?::15p11->15qter)
291 42,XY,-2,-5,-12,-17,+mar,+mar,+mar[10]/46,XY[2]
292 42,XY,der(5),-7,+8,der(9)t(9;12)(q22;q13),-12,add(14)(p11),add(15)(p11)x2,-16,der(19),-21[19]
293 43-44 X, dizentrisch rtransloziert (X;1)(q28;p13),del(5)(q22q33), -14[7],add(16)(q24)del(17)(p11),
-18 in 12 Metaphasen und 46,XX in 6 Meta.

294 43-44,del(5)(q14q31),del(8)(q22),-10,-16,-17,-18,+mar,inc[cp19]/43,XX,del(1)(p22),add(2)(q37),-3,
del(5)(q31),add(14)(q32),add(16)(q24),-17,-18,-21,+1-3mar,inc[cp6]

295 43-44,XY,add(1q),del(1q),+der(1),add(5q),-5,der(7p),add(8q), der(8),der(8),add(11p),
-15,add(17p),-18,+der(19),-22,+2-3mar[21]/46,XY[1]

296 43-44,XY,add(2)(p16),-13[12]/idem,der(3)[3]/idem,del(5) (q22q33),add(5)(q34),-7,-10,+mar[15]/46,XY[7]

297 43-44,XY,t(3;6)(p22;q13?)-5,-7,del(8p),-17[17]/46,XY[5]

298 43-44,Y,add(X)(q22),-5,-7,+8,der(12;15)(q10;q10),-15,-18,+mar[19]/46,XY[4]

299 43-45,X,del(X)(q2?),add(1)(q3?)-4,der(5)del(5q),-7,del(8)(p12),add(17)(p11),+1-3mar[9]/46,XX[14]

300 43-45,XX,del(2p),add(3p),-4,-5,add(6p),-7,add(7q),+8,add(9q),-12,-16,-17,-21,+3-5mar[22]cp.

301 43-46,XX,t(3;11),del(5q),-7,add(14)(q11),der(18),-19,-21,+2mar[20]/46,XX[4]

302 43-47,X,-Y,der(2)t(2;3)(q35;q26),der(3)t(3;?)(q11;?)[12],der(4)t(4;7;20)(q33;?;q11),del(5)(q11q33),
del(7)(q22),der(9)t(9;?;9)(p22;?;?),der(10)t(5;10)(?q28),del(12)(q11),add(13)(p11),-15[4],17[17],
-18[13],+19,-20[14],+1-5mar[32]

303 43-47,XY,t(1;8)(q21;q21);der(3)t(3;21)(p11;q11),-5,del(5)(q13),+del(8)(q22),+21,der(21)
t(5;21)(p11;q22),+der(21)t(5;21)(p11q22),+der(21)t(5;21)(p11q22)[cp9]/46,XY[5]

304 43, X, -Y,-5,der(6)t(6;12)(q15;q13),add(7)(q22),-12,der(19)t(19;?7;5)[20]/43,idem,del(3)(q)[4]

305 43,X,-X,?der(5,7)(p10;p10),-17,add(18)(q22),-21,+2mar[22]/46,XX[1]

306 43,XX,-4,-5,-7,-9,add(12)(p12),?add(17)(p?11.2),-21,+mar1,+mar2[4]/43,idem,dup(11)(q21q23)[8]/
46,XX[2]

307 43,XX,del(5)(q22q33),-7,inv(9)(p11q13),-17,-18,-20,+mar[13]/46,XX,inv(9)(p11q13)[9]

308 43,XX,der(3;19)t(3;19)(q10;q10),-5,der(7;17)(q10;q10),add(11)(p15)[22]

309 43,XY,-2,der(5q),del(7)(q11),add(12)(p11),-16,-17,-18,+mar[18]/42,idem,der(12;15)(q11;q11),-15[4]/46,XY[1]

310 43,XY,del(2)(q?),-3,-5,-7,add(11)(p11.2),add(12)(p11.2)del(14)(q?),add(15)(p11.2),-19,-20,+mar1,+min[9]

311 43,XY,del(5),-12,-13,-14,-16,+der(14)t(14;16)(p11;p13)[10]

312 43,XY,der(1)add(1)(q32)add(1)(p36),der(3)t(3;?)(p13;?),5,der(?)t(?;12)(?;13),add(16)(p13)[20]/42,XY,
der(1)add(1)(q32)(add(1)(q11)t(1;2)(?;q12),del(2)(q11),-3,-5,add(7)(q31),der(?)t(?;12)(?;13),-
13,-17,der(18)t(3;18)(p11;q22)[6]

313 43,XY,der(1)t(1;7)(p13;q11),-3,der(5)t(1;5)(p22;q15),del(7)(q11),-7,der(10)t(3;10)(q21;q26),
der(11)t(11;?12)(q13;q13),-12,-21, +mar[22]/46,XY,der(1),der(5)t(1;5)(p22;q15),-7,+mar[5]/46,XY[4]

314 43,XY,der(5)t(5;13;22;?),-7,add(15)(p11),-13,-20,-22[24]

315 43,XY,der(5q)(q11;?),-13,-18[5]/44,XY,idem,der(5)t(5?q20)[4]/ 45,idem,der(5)(5?)(q20,?),
der(20)[6]/46,XY[7]

316 44-45,X,derX,del4q14,-5,+8,-12,der17,t5(17p13-20),+mar

317 44-45,XY,-3,add(5)(q33),del(5)(q22q33),del(7)(q13),der(7;12)(q10),add(11)(p11),12,-16,der(21),
+1-2mar[20]

318 44-45XY,der(X;5)(q11.2;p15),del(5)(q13),dic(5;14)(q13;p10),-7,der(7)t(7;11)(p15;q13),der(12;16);
ris(16;12)(p12;p12;q24)del(16)(p13.1),der(22)t(16;22)(p13.1;p10)[8]

319 44-46,XY,+3,-4,-5,-13,-17,-18,-7(q22/ter)+mar,inv(9)

320 44-46,XY,der(2;5;2;7),t(2;6)(q23;?),der(3;17)(p;?),del(5)(q13q33),-7,t(19;20),t(21;21)(q10;q10),+21[24]

321 44-46,XY,-4,del(5)(q13q3?5),add(7)(q11),-13,5add(19)(p1?),+mar,?inc[cp16]/46,XY[11]

322 44-48,XY,del(1)(p32),der(3q),del(5)(q14q33),del(7)(q22),-7,+8,add(9)(q34),-13,-20,+1-4mar[16]/46,XY[6]

323 44-49,XX,73-80,XX,-5,del(5q),add(7p),del(8p),+8,t(10;12)(p;q),-20,del(q20),+21,mar+mar[21]

324 44,der(X)t(X;19)(q12;q12),der(5)t(X;5)(q?25;p11)ins(5;X)(q23;??),del(5)(q14q34);der(7)t(7;16)(p11q11)
t(7;15)(q21;q22),der(11)t(5;11)(p11;p15),-13,-15,der(16)t(7;16)(p11;q11),der(19)del(19)(p12)
del(19)(q11)[13]/46,XX[7]

325 44,X,-X,-5,del(6)(q22?2p2?5),inv(6)(p22.2q15),add(22)(p11p13),add(22)(p11.2)[2]/44,idem,
del(13)(q12q14)[9]/46,XX[1]

326 44,X,-X,del(5)(q22;q33),add(6)(p2?3),-7,i(8)(q10),add(12)(p12?3),-16,der(17),-18,add(19)(q12),+
2mar[12]/44,idem,add(3)(q2?)[8]

327 44,XX,-2,-3,der(4)t(3;4)(p21?;p14?),del(5)(q13q33),-6,der(7),add(12)(p11)[13]/43,idem,der(7)[7]/46,XX[1]

328 44,XX,-5,-12[4]/44,idem,-7,+mar[5]/44,idem,-7,add(20p)[9]

329 44,XX,del(3)(p11q?),-5,-12[7]/43,idem,-18[8]/46,XX [2]

330 44,XX,del(4p),del(5)(q13q33),der(7q),+8,add(10p),add(13p),-14,der(17q),-18,-20[22]

331 44,XX,del(5)(q13q33),-16,-17,~10dmin[15] (PB); 44,XX,del(5)(q13q33),-16,-17,~10dmin[15] (KM)

332 44,XX,del(5)(q14q33),der(7)t(7;12)(q10;q10),-9,-12[3]/ 44,idem,t(1;3)(q32;q12)[22]
 333 44,XX,del(5q),del(7),add(10q),del(18),der(20)[5]/46,XX,del(9q)[2]/46,XX[3]
 334 44,XX,der(3;7),(q13;q21),-5,-7,+8,add(9)(q34),-12,add(14)(p11).add(17)(p11)[17]/46,XX[3]
 335 44,XX,t(1;7)(p13q21),-5,-15,-6,-8,+2mar[4]/43,idem,-7[3]
 336 44,XY, t(2;8;15)(p24;p12;q21),-5,del(7)(q21q35),t(5;10)(p12;p11), dic(12;20)(p11;q12),del(13)(q14q33),
 +22[16]/46,XY[4]
 337 44,XY,-1+der(1)t(1;?)q32;?-3,del(5)(q13q33)-6,+mar[10]
 338 44,XY,-5,-7,-17,+mar[6]/43,XY,-5,-7,-13,-15,-17,+mar,+mar[4]/46,XY[22]
 339 44,XY,add(2)(p11),del(5)(q22q33),add(6)(p23?),der(7q),del(12)(p12?),-16,del(17)(p10),
 del(20)(q11),-21[15]/44,idem,i(8)(p10)[6]
 340 44,XY,del(4)(q31),-5,del(7)(q22),add(9)(p21),add(17)(q11),add(20)(p12),-21,-22,+r[5],
 +mar[6]/22/46,XY[4]
 341 44,XY,del(5)(q11q33),-9,-11,add(12)(q24),-17,+mar[24]/46,XY[1]
 342 44,XY,del(5)(q13q33),-7,del(11)(q23),der(20;21)(p10;q10)[1]/ 43,XY,idem,-17,d
 er(18)t(q21;q23)[4]/44,XY,idem,+mar[4]/46,XY[4]
 343 44,XY,del(5)(q13q33),del(7)(q22),add(11)(q13.3),add(12)(p1?3),-13,der(16,22)(q10,q10),inc[cp32]
 344 44,XY,del(5)(q21q34),der(7;18)(18qter->18q12::7p22->7p11::18q 12->18p11::7p11->7qter),
 dic(7;18)(q11;p11)[17]/ 88,idemx2[1]/46,XY[3]
 345 44,XY,del(5)(q22q33),-13,-18[13]/46,XY[11]
 44,XY,del(5)(q22q33),-7,-13[14]/45,XY,del(5)(q22q33),del(7p),-13[1]/44,idem,
 346 del(11)(q23)[10]/44,idem,add(1p),del(11)(q23)[8]/ 44,idem,del(11)(q23),dup(20p11.2)[5]/
 44,XY,del(5)(q22q33),-7,-13,+mar[6]
 347 44,XY,der(5;17)(10;q10),-7[13]/44,XY,del(3)(q21),der(5;17)(p10; q10),-7[4]/44,XY,
 der(5;17)(p10;q10),-7,der(11),t(7;11)(?;p15)[3]/ 46,XY[1]
 348 44,XY,der(5)t(5;17)(q11;q11),del(6)(q23),-7,add(12)(p12),-17,-18,+mar[23]/46,XY[1]
 349 44,XY,t(3;20)(p21;q13),del(5)(q13q33),add(6)(p25),-10,-13[22]/44,XY,del(5)(q13q33)[2]/46,XY[3]
 350 44-46,XX,-2,-2,del(5)(q13?33),-8,del(13)(q12q14),?-18,+2~3mar,?inc[cp9]
 351 45-46,XX,der(2;12)(q11;q11),del(5)(q13q33),del(9)(p11),der(12), t(13;19)(q12;q13),-15,der(17),
 add(20)(p12?),-21,+mar,+mar[20]
 352 45-46,XY,-3,-5,-6,-7,+8,del(12)(p11.2),+1-3mar,inc[cp27]
 353 45-46,XY,-5,-8,add(9p),-17,+2-4mar[18]
 354 45-48,XX,-4,der(5)t(5;17)(q13;q21),der(15)t(15;21)(p10;q11),der(17)del(17)(q21)
 t(4;17)(?;p13),del(9)(q11),+der(21)X(21)X2-4[20]
 355 45-48,XY,der(4),t(4;12)(q21;q13),-5,-7,-9,-12,der(17),add(20)(q13),-22,+4-8mar[13]/46,XY[10]
 356 45-48,XY,der(5;7)(p10;p10),+der(5)0-3x,-20,+mar[12]/46,XY[12]
 357 45,X,-Y,del(5)(q22q33),del(19),add(20q)[17]/44,idem,-18[5]
 358 45,X,-Y,der(5)t(5;17)(q22;q11.2),der(7)add(7)(p22)add(7)(q22), del(12)(q21.3q24.3),-
 13,der(20)t(Y;20)(q11.2-q13.1),+mar[38]/ 46,XY[2]
 359 45,X,-Y[3]/45,X,-Y,del(5)(q21q34)[10]/46,X,-Y,del(5)(q21q34),+8[7]
 360 45,X,-Y[3]/46,XY,del(5)(q31q33),del(7)(q22),-14,add(21)(q22),+mar[3]/46,XY[17]
 361 45,XX,+X,-3,t(4;11),(q2?;q21),-5,der(7;19)(p15;q13),+mar[17]/46,XX[3]
 362 45,XX,add(3)(p21),der(5)t(5;7)(q12;p11),-7,der(18)[20]/46,XY[4]
 363 45,XX,del(1)(p36),-5,-7,+mar[7]/46,XX[14]
 364 45,XX,del(5)(q12q33),der(9;17)(p11;q11),-14,+mar[25]
 365 45,XX,del(5)(q13q33),-7[2]/44,XX,del(5)(q13q33),-7,-17[13]
 366 45,XX,del(5)(q13q33),dic(14;20)(p12-13;q11.2-12)[26]/45,idem, der(12)
 inv(12)(p13q22)?del(12)(q24?1q24?2)[2]/46,XX[2]
 367 45,XX,der(3;20)(q10;q10),del(5)(q13q33)[14]/46,XX,del(5)(q13q33)[2]/
 46,XX,t(3;20)(q10;q10),del(5)(q13q33)[4]
 45,XY,-1,del(5)(q11),add(9)(p11),-9,del(11)(q21),del(12)(p11),-15,-17,+mar1,
 368 +mar2[13]/45,XY,del(1)(q32),del(5)(q11),add(9)(p11),add(11)(p11),-12,-13,
 add(14)(p11),-15,-17,+mar1,+mar3[11]/46,XY[3]
 369 45,XY,-3,der(5)t(3;5)(?,q14),der(7)del(7)(q11)del(7)(p15?)[25]/46,XY[5]
 370 45,XY,-5,del(9)(p11),del(12;15)(q11;q11),-15,+mar[3]/45,idem,-3, -15,+mar[10]/46,XY[1]

371 45,XY,add(2q),del(3q),der(5q),del(7)(q22),-13,der(17)[7]/46,XY[15]
 372 45,XY,add(5)(p15),del(5)(q13q33),-11,-17,del(20)(q11),+mar[20]
 373 45,XY,del(3)(q1?),+4,der(5;17)(p11;q11),-7,+8,-18,-22[13]/46,XY[20]
 374 45,XY,del(5)(q11q33),-7,-9,add(11q),+mar[22]
 375 45,XY,del(5)(q13),add(7)(q34),add(13)(p11),-19,add(20)(q11)[23]
 376 45,XY,del(5)(q21q34),-7,t(6;21)(p25;q11)[2]/45,XY,del(5)(q21q34),der(2;6)
 dic(2;6)(p11;p12)ins(2;6)(q13;??)t(6;11)(q27q13),del(11)(q13)[10]/46,XY[6]
 377 45,XY,del(5)(q22q33),-7[20]/46,idem,+21[6]/46,XY[2]
 45,XY,del(5)(q32q35),der(5;12)t(5;12)(q10;q10)del(5)(q14q34),der(7)t(5;7)(p11;q11),
 378 +8,der(20;22)(p10;q10)[7],46,idem,+19[2] 45,XY,der(4)t(4;11)(q23;q23),
 der(5)t(5;21)(q14;q11),Dder(7)T(7;15)(q21;q21),+8,del(11)(q22q25),
 der(12;20)(q10;p10),der(15)t(4;15)(q31;q21),der(17;22)(q10;q10),der(21)t(5;21)(q34;q11)[10]46,YY[2]
 379 45,XY,der(5)t(5;17)(q13;q21),add(6)(p23),-17[5]/44,idem,-7[13]/46,XY[5]
 380 45,XY,dic(1;11)(p22;q13),del(5)(q22;q33),der(7)t(1;7)(p32;q32)[28]
 381 45,XY,dic(5;12)(q11;q13),-5,+8,-12,-16,-17,+mar[26]
 382 45,XY,inv(3)(q21;q26),-5,-7,del(12)(p12),+mar[16]/45,idem,del(13)(q1?2q21)[4]
 383 45,XY,t(1;3)(p36;q2?),?del(5)(q14q33),-7,der(12)[24]
 384 45,XY,t(2;19)(p23;q13),-5,-7,del(7)(q21q36),del(12)(p13),der(16)t(16;17)(q21;q21),
 -17,add(19)(q11),+2mar[7]/46,XY[3]
 385 45,XY,t(3;15)(p25;q22),-5,-7,add(17)(p11),+mar[5]/46,XY[18]
 386 46-47,XY,add(4)(q23),del(5)(q22q33)[4]/del(7)(q22),+8,+8,del(9)(p11),-20[21]
 387 46-47,XY,der(5q),del(7)(q22),del(11)(q21),-13,+2mar[18]
 388 46-49,XX,del(5q),-7,del(7q),+8[37]
 389 46-49,XY,-4,-5,add(7q),+8,-18,del(20)(q11),+21,+3-5mar[10]/46-49,idem,add(3)(q11),
 add(12)(p12),-13,-18,+1-5mar[10]/46,XY[2]
 390 46-49,XY,+5[4],del[5](q11q22)[10],der(9)del(9)(q22),t(9;22)[20]-20[11],+22[20],+der(22)t(9.22)[15][20]
 391 46-49,XY,del(5)(q?15q?31),?add(21)(q22),+1-3mar,?inc[cp15]
 392 46-52,XX,r(3)(p26q29),del(5)(q13q?31),+8,del(9)(q?22),+21,+22,+r,+1-5mar,inc [27]
 393 46, XX (del(5)(q14q34)/10/; 46,XX,del(4)(q24q34),der(20)t(4;20)(q26;13),47,XX+8,/2/46,XX/7/
 394 46, XY,del(1)(p22),der(5)t(1;5)(p22;q14),del(7)(q22),add(15)(p11) [5]/45,XY,-
 6,der(9)?t(6;9)(p11;23)inv(6)(q13p23)[3]/46,XY[25]
 395 46,del(X),der(5q),del(9)(q22),del(13),i(17)(q10)
 46,X,t(X;1)(p11;p21),der(5)t(5;22)(q12;11),r(7)(p15q11),del(12)(p12p13)[4]/47,
 396 idem,der(X)t(X;13)(q27;q21),+i(8)(q10)x2,del(13)(q13q34),dic(18;21)(q12;p11),
 del(22)(q11q13)[7]/46,XX[14]
 397 46,XX,+1,del(5q)(q14q34),der(8)t(8;12)(q22;q22),der(12)t(8;12)(q24;p12)
 t(8;12)(q22;q22),der(13;17)(q10;q10)[9]/46,XX[3]
 398 46,XX,add(2p),del(5)(q13q33)[13]/45,idem,-22[4]/45,idem,der(6)[3]
 399 46,XX,del(5)(q14q33),add(21)(q22)[1]/46,idem,del(1)(q22), del(2)(p11),
 add(19)(p13)x2[19]/46,idem,del(1)(q22),del(2)(p11), del(7)(q22),add(19)(p13)x2[3]/46,XY[1]
 400 46,XX,del(5)(q11)[7]/43,XX,del(5)(q11),-7,-15,-17,add(19)(q13)[6]/ 43,idem,
 del(6)(q23)[6]/46,XX,del(1)(q32),add(3)(p21),del(5)(q11),-7,-15[4]
 401 46,XX,del(5)(q13;q33)[2]/44,XX,del(5)(q13q33),-17,-20,der(20)t(17;20),mar2[4]/44,XX,
 del(5)(q13q33),-17,-20,mar1[12]/46,XX[3]
 402 46,XX,del(5)(q13q31),ins(13;17)(q12;q11q35)[2]/45,XX,der(q10;p10),del(5)(q13q31),
 -7,+21[12]/46,XX[1]
 403 46,XX,del(5)(q13q31)[2]/45,sl,der(7)t(7;15)/q1?:q?)t(12;15)(?:p?),-12,der(15)
 t(12;15)(q?:q2?)t(10)/45,sd11,del(16)(q1?)[11]/45,sd11,t(2;18)(q3?:q1),t(10;18)(q1?:q2)[2]/46,XX
 404 46,XX,del(5)(q13q33),-11,add(14)(p11),add(19)(p13),del(20)(q13.1),+mar[25]
 405 46,XX,del(5)(q13q33),-7,del(12)(p11),del(16)(q13),+mar[25]
 406 46,XX,del(5)(q13q33),-9,+mar[2]/46,idem,add(1p),der(3),-18[8]/46,idem,add(1p),
 der(3),del(12p),-18[7]/46,XX[5]
 407 46,XX,del(5)(q13q33)[1]/44-45,XX,del(4)(q25),del(5)(q13q33), del(3)(q?15),
 del(7)(q22),add(9)(q34),-17[23]/46,XX[1]
 408 46,XX,del(5)(q13q33)[13]/47,XX,+1,der(3)t(3,12)(p11,q22),del(5)(q13q33),r(12)(p12q12+21[14]
 409 46,XX,del(5)(q13q33)[2]/43-45,idem,-3,add(6)(p21),-7,der(8),+del(10)(p1?),+der(11),-12,-13,

-18,+mar,+mar[17]/46,XX[3]

410 46,XX,del(5)(q13q33)[5]/47,idem,+21[7]/48,idem,+21,+g[10]

411 46,XX,del(5)(q13q34),dic(22;?)(p13;?)x2[19]/45,idem,-20[3]/46,idem,-20,+22[2]

412 46,XX,del(5)(q13q34)[2]/58,XX,+1,+2,+5,del(5)(q13q34)x2,+6,+8,+9,+10,+13,+14,+16,+19[4]/46,XX[2]

413 46,XX,del(5)(q14q33)[2]/45,idem,-2,der(7)t(7;?)(q22;2),i(11)(q10), add(16)(q22),-18,+mar[11]/46,XX,idem,der(2)t(2;11)(p13;q13),-3,der(7)t(7;?)(q22;?),i(11)(q10),+11,+mar[9]

414 46,XX,del(5)(q14q33)[4]/44-46,XX,del(5)(q14q33),+8,?hsr(11) (q23),-16,-18,-22[cp16]

415 46,XX,del(5)(q14q33)[7]/45,idem,der(13)(q11;q12),der(16)t(13;16)(q14;q11),-20[18]/46,XX[3]

416 46,XX,del(5)(q14q34)[1]/45,XX,del(5)(q14q34),der(7;16)(p10;p10), der(11)t(11;16)(q14;q21), der(12)t(12;13)(q21;q13),der(13)t(11;13)(q23q13)[12]/46,XX,del(5)(q14q34),der(7;16)(p10;p10), der(11)t(11;16)(q14;q21),der(12)t(12;13)(q21;q13),der(13)t(11;13)(q23...

417 46,XX,del(5)(q14q34)[11]/46,idem,del(7)(q21q31)[1],idem,del(13)(q12q31)[1]

418 46,XX,del(5)(q14q34)[12]/50-51,XX,+1,t(3;5)(q29;q31), del(5)(q14q34),dup(10)(q11q23), ider(10)(q10)t(10;17)(q26;q24),r(10)(p15q26),+11,+1,+14,del(17)(p11p13),+i(22)(q10),i(22)(q10)[cp6]/46,XX[5]

419 46,XX,del(5)(q14q34)[8]/46,XX,del(5)(q14q34),dic(8;20)(p11;q12),+dic(8;20)(p11;q12)[2]/47,XX,del(5)(q14q34),dic(8;20)(p11;q12), +dic(8;20)(p11;q12), +dic(8;20)(p11;q12)[2]/46,XX[10]

420 46,XX,del(5)(q15q35),-6,add(17p),der(21),+mar[12]/46,XX[13]

421 46,XX,del(5)(q21q34)[4]/46,idem,+9,del(9;17)(p10;q10),add(11)(q23)[19]/46,XX[2]

422 46,XX,del(5)(q22q33),-7,-22[3]/45,idem,der(1),+mar[15]/46,XX[4]

423 46,XX,del(5)(q22q33),del(6)(q23),del(20)(q13)[22]

424 46,XX,del(5q),add(8p),+2-3mar[16]/46,XX[1]

425 46,XX,dic(3;4)(p1?;p1?),der(5)t(5;17)(q1?;q1?),der(9),der(12)t(12)t(1;12)(?;p?), der(17)t(4;17)(q?;q1?),+22[10]/46,XX[3]

426 46,XX[12]/43-44,XX,der(2),t(2,5),-5,-6,-7,del(12p),-17,-18,+3mar[11]

427 46,XX[16]/47-49,XX,del(2q),del(5q),add(11p),-17,2-5mar[5]

428 46,XX[2]/46,XX,del(5)(q13q33)[3]/46,XX,del(5)(q13q33),add(13) (p10),-15,-18, der(19),add(21)(p10),+mar,+mar[15]

429 46,XX[2]/47,X,del(Xq),del(5q),del(11q),+21[17]

430 46,XX[3]/45,XX,del(5),-7[6]/47,XX,-21,+3mar[7]

431 46,XX[4]/46,XX,del(5)(q22q33)[2]/46,XX,add(2p),del(5)(q22q33)[4]/46,idem, del(1q),add(1q)[2]/47,idem,del(11q),del(13q),add(18q),+mar[5]/46,XX,del(10q), del(1q),+2?,del(5)(q22q33)[4]

432 46,XX[5]/47-48,XX,-5,-7,+8,+3-4mar[16]

433 46,XX[5]/48-50,XX,-5,-7,+8,add(19q),+11,-17,-18,der(17;18),+19,+20,+21,+22,+2-5mar[17]

434 46,XX[8]/45,XX,add(1)(p22),del(5)(q13q33),del(7q),-13,-15[15]

435 46,XX[8]/45,XX,del(2)(p?21),der(5;17)(p10;q10),der(6)(p11),-7,+8,add(12)(p12),+13[4]/ idem,-18[2]/idem,+2mar[15]

436 46,XY,-5,-7,del(12)(p11),+2mar[11]/46,idem,del(17)(p11)[3]/ 46,XY[12]

437 46,XY,+1,del(5)(q22q33),del(7)(q13),-16[27]/46,XY[1]

438 46,XY,+5,der(5;7)(q10;q10),del(5)(q11),rob(14;22)(q10;q10)[17]/46,XY[6]

439 46,XY,add(5)(q33),del(5q),del(7)(q1?),del(10)(q24),der(10)[10],del(12)(p12)[16],-13[5], add(16q)[15],-17[10],+1,-mar[22]cp

440 46,XY,del(2)(p13q?4),del(5)(q13q33),add(17)(p11),del(20)(q11)[20]/46,XY[1]

441 46,XY,del(3)(p13p26),del(5)(q23q34)[4]/45,XY,der(1)t(1;3)(p31;q25),der(1)t(1;8)(q25;q24), der(3)(3pter->3q13::1q25->1q32::8q23->8q24::1qter),del(4)(q26q35),del(5)(q23q34),-7, der(8)(8pter->8q23::3q13->3q25::1p31->1pter),r(16)(p11q11),del(17)(q11q25),...

442 46,XY,del(3)(q12q29),der(5;17)(p10;q10),del(17)(q11q12),der(21) t(3;21)(q25;p11), +i(22)(q10)[3]/46,idem,i(11)(q10)[2]/46,XY[18]

443 46,XY,del(5)(q13),-7,+11,del(12)(p12),add(17)(p12)[4]/ 46,XY,del(5)(q13),-7, +der(8)t(8;14)(p11.2;q11.2),+11,del(12)(p12),-14,add(17)(p12)[14]/46,XY,der(3)t(3;?)(q26;?) del(5)(q13),+i(8)(q10)?,+11,del(12)(p12),add(14)(p13),add(17)(p12),-18/46,XY[1]

444 46,XY,del(5)(q13q33)[9]/45,idem,-21[2]/47,idem,+8[10]/46,idem,+8,-21[1]

445 46,XY,del(5)(q14q33),-7,add(12)(p11),+21[3]/46,XY[22]

446 46,XY,del(5)(q14q33),del(17)(p11),del(20)(q11)[20]/46,XY[4]
 447 46,XY,del(5)(q14q33),del(7)(q22),del(19)(q22),del(12)(p11),der(13),
 inv(16)(p13q22),+19,-22[22]/45-46,idem,add(2)(p21)[3]
 448 46,XY,del(5)(q14q33),inv(13)(p11q14)[18]/46,idem,del(9)(q22)[4]/46,XY[2]
 449 46,XY,del(5)(q14q34),del(7)(q21q35),+8,del(11)(q13),der(14;20)(q10,p10)
 t(11;14)(q14;q23),+der(14;20)(q10;p10)t(11;14)(q14;q23),-18[1]
 450 46,XY,del(5)(q14q34),t(7;12)(p13;q24),del(20)(q11q13)[17]/46,XY, [5]
 451 46,XY,del(5)(q21q34),t(7;10)(q10;q10),add(10)(p12)[21]/46,XY[4]
 452 46,XY,del(5)(q22q23),-7,del(12)(p11),+mar[21]/46,XY[5]
 453 46,XY,del(5)(q23q32),-7,+8,add(12)(p12),-18,add(18)(p11),+19[19]
 454 46,XY,del(5)(q14q34)/46,XY,del(5)(q12q34),der(7)t(1;)/(p31;q11)del(12)(p11p13)[12]/
 46,XY,del(5)(q12q34),der(7)t(1;)/(p31;q11)(11=(q10)del(12)(p11p13)[3]/46,XY,+1,i
 nv(3)(p25q13),-5,der(7)t(7;18)q22;q12,der(18)t(5;18)(p12;q12)[3]
 455 46,XY,del(5q)(q12q33)[8]/49,idem,+1,+11,+21[5]/50,XY,idem,+1,+8,+13,+2[3]
 456 46,XY,del(5q)[1]/45,idem,-7,der(16),i(21)(q10),-21,+marC[9]/46,XY[1]
 457 46,XY,der(2;3)(q11;q11),der(5)t(3;5)(q22;?),der(6)t(2;6)(?,q23),i(22)(q11),+i(22)(q11)[8]/46,XY[16]
 458 46,XY,der(2),-5,del(7)(q22),+8,-18,-21,+mar,+mar[20]
 459 46,XY,der(5)t(5;13)(q13;q21),der(7)ins(7;13)(p14;q14q21)del(7)(q11q35),del(13)(q14q34)[2]/47,
 idem,+del(13)(q14q34)[7]/46,XY,der(5)t(5;13)(q13;q21),-7,+del(13)(q14q34),der(13)t(7;13)(p14;q14)[2]/
 46,XY[9]
 460 46,XY,inv(3)(p21q29),-3,del(5)(q13q33),add(7)(q22),+8,-12,-14,+mar,+mar[21]
 461 46,XY,inv(9)(p11q13)[7]/45,XY,-5,-7,inv(9)(p11q13),add(12p),del(20)(q11),+mar[12]/46,idem,+mar[2]
 462 46,XY,t(2;15)(q?,q?),del(5q),add(5q),inv(7),t(11;17),-15,-17,+mar[18]/46,XY[2]
 463 46,XY,t(2;8)(q34;q13)del(5)(q13q34)t(12;17)(q21;q25),-18,+der(21)del(21)(q22q22)
 hsr(21)(q22)[16]/45,XY,t(2;8)(q34;q13)del(5)(q13q34)der(6;17)t(6;17)(q23;p11)
 del(17)(q11q24)t(12;17)(q21;q25)der(18;20)(p10;q10)+der(21)del(21)(q22q22)hsr(21)(q22)[8]/46,XY[2]
 464 46,XY[14]/43-46,XY,-4,-5,del(7q),-10,-19,-19,-21,+22,+2-5mar[7]
 465 46,XY[14]/45,XY,-5[1]/46,XY,del(18q)[1]
 466 46,XY[2]/43-45,XY,-5,-6,add(12p)[9]/46-47,XY,-19,1-2mar[18]/46,XY,del(2q)[2]
 467 46,XY[2]/44,XY,-4,-5,der(14),t(14,4),del(20)(q11),-22[18]/44,idem,add(12p)[2]
 468 46,XY[8]/43,X,-Y,der(4),del(5)(q22q33),der(7;12)(q22;q13),-12,-16,-20,add(22)(p11),+mar[10]/44,
 idem,+mar[4]
 469 47-48,XY,del(3q)[3],-5,-7,+8,add(9)(q32),+10,add(11)(p11),-12,der(16),+19,+22,+2-3mar[22]
 470 47,XY,add(3)(p22),+4,del(5),t(5;?;17)(q11?;?;q11),+8,del(12)(q23q24.3),-17[12]
 471 47,XX,del(5)(q12q33),+22[8]/47,XX,del(q12q33),t(16;17)(q24;q12),+22[1]/46,XX,del(5)(q12q33),
 t(9;22)(q34q11),-12,t(16;17)(q24;q12),+22[1]/46,XX,del(5)(q12q33),t(9;22)(q34;q11),-12,
 t(16;17)(q24;q12),+22[10]
 472 47,XX,del(5)(q15q33),+8[10]/42-43,XX,add(1)(q21),del(1)(q21),-4,-5-7-10,-18,-20,add(21)(q22),
 +2mar,inc[cp10]/46,XX[5]
 473 47,XY,-3,der(5)t(3;5)(q13;q12),+der(5)t(3;5)(q13;q12),+8,del(12)(p12p13),der(13)
 ins(13;5)(q14;q34q35)[9]/46,XY[13]
 474 47,XY,-3,der(5)t(3;5)(q25;q23),der(7)t(5;7)(q?35;p13),der(7;13)(p10;p10),+8,
 der(12)t(12;13)(p11;q13),del(13)(q13q34),+der(18)t(18;21)(p11;q22),der(18)t(18;21)(p11;q22),+22[7]/
 48,idem,+del(13)(q13q34)[4]/46,XY[4]
 475 47,XY,del(5)(q13q34),r(6)(p25q27),+8,del(13)(q14q34),der(16),t(13;16)(q14;q11)[5]/46,XY[6]
 476 48-49,XX,del(5)(q13q33),-13,+19,del(20q),+22,+1-2mar[18]/46,XX[2]
 477 48,XX,-3,der(5)t(5;7)(q12;?),r(7)(p11q11),t(9;14)(q22;q24),idic(13q14),+idic(13q14)x2,
 der(22)t(3;22)(q21;q13),+der(22)t(3;22)(q21;p13)[5]/
 478 48,XX,+1,del(5)(q22q34),+11[9]/50,idem,+9,der(14;15)(q10;q10),+14,add(17)(p11),
 add(21)(p11),+22[4]/51,idem,+6,+9,der(14;15)(q10;q10),+14,add(17)(p11),add(21)(p11),+
 22[11]/52,idem,+6,+9,der(14;15)(q10;q10),+der(14;15),+14,+14,+15,add(17)(p11),add(21)(p11),+22[6]
 479 48,XX,+1,del(5)(q31q33),+21[19]/49,idem,+del(5)(q13q33)[1]
 480 48,XX,add(4)(p11),del(5)(q22q33),-6,?del(7)(q22),+8,add(15)(p11),+19,+2mar[9]/48,idem,
 -3,der(14;15)(q10q10),+mar[8]/46,XX[6]
 481 49,XX,del(5)(q13q33),+11,+?19,+?22[6]

482 49,XY,+1,del(5q),+11,+22[22]/50,idem,+9[15]
 483 50,XX,+1,del(5)(q14q34),+6,+9,+11[13]/50,XX,+1,del(5)(q14q34),+6,+9,+11,idic(22)(p11)[4]/46,XX[3]
 484 51,XX,+1,del(5)(q22q33),+11,+14,+15,-21,+mar[23]
 485 51,XY,+1,del(5)(q13q33),+6,+11,+22,+22[16]/52,idem,+15[5]
 486 53-57,XX,+1,+2,add(2)(q37)[2],del(5)(q14q33),del(5)(q14q33)[8],+6,+8,+10,+11,+13,-17[11],+19,+21,
 +22[24] (PB)
 487 53,Y,der(X)t(X;12)(q21;q23),der(?;5;12;?),add(1)(q10),add(1)(p10),+6,add(7)(q33),+8,+8,+13,+14,
 +19,+22[20]/46,XY[3]
 488 55-61,XY,-4,-5,-7,+8,-12,+13,add(12)(p11),-15,-17,-18,-22,-22,+mar[17]/59-61,XY,del(3)(q11),-4,-5,-7,
 add?(9)(q34),-10,-11,-12,+13,-15,-17,-18,-19,-19,+2mar[11]/46,XY[1]
 489 64-65,XY,-XorY,-3,del(5)(q14q33),+del(5)(q14q33),-9,del(12)(p11),-13,-17,add(19p),+1-3mar[9]/
 46,XY[6]
 490 88-91,XXXX,del(1q),del(1q),del(5q),del(5q),del(11q),del(11q),-13,-13,+mar,+mar,+mar[5]/46,XX[15]
 491 90,XXXX,der(5)t(5;17)(q11;q23)x2,-12,-12,der(17)(5qter->5q35: :17p13->17q23::12?->12?)x2,
 dup(17)(q21q25)x2[4]/46,XX[17]
 492 nicht näher bezeichnete komplexe Anomalien (inkl.5q-,9q-,12p,Trisomie11,Monosomie7)
 493 nicht näher bezeichnete komplexe Anomalien mit 46,XY,del(5q31)

Translokation 5q

494 45,XY,del(3)(p11),der(5;?)(p10;?)[13]/46,XY[9]
 495 46,XY,der(5)t(?;5)[2]/46,XY[19]

Monosomie 5

496 45-47,XX,-5,-7,+2mar[5]/46,XX[17]
 497 46,XX,-5,-13(q13q21)[14]
 498 46,XX,-5,-20,+mar2x[14]
 499 47,XY,+8[1]/45,XY,-5[1]/46,XY,-5,+8[2]/46,XY[16]

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Germing für die ausgezeichnete Betreuung und die uneingeschränkte Unterstützung. Danke auch an Frau Dr. Schulz für die Co-Betreuung und Herrn PD Dr. Sander für die Übernahme des Korreferats. Mein besonderer Dank gilt Frau Sylvia Ylinen für die Durchsicht und Herrn Jonathan Bobak für die Hilfestellung bei Fragen zur Statistik. Weiterhin möchte ich dem ganzen MDS-Team für die gewissenhafte Arbeit am Register danken.