

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

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

Ermittlung von Prognoseparametern für Patienten mit MDS und  
intermediärem Risiko

Dissertation

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

vorgelegt von

Lisa Helene Lanfermann

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

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Jutta Richter

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lanfermann, L.H., Nachtkamp, K., Kasprzak, A., Kaivers, J., Hildebrandt, B., Betz, B., Blum, S., Schütte, H.J., Nusch, A., Lübbert, M., Giagounidis, A., Parmentier, S., Haase, D., Gattermann, N., Haas, R., Germing, U., (2021), Additional prognostic parameters in patients with myelodysplastic syndromes in the IPSSR intermediate risk group / Identifikation von Prognoseparametern für Patienten mit myelodysplastischen Syndromen der intermediären IPSSR-Risikogruppe. *Oncol Res Treat*, (44) 215

## **Zusammenfassung**

### **Identifikation von Prognoseparametern für Patienten mit myelodysplastischen Syndromen der intermediären IPSS-R-Risikogruppe**

Patienten mit myelodysplastischen Syndromen können anhand des IPSS-R prognostisch stratifiziert werden. Die intermediäre Risikogruppe umfasst sowohl Patienten mit günstiger Prognose als auch Patienten, die schnell eine akute Leukämie entwickeln und eine sehr schlechte Prognose haben. Parameter, die sich auf die Krankheitsbiologie beziehen und patientenbezogene Parameter können helfen, Patienten mit höherem Risiko zu identifizieren. Basierend auf den Daten des Düsseldorfer MDS-Registers wurden im Rahmen dieser Arbeit 2668 Patienten im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) und das Risiko einer AML-Progression analysiert. Die Patienten wurden von 03/2021 bis 09/2022 beobachtet, mit einem medianen Follow-up von 26,5 Monaten. 61,3 % der Patienten starben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Das OS und das Risiko für eine AML-Progression wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet, und für die multivariaten Analysen wurden COX-Regressionsmodelle verwendet. Die Patienten mit 3,5 Punkten (27,7%), 4 Punkten (41%) oder 4,5 Punkten (31,3%) wurden der intermediären Risikogruppe zugeordnet. Die mediane Überlebenszeit in der gesamten Patientenkohorte betrug 41,5 Monate. Die Rate der AML-Entwicklung betrug 20% 1 Jahr nach der Diagnose und 32,7% nach 3 Jahren. Unsere Analysen der prognostischen Parameter schlossen 363 Patienten (13,6%) aus, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen. Die verschiedenen Punktzahlen (3,5; 4; 4,5 Punkte) waren in univariaten Analysen der intermediären Risikogruppe nicht mit unterschiedlichen Überlebenszeiten verbunden. Das Geschlecht, das Alter der Patienten, der Karyotyp (dichotomisiert) und das Serumferritin  $\geq$ / $<$ 500  $\mu$ g/l zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten Hinweise auf schlechtere Überlebenszeiten geben. In multivariaten Analysen wurden das Alter der Patienten bei der Diagnosestellung ( $\geq$ / $<$ 67,54 Jahre) und das Geschlecht als unabhängige prognostische Parameter für das Überleben ermittelt. Im Hinblick auf das kumulative Risiko der AML-Entwicklung waren das Alter der Patienten bei Erstdiagnose, die Diagnose nach WHO 2016-Klassifikation (einzeln und dichotomisiert), der Blastenanteil im Knochenmark (nach IPSS-R,  $\geq$ / $<$ 4% und  $\geq$ / $<$ 5%), der Hämoglobinwert (nach IPSS-R sowie getestet am Median  $\geq$ / $<$ 9,6g/dl), periphere Blasten  $\geq$ / $<$ 1,6% und  $\geq$ / $<$ 0% und CRP  $\geq$ / $<$ 2mg/dl mit einem erhöhten Risiko der AML-Entwicklung verbunden. Multivariat waren hierbei nur die Blasten im Knochenmark  $\geq$ / $<$ 5% und das Alter der Patienten ( $\geq$ / $<$ 67,54 Jahre) bei Erstdiagnose unabhängige Variablen. Zusammenfassend wurde herausgefunden, dass zusätzliche prognostische Parameter dazu beitragen können, Patienten innerhalb der IPSSR-intermediate risk Gruppe weiter zu stratifizieren.

## **Abstract**

### **Additional prognostic parameters in patients with myelodysplastic syndromes in the IPSS-R intermediate risk group**

Patients with myelodysplastic syndromes can be prognostically stratified using the IPSS-R. The intermediate risk group consists of patients with favourable prognosis as well as patients who rapidly develop acute leukemia and have a very poor prognosis. Parameters related to disease biology and patient-related parameters may help to identify higher risk patients. Based on data of the Duesseldorf MDS registry, we analyzed 2668 patients with regard to overall survival (OS) and risk of AML progression.

Patients were followed from 03/2021 to 09/2022, with a median follow up of 26,5 months. 61,3% of patients died within the observation period. OS as well as risk of AML progression were calculated using the Kaplan Meier method, and COX regression models were used for multivariate analyses. Patients were assigned to the intermediate category with 3.5 points (27,7%), 4 points (41%) or 4.5 points (31,3%). Median survival in the entire patient cohort was 41,5 months. The rate of AML development was 20% 1 year after diagnosis, and 32,7% after 3 years. The analyses of prognostic parameters excluded 363 patients (13,6%) who underwent allogeneic stem cell transplantation. The scores (3,5; 4; 4,5) were not associated with different survival times in univariate analyses of the intermediate risk group. The gender, patients' age when diagnosed, dichotomized karyotypes and serum ferritine  $\geq$ / $<$ 500  $\mu$ g/l at the moment of diagnosis were associated with inferior survival. In multivariate analyses, the patients' age when diagnosed ( $\geq$ / $<$ 67,54 years) and the gender were identified as independent prognostic parameters for survival. With regard to cumulative risk of AML evolution, the patients' age when being diagnosed, the diagnosis (WHO 2016 classification), also dichotomized by severity, the blast count in the bone marrow (classified by the IPSS-R, and also tested by  $\geq$ / $<$ 4% and by  $\geq$ / $<$ 5%), the hemoglobine (classified by the IPSS-R as well as tested by the median of the cohort  $\geq$ / $<$ 9,6g/dl), peripheral blasts  $\geq$ / $<$ 1,6% and  $\geq$ / $<$ 0%, and CRP  $\geq$ / $<$ 2mg/dl were associated with increased risk of AML evolution. When tested by multivariate analyses, only the blast count in the bone marrow  $\geq$ / $<$ 5% and the patients' age ( $\geq$ / $<$ 67,54 years) when diagnosed were independently associated with elevated risk of AML evolution.

To put it in a nutshell, additional prognostic parameters can help to further stratify patients within the IPSS-R intermediate risk group.

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AML	Akute myeloische Leukämie
ASXL1	ASXL transcriptional regulator 1
ATG	Antithymozytenglobulin
BCR-ABL	Breakpoint cluster region -Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
BM	bone marrow
CBL	Cbl proto-oncogene
CEBPA	CCAAT enhancer binding protein alpha
CMML	chronische myelo-monozytäre Leukämie
CPSS	CMML-specific Prognostic Scoring System
CRP	C-reaktives Protein
DDX41	DEAD-box helicase 41
DNMT3A	DNA methyltransferase 3 alpha
ED	Erstdiagnose
ESF	Erythropoese stimulierende Faktoren
ETV6	ETS variant transcription factor 6
EVI1	RUNX family transcription factor 1
EZH2	enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit
FAB	French American British
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
FLT3	fms related receptor tyrosine kinase 3
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Hb	Hämoglobin
IDH	Isocitrat dehydrogenase
INT-1, INT-2	intermediate-1, intermediate-2

IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IPSS-RA	Age-adjusted IPSS-R categorization
JAK2	Janus kinase 2
KRAS	KRAS proto-oncogene, GTPase
LDH	Laktatdehydrogenase
LFS	leukemia free survival
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS EB	MDS mit Blastenüberschuss, Englisch with excess blasts
MDS-MLD	MDS mit multilineage dysplasia
MDS-RS-MLD	MDS mit multilineage dysplasia und Ringsideroblasten
MDS-RS-SLD	MDS mit single lineage dysplasia und Ringsideroblasten
MDS-SLD	MDS mit single lineage dysplasia
MDS U	MDS unklassifiziert
MLL	lysine methyltransferase 2A
MPL	MPL proto-oncogene, thrombopoietin receptor
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
NPM1	nucleophosmin 1
NRAS	NRAS proto-oncogene, GTPase
OS	Overall Survival
PDGFR	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Exzess an Blasten
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Exzess an Blasten in Transformation
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RCMD	RA mit multilineärer Dysplasie
RSCMD	RARS mit multilineärer Dysplasie

RUNX1	RUNX family transcription factor 1
SETBP1	SET binding protein 1
SF3B1	splicing factor 3b subunit 1
SRSF2	serine and arginine rich splicing factor 2
TET2	tet methylecytosine dioxygenase 2
TP53	tumor protein p53
U2AF1	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1
UTX	UTX histone demethylase
WHO	World Health Organisation
WT1	WT1 transcription factor
ZRSR2	zinc finger CCCH-type, RNA binding motif and serine/arginine rich 2

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>MYELOYDYSPLASTISCHE UND MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN</b>	<b>1</b>
1.1.1	MYELOYDYSPLASTISCHE NEOPLASIEN (MYELOYDYSPLASTISCHE SYNDROME, MDS)	1
1.1.1.1	Definition	1
1.1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.1.3	Pathogenese und Risikofaktoren	1
1.1.1.4	Klinik und Diagnostik	2
1.1.1.5	Klassifikation	2
1.1.2	MYELOYDYSPLASTISCHE/MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN (MDS/MPN)	4
1.1.3	PROGNOSESCORE	5
1.1.3.1	IPSS und IPSS-R	6
1.1.4	THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN BEI MDS	9
1.1.4.1	MDS mit niedrigem Risiko	9
1.1.4.2	MDS mit hohem Risiko	11
1.1.5	THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN BEI CMML	11
1.1.6	FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE DER ARBEIT	11
<b>2</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>52</b>
4.1	IPSS-R ALS HOCHVALIDER PROGNOSESCORE FÜR PATIENTEN MIT MDS	53
4.2	PROGNOSEN INNERHALB DER INTERMEDIATE RISK GROUP (3,5/4/4,5 PUNKTE)	54
4.3	GESCHLECHT ALS PROGNOSEPARAMETER FÜR DIE INTERMEDIATE RISK GROUP BEZÜGLICH SURVIVAL	55
4.4	ALTER BEI ERSTDIAGNOSE ALS PROGNOSEPARAMETER FÜR DIE INTERMEDIATE RISK GROUP BEZÜGLICH SURVIVAL UND AML-ÜBERGANG	55
4.5	KNOCHENMARKBLASTEN ALS PROGNOSEPARAMETER FÜR DIE INTERMEDIATE RISK GROUP BEZÜGLICH AML-ÜBERGANG	56
4.6	PERIPHERE BLASTEN ALS UNIVARIATER PROGNOSEPARAMETER	57
4.7	FERRITIN ALS UNIVARIATER PROGNOSEPARAMETER	57
4.8	FAZIT	58
<b>5</b>	<b><u>LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS</u></b>	<b>60</b>



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 MYELOYDYSPLASTISCHE UND MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN

### 1.1.1 Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS)

#### 1.1.1.1 *Definition*

Beim Myelodysplastischen Syndrom handelt es sich um klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen. Die Ausprägung stellt sich oft heterogen dar: Es kommt durch Dysplasien und klonale Aberrationen in den Stammzellen des Knochenmarks zu qualitativen und quantitativen Veränderungen der Hämatopoese, die sich in Form von hämatopoetischer Insuffizienz (häufiger Leitbefund Anämie, auch Leukozytopenie, Thrombozytopenie) sowie durch Dysplasiezeichen einer oder mehrerer Zellreihen in mindestens 10% der Zellen einer hämatopoetischen Reihe darstellen. Es besteht beim Vorliegen eines MDS ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für den Übergang in eine akute myeloische Leukämie. [1, 2]

Mit der WHO-Klassifikation 2022 wurde der Name “Myelodysplastische Syndrome” durch den Begriff “Myelodysplastische Neoplasien” ersetzt, die gängige Abkürzung “MDS” allerdings beibehalten. Da ich mich im Rahmen meiner Arbeit auf die WHO-Klassifikation 2016 beziehe, soll im Folgenden der Begriff “Myelodysplastische Syndrome (MDS)” verwendet werden. [2]

#### 1.1.1.2 *Epidemiologie*

Die MDS zählen mit einer Gesamtinzidenz von circa 4/100.000 Einwohnern/Jahr in Deutschland zu einer der häufigsten malignen hämatologischen Erkrankungen. Mit dem Fortschreiten des Alters steigt auch die Inzidenz erheblich, die bei Patienten im Alter ab 70 Jahren schließlich mehr als 30/100.000 Einwohner pro Jahr in Deutschland beträgt. Männer sind hierbei etwas häufiger betroffen als Frauen. [2, 3]

#### 1.1.1.3 *Pathogenese und Risikofaktoren*

Es wird angenommen, dass zur Entwicklung eines MDS verschiedene chromosomale und damit genomische Schäden, sowie genetische und epigenetische Veränderungen zusammentreffen, die letztendlich zur Entstehung von malignen hämatopoetischen Stammzellen führen. Durch die klonale Vermehrung ebendieser Stammzellen kommt es zu einer Verdrängung der gesunden Hämatopoese im Knochenmark mit daraus folgenden Zytopenien, Dysplasien und gegebenenfalls auch vermehrten Blasten im peripheren Blut. Risikofaktoren, die das Entstehen eines MDS begünstigen können, sind eine vorangegangene Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie (therapieassoziiertes MDS), sowie die langjährige Exposition von benzolhaltigen Stoffen oder anderen organischen

Lösungsmitteln. Evident ist, dass auch eine hohe radioaktive Strahlenbelastung zur Entwicklung eines MDS beitragen kann. [4] Tritt ein MDS ohne das Vorliegen eines der beschriebenen Risikofaktoren auf, so wird dieses als sogenanntes primäres MDS bezeichnet. Gegenüberzustellen ist das sekundäre MDS, das als Reaktion auf eine vorangegangene Belastung mit Risikofaktoren entsteht. [2]

#### *1.1.1.4 Klinik und Diagnostik*

Am häufigsten (circa 70% der Fälle) fallen die an MDS erkrankten Patienten durch eine Anämie auf, die sich entweder klinisch (Müdigkeit, Blässe, Dyspnoe etc.) oder im Rahmen einer Routineuntersuchung (Blutentnahme) demaskiert. Auch eine Leukozytopenie (insbesondere Neutropenie) mit wiederholten Infektionen (besonders Infektionen der Atemwege und der Haut), oder Thrombozytopenie mit daraus folgender Blutungsneigung ist möglich.

Zur Diagnosestellung sind neben dem Ausschluss von Differentialdiagnosen die Erstellung eines Blutbildes und Differentialblutbildes, sowie die zytomorphologische Untersuchung des Blutes und des Knochenmarks inklusive Eisenfärbung erforderlich. Wichtig ist hierbei die Bestimmung des Blastenanteils sowohl im peripheren Blut als auch medullär, sowie des Vorliegens von Dysplasiezeichen in einer oder mehreren Zellreihen. Auch sollte eine zytogenetische, sowie eine histologische Untersuchung des Knochenmarkes im Hinblick auf die Zellularität, den Aufbau und das eventuelle Vorliegen einer Fibrose des Knochenmarks erfolgen. Zur Differentialdiagnostik insbesondere einer gegebenenfalls vorliegenden Anämie relevante Laborparameter des peripheren Blutes sind Retikulozyten, Erythropoetin, Ferritin, LDH, Folsäure und Vitamin B12. [1, 2]

#### *1.1.1.5 Klassifikation*

Die Klassifikation des MDS basiert auf der sogenannten “FAB-Klassifikation”, die 1982 von der “French American British Cooperative Group” eingeführt wurde. In diesem Zusammenhang wurden die bis hierhin so bezeichneten “dysmyelopoietic disorders” zum ersten Mal als “myelodysplastic syndrome” bezeichnet. Eingeteilt wurden die MDS in der FAB-Klassifikation anhand vorliegender Dysplasiezeichen, des Blastenanteils im peripheren Blut und im Knochenmark. [5] Im Laufe der Jahre wurde die FAB-Klassifikation durch die WHO weiter spezifiziert. Hierbei sollten nicht mehr nur die zuvor genutzten, sondern alle verfügbaren Informationen einfließen (Klinik, Morphologie, Zytochemie, Immunzytologie, Genetik). So kam es zur Entwicklung der WHO-Klassifikation der MDS in 2001, die 2008, 2016, und zuletzt 2022 von weiter verfeinerten WHO-Klassifikationen abgelöst wurde. [6]

Genauer eingehen möchte ich auf die WHO-Klassifikation des Jahres 2016, da diese in meiner Arbeit Verwendung findet: Im Vergleich zu den vorherigen WHO-Klassifikationen ist der Anspruch der WHO-Klassifikation der MDS 2016, unter anderem neu identifizierte relevante molekulargenetische und morphologische Informationen in die Kategorisierung der Erkrankung einzubeziehen. Hierbei sollten keineswegs die MDS-Kategorien der vorherigen WHO-Klassifikationen überschrieben werden. Vielmehr ging es darum, neue Erkenntnisse in die bereits zuvor bestehenden Klassifikationen einfließen zu lassen. [7] Die WHO-Klassifikation 2016 der MDS teilt die Erkrankung anhand verschiedener Parameter ein: Grob unterteilen lässt sich die Entität der MDS in MDS-Typen ohne Blastenvermehrung ( $<5\%$  Blasten im Knochenmark,  $<1\%$  Blasten im peripheren Blut), und MDS-Typen mit Blastenvermehrung ( $\geq 5\%$  Blasten im Knochenmark).

Die MDS-Typen ohne Blastenvermehrung im Knochenmark lassen sich wiederum anhand des Vorliegens von Dysplasien unterteilen: Die MDS mit "single lineage dysplasia" (MDS-SLD) verzeichnen in nur einer Zellreihe Dysplasien und nur 1-2 Zytopenien im Blut, im Gegensatz zu den MDS mit "multilineage dysplasia" (MDS-MLD), bei denen in mehr als einer Zellreihe Dysplasien, und in 1-3 Zellreihen Zytopenien, vorliegen. Werden in diesen MDS-Typen zusätzlich über 15% Ringsideroblasten, das heißt Eisenablagerungen in erythroiden Zellen des Knochenmarks nachgewiesen, so bezeichnet man die MDS-Subtypen dann als MDS mit single-/multilineage dysplasia und Ringsideroblasten ("MDS-RS-SLD" / "MDS-RS-MLD"). Liegt eine SF3B1-Mutation vor, sind  $>5\%$  Ringsideroblasten im Knochenmarkbefund ausreichend, um einen MDS-Subtyp mit Ringsideroblasten zu diagnostizieren. Wird in einem MDS-Typ ohne Blastenvermehrung und mit Zytopenien in 1-2 Zellreihen bei Erstdiagnose eine Deletion im q-Arm (das heißt im langen Arm des fünften Chromosoms) nachgewiesen, nennt sich diese MDS-Form "MDS mit del(5q)". Hierbei liegt zytogenetisch entweder die alleinige del(5q)-Mutation vor, oder zusätzlich eine weitere Anomalie, die allerdings nicht das Chromosom 7 betreffen darf.

Im Gegensatz zu den MDS ohne Blastenvermehrung ( $<5\%$  Blasten im Knochenmark) stehen die MDS mit Blastenvermehrung. Diese unterteilt die WHO-Klassifikation aus 2016 in "MDS EB1", bei dem 5 - 9% Blasten im Knochenmark und  $<5\%$  Blasten im peripheren Blut nachgewiesen werden und keine Auerstäbchen im Knochenmarkbefund vorliegen dürfen – und "MDS EB2", bei dem 10 - 19% Blasten im Knochenmark sowie  $<20\%$  Blasten im peripheren Blut vorliegen dürfen, und Auerstäbchen potentiell möglich sind. In den MDS ohne Blastenvermehrung liegen definitionsgemäß keine Auerstäbchen im Knochenmarkbefund vor.

Ab 20% Blasten im Knochenmark ist nicht mehr von einem MDS, sondern von einem Übergang in eine akute Leukämie zu sprechen, die sich daher nicht mehr in der WHO-Klassifikation 2016 der MDS wiederfindet.

Die letzte MDS-Subgruppe, auf die im Rahmen meiner Arbeit und der WHO-Klassifikation der MDS 2016 einzugehen ist, nennt sich "MDS unklassifiziert". In dieser Gruppe werden diejenigen MDS zusammengefasst, die sich zu keiner der anderen zuvor beschriebenen Untergruppen zuordnen lassen. [8]

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der MDS (2016) [8]

MDS Typ	Zytopenien und Blasten im Blut	Knochenmarkbefunde und Zytogenetika
MDS mit single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, <15% Ringsideroblasten
MDS mit multilineage dysplasia (MDS-MLD)	1-3 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, <15% Ringsideroblasten
MDS mit single lineage dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-SLD)	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, >15% Ringsideroblasten oder >5% und SF3B1 Mutation
MDS mit multilineage dysplasia und Ringsideroblasten (MDS-RS-MLD)	1-3 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, >15% Ringsideroblasten oder >5% und SF3B1 Mutation
MDS mit del(5q)	1-2 Zytopenien, Blasten <1%	Blasten <5%, keine Auerstäbchen, del(5q) allein oder mit 1 Zusatzanomalie (nicht von Chromosom 7)
MDS mit Blastenvermehrung (MDS EB1)	1-3 Zytopenien, Blasten <5%	Blasten <10%, keine Auerstäbchen
MDS mit Blastenvermehrung (MDS EB2)	1-3 Zytopenien, Blasten <20%	Blasten <20%, Auerstäbchen möglich
MDS unklassifiziert	a) MDSSLD mit Panzytopenie b) MDSSLD/MDSMLD/MDSdel(5q) mit 1% Blasten im Blut c) MDS ohne eindeutige Dysplasien, aber mit MDS definierender chromosomaler Aberration	Blasten <5%, keine Auerstäbchen

### 1.1.2 Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN)

Myeloische Neoplasien, die sowohl myelodysplastische als auch myeloproliferative Eigenschaften haben, fasst man unter die Kategorie "MDS/MPN". Hierzu zählt unter anderem die chronische myelo-monozytäre Leukämie ("CMML"). [7, 8]

Die Diagnose einer CMML lässt sich auf der Grundlage des Nachweises einer erhöhten Anzahl an Monozyten im Blut, sowie des Nachweises von Dysplasiezeichen im Knochenmark, stellen. Zunächst müssen allerdings reaktive Monozytosen ausgeschlossen werden. Die Zuordnung der CMML zur Gruppe der MDS/MPN lässt sich dadurch erklären, dass diese sich entweder wie myelodysplastische Syndrome mit begleitender Monozytose darstellen (Leukozyten  $<13.000/\mu\text{l}$ ), oder wie myeloproliferative Neoplasien mit Leukozyten  $\geq 13.000/\mu\text{l}$ . [9] Von dieser Unterscheidung innerhalb der Gruppe der CMML hängt auch die Symptomatik ab, von der die Patienten betroffen sind: Patienten mit dem myelodysplastischen CMML-Phänotyp mit  $<13.000/\mu\text{l}$  Leukozyten berichten von MDS-typischen Symptomen aufgrund von Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie. Bei Patienten mit CMML und myeloproliferativem Phänotyp (mit  $\geq 13.000/\mu\text{l}$  Leukozyten) findet sich in circa der Hälfte der Patienten eine Splenomegalie, gegebenenfalls auch eine Hepatomegalie oder Lymphadenopathie. Bei den CMML liegt häufiger als bei den MDS ein Zusammenhang zu bestehenden Autoimmunerkrankungen vor. [9]

Der CMML wurde neben dem MDS im Jahr 2016 durch die WHO eine eigene Klassifikation zuteil: Hierbei liegen in jedem Fall Monozyten von  $>1000/\mu\text{l}$ , oder von  $>10\%$  der Leukozytenzahl vor, sowie eine Uni- oder Bizytopenie im peripheren Blut und Dysplasien in  $>10\%$  der Zellen in 1-3 Zellreihen im Knochenmarkausstrich. Vor der Diagnosestellung einer CMML ausgeschlossen werden müssen Mutationen in BCR-ABL, PDGFR  $\alpha$  oder  $\beta$ , FGFR1, oder PCIM-JAK2. Je nachdem, ob und inwiefern eine Erhöhung des Blastenanteils vorliegt, werden die CMML in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: Bei der CMML 0 finden sich im Knochenmarkausstrich  $<5\%$  Blasten (und  $<2\%$  Blasten im peripheren Blut), bei der CMML I 5-9% Blasten im Knochenmark ( $<5\%$  Blasten peripher) und bei der CMML II 10-19% Blasten im Knochenmark sowie  $<20\%$  Blasten im peripheren Blut. Im Gegensatz zur CMML 0 und I finden sich in der CMML II möglicherweise Auerstäbchen im Knochenmarkausstrich [7, 8].

Genau wie bei den MDS besteht auch bei der CMML die Möglichkeit einer Progression in eine akute myeloische Leukämie. Das Risiko lässt sich mittels Prognosescores wie dem CPSS (“CMML-Specific Prognostic Scoring System”) und dem CPSS-mol (“CPSS-molekular”) abschätzen, auf die im Rahmen meiner Arbeit allerdings nicht weiter eingegangen werden soll. [9]

### **1.1.3 Prognosescore**

Die MDS stellen eine Gruppe sehr heterogener Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen dar. Um die Prognose von erwachsenen, an MDS erkrankten Patienten ohne Behandlung besser einschätzen zu können, ist die Zuhilfenahme von Prognosescores wie dem “International Prognostic Scoring System” (IPSS)

beziehungsweise dem IPSS-R (“Revised-IPSS”) für MDS, sowie dem CPSS und dem CPSS-Mol für die CMML, sinnvoll. [10]

### 1.1.3.1 IPSS und IPSS-R

Die Einteilung der MDS in verschiedene Prognosegruppen basiert auf dem 1976 von der “French-American-British (FAB) cooperative group” veröffentlichten Paper zur FAB-Klassifikation. Dr. John M. Bennett, der Leiter der FAB-Arbeitsgruppe, und sein Team beschrieben zum ersten Mal, dass entgegen der vorherigen Annahme nicht alle an MDS erkrankten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung einen AML-Übergang entwickeln. [6] Die FAB-Arbeitsgruppe schlug in diesem Zusammenhang zum ersten Mal eine auf Morphologiezeichen basierende Klassifikation der MDS in fünf Gruppen vor: Eingeteilt wurden die MDS mittels der drei Kriterien Dysplasiezeichen, Blasten im peripheren Blut und Blasten im Knochenmark. [6]

Tabelle 2: FAB-Klassifikation des MDS [6]

Kategorie	Dysplasiezeichen	Blasten im Knochenmark in %	Blasten im peripheren Blut in %
Refraktäre Anämie (RA)	Erythroid	<5	<1
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	Erythroid	<5	<1
Refraktäre Anämie mit Exzess an Blasten (RAEB)	2 oder mehr Zelllinien	5 bis 20	0 bis 4
Refraktäre Anämie mit Exzess an Blasten in Transformation (RAEB-T)	üblicherweise 2 oder mehr Zelllinien	21 bis 30	≥5
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	≥1x10 <sup>9</sup> /L Monozyten	<20	

Der prognostische Wert der FAB-Klassifikation für den Krankheitsverlauf der MDS wurde daraufhin vielfach validiert, und als Grundlage für die WHO-Klassifikation genutzt, die nun nicht mehr nur morphologische, sondern auch biologische, genetische und klinische Informationen einschloss. Die Idee war, nicht nur einzelne, sondern möglichst alle bezüglich der Erkrankung bekannten Informationen in die Klassifikation einfließen zu lassen. [6]

Im Jahr 1997 entstand auf der Grundlage der damals bereits bestehenden FAB-Klassifikation das International Prognostic Scoring System “IPSS”, das als Prognosescore neben der Anzahl der Zytopenien und dem Anteil medullärer Blasten auch das zytogenetische Risiko einbeziehen sollte. [10, 11]

Tabelle 3: International Prognostic Scoring System (IPSS) [11]

Prognostic Variable	Score Value				
	0	0,5	1	1,5	2
BM blasts (%)	<5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
Karyotype	good	intermediate	poor		
Cytopenias	0/1	2/3			
	<b>good:</b> normal, -Y, del(5q)				
	<b>poor:</b> complex (≥ 3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies				
	<b>intermediate:</b> other abnormalities				
<b>Risk Groups</b>	<b>Scores</b>				
Low	0				
INT-1	0,5 - 1				
INT-2	1,5 - 2				
High	≥ 2,5				

Im Jahr 2012 wurde der IPSS überarbeitet und hierbei weiter verfeinert: In der überarbeiteten Version des IPSS, die als “Revised International Prognostic Scoring System” (IPSS-R) bezeichnet wurde, sollten nach wie vor die Zytogenetik, der Anteil der Knochenmarkblasten sowie die Zytopenien eine zentrale Rolle spielen. Statistisch wurde ermittelt, wie hoch die prognostische Relevanz der drei genannten Parameter im direkten Vergleich zueinander, in Bezug auf Survival und AML-Übergänge als Outcome, war. Entsprechend ihrer jeweiligen Relevanz wurden den Parametern die Punktzahlen, die im Revised International Prognostic Scoring System “IPSS-R” pro Kategorie vergeben werden, zugeordnet. [10]

Tabelle 4: IPSS-R Prognoseparameter Punktwerte [10]

Prognoseparameter	0	0,5	1	1,5
Zytogenetik	very good	-	good	-
Blasten im Knochenmark (%)	≤ 2	-	>2 - <5	-
Hämoglobin (g/dl)	≥ 10	-	8 - <10	<8
Thrombozyten (/nl)	≥ 100	50 - <100	<50	-
Absolute neutrophile Granulozyten (/nl)	≥ 0,8	< 0,8	-	-

Prognoseparameter	2	3	4
Zytogenetik	intermediate	poor	very poor
Blasten im Knochenmark (%)	5 - 10	>10	-
Hämoglobin (g/dl)	-	-	-
Thrombozyten (/nl)	-	-	-
Absolute neutrophile Granulozyten (/nl)	-	-	-

Pro Kategorie werden entsprechend der abgebildeten Tabelle Punktzahlen vergeben, die am Ende zu einer Gesamtpunktzahl addiert werden. Mithilfe der Gesamtpunktzahl lässt sich der Patient schließlich in eine der fünf Risikogruppen “very low”, “low”, “intermediate”, “high”, und “very high” einteilen, die Hinweise auf die Prognose des jeweiligen Patienten geben soll. [10]

Tabelle 5: IPSS-R Prognosegruppen und dazugehörige Punktzahlen [10]

IPSS-R Prognosegruppe	Punktzahl
very low	≤1,5
low	>1,5 - 3
intermediate	>3 - 4,5
high	>4,5 - 6
very high	>6

Der Anteil der Knochenmarkblasten, der im IPSS in 5-10%, 10%, 11-20% und 21-30% unterteilt wurde, ist im IPSS-R in noch feinere Kategorien gegliedert: Eingeteilt wird in 0-2%, >2-<5%, 5-10% und >10% Knochenmarkblasten bei Erstdiagnose. Hierdurch wird eine noch genauere Einordnung der Patienten zu Risikogruppen möglich. Patienten mit 0-2% Knochenmarkblasten bei Erstdiagnose bekommen in dieser Kategorie 0 Punkte, >2 - <5% Knochenmarkblasten einen Punkt, 5-10% 2 Punkte, und über 10% 3 Punkte. [10]

Die Kategorie der Zytopenien fließt nicht wie im IPSS nur mittels ihrer Anzahl, sondern auch in ihrem Ausmaß, das heißt in ihrer Höhe, gemessen an statistisch oder klinisch relevanten Grenzwerten, in den IPSS-R ein. Hierbei wurde im Vergleich zum IPSS der Grenzwert der neutrophilen Granulozyten von  $1,8 \cdot 10^9/L$  auf  $0,8 \cdot 10^9/L$  geändert. Liegen unter  $800/\mu l$  neutrophile Granulozyten vor, gehen 0,5 Punkte in den IPSS-R ein, bei  $\geq 800/\mu l$  0 Punkte. Der Hämoglobinwert wird in drei Gruppen unterteilt:  $\geq 10$  g/dL, 8 bis  $<10$  g/dL und  $<8$  g/dL, für die 0, 1 oder 1,5 Punkte in die Gesamtpunktzahl einfließen. Die Thrombozyten werden für  $\geq 100 \cdot 10^9/L$  mit 0 Punkten, für  $50 - <100 \cdot 10^9/L$  mit 0,5 Punkten und für  $<50 \cdot 10^9/L$  mit einem Punkt im IPSS-R berechnet. [10]

Anders als im IPSS sind im IPSS-R bezüglich des Karyotyps des Patienten fünf statt drei Risikogruppen klar definiert. Hierbei werden auch weniger häufige Aberrationen bedacht und entsprechend einer Risikogruppe zugeordnet. Dies war während der Entwicklung des IPSS-R im Gegensatz zum IPSS möglich, weil in die entsprechenden Analysen sehr viel mehr Patienten eingegangen waren. Wie den beigefügten Tabellen zu entnehmen ist, entspricht ein -Y oder ein del(11q) Karyotyp der Untergruppe mit "sehr guter", das heißt günstiger Prognose (0 Punkte für die Kategorie Zytogenetik im IPSS-R); ein normaler Karyotyp, sowie del(5q), del(12p), del(20q) und Zweifachaberrationen, in denen del(5q) enthalten ist, entsprechen einem Karyotyp mit "guter" Prognose und führen zur Addition eines Punktes im IPSS-R. Del(7q), +8, +19, i(17q), sowie jede andere Einzel- oder Doppelaberration in einem Karyotyp entsprechen der "mittleren" Prognosegruppe und gehen mit 2 Punkten in den IPSS-R ein. In die "ungünstige" Prognosegruppe werden die Aberrationen -7, inv(3)/t(3q)/del(3q) sowie Doppelaberrationen, die -7 oder del(7q) enthalten, und komplexe Karyotypen mit 3 Aberrationen eingeordnet. Liegt bei einem Patienten ein Karyotyp mit einer solchen "ungünstigen" Prognose vor, wird die IPSS-R-Kategorie "Zytogenetik" mit 3 Punkten bewertet. Sobald mehr als 3 Aberrationen in

einem Karyotypen vorliegen, wird dieser als prognostisch “very poor”, sehr ungünstig, bezeichnet und in der Berechnung des IPSS-R müssen 4 Punkten addiert werden. [10]

*Tabelle 6: IPSS-R Punktevergabe Zytogenetik [10]*

Prognostic Subgroups	Cytogenetic Abnormalities
very good	-Y; del(11q)
good	normal; del(5q); del(12p); del(20q); double including del(5q)
intermediate	del(7q); +8; +19; i(17q); any other single or double independent clones
poor	-7; inv(3)/t(3q)/del(3q); double including - 7/del(7q); complex: 3 abnormalities
very poor	complex: > 3 abnormalities

Wie Greenberg et al. beschreiben, unterscheiden sich die fünf im IPSS-R beschriebenen Prognosegruppen in ihrer Überlebenszeit sowie in der Zeit, bis gegebenenfalls AML-Übergänge stattfinden, wie folgt: Die very low risk Gruppe lebt im Median 8,8 Jahre; die low risk Gruppe 5,3; die Patienten der intermediate risk Gruppe versterben im Median nach 3 Jahren; Patienten der high risk Gruppe im Median nach 1,6 Jahren und die very high risk Patienten nach 0,8 Jahren. [10] Ähnliche Zahlen lieferten auch Neukirchen et al. im Jahr 2014 im Rahmen ihrer Arbeit zur Validierung des IPSS-R. [12] Bezüglich der AML-Übergänge lässt sich sagen, dass innerhalb der low risk Gruppe im Median nach 10,8 Jahren 25% der Patienten von einem AML-Übergang betroffen sind; in der intermediate risk Gruppe ist dies im Median nach 3,2 Jahren, in der high risk Gruppe nach 1,4 Jahren, und in der very high risk Gruppe nach 0,73 Jahren der Fall. In der very low risk Gruppe findet typischerweise zu keinem Zeitpunkt bei 25% der Patienten ein AML-Übergang statt. [10]

#### **1.1.4 Therapeutische Möglichkeiten bei MDS**

Da die MDS eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen bilden, ist hinsichtlich der Therapieoptionen zu unterscheiden zwischen MDS mit niedrigerem Risiko (IPSS-R very low, low, intermediate) und MDS mit höherem Risiko (IPSS-R high, very high). [2]

##### *1.1.4.1 MDS mit niedrigem Risiko*

Bei myelodysplastischen Syndromen mit niedrigem Risiko ist oftmals zunächst eine “watch and wait” Strategie indiziert. Insbesondere, wenn keine oder nur gering ausgeprägte Zytopenien und Symptome vorliegen, reichen regelmäßige Kontrollen und eine Wiedervorstellung im Falle einer Symptomverschlechterung aus, ohne dass vorher akut therapiert werden muss.

Anders sieht es in Fällen höhergradiger Zytopenien aus. Besonders die Anämie ist bei den MDS eine häufige Indikation für den Beginn einer supportiven Therapie: Oftmals besteht diese Therapie bei den Niedrigrisiko-MDS zunächst aus Transfusionen von Blutprodukten sowie der adäquaten Behandlung von Begleiterkrankungen der Patienten. Die Entscheidung zur Transfusion von Blutprodukten, insbesondere von Erythrozytenkonzentraten, muss immer in Abhängigkeit vom klinischen Zustand und Begleiterkrankungen der Patienten getroffen werden. Ist ein MDS-Patient aufgrund einer vorliegenden Anämie schlapp und müde, besteht einerseits eine verringerte Lebensqualität, andererseits aber auch die Gefahr von Stürzen und gegebenenfalls daraus folgenden Verletzungen sowie dem Verlust der Selbstständigkeit. Besteht bei einem MDS-Patienten mit Anämie eine kardiale Vorerkrankung im Sinne einer koronaren Herzerkrankung, sollte angestrebt werden, den Hb auf >10g/dl zu heben und zu halten. Wird ein Patient regelmäßig mit Erythrozytenkonzentraten versorgt, sollte gegebenenfalls die Gabe eines Eisenchelators in Betracht gezogen werden, um eine durch die Eisenüberladung entstehende sekundäre Hämochromatose mit Folgeschäden zu verhindern. Thrombozytenkonzentrate werden aufgrund der Gefahr einer Immunisierung im Vergleich zu Erythrozytenkonzentraten deutlich zurückhaltender, und nur im Falle von klinischen Blutungszeichen, transfundiert. Auch das Verabreichen von Tranexamsäure kann für Patienten mit Thrombozytopenie und Blutungszeichen als Therapieoption in Betracht gezogen werden. Besonders für MDS-Patienten mit Neutropenien ist es wichtig, die aktuellen Impf-Empfehlungen umzusetzen sowie großzügig die Indikation zur antibiotischen Behandlung von Infekten zu stellen.

Neben den bisher beschriebenen Therapieoptionen bleibt immer auch die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, die die körpereigene Blutbildung stimulieren sollen, in Betracht zu ziehen. Hierbei erfolgt für anämische Patienten die Therapie mit ESF, Erythropoese stimulierenden Faktoren, in Anlehnung an den sogenannten "Nordic Score", der den endogenen Erythropoetin-Spiegel im Serum des Patienten, sowie die erforderliche Anzahl von Transfusionen pro Monat einbezieht. Werden ESF verabreicht, kann G-CSF, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, in niedriger Dosierung zusätzlich gegeben werden, da es bewiesenermaßen die Wirkung von ESF steigert. Grundsätzlich nicht eingesetzt werden soll G-CSF bei MDS-Patienten mit der Absicht, die Leukozytenzahl anzuheben. Nur bei Patienten mit einer schweren Neutropenie und wiederholten Infektionen mit Komplikationen kann eine G-CSF-Gabe erfolgen. Mittels thrombopoetischer Wachstumsfaktoren wie bspw. Eltrombopag lassen sich schwere Thrombozytopenien bei Patienten mit MDS und niedrigem Risiko behandeln.

Insbesondere bei Niedrigrisiko-Patienten mit Ringsideroblasten oder SF3B1-Mutation und Anämie muss auch die Behandlung mit Luspatercept, einem Inhibitor von

Erythropoese-Suppressoren, als Option in Betracht gezogen werden. Für Patienten mit einer del(5q)-Aberration und gegebenenfalls einer weiteren chromosomalen Aberration (außer an Chromosom 7) sollte die Behandlung mit der immunmodulatorischen Substanz Lenalidomid erwogen werden. Für Luspatercept und Lenalidomid werden bei den entsprechenden Patientengruppen oftmals deutliche Verringerungen der erforderlichen Transfusionsfrequenz beobachtet.

Wichtig in jedem MDS ist die adäquate Therapie der Begleiterkrankungen von Patienten. [2]

#### *1.1.4.2 MDS mit hohem Risiko*

Bei Patienten mit Hochrisiko-MDS ist untherapiert von einer deutlichen Einschränkung der Lebenserwartung auszugehen. Daher muss immer die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation als einzige kurative Therapieoption geprüft werden. Insbesondere bei Patienten mit einem Lebensalter >65 Jahre oder bei Patienten mit Vorerkrankungen ist die Indikation zur Stammzelltransplantation aufgrund des hohen Risikos für Komplikationen allerdings nur nach genauer individueller Abwägung zu stellen. Patienten, die von einer Stammzelltransplantation ausgeschlossen sind, sollten mit hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidin oder Decitabin behandelt werden. Azacitidin wird statt Cytosin in die DNA eingebaut und wirkt unter anderem auf die Zellproliferation zytotoxisch, was in der “AZA-001 Studie” zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil führte. Falls Patienten nicht auf Azacitidin ansprechen oder im Verlauf der Behandlung Resistenzen entwickeln, sollte die Therapie mit Decitabin, einer weiteren demethylierenden Substanz, erwogen werden. Gegebenenfalls kombinieren lässt sich die Behandlung mit Venetoclax. Für beide Medikamente ist allerdings der Einschluss der betroffenen Patienten in klinische Studien notwendig, da für sie bisher keine Zulassung vorliegt. [2]

#### **1.1.5 Therapeutische Möglichkeiten bei CMML**

Für CMML-Patienten mit im CPSS niedrigem Risiko wird üblicherweise eine “watch and wait” Therapie angewandt, CMML-Patienten mit hohem Risiko im CPSS sollten gegebenenfalls eine Behandlung mit zytoreduktiven Substanzen erhalten: Wie die oben beschriebenen Hochrisiko-MDS-Patienten können diese mit Azacitidin behandelt werden, falls eine allogene Stammzelltransplantation keine therapeutische Option ist. [2, 9]

#### **1.1.6 Fragestellungen und Ziele der Arbeit**

Die myelodysplastischen Syndrome verlaufen je nach Krankheitsbiologie klinisch extrem unterschiedlich. Wesentliches Instrument zur Abschätzung des natürlichen Krankheitsverlaufs stellt der “International Prognostic Scoring System” in seiner

revidierten Form (IPSS-R) dar. Dieser Score verwendet etablierte Prognoseparameter wie den Anteil der Knochenmarkblasten, das Ausmaß der hämatopoetischen Insuffizienz und chromosomale Befunde bei Erstdiagnose. Er bildet fünf Risikogruppen (“very low risk”, “low risk”, “intermediate risk”, “high risk”, “very high risk”), die als wesentliche Entscheidungsgrundlage für therapeutisches Vorgehen herangezogen werden. Hauptschwäche des Scores ist, dass die intermediate-Risiko-Gruppe prognostisch heterogen ist, sodass eine zielgerichtete Therapieentscheidung für diese Patienten schwer fällt.

Diese Arbeit beschäftigt sich damit, krankheitsbiologische und patientenbezogene Prognoseparameter auf ihre Nutzen zu überprüfen und prognostische Aussagen für die intermediate-Risiko-Gruppe des IPSS-R zu ermöglichen. Es soll gezeigt werden, ob es neben herkömmlichen Prognoseparametern, die die mediane Überlebenszeit und das AML-Risiko von MDS-Patienten vorhersagen, weitere Prognoseparameter gibt, die zur Identifikation unterschiedlicher Risikogruppen herangezogen werden können. Dies ist notwendig, um vor dem Hintergrund neuerer Therapieverfahren dem einzelnen Patienten eine möglichst risikoadaptierte Therapie anbieten zu können.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

Diese klinisch retrospektive Arbeit wurde im Universitätsklinikum Düsseldorf in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie durchgeführt.

Im Rahmen der Datenerhebung, die innerhalb des Zeitraums 03/2021 bis 09/2022 stattgefunden hat, wurden zunächst mit Hilfe des MDS-Registers des UKD die bezüglich meiner Arbeit in Frage kommenden Patienten identifiziert. Mit Hilfe des klinikinternen Dokumentationssystems Medico und unter Durchsicht der physischen Patientenakten aus der hämatologischen Ambulanz wurden klinische, krankheitsbiologische und genetische Informationen zu den identifizierten 2668 Patientenfällen zusammengetragen. Insbesondere wurde in diesem Zusammenhang auf die IPSS-R-relevanten Parameter (Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl, absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten, Karyotyp, Knochenmarkblasten bei Erstdiagnose) Wert gelegt, um daraufhin eine korrekte Einordnung der Patienten in die entsprechenden Risikogruppen des IPSS-R zu gewährleisten. Zudem wurden unter anderem weitere hämatologische Parameter (kleines und Differentialblutbild bei Erstdiagnose sowie im Verlauf), der Karyotyp bei Erstdiagnose und im Verlauf, zytologische und histologische Knochenmarkbefunde und Informationen bezüglich stattgefundener Therapien, ergänzt. Ein besonderer Fokus lag in dem Zusammenhang auf der IPSS-R-intermediate Gruppe, da diese im Zentrum der Fragestellung meiner Arbeit steht. Mittels Anfragen an andere Kliniken sowie Kontaktaufnahme mit Hausärzten und niedergelassenen Hämatologen, in denen die entsprechenden Patienten behandelt wurden, konnten die Datensätze vervollständigt werden. Der aktuelle Zustand der Patienten im Sinne eines "Follow-Ups" wurde, falls uns nicht anderweitig bekannt, durch Anfragen bei den entsprechenden Einwohnermeldeämtern in Erfahrung gebracht. Pro Patient wurde der individuelle Krankheitsverlauf inklusive gegebenenfalls aufgetretener Komplikationen und des Outcomes nachbeobachtet, und ausführlich dokumentiert. Die Datenaufnahme und Nachbeobachtung der Patienten endete im September 2022.

Die statistische Analyse der zuvor erhobenen Daten erfolgte im Anschluss mit Hilfe des Statistikprogramms "SPSS" Version 27 von IBM. Zunächst fand die deskriptive Analyse der meiner Arbeit zu Grunde liegenden Patientenkohorte statt. Anschließend wurden mittels Median-Tests, t-Tests und Pearson's Chi Quadrat Vergleiche zwischen den bereits beschriebenen IPSS-R-Risikogruppen ("very low", "low", "intermediate", "high", "very high") durchgeführt und innerhalb der intermediate Risikogruppe die Patienten mit den verschiedenen ihr zugeordneten Punktwerten verglichen. Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeiten und der Wahrscheinlichkeiten eines AML-Übergangs wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren berechnet und dargestellt. Die statistische Signifikanz der Ergebnisse ließ sich anschließend mittels Log-Rank-Test überprüfen. Für

die multivariate Analyse wurde die Cox Proportional Hazards Regression (schrittweise, vorwärts) angewendet.

Die Überlebenszeit wurde definiert als der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem Todeszeitpunkt. Dieser setzte den ersten End-Zeitpunkt meiner Analysen fest. Der zweite Endpunkt war das Datum des AML-Übergangs und somit die Zeit bis zur Entwicklung einer AML.

Als statistisch signifikant wurde für alle durchgeführten Analysen ein p-Wert kleiner als 0,05 festgelegt.

Für die durchgeführten Nachbeobachtungen und Analysen der Patientendaten liegen Ethikvoten vor.

Im Anhang findet sich eine Auflistung aller erhobenen Parameter.

Für die durchgeführte Arbeit liegen Ethikvoten vor:

Studennummer 3008 (15.01.2008)

Studennummer 3973 (23.01.2018).

### 3 ERGEBNISSE

In Tabelle 7 sind die klinischen Eigenschaften und die Aufteilung der Patientenkohorte in die MDS-Subtypen nach der Klassifikation der WHO aus 2016 abgebildet.

Insgesamt besteht die Patientenkohorte aus 2668 Patienten, von denen 60,8% männlich, und 39,2% weiblich sind. Mit 27,3% ist die "low risk" Gruppe des IPSS-R am stärksten vertreten, gefolgt von der IPSS-R intermediate risk Gruppe mit 20,7%, high und very high risk mit 16,8% und 15%, und die very low Gruppe ist mit 11,6% innerhalb der Studienpopulation meiner Arbeit am kleinsten. Von den insgesamt 2668 Patienten konnten 232 der Patienten (8,7%) im IPSS-R keiner Risikogruppe zugeordnet werden, da mindestens einer der hierzu relevanten Parameter nicht ermittelt werden konnte. Meist fehlte der Karyotyp oder die absoluten neutrophilen Granulozyten. In der Gesamtkohorte finden sich mit 28,8% der Patienten am häufigsten MDS MLD als Erkrankungssubtyp, gefolgt von MDS EB2 und EB1 mit 16,7% und 15%. Einen geringeren Anteil machen mit insgesamt circa 11% die ringsideroblastischen MDS aus. MDS del(5q) sowie RAEB-T sind mit 6,1% und 7,5% vertreten. Die MDS-U und MDS/MPN machen im Vergleich zum Rest nur einen sehr geringen Anteil der Patientenkohorte meiner Arbeit aus.

Auffallend ist, dass weniger als 8% der Patienten der Gesamtpopulation einen Karnofsky-Index von  $\leq 65\%$  haben: Die allermeisten Patienten finden sich innerhalb der Gruppe der besseren Karnofsky-Indices 70% bis 100%. 81,3% der Patienten hatten bei Erstdiagnose keine Infekte; 94,8% hatten keine verzeichneten Lymphknotenschwellungen. Der Großteil der Gesamtpopulation hatte in der klinischen Untersuchung normalgroße (88,9% beziehungsweise 83,9%) oder leicht vergrößerte Leber und Milz (bis 2cm unter dem Rippenbogen, 8,6% beziehungsweise 10%).

In der IPSS-R "very low" Gruppe fällt auf, dass die Geschlechterverteilung im Vergleich mit den anderen Risikogruppen etwas mehr zu Gunsten der Männer verschoben ist (m:w 68,3% : 31,7%). Alle anderen IPSS-R Risikogruppen verzeichnen einen Männeranteil von circa 60%. Auch werden die Patienten der "very low" Risikogruppe am spätesten diagnostiziert (medianes Alter bei Erstdiagnose: 69 Jahre, in den restlichen Risikogruppen 66-68 Jahre). Wie erwartet finden sich unter den IPSS-R "very low" Patienten vor allem diejenigen mit MDS und uni- sowie multilineären Dysplasien, sowohl mit als auch ohne Ringsideroblasten. Höhergradige MDS-Subtypen wie EB1 und EB2 finden sich nicht. Im Vergleich mit den anderen IPSS-R Risikogruppen hatten in der IPSS-R very low Gruppe die wenigsten Patienten bei Erstdiagnose einen Infekt, eine Lymphknotenschwellung sowie eine veränderte Leber- oder Milzgröße.

Die IPSS-R low Gruppe beinhaltet, genau wie die "very low" Gruppe, vor allem MDS SLD (7%) und MLD (46,2%), sowie MDS RS SLD (8,2%) und MDS RS MLD (10,4%).

Im Gegensatz zur “very low” Gruppe finden sich in der IPSS-R “low risk” Gruppe vereinzelt auch höhergradige MDS wie EB1 und 2, CMML1 und 2. Plausiblerweise finden sich über 90% der Patienten aus der “very low” und “low risk” Gruppe in den höheren Karnofsky-Scores  $\geq 80\%$ . Auffallend ist, dass im Vergleich sowohl mit den angrenzenden IPSS-R Risikogruppen, als auch mit der Gesamtkohorte, die Patienten der “low risk group” besonders häufig vergrößerte Lebern (insges. 11,6%) und Milzen (insges. 20,5%) aufwiesen.

Je höher die IPSS-R Risikogruppe, desto mehr Patienten waren bei Erstdiagnose von Infekten betroffen; unter den Infektionen führend waren in der untersuchten Kohorte in jeder Risikogruppe des IPSS-R die Atemwegsinfekte.

Bei der Betrachtung der IPSS-R intermediate risk Gruppe fällt direkt auf, dass weniger ringsideroblastische MDS vertreten sind als in der very low und low risk Gruppe (MDS RS SLD 2,2% und MDS RS MLD 4,2%). Außerdem fällt auf, dass in der intermediate risk Gruppe unter allen IPSS-R Risikogruppen als Erkankungssubtyp die meisten MDS EB1 vertreten sind (26,9%). Die MDS EB2 sind mit 15,1% wesentlich häufiger als in der low risk Gruppe (0,7%), aber deutlich seltener als in der high risk Gruppe (33,1%) vertreten. Sowohl in der intermediate risk Gruppe, als auch in der high und very high risk group, hatten circa 90-95% der Patienten bei Erstdiagnose einen Karnofsky Index von 70% und höher. Die intermediate risk group hatte hierbei im Vergleich mit 95,6% den größten Anteil der Patienten in diesem Bereich des Karnofsky-Index. Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen Infekt hatten, steigt, je höher die IPSS-R Risikogruppe, weiter an (18,6% der Patienten in der intermediate risk group versus 26,8% in der high risk group).

In der IPSS-R high risk Gruppe sind wie erwartet hauptsächlich MDS EB1 (22,6%) und 2 (33,1%) sowie akute myeloische Leukämien (16,8%) und 12,3% MDS MLD vertreten. Die anderen MDS-Subtypen finden sich in dieser IPSS-R Gruppe nur vereinzelt. Es fällt im Vergleich mit den anderen IPSS-R Gruppen auf, dass in der “high risk group” mit 10,7% bei einem besonders großen Anteil der Patienten bei Erstdiagnose eine Lymphknotenschwellung vorlag.

In der very high risk Gruppe des IPSS-R sind zum größten Teil (46,8%) MDS EB2 vertreten. Auch AML (23,5%) und MDS EB1 (19%) bilden große Teile der IPSS-R Gruppe mit sehr hohem Risiko. Alle anderen MDS-Subtypen machen einen sehr geringen Anteil dieser Gruppe aus.

Tabelle 7: Klinische Eigenschaften und MDS-Subtypen der Patientenkohorte, aufgliedert in IPSS-R Risikogruppen

Parameter	Kategorien	alle Patienten	IPSS-R very low	IPSS-R low	IPSS-R intermediate	IPSS-R high	IPSS-R very high
n		2668	309 (11,6%)	729 (27,3%)	551 (20,7%)	447 (16,8%)	400 (15%)
Geschlecht		1623 (60,8%)	211 (68,3%)	426 (58,4%)	341 (61,9%)	262 (58,6%)	242 (60,5%)
Alter bei Erstdiagnose		1045 (39,2%)	98 (31,7%)	303 (41,6%)	210 (38,1%)	185 (41,4%)	158 (39,5%)
who2016		Median 67 Jahre	Median 69 Jahre	Median 68 Jahre	Median 68 Jahre	Median 66 Jahre	Median 66 Jahre
MDS SLD		125 (4,7%)	32 (10,4%)	51 (7%)	23 (4,2%)	7 (1,6%)	4 (1%)
MDS MLD		769 (28,8%)	147 (47,6%)	337 (46,2%)	152 (27,6%)	55 (12,3%)	14 (3,5%)
MDS del(5q)		164 (6,1%)	20 (6,5%)	91 (12,5%)	16 (2,9%)	1 (0,2%)	/
MDS RS SLD		121 (4,5%)	35 (11,3%)	60 (8,2%)	12 (2,2%)	/	2 (0,5%)
MDS RS MLD		176 (6,6%)	38 (12,3%)	76 (10,4%)	23 (4,2%)	21 (4,7%)	7 (1,8%)
MDS EB1		400 (15%)	/	30 (4,1%)	148 (26,9%)	101 (22,6%)	76 (19%)
MDS EB2		445 (16,7%)	/	5 (0,7%)	83 (15,1%)	148 (33,1%)	187 (46,8%)
AML (RAEB-T)		200 (7,5%)	/	/	24 (4,3%)	75 (16,8%)	94 (23,5%)
CMML0		78 (2,9%)	23 (7,4%)	32 (4,4%)	17 (3,1%)	/	/
CMML1		76 (2,8%)	/	9 (1,2%)	33 (6%)	15 (3,4%)	6 (1,5%)
CMML2		46 (1,7%)	/	1 (0,1%)	12 (2,2%)	19 (4,3%)	9 (2,3%)
MDS-U		20 (0,7%)	5 (1,6%)	7 (1%)	4 (0,7%)	3 (0,7%)	/
MDS/MPN-RS-T		40 (1,5%)	7 (2,3%)	26 (3,6%)	3 (0,5%)	2 (0,4%)	/
MDS/MPN-U		8 (0,3%)	2 (0,6%)	4 (0,5%)	1 (0,2%)	/	1 (0,3%)
Datum der Erstdiagnose		1976 - 2021	1982 - 2020	1976 - 2020	1976 - 2020	1985 - 2020	1986 - 2020
Klinik: Karnofsky Index		1 (0,4%)	/	/	/	/	1 (1,6%)
30%		1 (0,4%)	/	/	/	1 (2,5%)	/
40%		4 (1,6%)	1 (4,8%)	/	1 (1,5%)	1 (2,5%)	1 (1,6%)
50%		10 (3,9%)	/	/	2 (2,9%)	3 (7,5%)	3 (4,8%)
60%		1 (0,4%)	/	/	/	/	1 (1,6%)
65%		39 (15,2%)	1 (4,8%)	3 (6%)	15 (22,1%)	7 (17,5%)	12 (19,4%)
70%		63 (24,6%)	2 (9,5%)	12 (24%)	16 (23,5%)	10 (25%)	20 (32,3%)
80%		70 (27,3%)	5 (23,8%)	20 (40%)	16 (23,5%)	12 (30%)	12 (19,4%)
90%		67 (26,2%)	12 (57,1%)	15 (30%)	18 (26,5%)	6 (15%)	12 (19,4%)
100%		92 (11,4%)	5 (4,8%)	16 (7,1%)	22 (12%)	31 (19,7%)	18 (14,1%)
Klinik: Infektanfälligkeit		11 (1,4%)	/	2 (0,9%)	4 (2,2%)	2 (1,3%)	2 (1,6%)
respiratorische Infekte		48 (5,3%)	1 (1%)	14 (6,3%)	8 (4,4%)	9 (5,7%)	16 (12,5%)
Harnwegsinfekte		657 (81,3%)	98 (94,2%)	192 (85,7%)	149 (81,4%)	115 (73,2%)	92 (71,9%)
sonstige Infekte		50 (5,2%)	2 (1,5%)	9 (3,5%)	12 (5,6%)	19 (10,7%)	6 (3,8%)
Klinik: initiale Lymphknotenschwellung		907 (94,8%)	132 (98,5%)	249 (96,5%)	203 (94,4%)	159 (89,3%)	152 (96,2%)
vorhanden		6 (0,7%)	/	3 (1,2%)	1 (0,5%)	/	2 (1,4%)
nicht vorhanden		796 (88,9%)	110 (92,4%)	217 (87,1%)	177 (90,3%)	153 (89%)	125 (87,4%)
verkleinert		77 (8,6%)	7 (5,9%)	25 (10%)	17 (8,7%)	15 (8,7%)	12 (8,4%)
normal		16 (1,8%)	2 (1,7%)	4 (1,6%)	1 (0,5%)	4 (2,3%)	4 (2,8%)
Leber		797 (83,9%)	113 (89,7%)	209 (79,5%)	183 (86,3%)	151 (83,4%)	126 (85,1%)
bis 2cm unter dem Rippenbogen		95 (10%)	8 (6,3%)	38 (14,4%)	14 (6,6%)	21 (11,6%)	12 (8,1%)
mehr als 2cm unter dem Rippenbogen		39 (4,1%)	5 (4%)	9 (3,4%)	11 (5,2%)	5 (2,8%)	6 (4,1%)
Milz		19 (2%)	/	7 (2,7%)	4 (1,9%)	4 (2,2%)	4 (2,7%)
Riesenzelle							

Tabelle 8 zeigt den Vergleich der Blutwerte der Patientenkohorte, sowohl als Gesamt-Population, als auch aufgegliedert nach IPSS-R Risikogruppen.

In der Betrachtung der Gesamtpopulation der Kohorte sind in jeder der dargestellten Zelllinien und -gruppen Zytopenien vorhanden.

Teilt man allerdings die Gesamtkohorte auf in die unterschiedlichen IPSS-R Risikogruppen und betrachtet zunächst nur die "very low" Gruppe, wird deutlich, dass hier zwar eine Anämie (Median Hb 11,2 g/dl), im Gegensatz zur Gesamtkohorte aber knapp keine Thrombozytopenie (Median Thrombozyten  $159 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ) und keine Leukozytopenie (Median Leukozyten 4300/ $\mu\text{l}$ ) vorliegt. Trotzdem finden sich in der "very low" Gruppe mit den Zytopenien der absoluten neutrophilen Granulozyten (Median 2358/ $\mu\text{l}$ ) und Lymphozyten (Median 1395/ $\mu\text{l}$ ) Verringerungen zweier Zelllinien, die zu den Leukozyten gezählt werden.

Im Vergleich der "very low" mit der IPSS-R low Gruppe fällt ein hochsignifikanter Unterschied ( $p = <0,0005$ ) im Hämoglobin-Wert auf: In der low risk group liegt ein Hämoglobin-Median von 9,6 g/dl vor. Auch die absolute Anzahl der Monozyten ist in der low risk Gruppe im Vergleich zur very low risk Gruppe hochsignifikant geringer (Median 360/ $\mu\text{l}$  versus 280/ $\mu\text{l}$ ,  $p = <0,001$ ).

Vergleicht man die IPSS-R low mit der IPSS-R intermediate Gruppe, sieht man, dass sich die beiden Risikogruppen in jeder der betrachteten Zellarten außer in den Lymphozyten, hoch- beziehungsweise signifikant unterscheiden. Es fällt auf, dass in der IPSS-R intermediate Gruppe der Hämoglobinwert im Vergleich zur low Gruppe höher ist (Median Hb in g/dl 9,6 in der low risk group versus 9,8 in der intermediate risk group,  $p = 0,024$ ). Besonders deutlich ist im Vergleich der low und der intermediate risk Gruppe, dass sich die Thrombozytenzahlen enorm unterscheiden. Wie auch der Hb ist die Thrombozytenanzahl in der intermediären IPSS-R Gruppe höher als in der low risk Gruppe (Median Thrombozyten low risk group  $173 \cdot 10^3/\mu\text{l}$  versus intermediate risk group  $955 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p = <0,0005$ ). Es lässt sich von einem Peak des Hb und der Thrombozytenzahlen in der intermediate risk group sprechen. Erklären lässt sich dieser Peak dadurch, dass der IPSS-R als Risikoscore die meisten Punkte für die Kategorien des Karyotyps und der Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose vergibt, und nicht für die Zytopenien als Parameter. Damit erlaubt der IPSS-R unter anderem auch das Vorkommen normaler oder erhöhter Blutwerte. Entgegengesetzt verhält sich in der intermediate risk Gruppe die Anzahl der Leukozyten: Auch diese unterscheiden sich in den beiden Gruppen hochsignifikant voneinander, sind allerdings in der intermediären Risikogruppe niedriger als in der low risk group.

Im Vergleich der intermediate risk Gruppe mit der high risk Gruppe des IPSS-R unterscheiden sich der Hb und die Thrombozyten hochsignifikant voneinander; der Peak aus der intermediären Gruppe fällt in der high risk group deutlich wieder ab.

Im anschließenden Vergleich der Gruppen high und very high risk sinken alle drei Hauptzelllinien, sowie auch die neutrophilen Granulozyten, hochsignifikant ab. Auch der Anteil der peripheren Blasten ist zwischen der IPSS-R Gruppe mit hohem und der mit sehr hohem Risiko signifikant unterschiedlich: 0 versus 1% mit  $p = 0,037$ .

Tabelle 8: Patientenkohorte aufgeteilt in IPSS-R Risikogruppen, im Vergleich ihres Differentialblutbildes

Parameter	alle Patienten (Median, Range)	IPSS-R very low (Median, Range)	p Vergleich IPSS-R very low / low	IPSS-R low (Median, Range)	p Vergleich IPSS-R low / intermediate
Hämoglobin (g/dl)	9,6 (3,0 - 16,9)	11,2 (5,6 - 16,9)	<0,0005	9,6 (3 - 16,6)	0,024
Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ )	109 (2 - 2224)	159 (30 - 1407)	0,204	173 (2 - 154)	<0,0005
Leukozyten ( $\mu\text{l}$ )	3530 (190 - 238400)	4300 (1200 - 7500)	0,236	4160 (900 - 150010)	<0,001
Neutrophile Granulozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	1846 (18 - 228864)	2358 (96 - 22038)	0,908	2380 (18 - 37584)	<0,001
Monozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	230 (0 - 17964)	360 (0 - 8400)	<0,001	280 (0 - 5360)	<0,001
Lymphozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	1240 (0 - 31220)	1395 (2 - 13265)	0,187	1260 (0 - 7434)	0,396
Blasten im peripheren Blut (%)	0 (0 - 32)	0 (0 - 11)	0,666	0 (0 - 10)	<0,001

Parameter	IPSS-R intermediate (Median, Range)	p Vergleich IPSS-R intermediate / high	IPSS-R high (Median, Range)	p Vergleich IPSS-R high / very high	IPSS-R very high (Median, Range)
Hämoglobin (g/dl)	9,8 (3,9 - 16,3)	<0,001	9,1 (3,6 - 15,4)	<0,001	8,5 (4,8 - 14,5)
Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ )	955 (2 - 2224)	0,001	78 (2 - 1371)	<0,001	50 (3 - 1181)
Leukozyten ( $\mu\text{l}$ )	3100 (3000 - 70000)	0,391	3200 (190 - 238400)	<0,001	2600 (200 - 159000)
Neutrophile Granulozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	1596 (20 - 52500)	0,537	1458 (22 - 22864)	<0,001	891 (28 - 22440)
Monozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	198 (0 - 15420)	0,255	171 (0 - 17964)	0,488	144 (0 - 11346)
Lymphozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	1219 (12 - 7168)	0,778	1186 (1 - 31220)	0,594	1150 (0 - 9135)
Blasten im peripheren Blut (%)	0 (0 - 29)	<0,001	0 (0 - 32)	0,037	1 (0 - 30)

In Tabelle 9 sind die IPSS-R Risikogruppen im Vergleich bezüglich der im IPSS-R berücksichtigten Parameter und ihrer Kategorien dargestellt.

Ersichtlich ist, dass der IPSS-R mit den Grenzwerten der einfließenden Parameter die Patientenkohorte meiner Arbeit hochsignifikant in die fünf verschiedenen Risikogruppen unterteilt. Je höher die IPSS-R Risikogruppe der Patienten, desto mehr Blasten fanden sich bei Erstdiagnose im Knochenmark, desto "schlechter" der Karyotyp bei Erstdiagnose, und desto weniger Thrombozyten und neutrophile Granulozyten fanden sich bei Erstdiagnose im Blut. Als Gesamt-Trend sinken die Hämoglobin-Werte mit steigender Eingruppierung in die IPSS-R Risikogruppen ab. Allerdings gibt es in der IPSS-R intermediate Gruppe im Vergleich zu den angrenzenden Gruppen einen Peak des Hämoglobins bei Erstdiagnose von 47,6% der Patienten mit einem Hb >10g/dl.

Tabelle 9: Vergleich der IPSS-R Risikogruppen bezüglich der im IPSS-R berücksichtigten Parameter und deren Kategorien

Parameter	Kategorien	alle Patienten	IPSSR very low	IPSSR low	IPSSR intermediate	IPSSR high	IPSSR very high	Pearson- $\chi^2$ ; p
n		2668	309	729	551	447	400	
Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose	≤ 2%	1021 (38,5%)	297 (96,1%)	471 (64,6%)	116 (21,1%)	41 (9,2%)	3 (0,8%)	1.765,9; <0,0005
	> 2% - < 5%	465 (17,5%)	12 (3,9%)	212 (29,1%)	138 (25%)	47 (10,5%)	24 (6%)	
	5% - 10%	528 (19,9%)	/	44 (6%)	196 (35,6%)	126 (28,2%)	100 (25%)	
Zytogenetik: Karyotyp bei Erstdiagnose	> 10%	639 (24,1%)	/	2 (0,3%)	101 (18,3%)	233 (52,1%)	273 (68,3%)	
	"very good"	104 (3,9%)	63 (20,4%)	22 (3%)	7 (1,3%)	4 (0,9%)	/	1.583; <0,0005
	"good"	1679 (62,9%)	246 (79,6%)	607 (83,3%)	391 (71%)	233 (52,1%)	41 (10,3%)	
Hämoglobin bei Erstdiagnose (g/dl)	"intermediate"	385 (14,4%)	/	88 (12,1%)	91 (16,5%)	110 (24,6%)	63 (15,8%)	
	"poor"	212 (7,9%)	/	12 (1,6%)	49 (8,9%)	61 (13,6%)	71 (17,8%)	
	"very poor"	288 (10,8%)	/	/	13 (2,4%)	39 (8,7%)	225 (56,3%)	
Thrombozyten ( $10^9/\mu\text{l}$ )	≥ 10	1041 (42,1%)	276 (90,5%)	285 (39,1%)	262 (47,6%)	119 (26,6%)	74 (18,9%)	494,2; <0,001
	8 - < 10	965 (39,1%)	24 (7,9%)	347 (47,6%)	185 (33,6%)	220 (49,2%)	173 (44,1%)	
	< 8	464 (18,8%)	5 (1,6%)	97 (13,3%)	103 (18,7%)	108 (24,2%)	145 (37%)	
Absolute Neutrophile Granulozyten ( $/\mu\text{l}$ )	≥ 100	1329 (53,9%)	244 (79%)	536 (73,6%)	267 (48,5%)	173 (38,8%)	82 (21,1%)	495,4; <0,001
	50 - < 100	602 (24,4%)	64 (20,7%)	106 (14,6%)	172 (31,3%)	143 (32,1%)	113 (29,1%)	
	< 50	535 (21,7%)	1 (0,3%)	86 (11,8%)	111 (20,2%)	130 (29,1%)	193 (49,7%)	
Absolute Neutrophile Granulozyten ( $/\mu\text{l}$ )	≥ 800	1882 (78,1%)	287 (93,8%)	665 (92,5%)	398 (74,4%)	294 (68,1%)	203 (53,3%)	295,4; <0,001
	< 800	528 (21,9%)	19 (6,2%)	54 (7,5%)	137 (25,6%)	138 (31,9%)	178 (46,7%)	

In Tabelle 10 sind die definitiven Schicksale (lebend, tot, oder lost to follow up) sowie die AML-Übergänge der Patientenkohorte meiner Arbeit, aufgegliedert nach IPSS-R Risikogruppen, dargestellt.

Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die Risikogruppen des IPSS-R hinsichtlich der Überlebenszeit sowie des Übergangs in akute myeloische Leukämien hochsignifikant unterscheiden ( $p = <0,001$ ). Innerhalb der gesamten Patientenkohorte sind 4,2% lost to follow up, 34,5% lebend, und 61,3% verstorben. Einen AML-Übergang entwickelt haben 31,2% der Patienten der Kohorte. Auffällig ist, dass in der IPSS-R intermediate Gruppe ein höherer Patientenanteil gesichert verstorben ist als in allen anderen IPSS-R Prognosegruppen. Begründen lässt sich dies vermutlich darin, dass ich im Rahmen meiner Datenerhebung insbesondere bezüglich der intermediate risk Patienten aktuelle Follow Ups eingeholt habe, sodass mir hierdurch mehr Sterbefälle bekannt wurden als in den anderen Gruppen. Der Anteil der gesichert stattgefundenen AML-Übergänge ist wie erwartet mit steigender IPSS-R Prognosegruppe angestiegen.

Tabelle 11 zeigt die Therapien der Patientenkohorte in Kategorien eingeteilt, aufgegliedert nach IPSS-R Gruppen.

Es ist festzustellen, dass die Einteilung nach IPSS-R hochsignifikanten Einfluss auf die Wahl der Therapie hat ( $p = <0,001$ ). Unterschieden wurden Patienten, bei denen keine Therapie stattgefunden hat, Patienten mit "best supportive care", "schwache" Zytostatika wie "low dose" ARA-C, mittelhohes ARA-C, Hydroxyurea und andere als "schwach" deklarierte Zytostatika; außerdem als Therapiekategorie vermerkt wurden hypomethylierende Substanzen, Induktionstherapien und die allogene Stammzelltransplantation als einzige kurative Therapieoption. In der Gesamtgruppe der Patientenkohorte wurde am häufigsten (34,6%) "best supportive care" angewendet. Darunter fallen die Gabe von Transfusionen und Eisenchelatoren, Erythropoetin, G-CSF, Antithrombozytenglobulin, Lenalidomid bei 5q- Mutation, sowie Thrombopoetin-Analoga. Bei 29,8% der Gesamtkohorte war keine Therapie erforderlich. Mit 12,8% schließen sich die allogenen Stammzelltransplantationen an, dicht gefolgt von hypomethylierenden Substanzen (10%) und Induktionstherapien (8,9%). In der IPSS-R very low Gruppe war im Großteil der Fälle keine Therapie erforderlich (50,2%), oder es wurde mit "best supportive care" unterstützt (39,8%). Die restlichen Therapiekategorien wurden in dieser Gruppe nur sehr selten angewendet. Ähnlich sieht es in der low risk group aus. Hier steigt allerdings der Anteil der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation (8,4% in der low risk Gruppe versus 3,9% in der very low risk Gruppe). In der intermediate risk Gruppe der Patientenkohorte wurden anteilig mehr

hypomethylierende Substanzen (12,2%) und Induktionstherapien (10,9%) verabreicht als in der very low und low risk Gruppe, und auch der Anteil der allogenen Stammzelltransplantationen stieg an (13,4%). Eine Tendenz zu steigender Therapieintensität lässt sich auch für die IPSS-R high und very high risk Gruppe ausmachen. Insgesamt gilt daher für die Patientenkohorte meiner Arbeit: Je höher die Risikogruppe, desto häufiger wurden stärkere Therapieformen angewendet, und desto geringer die Anteile der verwendeten schwachen Therapiekategorien wie “best supportive care”. Zugeordnet wurden die Patienten jeweils zur Kategorie ihrer “stärksten” erhaltenen Therapie: Hat ein Patient “best supportive care” und eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, so findet dieser Patient sich in der Gruppe der allogenen Stammzelltransplantationen, und nicht der Gruppe der “best supportive care”, wieder.

In der Betrachtung der Tabelle auffällig ist, dass in der IPSS-R high risk group der Anteil erfolgter allogener Stammzelltransplantationen tatsächlich höher ist als in der IPSS-R very high risk group (21,7% versus 19,3%). Begründet sein könnte dies darin, dass die Patienten der very high risk group zum Teil zu krank und klinisch nicht stabil genug für die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation waren, sodass diese im Verhältnis vermehrt in der high risk group durchgeführt wurde.

Tabelle 10: Definitives Schicksal und AML-Übergänge der Patientenkohorte, aufgliedert in IPSS-R Risikogruppen

Parameter	Kategorien	alle Patienten	IPSS-R very low	IPSS-R low
n		2668	309	729
Definitives Schicksal	lebend	920 (34,5%)	174 (56,3%)	294 (40,3%)
	tot	1636 (61,3%)	119 (38,5%)	406 (55,7%)
	lost to follow up	112 (4,2%)	16 (5,2%)	29 (4%)
AML-Übergang	ja	663 (31,2%)	21 (8,8%)	94 (15,8%)
	nein	1461 (68,8%)	219 (91,3%)	502 (84,2%)

Parameter	Kategorien	IPSS-R intermediate	IPSS-R high	IPSS-R very high	Pearson- $\chi^2$ ; p
n		551	447	400	
Definitives Schicksal	lebend	126 (22,9%)	129 (28,9%)	89 (22,3%)	158,0; <0,001
	tot	411 (74,6%)	307 (68,7%)	295 (73,8%)	
	lost to follow up	14 (2,5%)	11 (2,5%)	16 (4%)	
AML-Übergang	ja	148 (33,4%)	171 (47,4%)	188 (55,5%)	259,3; <0,001
	nein	295 (66,6%)	190 (52,6%)	151 (44,5%)	

Tabelle 11: Therapien der Patientenkohorte in Kategorien, aufgliedert in IPSS-R Risikogruppen

Parameter	Kategorien	alle Patienten	IPSS-R very low	IPSS-R low
n		2668	309	729
Therapiekategorie	Keine Therapie	796 (29,8%)	155 (50,2%)	240 (32,9%)
	Best Supportive Care	924 (34,6%)	123 (39,8%)	335 (46%)
	Low Dose ARA-C; Mittelhohes ARA-C; Hydroxyurea; "andere Zytostatika"	101 (3,8%)	7 (2,3%)	34 (4,7%)
	Hypomethylierende Substanzen	268 (10%)	7 (2,3%)	37 (5,1%)
	Induktionschemotherapie	237 (8,9%)	5 (1,6%)	22 (3%)
	Allogene Stammzelltransplantation	342 (12,8%)	12 (3,9%)	61 (8,4%)

Parameter	Kategorien	IPSS-R intermediate	IPSS-R high	IPSS-R very high	Pearson- $\chi^2$ ; p
n		551	447	400	370,6; <0,001
Therapiekategorie	Keine Therapie	151 (27,4%)	94 (21%)	62 (15,5%)	
	Best Supportive Care	173 (31,4%)	122 (27,3%)	104 (26%)	
	Low Dose ARA-C; Mittelhohes ARA-C; Hydroxyurea; "andere Zytostatika"	26 (4,7%)	15 (3,4%)	15 (3,8%)	
	Hypomethylierende Substanzen	67 (12,2%)	58 (13%)	66 (16,5%)	
	Induktionschemotherapie	60 (10,9%)	61 (13,6%)	76 (19%)	
	Allogene Stammzelltransplantation	74 (13,4%)	97 (21,7%)	77 (19,3%)	

Tabelle 12 stellt einen Vergleich der IPSS-R low risk, intermediate risk und der high risk group bezüglich hämatologischer Parameter dar. Hierbei wurde die IPSS-R intermediate risk Gruppe in die einzelnen ihr zuzuweisenden Punktzahlen 3,5; 4; 4,5 untergliedert.

Hochsignifikant im Vergleich der low risk mit der intermediate risk Gruppe mit 3,5 Punkten sind die Unterschiede in der Thrombozytenzahl, der Leukozytenzahl und der absoluten Anzahl neutrophiler Granulozyten. Auch im direkten Vergleich der intermediate risk group mit 3,5 und mit 4 Punkten sind sowohl die Thrombozytenzahlen als auch die Anzahlen neutrophiler Granulozyten signifikant verschieden. In der Betrachtung des Vergleichs der intermediate risk Patienten mit 4 und mit 4,5 Punkten fällt auf, dass die Leukozytenzahlen und die Anzahlen neutrophiler Granulozyten sich hochsignifikant voneinander unterscheiden ( $p = <0,001$ ). Ein signifikanter Unterschied liegt mit  $p = 0,024$  im Vergleich der absoluten Thrombozytenzahlen, sowie mit  $p = 0,003$  im Vergleich der absoluten Monozytenzahlen vor. Vergleicht man die IPSS-R intermediate Patienten mit 4,5 Punkten und diejenigen, die der IPSS-R high risk Gruppe zugeordnet sind, fallen hochsignifikante Unterschiede zwischen den Hämoglobin-Werten sowie den Leukozyten-Werten inklusive einem signifikanten Unterschied der neutrophilen Granulozyten beider Gruppen auf ( $p = 0,045$ ). Auch eine signifikante Differenz liegt zwischen den Blasten im peripheren Blut der IPSS-R intermediate Gruppe mit 4,5 Punkten, sowie der high risk group vor ( $p = 0,014$ ).

Tabelle 12: Vergleich der IPSS-R low risk group, intermediate aufgedgliedert, und der high risk group bezüglich hämatologischer Parameter

Parameter	IPSS-R low Median (Range)	p Vergleich IPSS-R low / intermediate 3,5 Punkte	IPSS-R intermediate 3,5 Punkte Median (Range)	p Vergleich IPSS-R intermediate 3,5 Punkte / 4 Punkte	IPSS-R intermediate 4 Punkte Median (Range)
Hämoglobin (g/dl)	9,6 (3 - 16,6)	0,424	9,3 (4,3 - 15,3)	0,053	10 (5,1 - 15,2)
Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ )	174 (2 - 1540)	<0,001	89,5 (6 - 753)	0,016	112 (3 - 2224)
Leukozyten ( $\mu\text{l}$ )	4190 (900 - 150010)	<0,001	3250 (850 - 44360)	0,12	3600 (300 - 29300)
Neutrophile Granulozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	2380 (18 - 37584)	<0,001	1527 (135 - 22136)	0,016	2030 (50 - 25160)
Monozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	279 (0 - 5360)	0,201	229 (0 - 7600)	0,98	225 (0 - 15420)
Lymphozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	1260 (0 - 7434)	0,229	1150 (182 - 7100)	0,463	1248 (11,7 - 6994)
Blasten im peripheren Blut (%)	0 (0 - 10)	0,555	0 (0 - 9)	0,057	0 (0 - 27)

Parameter	p Vergleich IPSS-R intermediate 4 Punkte / 4,5 Punkte	IPSS-R intermediate 4,5 Punkte Median (Range)	p Vergleich IPSS-R intermediate 4,5 Punkte / high	IPSS-R high Median (Range)	IPSS-R intermediate insgesamt Median (Range)
Hämoglobin (g/dl)	0,816	9,8 (3,9 - 16,3)	<0,001	9,1 (3,6 - 15,4)	9,8 (3,9 - 16,3)
Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ )	0,024	92 (2 - 1000)	0,082	78 (2 - 1371)	95 (2 - 2224)
Leukozyten ( $\mu\text{l}$ )	<0,001	2670 (490 - 70000)	<0,001	3300 (190 - 238400)	3170 (300 - 70000)
Neutrophile Granulozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	<0,001	1148 (20 - 52500)	0,045	1460 (22 - 228864)	1596 (20 - 52500)
Monozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	0,003	128 (0 - 4380)	0,215	175 (0 - 17964)	197 (0 - 15420)
Lymphozyten absolut ( $\mu\text{l}$ )	0,944	1248 (21 - 7168)	0,741	1200 (1 - 31220)	1220 (12 - 7168)
Blasten im peripheren Blut (%)	0,294	0 (0 - 29)	0,014	0 (0 - 32)	0 (0 - 29)

In Tabelle 13 ist der Vergleich der IPSS-R low risk group, der in ihre einzelnen Punktzahlen aufgegliederten intermediate risk group und der high risk group, bezüglich diverser weiterer Parameter, dargestellt. Aufgrund des Umfangs der Tabelle wird diese im Folgenden in fünf Abschnitte untergliedert, die nacheinander betrachtet werden sollen.

In Tabelle 13.1 sind Vergleiche der IPSS-R Untergruppen bezüglich diverser metrischer Parameter dargestellt. Im Vergleich der low und intermediate risk group mit 3,5 Punkten signifikant unterschiedlich sind das Ferritin ( $p = 0,036$ ) sowie der Anteil eosinophiler Granulozyten in Prozent ( $p$  hochsignifikant mit  $<0,001$ ). Zwischen den intermediate risk Patienten mit der Punktzahl 3,5 und denjenigen mit 4 Punkten bestehen keine signifikanten Unterschiede innerhalb den von mir in Tabelle 13.1 aufgeführten Parametern. Die Patienten der intermediate risk Gruppe mit 4 und mit 4,5 Punkten unterscheiden sich bezüglich ihrer absoluten Monozytenzahlen mit  $p = 0,003$  signifikant. Vergleicht man die IPSS-R intermediate risk group mit 4,5 Punkten und die daran anschließende high risk group, gibt es in den in Tabelle 13.1 aufgeführten Parametern einen mit  $p = 0,008$  signifikanten Unterschied in der LDH.

Tabelle 13.1 Vergleich der IPSS-R low risk group, intermediate aufgedgliedert, und der high risk group bezüglich weiterer Parameter

Parameter	IPSS-R low Median (Range)	p Vergleich IPSS-R low / intermediate Punkte	IPSS-R intermediate 3,5 Punkte Median (Range)	p Vergleich IPSS-R intermediate 3,5 Punkte / 4 Punkte	IPSS-R intermediate 4 Punkte Median (Range)	p Vergleich IPSS-R intermediate 4 Punkte / 4,5 Punkte
CRP (mg/dl)	0,4 (0,1 - 50,1)	0,955	0,65 (0 - 2,9)	1	1,25 (0,1 - 18,7)	1
Ferritin (µg/l)	429 (8 - 6640)	0,036	304 (11 - 5230)	0,573	352 (26,7 - 18301)	0,639
LDH (U/l)	198 (2 - 5097)	0,432	207 (93 - 1650)	0,945	209 (97 - 2083)	0,555
eosinophile Granulozyten (%)	2 (0 - 41)	<0,001	1 (0 - 16,7)	0,893	1 (0 - 18)	0,562
basophile Granulozyten (%)	0 (0 - 60)	0,248	0 (0 - 8)	0,912	0 (0 - 9)	0,662
Lymphozyten absolut (/µl)	1260 (0 - 7434)	0,229	1150 (182 - 7100)	0,463	1248 (11,7 - 6994)	0,944
Monozyten absolut (/µl)	280 (0 - 5360)	0,201	229 (0 - 7600)	0,98	225 (0 - 15420)	0,003
Differenz der Hb-Werte bei Erstdiagnose / im Verlauf (g/dl)	1,6 (0,3 - 4,2)	0,911	1,5 (1 - 3,5)	1	1,9 (0,1 - 2,6)	1
Differenz der Thrombozyten-Werte bei Erstdiagnose / im Verlauf (*10 <sup>9</sup> /µl)	89 (27 - 296)	0,628	62 (14 - 114)	1	70 (34 - 206)	1
Differenz der neutr. Granulozyten-Werte absolut bei Erstdiagnose / im Verlauf (/µl)	2453 (550 - 9044)	1	1667 (975 - 4224)	1	2456 (61 - 11253)	1
Differenz der LDH-Werte bei Erstdiagnose / im Verlauf (U/l)	141 (68 - 1365)	1	166 (63 - 408)	1	98 (39 - 170)	1

Parameter	IPSS-R intermediate 4,5 Punkte Median (Range)	p Vergleich IPSS-R intermediate 4,5 Punkte / high	IPSS-R high Median (Range)	IPSS-R insgesamt Median (Range)
CRP (mg/dl)	0,98 (0 - 137)	0,751	0,615 (0; 15,2)	0,9 (0 - 137)
Ferritin (µg/l)	442,6 (26 - 5421)	0,328	496 (6,6 - 11801)	352 (11; 18301)
LDH (U/l)	203 (114 - 881)	0,008	231 (49 - 4680)	206,5 (93 - 2083)
eosinophile Granulozyten (%)	1 (0 - 11)	0,893	1 (0 - 26)	1 (0 - 18)
basophile Granulozyten (%)	0 (0 - 10)	0,807	0 (0 - 16)	0 (0 - 10)
Lymphozyten absolut (/µl)	1247,5 (21 - 7168)	0,741	1200 (1 - 31220)	1219 (11,7 - 7168)
Monozyten absolut (/µl)	127,5 (0 - 4380)	0,215	175 (0 - 17964)	197 (0 - 15420)
Differenz der Hb-Werte bei Erstdiagnose / im Verlauf (g/dl)	2,3 (1 - 6,5)	1	2,1 (0,5 - 3,7)	1,9 (0,1 - 6,5)
Differenz der Thrombozyten-Werte bei Erstdiagnose / im Verlauf (*10 <sup>9</sup> /µl)	53 (26 - 244)	0,761	46 (- 263)	56,5 (14 - 244)
Differenz der neutr. Granulozyten-Werte absolut bei Erstdiagnose / im Verlauf (/µl)	1981 (784 - 9807)	1	1634 (378 - 16648)	2282 (61 - 11253)
Differenz der LDH-Werte bei Erstdiagnose / im Verlauf (U/l)	103 (100 - 106)	0,476	109 (40 - 392771)	103 (39 - 408)

In den Tabellen 13.2 bis 13.5 ist der Vergleich der IPSS-R low risk group, der sowohl in Punktzahlen aufgegliederten als auch gesamt betrachteten intermediate risk group und der high risk group bezüglich diverser kategorialer Parameter dargestellt.

Im Vergleich der IPSS-R low, high und der in ihre einzelnen Punktzahlen aufgeteilten IPSS-R intermediate risk group signifikant unterschiedlich sind die absolute Monozytenzahl ( $\geq 1000/\mu\text{l}$ ,  $< 1000/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,011$ ), die Unterteilung der Patienten nach dem Vorliegen eines primären versus sekundären MDS (gegebenenfalls nach hämatologischer Grunderkrankung;  $p = 0,020$ ); das Nicht- beziehungsweise Vorliegen einer somatischen Mutation in SF3B1 ( $p = 0,003$ ), WT1 ( $p = 0,022$ ), sowie die Einteilung der Patienten anhand der Fragestellung, ob mindestens eine somatische Mutation vorliegt oder nicht ( $p = 0,001$ ). Auch das Vorliegen von Hochrisiko-Anomalien, zu denen ich in meiner Arbeit somatische Mutationen in ASXL1, EZH2, KRAS, NRAS, RUNX1, SRSF2 und TP53 gezählt habe, versus das ausschließliche Vorliegen anderer "Nicht-Hochrisiko-" Mutationen war als Vergleichsparameter innerhalb der beschriebenen Gruppen signifikant ( $p = 0,009$ ).

Im Vergleich der gesamten, das heißt nicht nach Punktzahlen unterteilten, intermediate risk group mit einer alle Patienten der restlichen IPSS-R risk groups umfassenden Gegengruppe bildet die histologische Knochenmarkzellularität bei Erstdiagnose einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,003$ ). Auch die somatischen Mutationen in JAK2 und in RUNX1 sind mit  $p = 0,013$  beziehungsweise  $p = 0,034$  in den verglichenen Gruppen signifikant unterschiedlich. Die Mutation in SF3B1 bildet mit  $p = < 0,001$  einen hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen. Ebenfalls signifikante Unterschiede bildeten Mutationen in WT1 ( $p = 0,013$ ) und Mutationen nur in SF3B1 ( $p = 0,024$ ). Das Vorliegen einer Hochrisiko-Anomalie ist im Vergleich der hier beschriebenen Patientengruppen, im Gegensatz zum vorherigen Vergleich von low, high und intermediate risk Patienten nach Punktzahl, kein signifikanter Parameter mehr.

In der letzten Spalte der Tabelle 13.3 und 13.5 dargestellt sind zusätzliche Unteranalysen zum Zweck weiterer Untersuchungen innerhalb einzelner Risikogruppen: Ein hierbei signifikanter Parameter zur Auftrennung zwischen der IPSS-R low risk Gruppe und der IPSS-R intermediate risk group bildet die absolute Monozytenzahl ( $\geq 1000/\mu\text{l}$ ,  $< 1000/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,029$ ). Zur Auftrennung zwischen den Patienten mit 4 und 4,5 Punkten innerhalb der intermediate risk Gruppe als Parameter signifikant ist die Fragestellung, ob ein primäres oder sekundäres beziehungsweise sekundäres MDS bei Zustand nach hämatologischer Grunderkrankung vorliegt ( $p = 0,041$ ). Weitere signifikante Parameter in Unteranalysen, die signifikant zwischen der gesamten intermediate risk Gruppe und der high risk Gruppe auftrennen, waren somatische Mutationen in NPM1 ( $p = 0,033$ ) sowie somatische Mutationen in TP53 ( $p = 0,035$ ). Im Vergleich der low risk Gruppe mit der gesamten

intermediate risk Gruppe signifikante Parameter sind mit  $p = 0,02$  das Vorliegen einer Mutation nur in SF3B1, sowie das Vorliegen von mindestens einer der oben beschriebenen Hochrisiko-Anomalien ( $p = 0,006$ ). Im Vergleich der low risk Gruppe mit der gesamten intermediate risk und der high risk Gruppe als Parameter signifikant auftrennend war außerdem das Vorliegen einer Mutation in WT1 ( $p = 0,008$ ). Hochsignifikant im Vergleich ebendieser drei Patientengruppen war als Parameter zudem das Vorliegen einer Mutation in SF3B1 ( $p = <0,001$ ).

Tabelle 13.2 Vergleich der IPSS-R low risk group, intermediate aufgeteilt, und der high risk group bezüglich weiterer Parameter

Parameter	Kategorien	IPSS-R low (n = 718)	IPSS-R intermediate 3,5 Punkte (n = 148)	IPSS-R intermediate 4 Punkte (n = 219)	IPSS-R intermediate 4,5 Punkte (n = 167)	IPSS-R high (n = 433)
Monozyten absolut (/µl)	>1000/µl <1000/µl	50 (8,7%) 524 (91,3%)	16 (11,7%) 110 (87,3%)	32 (17,3%) 153 (82,7%)	10 (7,3%) 127 (92,7%)	37 (11,7%) 278 (88,3%)
primäres / sekundäres MDS	primär	533 (89%)	107 (90,7%)	164 (90,1%)	112 (80,6%)	299 (84,5%)
Knochenmark-Zellulartät in der Histologie	sekundär	61 (10,2%)	11 (9,3%)	16 (8,8%)	22 (15,8%)	45 (12,7%)
	sek. nach hämatologischer Grunderkrankung	5 (0,8%)	/	2 (1,1%)	5 (3,6%)	10 (2,8%)
	hypozellulär	69 (15,3%)	22 (21,8%)	26 (22,2%)	20 (21,3%)	38 (15,1%)
	normo- bis hyperzellulär	158 (35,1%) 223 (49,6%)	34 (33,7%) 45 (44,6%)	29 (24,8%) 62 (53%)	27 (28,7%) 47 (50%)	78 (31%) 136 (54%)
Knochenmark-Fibrose	ja	54 (14,5%)	16 (20,3%)	14 (14,6%)	14 (15,4%)	32 (16,8%)
somatische Mutation in ASXL1	ja	318 (85,5%)	63 (79,7%)	82 (85,4%)	77 (84,6%)	159 (83,2%)
	nein	44 (30,3%)	5 (16,1%)	12 (27,3%)	12 (29,3%)	15 (34,9%)
somatische Mutation in ATG	ja	101 (69,7%)	26 (83,9%)	32 (72,7%)	29 (70,7%)	28 (65,1%)
	nein	21 (10%)	7 (17,5%)	6 (10,9%)	6 (15%)	17 (18,5%)
somatische Mutation in CBL	ja	188 (90%)	33 (82,5%)	49 (89,1%)	34 (85%)	75 (81,5%)
	nein	2 (2,7%)	1 (4%)	/	1 (4,2%)	1 (6,3%)
somatische Mutation in CEBPA	ja	72 (97,3%)	24 (96%)	27 (100%)	23 (95,8%)	15 (93,8%)
	nein	1 (3,2%)	/	/	1 (7,7%)	1 (12,5%)
somatische Mutation in DEAF1	ja	30 (96,8%)	14 (100%)	18 (100%)	12 (92,3%)	7 (87,5%)
	nein	32 (13,3%)	6 (14,3%)	3 (5,1%)	3 (7,1%)	5 (5%)
somatische Mutation in DNMT3A	ja	209 (86,7%)	36 (85,7%)	56 (94,9%)	39 (92,9%)	96 (95%)
	nein	13 (17,1%)	4 (21,1%)	5 (20,8%)	9 (37,5%)	5 (35,7%)
somatische Mutation in ETV6	ja	63 (82,9%)	15 (78,9%)	19 (79,2%)	15 (62,5%)	9 (64,3%)
	nein	/	1 (7,7%)	3 (17,6%)	1 (7,1%)	/
somatische Mutation in EVI1 und WT1	ja	23 (100%)	12 (92,3%)	14 (82,4%)	13 (92,9%)	4 (100%)
	nein	2 (11,8%)	/	/	/	1 (50%)
somatische Mutation in EZH2	ja	15 (88,2%)	4 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	1 (50%)
	nein	13 (10,7%)	3 (11,1%)	6 (14,3%)	4 (10,8%)	4 (12,9%)
somatische Mutation in FLT3	ja	109 (89,3%)	24 (88,9%)	36 (85,7%)	33 (89,2%)	27 (87,1%)
	nein	2 (3%)	1 (5,9%)	1 (4,5%)	1 (5,6%)	2 (8,7%)
somatische Mutation in IDH1	ja	65 (97%)	16 (94,1%)	21 (95,5%)	17 (94,4%)	21 (91,3%)
	nein	4 (6,3%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	3 (21,4%)
somatische Mutation in IDH2	ja	59 (93,7%)	19 (90,5%)	20 (95,2%)	21 (95,5%)	11 (78,6%)
	nein	1 (1,6%)	/	1 (5%)	1 (4,5%)	1 (10%)
somatische Mutation in JAK2	ja	61 (98,4%)	20 (100%)	19 (95%)	21 (95,5%)	9 (90%)
	nein	14 (16,3%)	2 (10%)	1 (3,3%)	1 (4,5%)	4 (12,5%)
somatische Mutation in KRAS	ja	72 (83,7%)	18 (90%)	29 (96,7%)	21 (95,5%)	28 (87,5%)
	nein	2 (3%)	/	1 (4,5%)	/	/
somatische Mutation in MLL	ja	65 (97%)	23 (100%)	21 (95,5%)	21 (100%)	9 (100%)
	nein	2 (3,3%)	1 (7,7%)	1 (10%)	1 (5%)	2 (18,2%)
somatische Mutation in MPL	ja	58 (96,7%)	12 (92,3%)	9 (90%)	19 (95%)	9 (81,8%)
	nein	1 (4,8%)	/	/	/	/
		20 (95,2%)	11 (100%)	16 (100%)	14 (100%)	3 (100%)

Tabelle 13.3 Vergleich der IPSS-R low risk group, intermediate aufgedgliedert, und der high risk group bezüglich weiterer Parameter

Parameter	Kategorien	Pearson- $\chi^2$ ; p für IPSS-R low, high, und intermed. 3,5; 4; 4,5 Pkt. (n = 534)	IPSS-R intermediate insgesamt (n = 534)	Pearson- $\chi^2$ ; p für IPSS-R intermediate gesamt (zusammengefasst), Rest (zusammengefasst)	Pearson- $\chi^2$ ; p im Vergleich unten genannter IPSS-R-Kategorien
Monozyten absolut (/ $\mu$ l)	$\geq 1000/\mu$ $< 1000/\mu$	13,163; 0,011	58 (12,9%) 390 (87,1%)	3,478; 0,062	low / intermed. ges.: 4,776; 0,029
primäres / sekundäres MDS	primär sekundär	18,116; 0,020	383 (87,2%) 49 (11,2%)	0,412; 0,814	intermed. 4,5 / 4 Pkt.: 6,358; 0,041 intermed. 4,5 Pkt. / high: 1,089; 0,58
Knochenmark-Zellulartät in der Histologie	sek. nach hämatologischer Grunderkrankung hypozellulär normozellulär hyperzellulär	10,666; 0,221	68 (21,8%) 90 (28,8%) 154 (49,4%)	11,720; 0,003	low / intermed. ges. / high: 8,536; 0,074
Knochenmark-Fibrose	ja nein	1,891; 0,756	44 (16,5%) 222 (83,5%)	0; 0,983	low / intermed. 3,5 / 4 Pkt.: 1,704; 0,427
somatische Mutation in ASXL1	ja nein	3,413; 0,491	29 (25%) 87 (75%)	0,411; 0,521	low / intermed. 3,5 / 4 Pkt.: 2,581; 0,275
somatische Mutation in ATG	ja nein	5,095; 0,278	19 (14,1%) 116 (85,9%)	1,257; 0,262	low / intermed. 3,5 Pkt.: 1,868; 0,172
somatische Mutation in CBL	ja nein	1,630; 0,803	2 (2,6%) 74 (97,4%)	0,170; 0,680	
somatische Mutation in CEBPA	ja nein	3,689; 0,450	1 (2,2%) 44 (97,8%)	0,012; 0,914	
somatische Mutation in DESF	ja nein	8,477; 0,076	12 (8,4%) 131 (91,6%)	0,645; 0,422	
somatische Mutation in DNMT3A	ja nein	5,734; 0,220	18 (26,9%) 49 (73,1%)	1,138; 0,286	
somatische Mutation in ETV6	ja nein	4,975; 0,290	5 (11,4%) 39 (88,6%)	3,077; 0,079	intermed. 3,5 / 4 / 4,5 Pkt.: 1,088; 0,580
somatische Mutation in EVI1 und WT1	ja nein	4,582; 0,333	/ 10 (100%)	2,381; 0,123	
somatische Mutation in EZH2	ja nein	0,482; 0,975	13 (12,3%) 93 (87,7%)	0,420; 0,517	
somatische Mutation in FLT3	ja nein	1,326; 0,857	3 (5,3%) 54 (94,7%)	0,307; 0,579	
somatische Mutation in IDH1	ja nein	4,480; 0,345	4 (6,3%) 60 (93,8%)	0,004; 0,952	intermed. ges. / high: 3,204; 0,072
somatische Mutation in IDH2	ja nein	3,183; 0,528	2 (3,2%) 60 (96,8%)	0,659; 0,417	
somatische Mutation in JAK2	ja nein	4,986; 0,289	4 (5,6%) 68 (94,4%)	6,145; 0,013	low / intermed. ges. / high: 4,434; 0,109
somatische Mutation in KRAS	ja nein	2,020; 0,732	1 (1,5%) 65 (98,5%)	1,520; 0,218	
somatische Mutation in MILL	ja nein	3,946; 0,413	3 (7%) 40 (93%)	0,197; 0,657	
somatische Mutation in MPL	ja nein	2,128; 0,712	/ 41 (100%)	0,902; 0,342	

Tabelle 13.4 Vergleich der IPSS-R low risk group, intermediate aufgedgliedert, und der high risk group bezüglich weiterer Parameter

Parameter	Kategorien	IPSS-R low (n = 718)	IPSS-R intermediate 3,5 Punkte (n = 148)	IPSS-R intermediate 4 Punkte (n = 219)	IPSS-R intermediate 4,5 Punkte (n = 167)	IPSS-R high (n = 433)
somatische Mutation in NPM1	ja nein	2 (3,4%) 56 (96,6%)	1 (4,8%) 20 (95,2%)	1 (4%) 24 (96%)	/	3 (15,8%) 16 (84,2%)
somatische Mutation in NRAS	ja nein	3 (4,4%) 65 (95,6%)	2 (1,4%) 24 (92,3%)	1 (4,2%) 23 (95,8%)	2 (9,1%) 20 (90,9%)	2 (13,3%) 13 (86,7%)
somatische Mutation in RUNX1	ja nein	16 (15%) 91 (85%)	8 (26,7%) 22 (73,3%)	12 (33,3%) 24 (66,7%)	7 (20,6%) 27 (79,4%)	11 (34,4%) 21 (65,6%)
somatische Mutation in SETBP1	ja nein	1 (5,9%) 16 (94,1%)	/	2 (12,5%) 14 (87,5%)	/	1 (33,3%) 2 (66,7%)
somatische Mutation in SF3B1	ja nein	59 (50%) 59 (50%)	6 (24%) 19 (76%)	7 (20,6%) 27 (79,4%)	7 (26,9%) 19 (73,1%)	7 (28%) 18 (72%)
somatische Mutation in SRSF2	ja nein	15 (20,3%) 59 (79,7%)	5 (19,2%) 21 (80,8%)	4 (17,4%) 19 (82,6%)	8 (30,8%) 18 (69,2%)	6 (37,5%) 10 (62,5%)
somatische Mutation in TET2	ja nein	48 (46,2%) 56 (53,8%)	9 (32,1%) 19 (67,9%)	9 (29%) 22 (71%)	12 (37,5%) 20 (62,5%)	14 (40%) 21 (60%)
somatische Mutation in TP53	ja nein	10 (7,2%) 128 (92,8%)	1 (3,6%) 27 (96,4%)	5 (10,4%) 43 (89,6%)	4 (8,9%) 41 (91,1%)	9 (20%) 36 (80%)
somatische Mutation in U2AF1	ja nein	4 (13,3%) 26 (86,7%)	1 (7,1%) 13 (92,9%)	3 (12,5%) 21 (87,5%)	/	3 (30%) 7 (70%)
somatische Mutation in UTX	ja nein	1 (9,1%) 10 (90,9%)	/	/	13 (100%)	/
somatische Mutation in WT1	ja nein	18 (39,1%) 28 (60,9%)	4 (25%) 12 (75%)	1 (5,3%) 18 (94,7%)	2 (18,2%) 9 (81,8%)	6 (54,5%) 5 (45,5%)
min. eine somatische Mutation vorliegend	ja nein	206 (28,7%) 512 (71,3%)	40 (27%) 108 (73%)	48 (21,9%) 171 (78,1%)	44 (26,3%) 123 (73,7%)	78 (18%) 355 (82%)
somatische Mutation nur in SF3B1	ja nein, (auch) andere somat. Mutationen	27 (13,1%) 179 (86,9%)	1 (2,5%) 39 (97,5%)	4 (8,3%) 44 (91,7%)	2 (4,5%) 42 (95,5%)	4 (5,1%) 74 (94,9%)
Hochrisiko-Anomalien	ja nein, nur andere somat. Mutationen	78 (40%) 117 (60%)	15 (41,7%) 21 (58,3%)	28 (63,6%) 16 (36,4%)	25 (59,5%) 17 (40,5%)	36 (55,4%) 29 (44,6%)
Hb im Verlauf abgesunken um min. eine IPSS-R-Einheit ja / nein	ja nein	24 (19,8%) 97 (80,2%)	7 (29,2%) 17 (70,8%)	9 (23,7%) 29 (76,3%)	7 (20,6%) 79,4%	21 (18,9%) 90 (81,1%)
Hb im Verlauf abgesunken um x IPSS-R-Punkte	0,5 1 1,5	10 (41,7%) 12 (50%) 2 (8,3%)	3 (42,9%) 3 (42,9%) 1 (14,3%)	2 (22,2%) 7 (77,8%) /	1 (14,3%) 4 (57,1%) 2 (28,6%)	9 (42,9%) 8 (38,1%) 4 (19%)
Thrombozyten im Verlauf abgesunken um min. eine IPSS-R-Einheit ja / nein	ja nein	13 (16,5%) 66 (83,5%)	6 (35,3%) 11 (64,7%)	6 (22,2%) 21 (77,8%)	8 (36,4%) 14 (63,6%)	23 (31,9%) 49 (68,1%)
Thrombozyten im Verlauf abgesunken um x IPSS-R-Punkte	0,5 1	9 (69,2%) 4 (30,8%)	3 (50%) 3 (30,8%)	4 (66,7%) 2 (33,3%)	5 (62,5%) 3 (37,5%)	16 (69,6%) 7 (30,4%)
neutr. Granulozyten im Verlauf abgesunken ja (um 0,5 IPSS-R-Punkte) / nein	ja nein	13 (28,9%) 32 (71,7%)	3 (30%) 7 (70%)	8 (44,4%) 10 (55,6%)	4 (28,6%) 10 (71,4%)	12 (27,9%) 31 (72,1%)
LDH im Verlauf angestiegen (von unter auf über 240 U/l) ja / nein	ja nein	9 (10,2%) 79 (89,8%)	3 (21,4%) 11 (78,6%)	2 (8,7%) 23 (76,7%)	2 (8,7%) 21 (91,3%)	19 (20,4%) 74 (79,6%)

Tabelle 13.5 Vergleich der IPSS-R low risk group, intermediate aufgedgliedert, und der high risk group bezüglich weiterer Parameter

Parameter	Kategorien	Pearson- $\chi^2$ ; p für IPSS-R low, high, und intermed. 3,5; 4; 4,5 Pkt. (n = 534)	IPSS-R intermediate insgesamt (n = 534)	Pearson- $\chi^2$ ; P für IPSS-R intermediate gesamt (zusammengefasst), Rest (zusammengefasst)	Pearson- $\chi^2$ ; p im Vergleich unten genannter IPSS-R-kategorien
somatische Mutation in NPM1	ja nein	6,363; 0,174	2 (2,9%) 66 (97,1%)	0,312; 0,576	intermed. ges.: 4,526; 0,033
somatische Mutation in NRAS	ja nein	2,174; 0,704	5 (6,9%) 67 (93,1%)	0,095; 0,758	
somatische Mutation in RUNX1	ja	8,848; 0,065	27 (27%)	4,476; 0,034	low / intermed.: 3,5 Pkt.: 2,225; 0,136 intermed. 3,5 / 4 / 4,5 Pkt.: 1,443; 0,486 intermed. 4,5 Pkt. / high: 1,580; 0,209
somatische Mutation in SETBP1	nein	5,374; 0,251	73 (73%)	0,025; 0,874	low / intermed. ges.: / high: 3,280; 0,194
somatische Mutation in SF3B1	ja nein	16,121; 0,003	34 (94,4%) 20 (23,5%)	13,677; <0,001	low / intermed. ges.: / high: 15,866; <0,001
somatische Mutation in SRSF2	nein	3,711; 0,447	65 (76,5%)	0,591; 0,442	intermed. ges.: / high: 1,536; 0,215
somatische Mutation in TET2	ja nein	3,998; 0,406	17 (22,7%) 58 (77,3%)	3,052; 0,081	
somatische Mutation in TP53	ja nein	7,768; 0,1	30 (33%) 61 (67%)	3,453; 0,063	intermed. ges.: / high: 4,457; 0,035 low / intermed.: 3,5 / 4 Pkt.: 1,228; 0,541
somatische Mutation in UZF1	ja nein	5,176; 0,270	10 (8,3%) 111 (91,7%)	3,157; 0,076	low / intermed. ges.: / high: 3,928; 0,140
somatische Mutation in UTX	ja nein	0,485; 0,922	47 (92,2%) /	0,191; 0,662	
somatische Mutation in WT1	ja nein	11,419; 0,022	5 (100%) 7 (15,2%)	6,179; 0,013	low / intermed. ges.: / high: 9,750; 0,008 intermed. 3,5 / 4 / 4,5 Pkt.: 2,721; 0,257
min. eine somatische Mutation vorliegend	nein ja	18,147; 0,001	39 (84,8%) 132 (24,7%)	0,285; 0,593	intermed. ges.: / high: 6,324; 0,12
somatische Mutation nur in SF3B1	ja	8,699; 0,069	402 (75,3%)	5,066; 0,024	low / intermed. ges.: 5,415; 0,020
Hochrisiko-Anomalien	ja nein, (auch) andere somat. Mutationen	13,532; 0,009	125 (94,7%) 68 (55,7%)	2,602; 0,107	low / intermed. ges.: 7,481; 0,006
Hb im Verlauf abgesunken um min. eine IPSS-R-Einheit ja / nein	ja nein, nur andere somat. Mutationen	1,522; 0,823	54 (44,3%) 23 (24%)	0,492; 0,483	low / intermed. ges.: 0,536; 0,464 intermed. ges.: / high: 0,781; 0,377
Hb im Verlauf abgesunken um x IPSS-R-Punkte	ja nein	7,459; 0,488	73 (76%) 6 (26,1%)	0,784; 0,676	intermed. 3,5 / 4 Pkt.: 2,59; 0,274 intermed. 4 / 4,5 Pkt.: 2,948; 0,229 intermed. 4,5 Pkt. / high: 1,867; 0,393
Thrombozyten im Verlauf abgesunken um min. eine IPSS-R-Einheit ja / nein	1 1,5		14 (60,9%) 3 (13%)		
Thrombozyten im Verlauf abgesunken um x IPSS-R-Punkte	nein ja	7,285; 0,122	20 (30,3%) 46 (69,7%)	1,026; 0,311	
neutr. Granulozyten im Verlauf abgesunken ja (um 0,5 IPSS-R-Punkte) / nein	0,5 1	0,921; 0,922	12 (60%) 8 (40%)	0,197; 0,657	
LDH im Verlauf angestiegen (von unter auf über 240 U/l) ja / nein	ja nein	1,855; 0,762	15 (35,7%) 27 (64,3%)	1,876; 0,171	
	ja nein	5,919; 0,205	12 (17,9%) 55 (82,1%)	0,764; 0,382	

In Tabelle 14 ist die univariate Analyse der Gesamt-Kohorte meiner Arbeit bezüglich ihres Überlebens dargestellt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Überlebenskurven sind in Abbildung 1 dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen, dass sich alle fünf IPSS-R Risikogruppen bezüglich ihres Survivals in den ersten circa 10 Jahren klar auftrennen. Die very low risk Gruppe trennt sich auch nach Ablauf der ersten 10 Jahre bezüglich der Überlebenszeit klar von den restlichen Gruppen ab und überlebt im Schnitt länger. Die Kurven der anderen IPSS-R Risikogruppen kreuzen sich allerdings nach Ablauf von circa 15 Jahren und unterscheiden sich daher ab diesem Zeitpunkt bezüglich des Überlebens nicht mehr wesentlich. Dies ist einerseits dadurch zu erklären, dass die nach Ablauf dieser Zeitspanne noch lebenden MDS-Patienten der höheren Risikogruppen (intermediate, high, very high risk) bereits therapiert wurden und deshalb nicht verstorben sind. Andererseits spielen zur Erklärung der beschriebenen Homogenität auch die nach Ablauf von circa 15 Jahren nur noch geringen Fallzahlen eine Rolle.

Für das Überleben der Patienten hochrelevante und in der Auswertung hochsignifikante Parameter sind das Alter bei Erstdiagnose, getestet am Median  $\geq / < 67,54$  Jahre ( $p = <0,001$ ), Geschlecht ( $p = <0,001$ ), MDS-Subtyp der Erkrankung ( $p = <0,001$ ) sowie die IPSS-R relevanten Parameter Hb bei Erstdiagnose in g/dl ( $\geq 10 / 8 - < 10 / < 8$ ;  $\geq 9,6 / < 9,6$  (Median); jeweils  $p = <0,001$ ), Thrombozyten in  $10^3/\mu\text{l}$  ( $\geq 100 / 50 - < 100 / < 50$ ;  $\geq 109 / < 109$  (Median); jeweils  $p = <0,001$ ), absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten bei Erstdiagnose pro  $\mu\text{l}$  ( $\geq 800 / < 800$ ;  $p = <0,0005$ ;  $\geq 1845,5 / < 1845,4$  (Median);  $p = 0,001$ ), Karyotyp (sehr gut / gut / intermediär / schlecht / sehr schlecht;  $p = <0,001$ ), und Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose in % ( $\leq 2 / > 2 - < 5 / 5-10 / > 10$ ;  $\geq 4 / < 4$  (Median); jeweils  $p = <0,001$ ). Nicht signifikant ist die Unterteilung der IPSS-R intermediate risk group in die Patienten mit 3,5; 4 oder 4,5 Punkten. Weitere hochsignifikante Parameter für das Überleben der Patienten waren in der univariaten Analyse die Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose in % ( $\geq 1,6 / < 1,6$  (Mittelwert); 0 versus  $> 0$ ; jeweils  $p = <0,001$ ), das Ferritin in  $\mu\text{g/l}$  ( $\geq 500 / < 500$ ;  $p = <0,001$ ), die LDH ( $\geq 240 / < 240$  U/l,  $p = <0,001$ ), die Mediane der Leukozyten und Monozyten sowie für die Monozyten die Grenzwerte  $200/\mu\text{l}$  und  $600/\mu\text{l}$  (jeweils  $p = <0,001$ ). Auch signifikant in der univariaten Analyse waren der Median sowie der Grenzwert  $2\text{mg/dl}$  für das CRP, der Median des  $\beta 2$ -Mikroglobulins und die Knochenmarkszellularität bei Erstdiagnose. In der Auswertung meiner Daten keine Rolle spielte die Monozytenzahl zur Diagnosestellung einer CMML  $\geq / < 1000/\mu\text{l}$ , das Vorliegen einer Knochenmarkfibrose sowie die Lymphozyten bei Erstdiagnose, gemessen an ihrem Median.

In Tabelle 15 dargestellt ist die univariate Analyse nur der intermediate risk Patienten der Kohorte bezüglich ihres Überlebens. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zur graphischen Darstellung finden sich in Abbildung 2.

Anhand der Kurven deutlich erkennbar ist, dass es sich bei der intermediate risk Gruppe in Bezug auf das Survival um eine sehr homogene Gruppe handelt. Diese IPSS-R Risikogruppe darf bezüglich ihrer Überlebenszeit daher nicht anhand der ihr zugehörigen Punktzahlen 3,5; 4 und 4,5 differenziert werden.

In der univariaten statistischen Auswertung signifikante Parameter zur Einschätzung des Überlebens bilden das Alter bei Erstdiagnose, getestet am Median  $\geq / < 67,54$  Jahre (hochsignifikant mit  $p = < 0,001$ ), das Geschlecht ( $p = 0,027$ ), der Karyotyp nach IPSS-R, dichotomisiert (sehr gut, gut und intermediär versus schlecht und sehr schlecht,  $p = 0,03$ ) sowie das Ferritin ( $\geq / < 500 \mu\text{g/l}$ ;  $p = 0,038$ ).

Tabelle 14.1: Univariate Analyse Survival Gesamt-Kohorte

Parameter	Kategorien	n (%)	mediane Überlebenszeit in Monaten	$\chi^2$	p			
Geschlecht	weiblich	1044 (39,2%)	49,8	16,02	<0,001			
	männlich	1622 (60,8%)	38,6					
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	≥67,54 (Median)	1314 (49,4%)	31,901	125,283	<0,001			
	<67,54 (Median)	1341 (50,5%)	58,086					
Kategorien nach WHO-Klassifikation 2016	MDS SLD	125 (4,7%)	88,6	165,871	<0,001			
	MDS MLD	768 (28,8%)	47,7					
	MDS del(5q)	164 (6,2%)	86,3					
	MDS RS SLD	121 (4,5%)	95,9					
	MDS RS MLD	176 (6,6%)	62,7					
	MDS EB1	400 (15%)	28,6					
	MDS EB2	445 (16,7%)	23,4					
	RAEB-T (20-30% KM Blasten)	200 (7,5%)	15,4					
	CMML 0	78 (2,9%)	52,6					
	CMML 1	75 (2,8%)	24,3					
	CMML 2	46 (1,7%)	30,4					
	MDS U	20 (0,8%)	58,7					
	MDS/MPN-RS-T	40 (1,5%)	70,8					
	MDS/MPN-U	8 (0,03%)	17,7					
	a) MDS SLD, MDS RS SLD, MDS del(5q)	410 (15,5%)	88,805			156,659	<0,001	
	b) MDS MLD, MDS RS MLD, MDS/MPN-RS-T, CMML 0	1062 (40,3%)	52,468					
	c) MDS EB1, MDS EB2, CMML 1, CMML 2	966 (36,6%)	26,119					
	d) RAEB-T (20-30% KM-Blasten)	200 (7,6%)	15,441					
	Karyotyp nach IPSSR:	sehr gut	104 (3,9%)			73,1	321,717	<0,001
		gut	1679 (63%)			56,9		
intermediär		383 (14,4%)	34,4					
schlecht		212 (8%)	24,1					
sehr schlecht		288 (10,8%)	11,3					
Gesamt-Punktzahl nach IPSSR:	3,5 Punkte	148 (27,7%)	40,542	1,159	0,56			
	4 Punkte	219 (41%)	31,113					
	4,5 Punkte	167 (31,3%)	34,168					
Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose	≤2%	1020 (38,5%)	67,1	150,026	<0,001			
	>2% - <5%	465 (17,5%)	49,3					
	5-10%	527 (19,9%)	27,7					
	>10%	639 (24,1%)	21,6					
	≥4% (Median)	1439 (54,3%)	28,057			127,88	<0,001	
Hb bei Erstdiagnose (g/dl)	<4% (Median)	1212 (45,7%)	65,018	61,947	<0,001			
	≥10	1039 (42,1%)	56,214					
	8 - <10	965 (39,1%)	31,803					
	<8	464 (18,8%)	24,082					
	≥9,6 (Median)	1253 (50,7%)	54,998			67,478	<0,001	
	<9,6 (Median)	1216 (49,3%)	27,63					

Tabelle 14.2: Univariate Analyse Survival Gesamt-Kohorte

Parameter	Kategorien	n (%)	mediane Überlebenszeit in Monaten	$\chi^2$	p
Thrombozyten bei Erstdiagnose ( $10^9/\mu\text{l}$ )	$\geq 100$	1328 (53,9%)	54,505	83,817	<0,001
	50 - <100	602 (24,4%)	31,573		
	<50	535 (21,7%)	19,285		
	$\geq 109$ (Median)	1241 (50,3%)	56,542	76,636	<0,001
	<109 (Median)	1224 (49,7%)	26,021		
Neutrophile Granulouzyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 800$	1881 (78,1%)	45,799	43,723	<0,0005
	<800	527 (21,9%)	23,425		
	$\geq 1845,5$ (Median)	1204 (50%)	45,207	10,747	0,001
	<1845,5 (Median)	1204 (50%)	34,924		
Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose (%)	$\geq 1,6$ (Mittelwert)	339 (18,7%)	17,314	22,581	<0,001
	<1,6 (Mittelwert)	1474 (81,3%)	42,448		
	0	1341 (74%)	43,203	24,504	<0,001
	>0	472 (26%)	21,421		
CRP (mg/dl)	$\geq 0,58$ (Median)	75 (50,3%)	40,016	8,554	0,003
	<0,58 (Median)	74 (49,6%)	95,934		
	$\geq 2$	41 (27,5%)	22,867	9,735	0,002
Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	<2	108 (72,5%)	69,224		
	$\geq 500$	471 (44,3%)	32,953	16,103	<0,001
Leukozyten ( $/\mu\text{l}$ )	<500	593 (55,7%)	49,61		
	$\geq 3530$ (Median)	1225 (50%)	45,9	13,157	<0,001
Monozyten absolut ( $/\mu\text{l}$ )	<3530 (Median)	1224 (49,9%)	34,1		
	$\geq 1000$	202 (10,6%)	34,793	2,287	0,13
Beta2-Mikroglobulin (mg/dl)	<1000	1706 (89,4%)	40,214		
	$\geq 230$ (Median)	962 (50,4%)	45,799	13,058	<0,001
	<230 (Median)	945 (49,6%)	32,361		
	<200	862 (45,2%)	31,409	37,52	<0,001
	200-600	644 (33,8%)	58,086		
	>600	401 (21%)	35,417		
	$\geq 2,7$ (Median)	89 (51,4%)	26,349	10,031	0,002
Lymphozyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )	<2,7 (Median)	84 (48,6%)	59,269		
	$\geq 1240$ (Median)	816 (50,4%)	42,021	1,681	0,195
LDH (U/l)	<1240 (Median)	804 (49,6%)	37,224		
	$\geq 240$	703 (35,5%)	25,265	29,427	<0,001
Zellularität des Knochenmarks laut Histologie bei Erstdiagnose	<240	1276 (64,5%)	44,649		
	hypozellulär	240 (16,3%)	47,704	9,998	0,007
Knochenmarkfibrose bei Erstdiagnose	normozellulär	516 (35,1%)	45,93		
	hyperzellulär	714 (48,6%)	33,018		
	vorhanden	202 (16,6%)	31,474	2,422	0,12
	nicht vorhanden	1016 (83,4%)	42,875		

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven kumulatives Überleben der Gesamt-Kohorte ( $n = 2435$ ;  $p = <0,001$ )

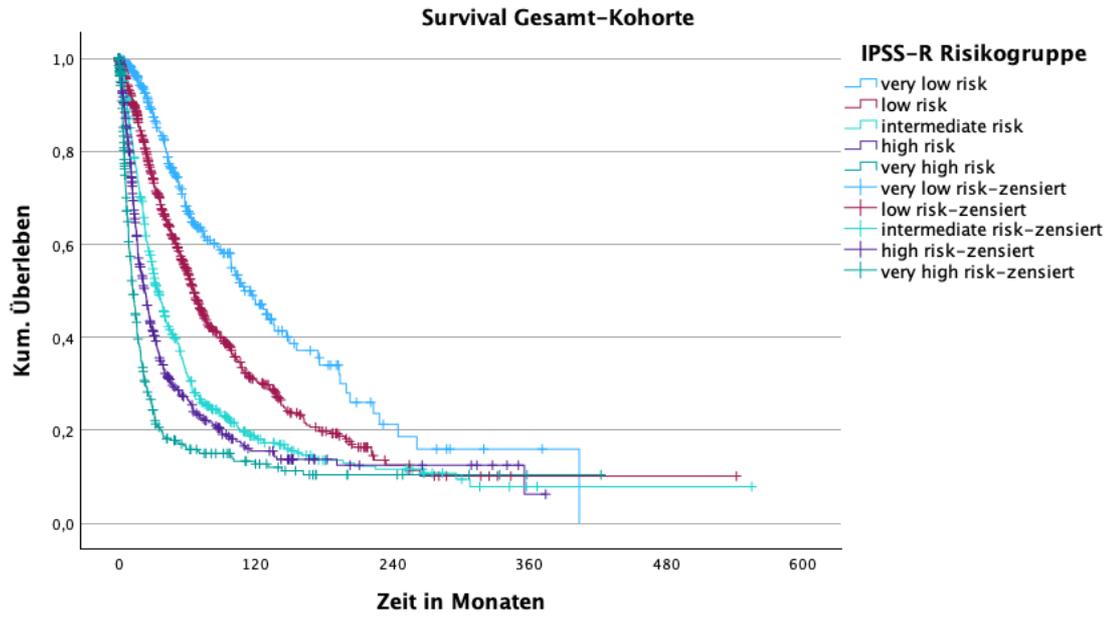


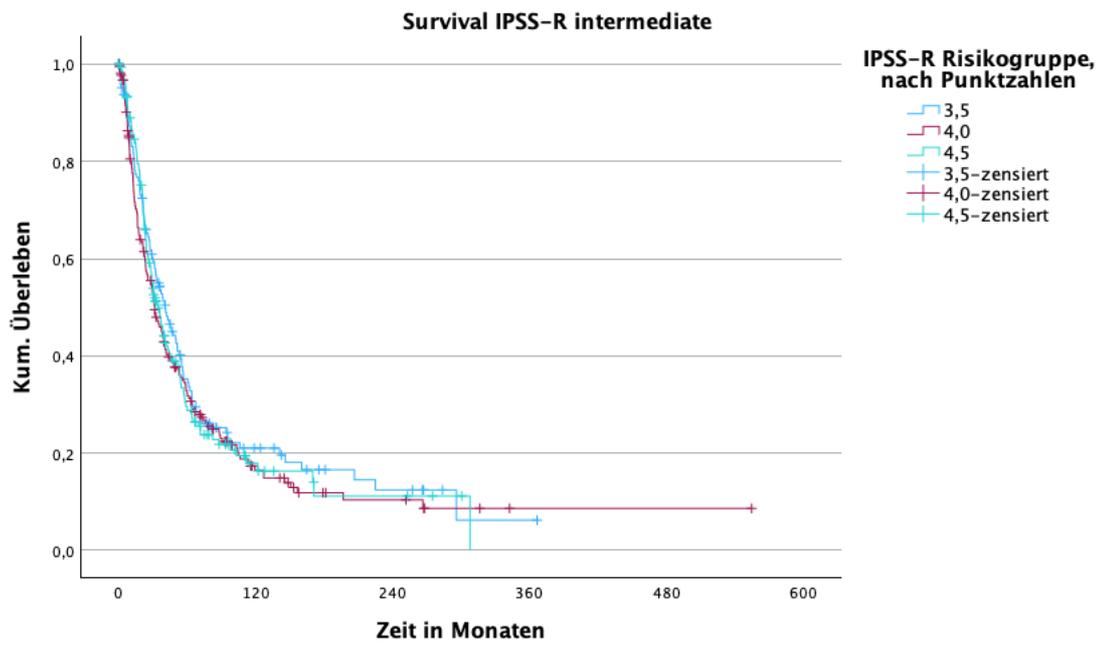
Tabelle 15.1: Univariate Analyse Survival ausschließlich IPSS-R intermediate risk group

Parameter	Kategorien	n (%)	mediane Überlebenszeit in Monaten	$\chi^2$	p			
Geschlecht	weiblich	210 (38,1%)	38,209	4,904	0,027			
	männlich	341 (61,9%)	31,211					
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	≥67,54 (Median)	276 (50,1%)	27,105	47,209	<0,001			
	<67,54 (Median)	275 (49,9%)	53,979					
Kategorien nach WHO-Klassifikation 2016	MDS SLD	23 (4,2%)	35,023	18,35	0,145			
	MDS MLD	152 (27,6%)	24,871					
	MDS del(5q)	16 (2,9%)	56,509					
	MDS RS SLD	12 (2,2%)	45,963					
	MDS RS MLD	23 (4,2%)	24,082					
	MDS EB1	148 (26,7%)	35,417					
	MDS EB2	83 (15,1%)	52,731					
	RAEB-T (20-30% KM-Blasten)	24 (4,4%)	30,16					
	CMML 0	17 (3,1%)	40,214					
	CMML 1	33 (6%)	35,975					
	CMML 2	12 (2,2%)	31,474					
	MDS U	4 (0,7%)	58,71					
	MDS/MPN-RS-T	3 (0,5%)	70,834					
	MDS/MPN-U	1 (0,18%)	8,312					
	a) MDS SLD, MDS RS SLD, MDS del(5q)	51 (9,3%)	45,963			6,962	0,073	
	b) MDS MLD, MDS RS MLD, MDS/MPN-RS-T, CMML 0	195 (35,7%)	25,528					
	c) MDS EB1, MDS EB2, CMML 1, CMML 2	276 (50,5%)	38,571					
	d) RAEB-T (20-30% KM-Blasten)	24 (4,4%)	30,16					
	Gesamt-Punktzahl nach IPSSR:	3,5 Punkte	148 (27,7%)			40,5	1,16	0,56
		4 Punkte	219 (41%)			31,1		
4,5 Punkte		167 (31,3%)	34,1					
Karyotyp nach IPSSR:	sehr gut	7 (1,3%)	35,745	5,719	0,221			
	gut	391 (71%)	38,209					
	intermediär	91 (16,5%)	34,924					
	schlecht	49 (8,9%)	24,148					
	sehr schlecht	13 (2,4%)	18,037					
Karyotyp dichotomisiert	sehr gut, gut und intermediär	489 (88,7%)	37	4,61	0,03			
	schlecht und sehr schlecht	62 (11,3%)	24					
Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose	≤2%	116 (21,1%)	26,119	5,996	0,112			
	>2% - <5%	138 (25%)	31,606					
	5-10%	196 (35,6%)	35,417					
	>10%	101 (18,3%)	51,548					
	≥4% (Median)	382 (69,3%)	38,439			2,168	0,141	
<4% (Median)	169 (30,7%)	24,148						
Hb bei Erstdiagnose (g/dl)	≥10	262 (47,6%)	40,115	3,955	0,138			
	8 - <10	185 (33,6%)	29,01					
	<8	103 (18,7%)	31,409					
	≥9,6 (Median)	312 (56,6%)	39,162			3,58	0,063	
	<9,6 (Median)	239 (43,4%)	28,287					

Tabelle 15.2: Univariate Analyse Survival ausschließlich IPSS-R intermediate risk group

Parameter	Kategorien	n (%)	mediane Überlebenszeit in Monaten	$\chi^2$	p
Thrombozyten bei Erstdiagnose ( $10^9/\mu\text{l}$ )	$\geq 100$	267 (48,5%)	31,474	0,474	0,789
	50 - <100	172 (31,3%)	37,355		
	<50	111 (20,2%)	31,671		
	$\geq 109$ (Median)	246 (44,7%)	32,92		
	<109 (Median)	304 (55,3%)	34,168		
Neutrophile Granulozyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 800$	398 (74,4%)	34,924	0,001	0,971
	<800	137 (25,6%)	35,548		
	$\geq 1845,5$ (Median)	237 (44,3%)	30,752		
	<1845,5 (Median)	298 (55,7%)	38,308		
Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose (%)	$\geq 1,6$ (Mittelwert)	56 (14,2%)	30,752	0,03	0,863
	<1,6 (Mittelwert)	337 (85,8%)	34,168		
	0	305 (77,6%)	35,023		
	>0	88 (22,4%)	30,16		
CRP (mg/dl)	$\geq 0,58$ (Median)	20 (5,1%)	56,509	0,505	0,478
	<0,58 (Median)	15 (4,9%)	58,71		
	$\geq 2$	13 (3,1%)	22,867		
	<2	22 (6,9%)	64,066		
Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	$\geq 500$	93 (38,6%)	28,287	4,309	0,038
	<500	148 (61,4%)	40,509		
Leukozyten ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 3530$ (Median)	224 (41,4%)	31,211	0,736	0,391
	<3530 (Median)	317 (58,6%)	36,961		
Monozyten absolut ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 1000$	59 (13,1%)	31,211	0,391	0,532
	<1000	391 (86,9%)	34,168		
	$\geq 230$ (Median)	202 (45%)	32,986		
	<230 (Median)	247 (55%)	34,103		
	<200	226 (50,3%)	34,168		
	200-600	126 (28,1%)	37,224		
	>600	97 (21,6%)	30,752		
Beta2-Mikroglobulin (mg/dl)	$\geq 2,7$ (Median)	17 (4,2%)	24,871	0,1	0,751
	<2,7 (Median)	19 (5,8%)	36,731		
Lymphozyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 1240$ (Median)	194 (49,4%)	31,409	1,341	0,247
	<1240 (Median)	199 (50,6%)	39,918		
LDH bei Erstdiagnose (U/l)	$\geq 240$	154 (35,4%)	29,01	0,27	0,604
	<240	281 (64,6%)	36,731		
Zellularität des Knochenmarks laut Histologie bei Erstdiagnose	hypozellulär	69 (21,6%)	47,704	4,477	0,107
	normozellulär	95 (29,8%)	33,774		
	hyperzellulär	155 (48,6%)	28,747		
Knochenmarkfibrose bei Erstdiagnose	vorhanden	44 (16,3%)	46,456	1,179	0,278
	nicht vorhanden	226 (83,7%)	31,179		
MDS primär oder sekundär	primär	493 (89,5%)	34	0,45	0,5
	sekundär	58 (10,5%)	33		

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven kumulatives Überleben ausschließlich IPSS-R intermediate, nach Punktzahlen  
( $n = 534$ ;  $p = 0,314$ )



In Tabelle 16 ist die univariate Analyse der gesamten Patientenkohorte bezüglich stattgehabter AML-Übergänge dargestellt. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für AML-Übergänge der Gesamtkohorte wird in Abbildung 3 graphisch in Form von Kaplan-Meier-Kurven gezeigt. Dass die Kurven sich zu keinem Zeitpunkt kreuzen, verdeutlicht, dass der IPSS-R seine unterschiedlichen Risikogruppen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AML-Übergangs zu jedem Zeitpunkt klar auftrennt. Außerdem fällt in der Betrachtung der Kurven auf, dass insgesamt nach Ablauf der ersten 10 Jahre nach Erstdiagnose in keiner der Risikogruppen mehr wesentliche Anzahlen an AML-Übergängen stattfinden. In der very high risk und der high risk Gruppe findet der Großteil der AML-Übergänge sogar bereits innerhalb der ersten circa 3 Jahre nach Erstdiagnose statt. In der statistischen univariaten Analyse relevante und (hoch-) signifikante Parameter bezüglich der kumulativen Wahrscheinlichkeit für AML-Übergänge der Gesamtkohorte sind, wie auch in der Überlebenszeitanalyse, der MDS-Subtyp der Patienten sowie die IPSS-R relevanten Parameter Hb, Thrombozyten, absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten bei Erstdiagnose pro  $\mu\text{l}$  ( $\geq$  /  $<$  800 sowie  $\geq$  /  $<$  1845,5 als Median in der untersuchten Kohorte), Karyotyp, Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose. Weitere (hoch-) signifikante Parameter für die kumulative Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs der Patienten waren in der univariaten Analyse das Vorliegen einer Knochenmarkfibrose, die Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose, die LDH ( $\geq$  /  $<$  240 U/l), die Mediane der Leukozyten und Monozyten sowie für die Monozyten die Grenzwerte 200/ $\mu\text{l}$  und 600/ $\mu\text{l}$ . Nicht signifikant ist die Unterteilung der IPSS-R intermediate risk group in die Patienten mit 3,5; 4 oder 4,5 Punkten, das Alter der Patienten bei Erstdiagnose sowie mit einem p von 0,051 sehr knapp nicht signifikant das Geschlecht der Patienten. In der Auswertung meiner Daten ebenfalls keine Rolle spielte der Monozyten-Grenzwert zur Diagnosestellung einer CMML 1000/ $\mu\text{l}$ , sowie die Lymphozyten bei Erstdiagnose, gemessen an ihrem Median, das Ferritin ( $\geq$  /  $<$  500  $\mu\text{g/l}$ ) und das CRP, das  $\beta$ 2-Mikroglobulin und die Knochenmarkzellularität bei Erstdiagnose.

In Tabelle 17 dargestellt ist die univariate Analyse nur der intermediate risk Patienten der untersuchten Kohorte bezüglich stattgehabter AML-Übergänge. In Abbildung 4 finden sich die entsprechenden graphischen Darstellungen, die erkennen lassen, dass sich in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit von AML-Übergängen innerhalb der intermediate risk Gruppe die Patienten mit 4 und mit 4,5 Punkten recht homogen entwickeln, während die Patienten mit 3,5 Punkten im Vergleich dazu heterogen sind und sich im Sinne eines geringeren Risikos, einen AML-Übergang zu entwickeln, klar vom Rest abtrennen. In der statistischen Auswertung (hoch-) signifikante Parameter bilden das Alter bei

Erstdiagnose getestet am Median ( $p = 0,037$ ), der vorliegende MDS-Subtyp einzeln mit  $p = 0,003$ , sowie dichotomisiert nach Schweregrad in vier Gruppen hochsignifikant mit  $p = <0,001$ , und die Knochenmarkblasten sowie der Hb bei Erstdiagnose. Nicht signifikant waren die Einteilung des vorliegenden Karyotyps nach IPSS-R, die Anzahl der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten. Ein weiterer hochsignifikanter Parameter in der Auswertung waren die Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose. Signifikant mit einem  $p$  von  $0,021$  war außerdem der CRP gemessen am Grenzwert  $2$  mg/dl. In meiner Auswertung nicht relevant waren unter anderem das Ferritin, die Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten, die Knochenmarkfibrose und -zellularität. Die Frage, ob es sich um ein primäres oder sekundäres MDS handelt, war mit  $p = 0,056$  in meiner Analyse knapp nicht signifikant.

Tabelle 16.1: Univariate Analyse AML-Übergang Gesamt-Kohorte

Parameter	Kategorien	n (%)	AML in % nach 2 Jahren	AML in % nach 5 Jahren	$\chi^2$	p			
Geschlecht	m	1279 (60,27%)	28,9	40	3,82	0,051			
	w	843 (39,7%)	26,7	34,3					
Alter (Jahre)	$\geq 67,54$ (Median)	994 (47,1%)	27	39,3	0,001	0,975			
	$< 67,54$ (Median)	1117 (52,9%)	29	37					
Kategorien nach WHO-Klassifikation 2016	MDS SLD	109 (5,1%)	10,9	24,1	663,819	$< 0,001$			
	MDS MLD	608 (28,7%)	13,9	21,3					
	MDS del(5q)	134 (6,3%)	3,4	16					
	MDS RS SLD	91 (4,3%)	6,4	11,4					
	MDS RS MLD	132 (6,2%)	14,9	22,1					
	MDS EB1	314 (14,8%)	34,5	54,1					
	MDS EB2	353 (16,6%)	52,2	62,9					
	RAEB-T (20-30% KM Blasten)	179 (8,4%)	76,4	82,2					
	CMML 0	50 (2,4%)	11,7	20,2					
	CMML 1	62 (2,9%)	26,6	41,4					
	CMML 2	37 (1,7%)	53,4	70,6					
	MDS U	18 (0,8%)	/	22,1					
	MDS/MPN-RS-T	32 (1,5%)	/	9,6					
	MDS/MPN-U	3 (0,1%)	/	/					
	a) MDS SLD, MDS RS SLD, MDS del(5q)	334 (15,9%)	6,6	17,2					
	b) MDS MLD, MDS RS MLD, MDS/MPN-RS-T, CMML 0	822 (39,1%)	14	20,8					
	c) MDS EB1, MDS EB2, CMML 1, CMML 2	766 (36,5%)	42,9	56,4					
	d) RAEB-T (20-30% KM-Blasten)	179 (8,5%)	76,4	82,8					
	Karyotyp nach IPSSR:	sehr gut	76 (3,6%)	4,3			15,6	205,805	$< 0,001$
		gut	1327 (62,5%)	21,4			31,4		
		intermediär	311 (14,7%)	32,8			41,1		
		schlecht	171 (8%)	44,8			59,7		
		sehr schlecht	237 (11,2%)	61,8			68,5		
Gesamt-Punktzahl nach IPSSR	3,5 Punkte	115 (26,8%)	20,5	38,1	4,897	0,086			
	4 Punkte	178 (41,5%)	24,8	37,4					
	4,5 Punkte	136 (8,4%)	33,2	45,7					
Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose	$\leq 2\%$	830 (39,19%)	9,1	16,1	526,956	$< 0,001$			
	$> 2\% - < 5\%$	344 (16,2%)	17,6	29					
	5-10%	417 (19,7%)	34,8	51,2					
	$> 10\%$	527 (24,9%)	61	69,6					
	$\geq 4\%$ (Median)	1145 (54,1%)	43,8	56,1					
Hb bei Erstdiagnose (g/dl)	$< 4\%$ (Median)	973 (45,9%)	10,2	17,2	14,6	$< 0,001$			
	$\geq 10$	821 (41,1%)	23,5	34,3					
	8 - $< 10$	793 (39,7%)	31	39					
	$< 8$	383 (19,2%)	34,2	43,5					
	$\geq 9,6$ (Median)	986 (49,3%)	24,9	35,7					
	$< 9,6$ (Median)	1012 (50,6%)	32,1	40	10,437	0,001			

Tabelle 16.2: Univariate Analyse AML-Übergang Gesamt-Kohorte

Parameter	Kategorien	n (%)	AML in % nach 2 Jahren	AML in % nach 5 Jahren	$\chi^2$	p
Thrombozyten bei Erstdiagnose ( $10^9/\mu\text{l}$ )	$\geq 100$	1066 (53,4%)	22,2	31,6	41,21	<0,001
	50 - <100	482 (24,2%)	36,7	47,3		
	<50	447 (22,4%)	35,1	44,6		
	$\geq 109$ (Median)	1001 (50,2%)	21,2	30,8	45,484	<0,001
	<109 (Median)	994 (49,8%)	36,4	46		
Neutrophile Granulouzyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 800$	1503 (76,9%)	23,4	32,1	86,498	<0,001
	<800	452 (23,1%)	46,8	57,5		
	$\geq 1845,5$ (Median)	924 (47,3%)	22,7	31	26,798	<0,001
	<1845,5 (Median)	1031 (52,7%)	34	43,9		
Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose (%)	$\geq 1,6$ (Mittelwert)	302 (18,1%)	52,9	61,7	138,993	<0,001
	<1,6 (Mittelwert)	1364 (81,9%)	21,9	30,4		
	0	1248 (74,9%)	21,4	29,6	103,14	<0,001
	>0	418 (25,1%)	45,7	55,4		
CRP (mg/dl)	$\geq 0,58$ (Median)	20 (51,3%)	51,1	58,1	1,553	0,213
	<0,58 (Median)	19 (48,7%)	22,1	46,6		
	$\geq 2$	12 (30,8%)	60	73,3	3,575	0,059
	<2	27 (69,2%)	26,5	42,7		
Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	$\geq 500$	411 (46,2%)	27	36	0,595	0,44
	<500	479 (53,8%)	24,8	36,3		
Leukozyten ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 3530$ (Median)	977 (49,3%)	23,6	32,3	19,201	<0,001
	<3530 (Median)	1003 (50,7%)	33,7	43,7		
Monozyten absolut ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 1000$	164 (9,9%)	25,3	34,7	0,113	0,737
	<1000	1486 (90,1%)	27,1	36,3		
	$\geq 230$ (Median)	818 (49,6%)	22	30,7	20,506	<0,001
	<230 (Median)	831 (50,4%)	31,9	41,7		
	<200	762 (46,2%)	33,2	42,4	32,731	<0,001
	200-600	551 (33,4%)	18	27		
	>600	336 (20,4%)	28	38		
Beta2-Mikroglobulin (mg/dl)	$\geq 2,7$ (Median)	66 (45,5%)	29,2	48,3	3,415	0,065
	<2,7 (Median)	79 (54,5%)	18,9	28,4		
Lymphozyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 1240$ (Median)	693 (50,8%)	27,7	36,5	0	0,993
	<1240 (Median)	672 (49,2%)	26,7	37		
LDH (U/l)	$\geq 240$	569 (34%)	39,4	47,9	37,917	<0,001
	<240	1103 (66%)	24,1	33,6		
Zellularität des Knochenmarks laut Histologie bei Erstdiagnose	hypozellulär	219 (16,6%)	22,9	33,8	2,471	0,291
	normozellulär	473 (35,9%)	25,4	33,7		
	hyperzellulär	624 (47,4%)	28,1	38		
Knochenmarkfibrose bei Erstdiagnose	vorhanden	157 (14,7%)	33,6	41,5	4,841	0,028
	nicht vorhanden	910 (85,3%)	23,9	33,9		

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven kumulative Wahrscheinlichkeit für AML-Übergänge der Gesamt-Kohorte  
( $n = 1978$ ;  $p = <0,001$ )

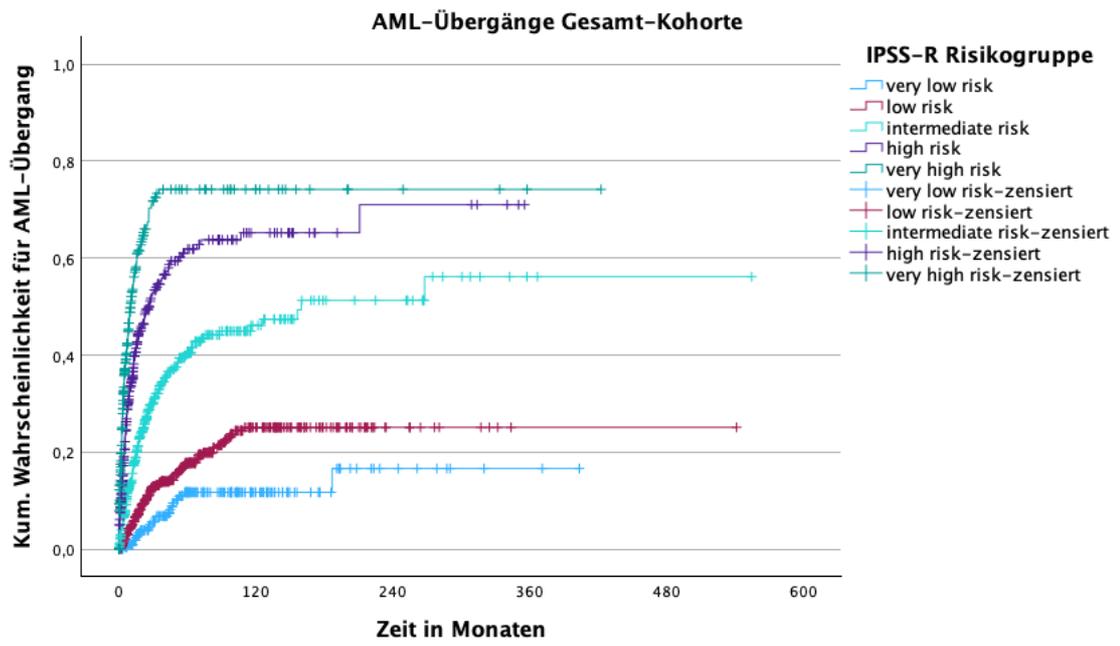


Tabelle 17.1: Univariate Analyse AML-Übergang ausschließlich IPSS-R intermediate risk group

Parameter	Kategorien	n (%)	AML in % nach 2 Jahren	AML in % nach 5 Jahren	$\chi^2$	p			
Geschlecht	weiblich	159 (35,9%)	26,6	41,7	0,882	0,348			
	männlich	284 (64,1%)	27	38,4					
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	≥67,54 (Median)	217 (49%)	28,7	47	4,358	0,037			
	<67,54 (Median)	226 (51%)	25,1	35,6					
Kategorien nach WHO-Klassifikation 2016	MDS SLD	22 (5%)	/	30,8	31,69	0,003			
	MDS MLD	127 (28,7%)	21,2	29,4					
	MDS del(5q)	11 (2,5%)	10	57,1					
	MDS RS SLD	8 (1,8%)	16,7	37,5					
	MDS RS MLD	17 (3,8%)	36,5	/					
	MDS EB1	114 (25,7%)	31,5	47,8					
	MDS EB2	68 (15,3%)	33,9	45,4					
	RAEB-T (20-30% KM-Blasten)	21 (4,7%)	52,9	64,6					
	CMML 0	14 (3,2%)	7,7	20,9					
	CMML 1	25 (5,6%)	19,5	33,9					
	CMML 2	8 (1,8%)	66,7	/					
	MDS U	4 (0,9%)	/	/					
	MDS/MPN-RS-T	3 (0,7%)	/	/					
	MDS/MPN-U	1 (0,2%)	-	-					
	a) MDS SLD, MDS RS SLD, MDS del(5q)	41 (9,4%)	6,5	41,1			18,117	<0,001	
	b) MDS MLD, MDS RS MLD, MDS/MPN-RS-T, CMML 0	161 (36,8%)	21,2	28,9					
	c) MDS EB1, MDS EB2, CMML 1, CMML 2	215 (49,1%)	32,2	45,9					
	d) RAEB-T (20-30% KM-Blasten)	21 (4,8%)	52,9	64,6					
	Gesamt-Punktzahl nach IPSSR:	3,5 Punkte	115 (26,8%)	20,5			38,1	4,897	0,086
		4 Punkte	178 (41,5%)	24,8			37,4		
4,5 Punkte		136 (31,7%)	33,2	45,7					
Karyotyp nach IPSSR:	sehr gut	6 (1,4%)	16,7	16,7	8,133	0,087			
	gut	306 (69,1%)	30,3	44,3					
	intermediär	76 (17,2%)	15,7	28					
	schlecht	42 (9,5%)	19,7	39,6					
	sehr schlecht	13 (2,9%)	29,3	29,3					
Karyotyp dichotomisiert	sehr gut, gut, intermediär	489 (88,7%)	27,4	41	0,87	0,35			
	schlecht, sehr schlecht	62 (11,3%)	22,1	38					
Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose	≤2%	103 (23,3%)	13,1	24,5	22,48	<0,001			
	>2% - <5%	106 (23,9%)	21,3	36,9					
	5-10%	150 (33,9%)	30,1	46,8					
	>10%	84 (19%)	42	51,4					
	≥4% (Median)	295 (66,6%)	31,4	47,2			16,039	<0,001	
	<4% (Median)	148 (33,4%)	16,7	24,3					
	≥5%	234	20	48			16,9	<0,0005	
	<5%	209	17,5	31,2					
Hb bei Erstdiagnose (g/dl)	≥10	216 (48,9%)	32,6	46,9	11,61	0,003			
	8 - <10	147 (33,3%)	22,3	35,2					
	<8	79 (17,9%)	17,2	30,2					
	≥9,6 (Median)	253 (57,1%)	32,2	46,6			9,758	0,002	
	<9,6 (Median)	190 (42,9%)	19	30,7					

Tabelle 17.2: Univariate Analyse AML-Übergang ausschließlich IPSS-R intermediate risk group

Parameter	Kategorien	n (%)	AML in % nach 2 Jahren	AML in % nach 5 Jahren	$\chi^2$	p
Thrombozyten bei Erstdiagnose ( $10^9/\mu\text{l}$ )	$\geq 100$	210 (47,5%)	31,1	43,5	5,095	0,078
	50 - <100	141 (31,9%)	28,1	42,1		
	<50	91 (20,6%)	13	29,7		
	$\geq 109$ (Median) <109 (Median)	196 (44,3%) 246 (55,7%)	29,3 24,7	42,5 38,8	1,525	0,217
Neutrophile Granulouzyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 800$	313 (72,8%)	23,6	37,4	2,326	0,127
	<800	117 (27,2%)	34	47,4		
	$\geq 1845,5$ (Median) <1845,5 (Median)	175 (40,7%) 255 (59,3%)	25,5 27,1	37,3 42	0,646	0,422
	Blasten im peripheren Blut bei Erstdiagnose (%)	$\geq 1,6$ (Mittelwert)	52 (14,5%)	41,4	54,3	16,815
<1,6 (Mittelwert)		307 (85,5%)	20,5	36,9		
0		282 (78,6%)	19,5	36,4	14,647	<0,001
>0		77 (21,4%)	38,5	50,8		
CRP (mg/dl)	$\geq 0,58$ (Median) <0,58 (Median)	5 (45,4%) 6 (54,5%)	40 16,7	40 44,4	0,002	0,964
	$\geq 2$	2 (18,1%)	/	/	5,332	0,021
	<2	9 (81,8%)	11,1	25,9		
Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	$\geq 500$ <500	75 (38,1%) 122 (61,9%)	19,7 25,9	34 40,4	0,347	0,556
	Leukozyten ( $/\mu\text{l}$ )	$\geq 3530$ (Median) <3530 (Median)	174 (40,1%) 260 (59,9%)	25,3 27,4	40,5 40,1	0,04
Monozyten absolut ( $/\mu\text{l}$ )		$\geq 1000$ <1000	47 (12,5%) 330 (87,5%)	25,3 25,4	37,7 40,2	0,005
	$\geq 230$ (Median) <230 (Median)	169 (44,9%) 207 (55,1%)	25,1 25,2	38,2 41	0,124	0,724
	<200	192 (51,1%)	25,3	41,1	0,29	0,865
	200-600	102 (27,1%)	23,1	37,4		
	>600	82 (21,8%)	27,4	39,3		
	Beta2-Mikroglobulin (mg/dl)	$\geq 2,7$ (Median) <2,7 (Median)	11 (39,3%) 17 (60,7%)	25 11,8	40 32,8	0,034
Lymphozyten absolut bei Erstdiagnose ( $/\mu\text{l}$ )		$\geq 1240$ (Median) <1240 (Median)	159 (49,5%) 162 (50,5%)	28,7 23	43,4 35,9	2,109
	LDH bei Erstdiagnose (U/l)	$\geq 240$ <240	119 (32,8%) 244 (67,2%)	30,4 23,9	40,1 42,1	0,002
Zellularität des Knochenmarks laut Histologie bei Erstdiagnose		hypozellulär	64 (22,8%)	14,7	35,6	2,789
	normozellulär	87 (31%)	29,5	44,5		
	hyperzellulär	130 (46,3%)	27,9	42,2		
Knochenmarkfibrose bei Erstdiagnose	vorhanden nicht vorhanden	36 (15,4%) 198 (84,6%)	33,5 22	33,5 42,8	0,002	0,964
	MDS primär oder sekundär	primär sekundär	402 (90,7%) 41 (9,3%)	27,5 18,9	42,7 18,9	3,664

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven kumulative Wahrscheinlichkeit für AML-Übergänge, ausschließlich IPSS-R intermediate, nach Punktzahlen ( $n = 429$ ;  $p = 0,072$ )

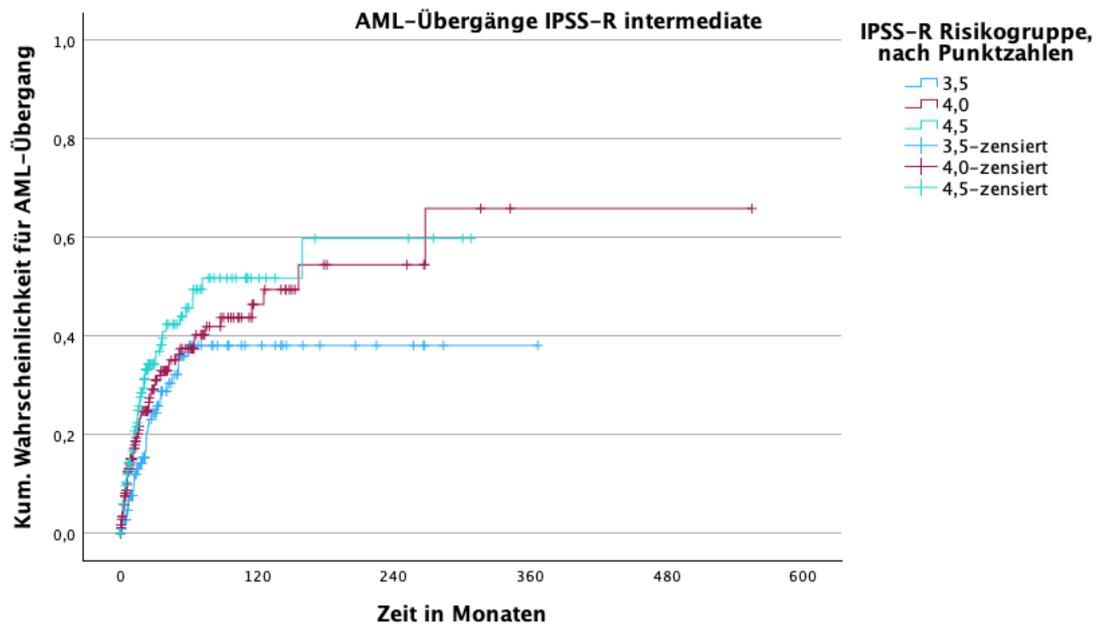


Tabelle 18 und 19 zeigen die Ergebnisse der multivariaten Analyse meiner Daten.

Wie in Tabelle 18 dargestellt, sind bezüglich des Survivals der intermediate risk Gruppe multivariat die Parameter Alter bei Erstdiagnose, getestet am Median, sowie das Geschlecht signifikante Parameter. Angeboten wurden im Rahmen der multivariaten Analyse alle in der univariaten Analyse signifikant auftretenden Parameter: Alter bei Erstdiagnose  $\geq$ / $<$ 67,54 Jahre; Geschlecht, Ferritin  $\geq$ / $<$ 500/ $\mu$ g, sowie den dichotomisierten Karyotyp (sehr gut, gut, intermediär versus schlecht, sehr schlecht, nach IPSS-R).

Tabelle 19 zeigt, dass bezüglich der AML-Übergänge innerhalb der intermediate risk Gruppe multivariat die Parameter Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose  $\geq$ / $<$ 5% sowie das Alter bei Erstdiagnose, getestet am Median, signifikante Parameter sind. Angeboten wurden im Rahmen der multivariaten Analyse die folgenden in der univariaten Analyse signifikant auftretenden Parameter: Hämoglobin nach IPSS-R; Karyotyp nach IPSS-R, dichotomisiert (sehr gut, gut, intermediär versus schlecht, sehr schlecht); CRP  $\geq$ / $<$ 2mg/dl; Alter bei Erstdiagnose  $\geq$ / $<$ 67,54 Jahre; periphere Blasten vorhanden oder nicht vorhanden sowie Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose nach IPSS-R.

*Tabelle 18: Multivariate Analyse bezüglich Survival*

Parameter	$\chi^2$	p	relatives Risiko
Alter bei ED (Jahre) $\geq$ / $<$ 67,54 (Median)	23,001	<0,001	2,16
Geschlecht	11,25	<0,001	0,60

*Tabelle 19: Multivariate Analyse bezüglich AML-Übergang*

Parameter	$\chi^2$	p	relatives Risiko
Blasten im Knochenmark bei Erstdiagnose $\geq$ / $<$ 5%	16,398	<0,001	2,06
Alter bei ED (Jahre) $\geq$ / $<$ 67,54 (Median)	4,751	0,029	1,45

## 4 DISKUSSION

Meine Arbeit hat sich mit der Einteilung der myelodysplastischen Syndrome mit Hilfe des IPSS-R, und insbesondere mit dessen intermediate risk group, beschäftigt. Es ging hierbei um die Fragestellung, welche krankheitsbiologischen und patientenbezogenen Prognoseparameter zuverlässige prognostische Aussagen für die in sich sehr heterogene intermediate risk Gruppe des IPSS-R ermöglichen. Auch ging es darum, bereits bekannte und im klinischen Alltag verwendete Parameter auf ihren Nutzen zu überprüfen. Mit Hilfe der Untersuchung der beschriebenen Fragestellungen können Patienten der intermediate risk Gruppe individuellere, risikoadaptierte Therapieoptionen angeboten werden.

Es wurden folgende Erkenntnisse gewonnen, auf die ich im Folgenden genauer eingehen möchte:

- Mit Hilfe der im IPSS-R erfassten Parameter lässt sich eine Patientenpopulation in fünf verschiedene Gruppen einteilen, die sich prognostisch sowohl hinsichtlich ihrer Überlebenszeit, als auch hinsichtlich des Auftretens von AML-Übergängen hochsignifikant unterscheiden.
- Die Einteilung der IPSS-R intermediate Gruppe nach 3,5; 4 und 4,5 Punkten führt für die Survival-Analyse nicht zu einem sauberen Auftrennen der Patienten in Bezug auf Gesamt-Überleben und Progression zur AML.
- Die Patienten mit 3,5 Punkten haben im Vergleich zu den Patienten mit 4 sowie 4,5 Punkten ein niedrigeres Risiko, einen AML-Übergang zu entwickeln.
- Für die Prognoseabschätzung der Patienten innerhalb der IPSS-R intermediate risk Gruppe wurden mit dem Alter bei Erstdiagnose  $\leq 67,54$  Jahre (Median in der Patientenkohorte meiner Arbeit) sowie dem Geschlecht zwei Parameter gefunden, die die intermediate risk Gruppe bezüglich ihrer Überlebenszeit in sich weiter auftrennen und so Hinweise auf die Prognose des einzelnen Patienten dieser sehr heterogenen Gruppe geben können.
- Für die Prognoseabschätzung bezüglich des Risikos von AML-Übergängen wurden als weitere die intermediate risk Gruppe in sich auftrennenden Parameter das Vorhandensein von Blasten im Knochenmark ( $\geq 5\%$ ;  $p = <0,001$ ), sowie das Alter bei Erstdiagnose  $\leq 67,54$  Jahre (Median in der Patientenkohorte meiner Arbeit) ermittelt.

## 4.1 IPSS-R ALS HOCHVALIDER PROGNOSESCORE FÜR PATIENTEN MIT MDS

Im Rahmen meiner Arbeit wurde die zu Grunde liegende Gesamtkohorte der Patienten, eingeteilt in fünf Risikogruppen mittels IPSS-R, hinsichtlich ihrer kumulativen Überlebenszeit und der kumulativen Wahrscheinlichkeit für AML-Übergänge untersucht. Deutlich wurde hierbei, dass der IPSS-R die Patienten in fünf Risikogruppen unterteilt, die sich prognostisch sowohl hinsichtlich ihrer Überlebenszeit, als auch hinsichtlich des Auftretens von AML-Übergängen klar unterscheiden. Die im IPSS-R erfassten Parameter mit ihrer jeweiligen Punkt-Gewichtung, sowie der IPSS-R in seiner Funktion als Prognose-score, sind also laut meiner Analyse sowohl bezüglich der Überlebenszeit, als auch bezüglich der Wahrscheinlichkeit für einen AML-Übergang, als hochvalide einzustufen.

Validiert wurde der IPSS-R bereits vor meiner Arbeit von anderen Arbeitsgruppen, unter anderem im Jahr 2013 mittels italienischer Daten durch die Arbeitsgruppe Voso et al. Ergebnis dieser Gruppe war, dass der IPSS-R als Score hochsignifikant Hinweise auf Prognosen von MDS-Patienten sowohl bezüglich des "Overall Survivals", als auch bezüglich des "Leukemia-free Survivals" gibt ( $p = <0,001$ ). [13]

Auch Neukirchen et al. haben im Jahr 2014 den IPSS-R validiert. Es fiel im Rahmen der Arbeit der Gruppe Neukirchen et al. auf, dass die Patienten, die ursprünglich im IPSS in Risikogruppen mit hohem Risiko eingeordnet waren, sich im IPSS-R zum Teil in Gruppen deutlich geringeren Risikos wiederfanden und umgekehrt. Insbesondere für solche Patienten wurde daraufhin untersucht, ob mittels IPSS oder IPSS-R zuverlässiger die Prognosen bezüglich des Survivals abgeschätzt werden konnten: In der Betrachtung der medianen Überlebenszeiten sowie der 95% Konfidenzintervalle zeigte sich hierbei ein prognostischer Vorteil vom IPSS-R gegenüber dem IPSS: Patienten, die sich innerhalb der gleichen IPSS-R Risikogruppe befanden, zeigten vergleichbare Überlebenszeiten. Nicht signifikant auftrennen konnte der IPSS-R in der Analyse von Neukirchen et al. bezüglich des Survivals zwischen den Gruppen very low und low risk. [12]

Hier liegt ein Unterschied zu den Ergebnissen meiner Survival-Analyse vor, in der die very low risk Gruppe sich über den gesamten Beobachtungszeitraum am deutlichsten von den anderen Gruppen abgrenzte. Dies ist auf der einen Seite dadurch zu erklären, dass ich in meinem Data Set die Informationen von mehr als doppelt so vielen Patienten wie Neukirchen et al. zusammengetragen und analysiert habe. Auf der anderen Seite war mein Nachbeobachtungszeitraum länger als der von Neukirchen et al., sodass die Patienten der very low risk Gruppe, die auch nach längerer Beobachtungszeit im Schnitt seltener

verstorben sind, sich als Gruppe noch deutlicher vom Rest der meiner Arbeit zu Grunde liegenden Kohorte absetzen konnten.

Neukirchen et al. haben den IPSS-R nicht nur bezüglich des Survivals, sondern auch bezüglich der kumulativen Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs, validiert. Für den Zeitpunkt zwei und fünf Jahre nach Erstdiagnose wurde das Risiko für AML-Übergänge ausgewertet. Wie auch in der Analyse meiner Daten galt hier: Je höher die IPSS-R Prognosegruppe, in die die Patienten eingeordnet wurden, desto höher das Risiko für einen AML-Übergang. Wie in der Patientenkohorte meiner Arbeit fanden auch in der Untersuchung von Neukirchen et al. die meisten AML-Übergänge in den ersten circa 8 Jahren nach Erstdiagnose statt. In den Hochrisiko-MDS konzentrierte sich die höchste Anzahl an AML-Übergängen wie in meiner Analyse auf die ersten 2-3 Jahre nach Erstdiagnose. Laut Neukirchen et al. betrug das kumulative Risiko, einen AML-Übergang zu erleiden, für einen Patienten der very high risk Gruppe nach zwei Jahren 40%. [12]

Proliferative chronische myelo-monozytäre Leukämien können im IPSS-R nicht abgebildet werden, da hier in den meisten Fällen keine Anämie, keine Leukopenie sowie in circa 80% der Fälle ein normaler Karyotyp vorliegen, sodass mindestens drei der im IPSS-R abgefragten Parameter nicht im Risikobereich liegen.

## **4.2 PROGNOSEN INNERHALB DER INTERMEDIATE RISK GROUP (3,5/4/4,5 PUNKTE)**

Im Rahmen der Analysen meiner Arbeit wurde deutlich, dass die Unterteilung der intermediate risk Patienten anhand der einzelnen ihr zugehörigen Punktzahlen 3,5; 4 und 4,5 nicht für Prognosen bezüglich des Überlebens dieser Patienten geeignet ist. Dies lässt darauf schließen, dass die intermediate risk Gruppe in sich bezüglich ihres Survivals eine sehr homogene Gruppe ist. Auch lässt sich hieraus ableiten, dass der IPSS-R als Prognosescore mit seinen fünf Risikogruppen sauber definiert und ein robustes Prognose-Tool ist, da die Patienten innerhalb einer Gruppe sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeit ähneln.

Bezüglich des Übergangs in eine AML innerhalb der IPSS-R intermediate risk Gruppe wurde im Rahmen meiner Analysen deutlich, dass die Patienten mit 3,5 Punkten ein geringeres Risiko aufwiesen als die beiden anderen Gruppen mit 4 und mit 4,5 Punkten. Diese beiden letztgenannten Gruppen ähnelten sich in der Patientenkohorte meiner Arbeit hinsichtlich ihres im Vergleich zu den Patienten mit 3,5 Punkten höheren Risikos, eine AML zu entwickeln.

### **4.3 GESCHLECHT ALS PROGNOSEPARAMETER FÜR DIE INTERMEDIATE RISK GROUP BEZÜGLICH SURVIVAL**

Eins der Ergebnisse meiner Arbeit ist, dass das Geschlecht als Prognoseparameter die Patienten innerhalb der intermediate risk Gruppe bezüglich des Überlebens prognostisch weiter aufteilen kann. Neben meiner Arbeit haben auch "Genomed4all" 2023 über diese Thematik berichtet: Hierbei wurden insgesamt 13284 Patienten, davon 58,7% Männer und 41,3% Frauen, untersucht. Wie in meinen Ergebnissen auch, zeigten Männer hier kürzere Überlebenszeiten als Frauen, während bezüglich des "Leukemia-free Survivals" keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Insbesondere unter den Patienten der IPSS-R Gruppen very low und low risk beziehungsweise laut IPSS-R Punktzahlen  $\leq 3,5$  Punkten war der prognostische Einfluss des Geschlechts relevant; für Patienten mit  $>3,5$  Punkten im IPSS-R ergab die Analyse keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts. In den unter den Patienten angewandten Therapieformen fand sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied – wohl aber in der Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem Abschluss der Behandlung, die sich für Männer schlechter als für Frauen darstellte. Auffallend war, dass die chromosomale Aberration del(5q), sowie Mutationen in DNMT3A und TP53 vor allem bei Frauen auftraten. Grundsätzlich höhere Anzahlen an Mutationen lagen allerdings bei männlichen Patienten vor, hierbei waren unter anderem die folgenden sieben Gene mehr betroffen als bei Frauen: ASXL1, DDX41, IDH2, SRSF2, TET2, U2AF1, ZRSR2. Interessanterweise wird beschrieben, dass die häufiger mit dem männlichen Geschlecht auftretenden Mutationen (verglichen mit den typisch weiblichen Genotypen von MDS-Patienten) mit höhergradigen zellmorphologischen Dysplasien sowie Zytopenien einhergingen. Möglicherweise liegt einer der Gründe für das verringerte Overall Survival von Männern im Vergleich zu Frauen auch in den beim männlichen Geschlecht vermehrt auftretenden Komorbiditäten. Insbesondere kardiale und renale Erkrankungen fanden sich in Männern häufiger als bei Frauen. [14]

### **4.4 ALTER BEI ERSTDIAGNOSE ALS PROGNOSEPARAMETER FÜR DIE INTERMEDIATE RISK GROUP BEZÜGLICH SURVIVAL UND AML-ÜBERGANG**

Meine multivariate Analyse ergab das Alter bei Erstdiagnose (im Fall der Kohorte meiner Arbeit getestet am Median 67,54 Jahre) als sowohl bezüglich des Survivals, als auch bezüglich AML-Übergängen signifikanten Parameter. Festzuhalten ist hierbei, dass das Alter als Prognoseparameter einerseits insbesondere für Patienten mit MDS und niedrigem Risiko, sowie andererseits als limitierender Faktor für die therapeutischen Möglichkeiten eine Rolle spielt.

Der Zusammenhang des Prognoseparameters Alter mit der Überlebenszeit von MDS-Patienten mit niedrigem Risiko erklärt sich dadurch, dass diese durch ihre Erkrankung nicht in erster Linie prognostisch eingeschränkt sind. Aus diesem Grund beeinflusst das Alter als prognostischer Hauptfaktor, und nicht die Erkrankung selbst, die Überlebenszeit ebensolcher Patienten.

Auch das Risiko einer Progression zur AML kann mit Hilfe des Patientenalters als Prognoseparameter besser vorhergesagt werden. Ein Grund hierfür sind die mit steigendem Alter eingeschränkten Therapiemöglichkeiten: Im Falle eines sehr hohen Patientenalters kann unter Umständen aufgrund des hohen Risikos therapieassoziierter Komplikationen die allogene Stammzelltransplantation als einzige kurative Therapiemöglichkeit bei MDS nicht mehr durchgeführt werden. Die Folge ist, dass aus diesem Grund Patienten höheren Alters nicht von ihrem Hochrisiko-MDS geheilt werden können und das Risiko eines AML-Übergangs für solche Patienten hoch bleibt.

Greenberg et al. beschreiben in ihrer Originalpublikation zum IPSS-R, dass in ihrer Untersuchung das Patientenalter klaren Einfluss auf das Survival (geringere Überlebenszeit mit steigendem Alter), anders als in meinen Ergebnissen nicht aber auf das Risiko einer AML-Progression, hatte. Als mögliche Option zur altersadaptierten Prognoseeinschätzung der Patienten bezüglich ihres Survivals beschrieben wird von Greenberg et al. die sog. "age-adjusted IPSS-R categorization" (IPSS-RA), mittels der neben den im IPSS-R berücksichtigten Parametern auch das Patientenalter zur Vorhersage der Überlebenszeit Beachtung findet. [10]

Auch Kündgen et al. haben im Jahr 2006 MDS-Patienten verschiedener Altersgruppen (im Alter über / unter 50 Jahren) miteinander verglichen. Hierbei war das Survival in der jüngeren Patientenkohorte signifikant länger als das der älteren Patienten (40 versus 23 Monate,  $p = <0,00005$ ). Der beschriebene Unterschied entstand allerdings nicht durch die Patienten höherer IPSS-Kategorien (intermediate II und high risk), in denen die Überlebenszeit für beide Altersgruppen gleich war. Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Altersgruppen lag lediglich in der low und intermediate I risk Gruppe des IPSS vor. [15]

#### **4.5 KNOCHENMARKBLASTEN ALS PROGNOSEPARAMETER FÜR DIE INTERMEDIATE RISK GROUP BEZÜGLICH AML-ÜBERGANG**

Im Rahmen meiner Analysen wurde wie beschrieben nicht nur die Überlebenszeit der Patienten, sondern auch das kumulative Risiko für AML-Übergänge untersucht. Für die Prognoseabschätzung bezüglich des Stattfindens von AML-Übergängen wurde als weiterer, die intermediate risk Gruppe in sich auftrennender Parameter, das Vorhandensein von Blasten bei Erstdiagnose im Knochenmark ( $\geq 5\%$ ;  $p = <0,001$ )

ermittelt. In der allerersten Arbeit, die eine Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome vorschlug, wurde ein Blastenanteil von unter fünf versus fünf und mehr Prozent als diskriminatorisches Element in der Prognoseabschätzung etabliert. [5] Auch Aul et al. haben im Jahr 1992 in ihrer Arbeit die Knochenmarkblasten mit dem Grenzwert  $\leq 5\%$  für sich als relevanten Prognoseparameter identifiziert. [16]

#### **4.6 PERIPHERE BLASTEN ALS UNIVARIATER PROGNOSEPARAMETER**

Obwohl in meiner Analyse multivariat als unabhängiger Parameter nicht relevant, stellte sich das Vorliegen peripherer Blasten (vorhanden versus nicht vorhanden;  $\leq 1,6\%$ , Mittelwert) als prognostischer Parameter in meiner univariaten Analyse für die Gesamtkohorte bezüglich Survival und AML-Übergängen, sowie für die intermediate risk Gruppe nur bezüglich des Risikos einer AML-Progression, durchaus als signifikanter Prognoseparameter heraus.

Im Jahr 2008 haben Knipp et al. bereits untersucht, inwiefern sich die Überlebenszeit und das kumulative Risiko eines AML-Übergangs in Patienten mit RA, RARS, RCMD, RSCMD, oder 5q- Syndrom mit bis zu 1% versus ohne periphere Blasten unterscheiden. Im Schnitt überlebten die Patienten mit peripher vorkommenden Blasten in der Analyse von Knipp et al. 20 Monate, während die Patienten in der Gruppe ohne periphere Blasten 47 Monate lebten ( $p < 0,00005$ ). Auch hatten die Patienten mit peripheren Blasten ein signifikant höheres kumulatives Risiko, eine Progression zur AML zu entwickeln ( $p = 0,003$ ). Auch multivariat getestet blieb das Vorliegen peripherer Blasten ein signifikanter Prognoseparameter, sowohl für die kumulative Wahrscheinlichkeit eines AML-Übergangs, als auch für das Survival. Knipp et al. fanden in Patienten mit multilineären MDS-Subtypen häufiger als in unilineären MDS-Patienten periphere Blasten. Lagen bei einem Patienten periphere Blasten vor, so wurden häufiger als bei Patienten ohne periphere Blasten auch Dysplasiezeichen der Granulopoese gesehen, sowie zytogenetische Aberrationen gefunden. Laut Knipp et al. konnten Patienten der Erkrankungsgruppen RA, RARS, RCMD, RSCMD, oder 5q- Syndrom, sofern sie 1% Blasten im peripheren Blut aufwiesen, aufgrund prognostisch sehr ähnlichen Verläufen, der Gruppe an RAEB I erkrankten Patienten angeschlossen werden. [17] Der Erkrankungscharakter von Patienten mit peripheren Blasten ist meist aggressiver. Dieser Zusammenhang sollte in therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden.

#### **4.7 FERRITIN ALS UNIVARIATER PROGNOSEPARAMETER**

Obwohl in meiner Analyse multivariat als unabhängiger Parameter nicht relevant, stellte sich ein Ferritinwert  $\geq 500\mu\text{g/dl}$  als prognostischer Parameter in meiner univariaten Analyse für die Gesamtkohorte sowie für das kumulative Risiko einer Progression zur AML, durchaus als signifikanter Prognoseparameter heraus.

Einer der Gründe für eine Eisen-Überladung und dadurch erhöhte Ferritin-Werte im Blut von Patienten ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. [18] Im Rahmen meiner Arbeit dokumentiert und zur Analyse verwendet wurde allerdings der Ferritin-Wert bei Erstdiagnose, noch vor dem Stattfinden von Therapien, sodass dieser Zusammenhang in meinem Data Set ausgeschlossen werden kann.

Wie Li et al. beschreiben, entwickeln viele Patienten mit MDS und „niedrigerem Risiko“, zu dem auch die Intermediate Risk 1 Gruppe des IPSS gezählt wurde, bereits vor der Gabe von Transfusionen eine Eisenüberladung im Blut. Die hierfür beschriebenen Gründe sind eine gesteigerte Eisenresorption über den Darm, eine gesteigerte Bildung von Leukämiezellen sowie eine ineffektive Erythropoese aufgrund der im Rahmen der MDS entstehenden Knochenmarkschädigung. [18] Wenn zusätzlich zu der beschriebenen, ohnehin schon bestehenden Eisenüberladung bei MDS-Patienten im Rahmen der Therapie der Erkrankung zusätzlich Transfusionen stattfinden, durch die wiederum vermehrt Eisen ins Blut der Patienten gelangt, verstärkt sich das Problem und es kann eine organotoxische Wirkung resultieren. Unter anderem die Leber, das Herz, die endokrinen Drüsen können hierdurch geschädigt werden. [19] Um dieser Problematik zu begegnen, ist als weitere Therapieform die Eisenchelation zugelassen. [20] Diese Form der Eisenbindung verbessert signifikant das Überleben von MDS-Patienten, wie Neukirchen et al. im Jahr 2012 berichtet haben (medianes Survival mit Eisenchelation 75 Monate versus 49 Monate ohne Eisenchelation,  $p = 0,002$ ). [21] Da Ferritin auch als Akute-Phase-Protein aktiv ist, sind Infektions- und Inflammationsprozesse ebenfalls relevante Gründe für eine erhöhte Ferritin-Konzentration. [18]

Die Gruppe um Emanuela Messa berichtete 2011, dass in ihrer Untersuchung Serum-Ferritin-Werte  $<800$  ng/mL mit einer höheren 3-Jahres-Überlebenszeit korrelierte, als Serum-Ferritin-Werte  $>800$  ng/mL. [22] Auch Luca Malcovati berichtet in seiner Arbeit aus 2007, dass das Survival bei Patienten mit geringeren im Vergleich zu Patienten mit höheren Ferritinspiegeln im Serum signifikant besser ist. [19] Anders als in den Ergebnissen von Malcovati, Li et al., Messa et al. und den Ergebnissen aus der Datenauswertung meiner Arbeit berichtet die Gruppe Park et al., dass laut ihrer Untersuchung zwischen Serum-Ferritin bei Erstdiagnose und Survival für Patienten mit MDS und laut IPSS niedrigem Risiko, die keine Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, keine Korrelation bestehe. [23] Dies könnte in der eher kleinen Kohorte der Arbeitsgruppe Park et al. begründet sein.

## **4.8 FAZIT**

Aus den Ergebnissen meiner Arbeit lässt sich abschließend schlussfolgern, dass der IPSS-R als Prognoscore an MDS erkrankte Patienten gut in fünf unterschiedliche

Risikogruppen aufteilt, die sich bezüglich ihrer Überlebenszeit und ihres Risikos, im Verlauf an einer AML zu erkranken, hochsignifikant unterscheiden. Die IPSS-R intermediate risk Gruppe ist homogen genug, um die Patienten mit den ihr zugeordneten Punktzahlen zusammenfassen zu können. Mit Hilfe meiner Daten konnte ich aber zeigen, dass es weitere zusätzliche Parameter gibt, die wir nutzbringend zum Wohle der Patienten berücksichtigen und einsetzen sollten.

Neben dem IPSS-R als Standard-Tool zur Risikoabschätzung wurde 2022 mit dem IPSS-M ein neuer Score entwickelt, der molekulargenetische Informationen in die Prognoseabschätzung für Patienten einbezieht: So sind Mutationen in Genen wie TP53, FLT3 und die partielle Tandemduplikation (PTD) in MLL mit schlechteren Prognosen assoziiert, während SF3B1, wenn es mutiert ist, eine eher protektive Wirkung hat. Der IPSS-M, der solche Zusammenhänge berücksichtigt, hat daher in der Prognoseabschätzung und der Therapiefindung für Patienten mit MDS großen Wert. [24]

Insgesamt ist zu empfehlen, auf aktuellem Stand der Forschung zu bleiben, um die Patienten allumfassend beraten zu können und so mit ihnen gemeinsam bestmögliche Entscheidungen bezüglich des Umgangs mit ihrer Erkrankung zu treffen.

## 5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

1. Aul, C., et al., [Myelodysplastic syndromes. *Diagnosis and therapeutic strategies*]. Med Klin (Munich), 2002. **97**(11): p. 666-76.
2. Hofmann, W.-K.P., U.; Götze, K.; Haase, D.; Thol, F.; Stauder, R.; Passweg, J.; Germing, U. *Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS)*. 2024 29.07.2024]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-nds/@@guideline/html/index.html#ID0E1XAG>.
3. Neukirchen, J., et al., *Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry*. Leuk Res, 2011. **35**(12): p. 1591-6.
4. Kuendgen, A., A. Matsuda, and U. Germing, *Differences in epidemiology of MDS between Western and Eastern countries: Ethnic differences or environmental influence?* Leuk Res, 2007. **31**(1): p. 103-4.
5. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol, 1982. **51**(2): p. 189-99.
6. Vardiman, J., *The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond*. Leuk Res, 2012. **36**(12): p. 1453-8.
7. 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. 2391-405.
8. MDS-Register. *WHO-Klassifikation der MDS (2016)*. 25.07.2024]; Available from: <https://www.mds-register.de/who-klassifikation/>.
9. Germing, U.B., S.; Lübbert, M.; Metzgeroth, G.; Platzbecker, U.; Pfeilstöcker, M. *Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML)*. 2023 29.07.2024]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myelomonozytaere-leukaemie-cmml/@@guideline/html/index.html>.
10. Greenberg, P.L., et al., *Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes*. Blood, 2012. **120**(12): p. 2454-65.
11. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
12. Neukirchen, J., et al., *Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study*. Leuk Res, 2014. **38**(1): p. 57-64.
13. Voso, M.T., et al., *Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database*. J Clin Oncol, 2013. **31**(21): p. 2671-7.
14. GenoMed4All, c., *A sex-informed approach to improve the personalised decision making process in myelodysplastic syndromes: a multicentre, observational cohort study*. Lancet Haematol, 2023. **10**(2): p. e117-e128.
15. Kuendgen, A., et al., *Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50*. J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5358-65.
16. Aul, C., et al., *Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system*. Leukemia, 1992. **6**(1): p. 52-9.

17. Knipp, S., et al., *Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome*. *Leuk Res*, 2008. **32**(1): p. 33-7.
18. Li, B., et al., *Serum ferritin is an independent prognostic factor in Chinese with myelodysplastic syndromes classified as IPSS Intermediate-1*. *Acta Haematol*, 2013. **129**(4): p. 243-50.
19. Malcovati, L., *Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes*. *Leuk Res*, 2007. **31 Suppl 3**: p. S2-6.
20. Cazzola, M., M.G. Della Porta, and L. Malcovati, *Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: p. 166-75.
21. Neukirchen, J., et al., *Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry*. *Leuk Res*, 2012. **36**(8): p. 1067-70.
22. Messa, E.G., D.; Bertassello, C.; Ciccone, G.; Evangelista, A.; Ceccarelli, M.; Allione, B.; Cilloni, D.; Salvi, F.; Cametti, G.; Lunghi, M.; Ferrero, D.; Falco, P.; Bonferroni, M.; Saglio, G.; Levis, A. *Prognostic Value of Serum Ferritin, Transferrin Saturation and C- Reactive Protein At Diagnosis In Myelodysplastic Syndrome Patients: Analysis of Patients From the MDS Piedmont Registry*,. 2011 26 August 2024]; Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/118/21/3807/69180/Prognostic-Value-of-Serum-Ferritin-Transferrin>.
23. Park, S., et al., *Ferritin level at diagnosis is not correlated with poorer survival in non RBC transfusion dependent lower risk de novo MDS*. *Leuk Res*, 2011. **35**(11): p. 1530-3.
24. Bernard, E., et al., *Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes*. *NEJM Evid*, 2022. **1**(7): p. EVIDoa2200008.

## 6 ANHANG

Von mir im Rahmen meiner Datenerhebung erhobene Parameter:

- Alter
- AML-Übergang ja / nein; Datum
- Blasten im Knochenmark bei ED und im Verlauf
- Blutbild bei Erstdiagnose und im Verlauf: Differentialblutbild, CRP, LDH, Ferritin, WT1
- Datum der Erstdiagnose
- Follow Ups / definitives Schicksal (tot, lebend, lost to follow up) mit Datum
- Geschlecht
- Karyotyp bei ED und im Verlauf
- MDS-Subtyp nach WHO 2016 und 2008
- primäres versus sekundäres MDS, welche Einflussfaktoren
- somatische Mutationen
- stattgefundenene Therapien
- zytologischer und histologischer Knochenmarkbefund; Befund Blutausstrich: Knochenmarkfibrose, Knochenmarkzellularität, Ringsideroblasten, Auerstäbchen