

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

Untersuchung zur prognostischen Bedeutung des
*International Prognostic Scoring System -
molecular* bei MDS-Patienten

Dissertation

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

vorgelegt von
Carolin Kellersmann
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Rita Depprich

Teile dieser Arbeit wurden in Form von Abstracts veröffentlicht:

Schulz F, Kellersmann C, Betz B, Hildebrandt B, Thol F, Heuser M, Ganster C, Beier F, Sockel K, Hofmann W.-K, Kuendgen A, Pfeilstoecker M, Gattermann N, Nachtkamp K, Haase D, Germing U, 2023, Comparison of prognostication by IPSS-M, IPSS-R and AIPSS-MDS in the context of limited availability of molecular data on daily clinical practice, Leukemia Research, Volume 128 (Suppl.)

Schulz F, Kellersmann C, Betz B, Hildebrandt B, Ganster C, Heiders J, Nusch A, Lipke J, Beier F, Sockel K, Pfeilstoecker M, Haase D, Götze K, Nachtkamp K, Gattermann N, Germing U, 2023, Battle of the giants – comparison of IPSS-M and IPSS-R in patients with missing molecular data except TP53 mutation status from the Düsseldorf MDS registry, Hemasphere, Volume 7 (Suppl.)

Zusammenfassung

Therapie und Überlebensprognose Myelodysplastischer Syndrome sind von verschiedenen hämatologischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Parametern abhängig, anhand welcher verschiedene Scores zur Risikoeinschätzung entwickelt wurden. Durch das 2022 von Elsa Bernard et al. entwickelte *International Prognostic Scoring System-molecular* (IPSS-M) wurde die Molekulargenetik in die Risikoprognostizierung des MDS mit eingebunden und ergänzt den seit 2012 etablierten IPSS-revised, der die überarbeitete Form des IPSS (1997) darstellt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Prognostik des IPSS-M in seiner Präzision anhand der im Düsseldorfer MDS-Register geführten MDS-Patienten zu prüfen und mit den bisher genutzten Scores zu vergleichen. Dafür wurden aus dem Register Patienten mit molekulargenetischen Daten identifiziert und ein *Minimal Data Set* entwickelt. Die Patienten wurden entsprechend dem IPSS-R und IPSS-M klassifiziert und die Prognosen mit dem tatsächlichen sowie leukämiefreien Überleben der Kohorte verglichen. Mittels statistischer Analysen wurden mögliche Korrelationen zwischen den Score-Parametern und klinischen Endpunkten ermittelt. Die Arbeit konnte zeigen, dass die Klassifizierung des IPSS-R und IPSS-M sowie ihre Einzelparameter signifikant mit dem Überleben der Kohorte und der Entwicklung einer sekundären AML korrelierte. Überlebenszeitanalysen ließen eine deutliche Trennschärfe zwischen den ermittelten Risikogruppen erkennen. 42,79% der Patienten wurden gegenüber dem IPSS-R durch den IPSS-M neu stratifiziert. Mutationen in Genen wie TP53 und ASXL1 beeinflussten signifikant das Überleben, während das leukämiefreie Überleben unter anderem durch die Mutationsbefunde in den Genen NPM1, TP53 und FLT3 geprägt wurde. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte somit einerseits die Robustheit des etablierten IPSS-R gezeigt werden, andererseits die Rolle der Molekulargenetik als starker Einflussfaktor auf das Krankheitsgeschehen des MDS hervorgehoben werden. Arbeiten zahlreicher Autoren wie auch die Aufnahme molekulargenetischer Informationen in die WHO-Klassifizierung 2022 unterstreichen die Wichtigkeit der Molekulargenetik in der Diagnostik und Therapie. Die flächendeckende Einführung der Gensequenzierung in der Erstdiagnostik des MDS stellt die Grundlage für die präzise Anwendung des IPSS-M dar und sollte Teil der Weiterentwicklung diagnostischer Standards sein.

Abstract

The treatment and survival prognosis of myelodysplastic syndromes depend on various hematological, cytogenetic and molecular genetic parameters, which have been used to develop various risk assessment scores. The International Prognostic Scoring System - molecular (IPSS-M) developed by Elsa Bernard et al. in 2022 incorporated molecular genetics into the risk prediction of MDS and supplements the IPSS-revised, which has been established since 2012 and represents the revised form of the IPSS (1997). The aim of this work is to test the precision of the IPSS-M prognostics using MDS patients listed in the Düsseldorf MDS registry and to compare it with previously used scores. For this purpose, patients with molecular genetic data were identified from the registry and a minimal data set was developed. The patients were classified according to the IPSS-R and IPSS-M and the prognoses were compared with the actual and leukemia-free survival of the cohort. Statistical analyses were used to determine possible correlations between the score parameters and clinical endpoints. Our work was able to show that the classification of the IPSS-R and IPSS-M and their individual parameters correlated significantly with the survival of the cohort and the development of secondary AML. Survival time analyses showed a clear discriminatory power between the identified risk groups. 42.79% of patients were re-stratified by the IPSS-M compared to the IPSS-R. Mutations in genes such as TP53 and ASXL1 significantly influenced survival, while leukemia-free survival was influenced by the mutation findings in the NPM1, TP53 and FLT3 genes, among others. In accordance with the literature, the robustness of the established IPSS-R could thus be demonstrated on the one hand, and the role of molecular genetics as a strong influencing factor on the disease course of MDS could be emphasized on the other. The work of numerous authors and the inclusion of molecular genetic information in the WHO 2022 classification underline the importance of molecular genetics in diagnostics and therapy. The widespread introduction of gene sequencing in the initial diagnosis of MDS represents the basis for the precise application of the IPSS-M and should be part of the further development of diagnostic standards.

Abkürzungsverzeichnis

AIPSS	<i>Artificial Intelligence Prognostic System</i>
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	absolute Neutrophilenzahl
ASXL1	<i>Addition of sex combs-like 1</i>
BCL2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
CBL	<i>Casitas B-Lineage Lymphoma Proto-Oncogene</i>
CCUS	<i>Clonal Cytopenia of unknown significance</i>
CEBPA	<i>CCAAT/enhancer-binding protein alpha</i>
CHIP	<i>Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential</i>
χ^2	<i>Chi-Quadrat Test</i>
CMML	<i>chronische myelomonozytäre Leukämie</i>
del	Deletion
DNMT3A	<i>DNA methyltransferase 3 alpha</i>
DNA	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
EPO	<i>Erythropoetin</i>
ETNK1	<i>Ethanolamine Kinase 1</i>
ETV6	<i>ETS Variant Transcription Factor 6</i>
EZH2	<i>Enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit</i>
FLT3-ITD	<i>FMS-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication</i>
GNB1	<i>G Protein Subunit Beta 1</i>
Hb	Hämoglobin
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
ICC	<i>International Consensus Classification</i>
IDH	<i>Isocitrate dehydrogenase</i>
Inv	Inversion
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Scoring System, revised</i>
IPSS-M	<i>International Prognostic Scoring System, molecular</i>
JAK2	Janus Kinase 2
KM	Knochenmark
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastisches Syndrom

MDS EB	MDS mit Blastenüberschuss, Englisch <i>with excess blasts</i>
MDS-MLD	MDS mit Multiliniendysplasie
MDS-RS	MDS mit Ringsideroblasten
MDS-SLD	MDS mit Einliniendysplasie, Englisch <i>single lineage dysplasia</i>
MDS-U	MDS, unklassifiziert
MDS-RS-T	MDS mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
MLL	<i>Mixed lineage leukemia</i> , Synonym KMT2A
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
n	<i>number</i>
n.e.	nicht erreicht
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i>
NF1	<i>Neurofibromin 1</i>
NPM1	Nucleophosmin 1
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
PPMD1	<i>Protein Phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ Dependent 1D</i>
PRPF8	<i>pre-mRNA processing factor 8</i>
pot.	potenziell
PTD	<i>partial tandem duplication</i>
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
RNA	Ribonukleinsäure
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1</i>
RR	relatives Risiko
SF3B1	<i>Splicing factor 3B1</i>
SRSF2	<i>Serine/arginine-rich splicing factor 2</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
TP53	<i>Tumor protein p53</i>
TET2	<i>Ten-eleven translocation 2</i>
UA2F1	<i>U2 small nuclear RNA Auxiliary Factor 1</i>
VAF	<i>Variant allele frequency</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
ZRSR2	<i>Zinc finger CCCH-type, RNA binding motif and serine/arginine rich 2</i>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	V
Einleitung.....	1
<i>Definition</i>	<i>1</i>
<i>Epidemiologie</i>	<i>1</i>
<i>Pathogenese</i>	<i>1</i>
<i>Zytogenetik.....</i>	<i>1</i>
<i>Molekulargenetik.....</i>	<i>2</i>
<i>Klinik.....</i>	<i>3</i>
<i>Diagnostik</i>	<i>3</i>
<i>Einteilung</i>	<i>4</i>
WHO-Klassifikation	4
ICC.....	5
<i>Therapien</i>	<i>6</i>
Niedrigrisiko MDS	6
Hochrisiko MDS.....	7
<i>Prognose</i>	<i>8</i>
IPSS.....	8
IPSS-R.....	9
IPSS-M	9
AIPSS	10
<i>Ziele der Arbeit.....</i>	<i>10</i>

Kohorte und Methoden	11
<i>Patientenkollektiv</i>	11
<i>Datenerhebung</i>	11
Berechnung des IPSS-M	13
<i>Statistik</i>	14
Ergebnisse	15
<i>Deskriptive Statistik</i>	15
Patientencharakteristika	15
Einordnung der Patienten nach IPSS-R	16
Einordnung der Patienten nach IPSS-M	17
Darstellung der Werte des IPSS-M	18
Anwendung des AIPSS	20
<i>Überlebenszeitanalysen</i>	21
Überleben der Gesamtkohorte	21
Überleben in Abhängigkeit von demographischen Parametern	21
Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation 2016	23
Überleben in Abhängigkeit von den Einzelparametern des IPSS-R	23
Überleben in Abhängigkeit von der IPSS-R Kategorie	25
Überleben in Abhängigkeit von den 16 Hauptgenen des IPSS-M	28
Überleben in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der residualen Gene des IPSS-M	31
Überleben in Abhängigkeit vom TET2- , JAK2- und ZRSR2- Mutationsstatus ...	31
Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen	32
Überleben in Abhängigkeit von der IPSS-M Kategorie	33
Vergleich des durch Scores vorhergesagten mit dem tatsächlichen Gesamtüberleben der Kohorte	36
<i>Analyse der AML-Entwicklung</i>	39
AML-Entwicklung der Gesamtkohorte	39
AML-Entwicklung in Abhängigkeit von demographischen Parametern	39
AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Datum der Erstdiagnose	39
AML-Entwicklung in Abhängigkeit von der WHO 2016 Gruppe	39

AML-Entwicklung in Abhängigkeit von den Einzelparametern des IPSS-R.....	40
AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom IPSS-R	44
AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der 16 IPSS-M Hauptgene	46
AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der residualen Gene des IPSS-M	50
AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom TET2-, JAK2-, und ZRSR2-Mutationsstatus	50
AML-Entwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen	51
AML-Entwicklung in Abhängigkeit von der IPSS-M Kategorie	53
<i>Vergleich unterschiedlicher Gruppen</i>	<i>56</i>
Vergleich der WHO-Gruppen.....	56
Vergleich der IPSS-R Gruppen.....	58
Vergleich der IPSS-M Gruppen	62
Restratifizierung des IPSS-R zum IPSS-M	66
Vergleich der somatischen Mutationen	71
<i>Multivariate Varianzanalyse.....</i>	<i>81</i>
Gesamtüberleben.....	81
AML-Übergänge	87
Diskussion.....	91
<i>Ziel der Arbeit.....</i>	<i>91</i>
<i>Kernaussagen.....</i>	<i>91</i>
<i>Diskussion.....</i>	<i>92</i>
<i>Schlussfolgerung</i>	<i>101</i>
Literaturverzeichnis	103
Anhang.....	108

Einleitung

Definition

Beim myelodysplastischen Syndrom handelt es sich um ein hämatologisches Krankheitsbild mit vielfältigen Aspekten und klinischen Ausprägungen. Grundkern der Erkrankung stellt jedoch die krankhaft veränderte Hämatopoese dar, bedingt durch klonale, erworbene Störungen der myeloischen Stammzellen. Dies äußert sich in dysplastisch verändertem Knochenmark mit erhöhten Blastenanteilen sowie Dysplasiezeichen in mindestens einer Zellreihe mit mindestens 10% betroffenen Zellen. Resultierende periphere Zytopenien sorgen je nach Ausprägungsgrad für Symptome der Patienten wie Anämien, Infektionen oder Blutungen. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung in eine akute myeloische Leukämie (1), (2), (3).

Epidemiologie

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ungefähr 75 Jahren, wobei Frauen etwas seltener erkranken als Männer. Insgesamt treten circa 4-5/100 000 neue Fälle des Myelodysplastischen Syndroms pro Jahr auf (2), (3).

Pathogenese

Somatische Mutationen in den hämatopoetischen Stammzellen stellen den Ursprung des MDS dar. Durch einen Selektionsvorteil der mutierten Zelle kommt es zur Akkumulation von klonalen Vorläuferzellen und die gesunde Hämatopoese wird verdrängt. Dabei ist es das Zusammenkommen mehrerer genetischer und epigenetischer Abnormalitäten, welche zur vollständigen Ausbildung des Krankheitsbildes führen (4). Über 90% der MDS sind primärer Genese, während 10% durch Zytostatikatherapien, Therapien mit radioaktiver Strahlung oder auch Noxen wie Lösungsmittel bedingt sind und damit als sekundäre MDS gelten (3).

Zytogenetik

50-60% der Patienten mit MDS tragen eine Chromosomenaberration. Dabei treten am häufigsten eine Deletion 5q, Monosomie 7 oder Deletion 7q, Trisomie 8 und eine Deletion 20q auf (5). Drei oder mehr zytogenetische Aberrationen bilden einen komplexen Karyotypen, was zu einem höheren AML-Risiko und geringerem Gesamtüberleben führt (1). Eine isolierte Deletion 5q ist mit einem günstigeren Verlauf

und Ansprechen auf eine Therapie mit Lenalidomid assoziiert, während sie im Zusammenhang mit anderen Aberrationen das Progressionsrisiko erhöht. Eine Monosomie 7 und eine Deletion 7q führen zu einer schlechteren Prognose und sind in 10% der Patienten zu finden, eine Trisomie 8 wird als intermediär risikoreich eingestuft. Auch somatische Mutationen sind mit bestimmten Karyotypen assoziiert. So berichten Bejar et al (4) von einem gehäuftem Auftreten von EZH2 Mutationen mit einer Monosomie 7 sowie TP53 Mutationen mit einem hochkomplexen Karyotypen.

Molekulargenetik

Über 90% der Patienten mit MDS tragen eine oder mehrere Mutationen (1). Die Technik des *Next generation sequencing* hat dazu beigetragen, dass immer mehr dieser Mutationen entdeckt und auch als Therapieziel erforscht werden. Die Mutationen finden sich an unterschiedlichen Stellen von Signalkaskaden. Mutationen im *RNA Splicing* Apparat treten vermehrt zu Krankheitsbeginn auf und sind vor allem bei MDS-Patienten, weniger bei AML-Patienten zu finden. Zum Beispiel sind bei 60% der MDS-Patienten U2AF1, SF3B1 und SRSF2 mutiert. Auf die DNA Methylierung wirken sich DNMT3A und TET2 Mutationen aus, wobei eine Mutation in der Methyltransferase DNMT3A zu einer geringeren Aktivität dieser führt und eine TET2 Mutation eine Hypermethylierung der DNA bewirkt. ASXL1 ist ein oft mutiertes Gen, welches oft mit EZH2 co-mutiert und ein schlechteres Überleben der MDS-Patienten bedingt. Beide Gene sind Teil der Chromatin-Modifikation. Mutationen in Transkriptionsfaktoren führen zu einer gestörten Differenzierung von Stammzellen. Das Gen RUNX1 ist als Transkriptionsfaktor das am dritthäufigsten mutierte Gen und findet sich gehäuft mit SRSF2, TET2, SF3B1 und EZH2 Mutationen. Eine besondere Rolle spielt TP53, welches als Tumorsuppressorgen und Transkriptionsfaktor fungiert. Das gehäufte Auftreten von Mutationen in diesem Gen bei Patienten mit Hochrisiko MDS sowie die starke Korrelation mit einer schnellen AML-Transformation und einem kürzeren Überleben geben dem Gen eine Sonderrolle im IPSS-*molecular Score* (Prognosescore für MDS-Patienten unter Einbeziehung morphologischer, zytogenetischer und molekularer Daten) und der WHO-Klassifikation 2022. Bernard et al (6) untersuchten dabei den Unterschied zwischen einer TP53 *single hit* und einer *multi hit* Mutation, wobei sich die *multi hit* Variante schwerwiegender auf das Überleben und die AML-Transformation auswirkte.

Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Positionen und Funktionen der sechzehn Hauptgene des IPSS-M in der Zelle.

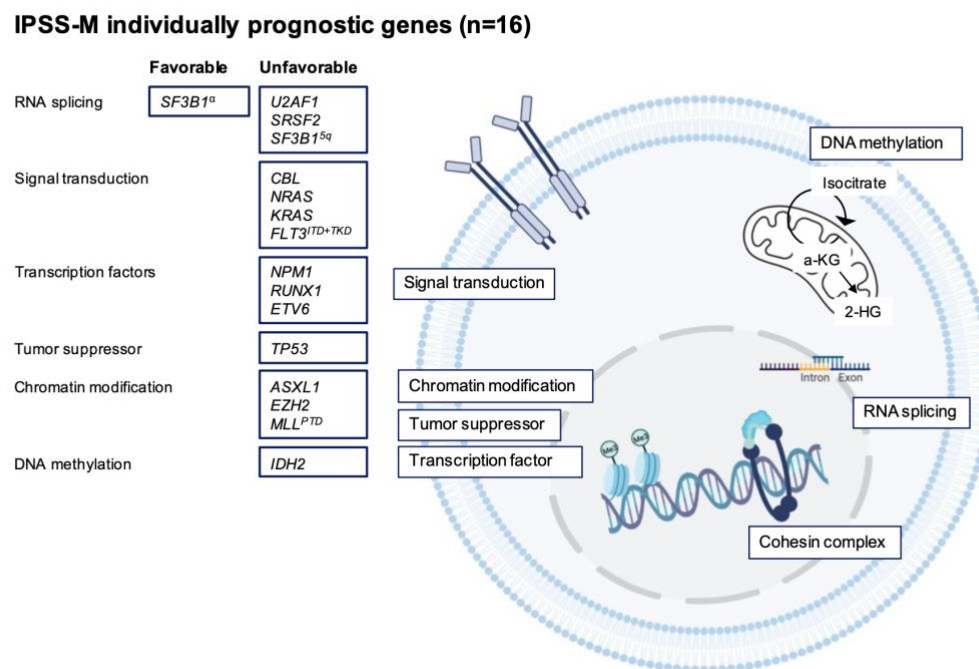


Abb.1: Funktionen der sechzehn IPSS-M Hauptgene nach Hoff et al (1)

Klinik

Die Symptome des MDS äußern sich insbesondere bedingt durch die Zytopenien. Führend ist dabei die Anämie-Symptomatik, welche je nach Verlauf Fatigue, Dyspnoe, Herzrasen, Schleimhautblässe, Sehstörungen und Verwirrtheit mit sich bringen kann. Die Neutropenie bedingt eine erhöhte Infektneigung, insbesondere des Bronchialsystems. Schwere Blutungen durch eine Thrombozytopenie weisen circa 10% der Patienten auf, häufiger kommt es zu Petechien und Zahnfleischbluten. Eine Splenomegalie findet sich vermehrt bei CMML-Patienten. Begleitend treten auch unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit oder Abgeschlagenheit auf. Trotz der geschilderten klinischen Befunde ist zu bedenken, dass 20% der MDS Fälle Zufallsbefunde darstellen (3), (2).

Diagnostik

Erster Schritt in der Diagnostik des MDS sollte der Ausschluss nicht-maligner Ursachen der Zytopenien sein (5). Obwohl zur Diagnosestellung ein Grenzwert von > 10% dysplastischer Zellen in einer Zelllinie gilt, ist es nicht immer einfach eine reaktive Dysplasie von einer malignen Dysplasie zu unterscheiden (7). Die Diagnostik beinhaltet eine umfassende Anamnese u.a. über familiäre Erkrankungen, mögliche

Chemotherapien, Medikamenteneinnahme oder Kontakt zu anderen Noxen. Des Weiteren sind eine körperliche Untersuchung und eine Laboruntersuchung des Blutes essenziell. Das Labor sollte dabei ein Differentialblutbild, Ferritin, LDH, Vitamin B12, Folsäure und Erythropoetin umfassen (3). Eine Knochenmarkpunktion dient zur Bestimmung des Blastenanteils im Knochenmark sowie der Anzahl der dysplastischen Zellreihen. Auch eine Untersuchung des peripheren Blutes auf Blasten und Dysplasien ist obligat. Das Knochenmark wird mittels zytologischer und histologischer Färbungen auf Zellularität, Blastenvorkommen, Vorliegen von Ringsideroblasten und Fibrose untersucht. Unterstützend wirken dabei immunhistochemische Verfahren und *Flow-Zytometrie* (5). Hohen Stellenwert in der Diagnostik haben die zytogenetische Untersuchung von mindestens 25 Metaphasen sowie die molekulargenetische Analyse, da diese, wie bereits geschildert, eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des MDS spielen (3).

Einteilung

Die Einteilung des MDS in Subtypen mit ähnlichen Merkmalen soll zu konkreteren Therapieentscheidungen und Risikoprognostizierung führen. Die aktuellen Klassifikationen stellen dabei die *World Health Organisation classification* und die *International consensus classification* (ICC) dar (8).

WHO-Klassifikation

Die WHO-Klassifikation kann als eine Weiterentwicklung der bis dahin etablierten FAB-Klassifikation gesehen werden, welche MDS nach rein morphologischen Kriterien und dem Blastenvorkommen einteilte. Die WHO-Klassifikation zog bei ihrer Erstveröffentlichung 2001 zur Einteilung des MDS weitere Faktoren heran, die sich auf den Krankheitscharakter auswirkten (9): die Anzahl der dysplastischen Zelllinien, das Vorhandensein von Ringsideroblasten, der Blastenanteil im Knochenmark bzw. peripheren Blut und zytogenetische Aberrationen. 2008, 2016 und 2022 wurde die WHO-Klassifikation unter Bezugnahme auf den wachsenden Kenntnisstand über genetische Einflussfaktoren überarbeitet. In unserer Arbeit wird die **WHO 2016** Kategorie verwendet. Sie unterscheidet nicht mehr die einzelnen Dysplasien nach Herkunft, sondern beruft sich vielmehr auf die Anzahl der Dysplasielinien (7). Weiterhin werden die Patienten je nach Vorliegen von Ringsideroblasten, einer isolierten Deletion 5q und dem Blastengehalt eingeteilt. Das Vorliegen von Ringsideroblasten ist eng mit einer SF3B1 Mutation verbunden (10) und Patienten mit einer isolierten

Deletion 5q zeigen einen ähnlichen Phänotypen mit Ansprechen auf Lenalidomid und einer guten Prognose. Der Blasten-Grenzwert für die Diagnose einer AML liegt in der WHO 2016 Klassifikation bei 20%. Die **WHO 2022** ist stärker von dem molekulargenetischen Verständnis des MDS geprägt und unterteilt das MDS in eine morphologisch definierte und eine genetisch definierte Klasse. Tragend für die **genetische** Definition sind eine isolierte 5 q Deletion, eine SF3B1 Mutation sowie eine biallele TP53 Inaktivierung. **Morphologisch** unterteilt die Klassifikation in folgende Gruppen: MDS mit niedrigen Blasten, hypoplastisches MDS, MDS mit erhöhten Blasten und MDS mit Fibrose (2), (1). Statt MDS-U (*undefined*) berücksichtigt die WHO 2022 Klassifikation CHIP und CCUS. CHIP wird als somatische Mutation ohne Zytopenie definiert, während CCUS zusätzlich eine Zytopenie aufweist. Beide erfüllen jedoch nicht die für eine maligne myeloische Neoplasie nötigen Kriterien, weswegen sie von einem MDS abzugrenzen sind (11).

ICC

Die ICC-Klassifikation wurde 2022 veröffentlicht, nachdem sie parallel zur WHO 2022 Klassifikation durch eine unabhängige internationale Arbeitsgruppe entwickelt worden war (12). Sie berücksichtigt CCUS als Vorläuferläsion eines MDS und unterteilt dabei drei CCUS-Gruppen, wobei entweder keine, eine oder mehrere dysplastische Zelllinien vorliegen. Die WHO 2022 nutzt die Dysplasie nicht mehr als Klassifikationskriterium. Auch die Blastenanzahl spielt eine Rolle in der ICC – es wird unterschieden zwischen MDS mit Blastenexzess (5 - 9% im Knochenmark) und MDS/AML bei 10 - 19% Blasten im Knochenmark ohne Vorliegen von AML-definierenden Genmutationen. MDS/AML stellt eine Zwischenstufe zwischen MDS und AML dar. Zusätzlich bezieht die ICC genetische Komponenten mit ein. Dabei wird unterteilt in MDS mit einer Deletion (5q), MDS mit einer SF3B1 Mutation und MDS mit einer TP53 Mutation. Voraussetzung in der Gruppe mit einer SF3B1 Mutation ist die Abwesenheit einer gleichzeitigen TP53- oder RUNX1 Mutation. Patienten mit einer TP53 Mutation zeigen entweder zwei einzelne TP53 Mutationen oder eine einzige TP53 Mutation mit entweder einer 17p Deletion, einer VAF > 50% oder einem *Loss of heterozygosity* auf 17p TP53 Locus (1), (10).

Therapien

Die Therapie des MDS richtet sich nach dem Vorliegen eines Niedrigrisiko MDS oder einem Hochrisiko MDS. Die einzig kurative Therapieoption ist die allogene Stammzelltransplantation, welche jedoch aufgrund von Komorbiditäten und höherem Alter der Patienten (ca. > 65 Jahre) oft nicht infrage kommt (13).

Niedrigrisiko MDS

Neben einer möglich *watch-and-wait* Strategie steht in dem Niedrigrisiko Bereich des MDS eine supportive Therapie im Vordergrund. Symptomatische Zytopenien können mittels Transfusionen abgemildert werden, wobei es bei langjähriger Erythrozytenkonzentrat-Gabe zu Eisenüberladung kommen kann. Um eine Siderose zu verhindern oder abzumildern, wird eine Eisenchelation mittels Desferasirox oder Deferoxamin empfohlen (3). Eine weitere Therapieoption stellt die Gabe von Erythropoetin dar, welche die Transfusionsrate reduzieren bzw. die Zeit bis zur Transfusionsnotwendigkeit verlängern kann (14). Luspatercept als Erythrozyten-Reife-Aktivator ist ein Medikament, welches für Patienten mit einem MDS mit Ringsideroblasten geeignet ist. Studien zeigten hier ein deutlich häufigeres Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit unter Luspatercept im Vergleich zur Placebo Gruppe (15). Patienten, die eine Deletion 5q aufweisen, kommen für eine Therapie mit Lenalidomid infrage. Die LE-MON 5 Studie wies auf eine Transfusionsfreiheit von 75% der Patienten nach vier Monaten hin (3). Ab 2024 ist Luspatercept als Erstlinientherapie bei Patienten mit einer transfusionsabhängigen Anämie und einem MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko zugelassen (16). Lenalidomid ist ein Medikament, welches durch Stimulation der Zellapoptose seine immunmodulatorische Wirkung entfaltet. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Entscheidungsfindung bei der Therapie des Niedrigrisiko-MDS.

FIGURE 2

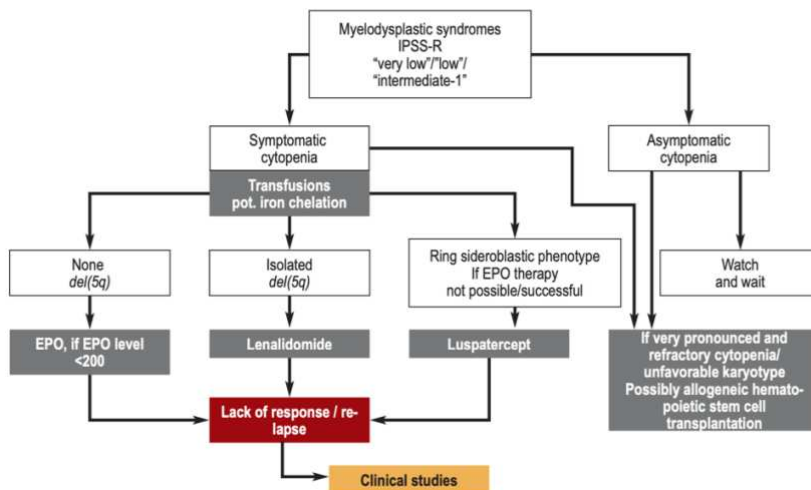


Abb. 2: Flussdiagramm zur Therapie eines Niedrigrisiko-MDS (Nacht kamp et al, 2023) (3)

Hochrisiko MDS

Kommt eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage, kann bei Patienten mit einem Hochrisiko MDS eine Therapie mit Azacitidin (Pyrimidin Analogon) oder Decitabine (demethylierende Substanz) erwogen werden, welche zwar keine komplette Remission verspricht, jedoch die Progressionsfreiheit und das Gesamtüberleben verlängert (17), (18). Aktuelle Studien befassen sich mit möglichen Kombinationstherapien mit Venetoclax (BCL2 Inhibitor), IDH1/2 Inhibitoren und anderen zielgerichteten Immuntherapeutika. Nichtsdestotrotz bleibt eine allogene Stammzelltransplantation die einzige Heilungschance, sodass eine schnelle Transplantation nach Diagnose und Entscheidung für eine Transplantation angestrebt wird. Ob eine allogene Stammzelltransplantation eine Therapieoption darstellt, hängt nicht nur vom Alter, dem Allgemeinzustand und der Risikostratifizierung ab, sondern auch von molekulargenetischen Befunden. TP53 und RUNX1 Mutationen stellen Beispiele für höhere Rezidivraten nach allogener Stammzelltransplantation dar. Ob ein *Bridging* mittels hypomethylierender Substanzen während der Spendersuche sinnvoll ist, ist umstritten (3). Bei älteren Patienten wird typischerweise eine reduzierte Dosis der Konditionstherapie verwendet, wodurch jedoch eine höhere Rezidivrate in Kauf genommen wird (19). Analog zu Abbildung 2 zeigt Abbildung 3 das Vorgehen in der Therapie eines Hochrisiko MDS.

FIGURE 3

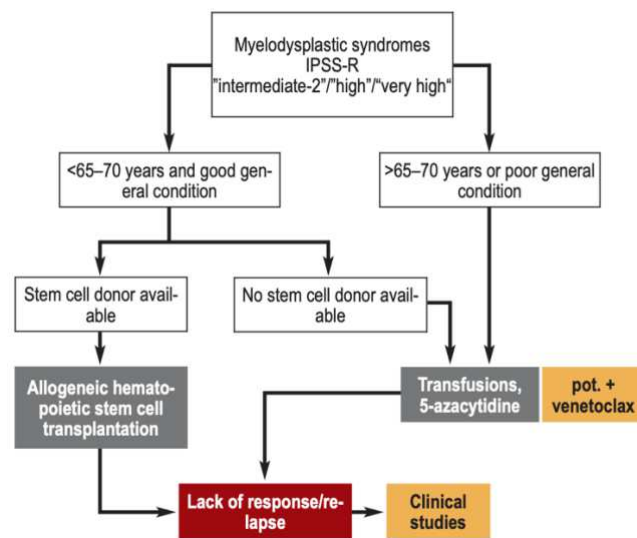


Abb. 3: Flussdiagramm zur Therapie eines Hochrisiko MDS (Nacht kamp et al, 2023) (3)

Prognose

Wichtige Prognosefaktoren stellen der Blastenanteil, zytogenetische Aberrationen, LDH (20), das Alter, der Schweregrad der Zytopenien, der Transfusionsbedarf, Vorerkrankungen und das allgemeine Befinden des Patienten dar (21). Zur Risikobestimmung wurden Systeme entwickelt, welche helfen sollen, das individuelle Risiko der Patienten einzuschätzen und darauf basierend Therapieentscheidungen zu fällen. Der IPSS wurde 1997 veröffentlicht und seitdem weiterentwickelt, sodass 2012 der IPSS-R und 2022 der IPSS-M eingeführt wurde.

IPSS

Der IPSS wurde 1997 durch Greenberg et al (22) auf Basis von morphologischen, zytogenetischen und hämatologischen Daten aus sieben Studien entwickelt. Die Autoren stellten die herausragende prognostische Relevanz der Knochenmarkblasten, zytogenetischen Aberrationen und Anzahl der Zytopenien dar. Es wurden drei zytogenetische Gruppen (*good*, *intermediate* und *poor*) erstellt, die mit den beiden anderen genannten Parametern - gewichtet nach statistischer Signifikanz - in einem Modell zusammengeschlossen wurden und somit einen *Score* hervorbrachten, der die MDS-Patienten in vier Risikogruppen (*low risk*, *intermediate 1* und *2 risk*, *high risk*) einteilte. Greenberg et al zeigten zudem den Einfluss des Alters bei der Risikostratifizierung, wobei ein schlechteres Überleben in den älteren Subgruppen vorlag (22).

IPSS-R

Der IPSS-R aus 2012 stellt eine Überarbeitung des IPSS dar. Die Entwickler nutzten eine größere Datenbank mit selteneren zytogenetischen Subgruppen (16 Aberrationen statt 6 beim IPSS), was unter anderem zu einer Unterteilung der zytogenetischen Gruppen in fünf (*very good*, *good*, *intermediate*, *poor* und *very poor*) statt wie beim IPSS vier Gruppen führte. Das System berücksichtigt nicht nur die Anzahl an Zytopenien, sondern vergibt Punkte je nach Schweregrad der Zytopenie. Für die Prognoseberechnung des Gesamtüberlebens wurden zudem Alter, Allgemeinzustand, Serum Ferritin und LDH berücksichtigt. Je nach Punktevergabe in den Kategorien der Zytogenetik, Blasten und Zytopenien entwickelten Greenberg et al (23) fünf Risikogruppen (*very low risk*, *low risk*, *intermediate risk*, *high risk* und *very high risk*). Anhand der Patientenkohorte, welche zur Scoreentwicklung genutzt wurde, wurde das mediane Überleben innerhalb der Risikogruppen bestimmt sowie die mediane Zeit bis zu der 25% der Risikogruppe eine AML entwickelten. Der IPSS-R wurde in den Folgejahren von zahlreichen Autoren validiert und eine Überlegenheit gegenüber dem IPSS belegt (24), (25). Die Autoren geben dabei zu bedenken, dass es weitere unabhängige Faktoren wie das LDH Level, eine Fibrose des Knochenmarks, Beta2 Mikroglobulin und Komorbiditäten gibt, welche das Überleben beeinflussen, jedoch wegen geringer Fallzahlen oder niedrigerer statistischer Gewichtung nicht mit in den IPSS-R eingeflossen sind.

IPSS-M

Der 2022 von Bernard et al (6) veröffentlichte IPSS-M beruht auf dem Einfluss somatischer Mutationen auf das Überleben und das Leukämierisiko der MDS-Patienten. Der Score umfasst die gleichen morphologischen und zytogenetischen Parameter wie der IPSS-R (medullärer Blastenanteil, zytogenetische Risikogruppen des IPSS-R, Hb-Wert, Thrombozytenwert, ANC-Wert), ergänzt jedoch als prognostischen Faktor den Mutationsstatus von 31 Genen. Für die Entwicklung des Scores nutzten Bernard et al (6) eine Datenbank aus 2957 MDS-Patienten und sequenzierten 152 Gene. Die von den Autoren gefundene Mutationsverteilung entsprach der Literatur (6). Bernard et al entwickelten durch multivariate Analysen ein Modell, welches 16 Genen einen individuellen Einflussfaktor zuwies. Weitere 15 Gene flossen in die Kalkulation ein, jedoch zählte hier die Anzahl der Mutationen, nicht die einzelne Mutation selbst. Da der TP53 *multihit status*, eine FLT3 Mutation und der MLL

PTD Status einen besonders starken Einfluss auf das Überleben zeigten, haben sie eine Sonderrolle im IPSS-M Modell inne. Der IPSS-M teilt MDS-Patienten in sechs Risikokategorien ein (*very low risk*, *low risk*, *moderate low risk*, *moderate high risk*, *high risk* und *very high risk*), unabhängig davon, ob es sich um primäres, sekundäres oder therapieassoziiertes MDS handelt. Zur Berechnung des IPSS-M wird ein *Web tool* verwendet (erreichbar unter <https://mds-risk-model.com>). Das Modell ordnet die Patienten anhand eines individuell berechneten Wertes in die sechs Risikogruppen ein, berechnet jedoch zudem jeweils einen Wert unter Annahme des besten und des schlechtesten Szenarios um mögliche fehlende Genbefunde zu kompensieren. Weiterhin bewiesen die Autoren, dass eine SF3B1 Mutation nicht unbedingt einen prognostisch günstigen Einfluss hat, sondern die Auswirkung der Mutation abhängig von den Co-Mutationen ist. Bernard et al selbst stellten eine prognostische Überlegenheit gegenüber dem IPSS-R fest, indem 46% der Patienten gegenüber dem IPSS-R restratifiziert wurden. Die Arbeitsgruppe validierte den IPSS-M anhand einer japanischen Kohorte bestehend aus 754 Patienten, zudem finden sich weitere Arbeiten zur Validierung des IPSS-M (26), (27), (28).

AIPSS

Der AIPSS ist ein auf künstlicher Intelligenz basierender Prognosescore für Patienten mit Myelofibrose. Er wurde durch die spanische Arbeitsgruppe Mosquera-Orgueria et al 2023 veröffentlicht mit dem Ziel, die Prognosevorhersage bei Patienten mit Myelofibrose durch *machine learning* zu präzisieren. Die Autoren sahen die Limitationen der bisher etablierten Scores im häufigen Vorliegen einer *punctio sicca* bei Knochenmarkstanzen bedingt durch Myelofibrose und dem Fehlen von molekularen Befunden. Der AIPSS verwendet lediglich klinische Variablen: Alter, Hb-Wert, Leukozyten, Thrombozyten, Blasten, Geschlecht sowie die Frage nach Allgemeinsymptomen und Leukoerythroblastose (29).

Ziele der Arbeit

Vordergründiges Ziel der Arbeit stellt die Validierung des IPSS-M als molekulares *Scoring System* bei MDS-Patienten dar. Es soll überprüft werden, inwieweit sich die Betrachtung molekularer Marker zur Risikostratifizierung bei dieser Patientengruppe als funktional erweist. Patientendaten des Düsseldorfer MDS-Register sollen zur Anwendung des IPSS-M genutzt werden und seine Präzisionskraft anhand der im Register enthaltenen demographischen, krankheits- und therapiespezifischen

Patienteninformationen getestet werden. Zudem soll ein Vergleich zu dem etablierten *Scoring System* IPSS-R und dem neu entwickelten AIPSS-MDS, einem auf künstlicher Intelligenz basierenden Überlebensmodell, gezogen und dabei mögliche Stärken und Schwächen des IPSS-M identifiziert werden.

Kohorte und Methoden

Patientenkollektiv

Die Gewinnung des Patientenkollektivs gelang durch den Export von Daten aus dem Düsseldorfer MDS-Register, welches am 01.08.2022 8618 Patienten umfasste.

In das verwendete Patientenkollektiv wurden diejenigen Patienten aufgenommen, bei denen zwischen 2005 und 2022 ein Myelodysplastisches Syndrom diagnostiziert wurde und eine Aufnahme in das Düsseldorfer Register erfolgte sowie zeitgleich mindestens ein molekularer Befund bei Erstdiagnose vorlag. Weiterhin wurden externe Patientendaten mit Molekularbefunden von der Klinik Wien Hanusch, den Unikliniken Göttingen und Dresden sowie der Gesellschaft für onkologischen Studien (GEFOS) Dortmund aufgenommen, welche noch nicht im MDS-Register enthalten waren.

Datenerhebung

Das Düsseldorfer MDS-Register diente zur Identifikation der für die Fragestellung relevanten Patienten. Es wurde ein *Minimal Data Set* erstellt und auf dessen Basis nach den benötigten Patientendaten gesucht wurde. Dabei wurden die bereits im Düsseldorfer MDS-Register enthaltenen Daten genutzt. Weiterhin wurden Patienteninformationen aus der Datenbank des Universitätsklinikum Düsseldorf (MEDICO) genutzt. Zur Erweiterung und möglicherweise Auffindung fehlender Informationen über Erstdiagnose und Krankheitsverlauf wurden niedergelassene Ärzte und Kliniken mit Bitte um Datenweitergabe kontaktiert. Des Weiteren erfolgte ein *follow up* der Patienten, welches eine Abfrage eines eventuellen Sterbedatums beziehungsweise eines letzten Kontaktdaten zu Patienten beinhaltete. Diese Daten wurden bei zuvor genannten Institutionen sowie Einwohnermeldeämtern erfragt. Das mediane *follow up* lag bei 2,4 Jahren. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert, nach Einverständnis der Patienten sowie unter Vorliegen eines Ethikvotums (Referenznummer 3973, Projekt Deutsches MDS-Register, letzte Zustimmung 07.03.2022).

Erfasst wurden neben demographischen Daten wie Geschlecht, Geburts- und Sterbedatum vor allem krankheitsspezifische Daten: Datum der Erstdiagnose, Laborbefunde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, zytogenetische und molekulare Daten, Knochenmarksbefunde sowie durchgeführte Therapien. Letztere wurden in folgende Klassen unterteilt:

- Keine Therapie durchgeführt
- Allogene Stammzelltransplantation
- Hypomethylierende Substanzen
- Lenalidomid
- Induktionschemotherapie
- Luspatercept
- EPO
- Low Dose Cytarabin / andere Zytostatika / Litalir

Molekulargenetische Befunde wurden zum Großteil vom Institut für Humangenetik des Universitätsklinikum Düsseldorf unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Wieczorek geliefert. Hier wurde seit November 2016 das *Trusight myeloid sequencing Panel* (Illumina, San Diego, USA) verwendet, welches folgende 54 Gene einschloss: ABL1, ASXL1, ATRX1, BCOR, BCORL1, BRAF, CALR, CBL, CBLB, CBLC, CDKN2A, CEBPA, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, FBXW7, FLT3, GATA1, GATA2, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, JAK3, KDM6A, KIT, KRAS, MLL, MPL, MYD88, NOTCH1, NPM1, NRAS, PDGFRA, PHF6, PTEN, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2. In den Datensatz aufgenommen wurden die 31 Gene des IPSS-M sowie die Gene TET2, JAK2 und ZRSF2, da sich für diese mindestens 20 positive Fälle fanden. Es wurden nur die molekulargenetischen Daten bei Erstdiagnose bzw. vor Beginn einer Therapie berücksichtigt. Zudem wurden molekulargenetische Informationen genutzt, welche 2013/2014 im Rahmen des MDS-Verbund-Forschungsprojektes durch die Medizinische Hochschule Hannover gewonnen wurden. Sie analysierten Proben von ca. 100 Düsseldorfer Patienten. Auch die oben genannten externen Zentren stellten molekulargenetische Informationen zur Verfügung.

Des Weiteren wurde ein möglicher AML-Übergang sowie dessen Datum ermittelt.

Je nach bei Erstdiagnose vorliegendem Knochenmarksbefund und Zytogenetik, Zytopenien sowie dem Vorliegen von Blasten im peripheren Blut wurden die Patienten nach der WHO-Klassifikation 2016 eingeteilt. Lagen alle benötigten Laborparameter

(Hämoglobin, Thrombozyten, absolute Neutrophilenzahl), Zytogenetik und Knochenmarkblasten vor, wurden die Patienten den IPSS-R Risikogruppen zugeordnet. Bei Patienten, bei denen die genaue absolute Neutrophilenzahl fehlte, wurde, damit eine Berechnung des IPSS-R bei bekannten restlichen Parametern möglich war, teilweise anhand der Leukozytenzahl eine Punktevergabe in der Kategorie der absoluten Neutrophilenzahl vorgenommen. Bei Patienten mit ≥ 2500 Leukozyten wurde darauf geschlossen, dass mehr als 800 absolute Neutrophile vorliegen und somit null Punkte vergeben. Patienten mit ≤ 1200 Leukozyten dagegen wurden in die Kategorie < 800 absolute Neutrophile eingeordnet und erhielten einen Punkt bei der Berechnung des IPSS-R.

Im Rahmen einer Abstract-Erarbeitung wurde bei 198 Patienten der AIPSS-Rechner (<http://gesmd-publi-1tg2bf06umiah-1281548260.eu-west-3.elb.amazonaws.com>) verwendet, um eine generelle Überlebenszeit sowie leukämiefreies Überlebenszeit zu prognostizieren. Insgesamt wurde nicht zwischen primärem, sekundärem und therapie-assoziiertem MDS unterschieden.

Berechnung des IPSS-M

Patienten mit > 12000 Leukozyten und $> 30\%$ Blasten wurden bei der Berechnung des IPSS-M nicht berücksichtigt, da der IPSS-M für diese Patientengruppe nicht entwickelt wurde (Bernard et al, 2022). Es ist zu beachten, dass uns nicht bei allen Patienten für alle vom IPSS-M Rechner gefragten Gene Befunde vorlagen. Zur Berechnung des IPSS-M mindestens anzugeben war die Anzahl der TP53 Mutationen. Lag eine Mutation in diesem Gen vor, musste zudem eine maximale VAF bekannt sein. Ein *multihit Status* wurde angenommen bei einer einzigen TP53 Mutation mit einer VAF von $> 50\%$ sowie einer Monosomie 7 bzw. Deletion 17p oder zwei TP53 Mutationen. Zur Berechnung des IPSS-M wurde der von Elsa Bernard et al (6) zur Verfügung gestellte Web-Rechner verwendet (<https://mds-risk-model.com>).

Zur Differenzierung der Präzision der Risikovorhersage des Rechners teilten wir die Patienten, bei denen ein IPSS-M Wert bestimmt wurde, in drei Gruppen (im weiteren Verlauf IPSS-M Gruppierung genannt) auf:

- **Gruppe 1:** Alle gefragten Genbefunde vorhanden mit Ausnahme von ETNK1, GNB1, NF1, PPMD1 und PRPF8. Diese Gene waren nicht in dem vom Universitätsklinikum Düsseldorf bzw. der Medizinischen Hochschule Hannover benutzen Panel enthalten.

- **Gruppe 2:** Nicht alle Genbefunde vorhanden, jedoch ein genauer IPSS-M Wert berechnet.
- **Gruppe 3:** So wenige Genbefunde vorhanden, dass zwar ein IPSS-M Wert vorliegt, der jedoch ein sehr großes Intervall besitzt und der IPSS-M Rechner vor geringer Zuverlässigkeit warnt.

Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Version 29.0.1.0 des Entwicklers IBM genutzt. Zunächst wurde eine deskriptive Statistik erstellt, um demographische Daten und Patientencharakteristika darzustellen. Hierzu wurden Mittelwerte, Mediane und Minimal- bzw. Maximalwerte bestimmt. Um mögliche Zusammenhänge und Beeinflussungen einzelner Variablen zu erkennen, wurden univariate Analysen mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt und in Kreuztabellen dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test diente dabei zur Überprüfung der Unabhängigkeit zweier Variablen voneinander. Einen großen Teil der Arbeit bilden die Überlebenszeitanalysen bzw. die Analysen des AML-freien Überleben mittels Kaplan Meier Methode. Als Ereignis wurde hierbei das Versterben oder die Erstdiagnose einer AML definiert. Zensierte Fälle entstanden dadurch, dass das Ereignis im Beobachtungszeitraum nicht eintrat oder eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Erstellt wurden die Kaplan Meier Analysen auf Basis eines *Log Rank* Tests, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erkennen. Der *Log Rank* Test verwendet eine Chi-Quadrat-Verteilung und berechnet einen p-Wert, der die Irrtumswahrscheinlichkeit wiedergibt. Als signifikant wurde ein Zusammenhang angesehen, wenn der p-Wert sich als $< 0,05$ erwies. Zuletzt führten wir eine multivariate Analyse mittels *Cox Proportional Hazards Survival* Regression durch, um den Einfluss der verschiedenen Variablen auf das Überleben bzw. das Auftreten einer AML mehrdimensional zu untersuchen. Die Regression wurde schrittweise durch Hinzufügen signifikanter Variablen zum Modell durchgeführt. Auch hier wurde als Ereignis der Eintritt des Todes definiert und eine Zensierung bei Nichteintreten des Ereignisses bzw. einer Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation vorgenommen.

Ergebnisse

Deskriptive Statistik

Die untersuchte Patientengruppe zeigte bei Erstdiagnose ein medianes Alter von 69 Jahren. Die Altersspanne reichte von 16 Jahren bis 92 Jahren. Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich mit 61,3% eine Mehrheit an männlichen Patienten, der Anteil der Frauen lag bei 38,7% (Tabelle 1).

Demographische Parameter bei ED	Kennzahlen
Alter in Jahren: Median (Minimum-Maximum)	69 (16-92)
Geschlecht	
Weiblich (%)	615 (38,7)
Männlich (%)	975 (61,3)

Tabelle 1: Demographische Parameter der untersuchten Kohorte

Patientencharakteristika

In der abgebildeten Tabelle werden die medianen Laborparameter bei Erstdiagnose sowie die dazugehörigen minimalen und maximalen Werte der Kohorte dargestellt. Es zeigte sich ein medianer Blastenanteil von 4 % im Knochenmark. Der mediane Hämoglobinwert lag bei 9,6 g/dl, der Thrombozytenwert bei 123 x 1000/µl. Mit 4000 Leukozyten pro µl im Median befand sich die Kohorte am unteren Rand des Normbereichs, 50% der Leukozyten wurde dabei von Neutrophilen Granulozyten gebildet. Die mediane absolute Neutrophilenzahl betrug 1,85 x 1000/µl (Tabelle 2).

Laborparameter bei ED	Median (Range)
Blasten im Knochenmark, %	4 (0 - 29)
Hämoglobin, g/dl	9,8 (3,2 - 16,3)
Thrombozyten x 1000/µl	123 (0 – 2224)
Leukozyten x 1000/µl	4 (0,4- 291)
Neutrophile (%)	50 (2 - 95)
Absolute Neutrophilenzahl x 1000/µl	1,85 (0 – 113,4)

Tabelle 2: Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Beinahe ein Drittel der Patienten wurde in die WHO-Gruppe MDS MLD eingeordnet. Einen ebenfalls großen Anteil bildeten die Gruppen mit erhöhtem Blastenanteil (MDS EB1 und EB2) mit zusammen 27,3 %. Patienten mit einer chronisch myelomonozytären Leukämie machten 13,5% der Patientengruppe aus. Am wenigsten vertreten waren Patienten mit einem MPN/MDS-RS-T (Tabelle 3).

WHO-Gruppe 2016 n= 1521	Kennzahlen (% von kategorisierten Fällen)
MDS SLD	51 (3,4)
MDS MLD	464 (30,6)
MDS del(5q)	63 (4,2)
MDS RS SLD	74 (4,9)
MDS RS MLD	141 (9,3)
MDS EB 1	213 (14,1)
MDS EB 2	200 (13,2)
AML	58 (3,8)
CMML 0	75 (5,0)
CMML 1	84 (5,5)
CMML 2	45 (3,0)
MDS U	31 (2,0)
MDS/MPN-RS-T	15 (1,0)

Tabelle 3: Einteilung bei Erstdiagnose nach WHO 2016

Die Erstdiagnosezeitpunkte wurden zusammengefasst in Gruppen, die jeweils einen Zeitraum von fünf Jahren zusammenfassten. Beinahe die Hälfte der Patienten wurde in den Jahren 2017 bis 2022 erstdiagnostiziert, 38,7% im 5-Jahres-Zeitraum davor (2011-2016). Die Gruppe der in den Jahren 1999 bis 2004 erfassten Patienten betrug lediglich 1,5% der Fälle (Tabelle 4).

Erstdiagnosedatum n= 1590	Kennzahlen (% von den kategorisierten Fällen)
01.01.1999-31.12.2004	24(1,5)
01.01.2005-31.12.2010	170 (10,8)
01.01.2011-31.12.2016	607 (38,7)
01.01.2017-31.12.2022	768 (48,9)

Tabelle 4: Auftrennung nach Erstdiagnosedatum in 5 Jahres-Abständen

Einordnung der Patienten nach IPSS-R

1154 Patienten wurden anhand der Punktzahl nach IPSS-R einer Kategorie des Scores zugeordnet. 436 Patienten konnten aufgrund fehlender zytogenetischer Informationen, fehlender Neutrophilen-/Blastenzahl oder eines nicht bekannten Hb-Wertes nicht nach dem IPSS-R kategorisiert werden. Mit einem Anteil von 36,7% der Patienten bildete die *low risk* Gruppe die größte Risikogruppe, während die *intermediate risk* Gruppe mit 25,8% folgte. Am wenigsten besetzt waren die Randgruppen *very low-* und *very high risk* mit jeweils 10,1% bzw. 11,1% (Tabelle 5).

Die gleiche anteilmäßige Verteilung zeigte sich, wenn man nur die Patienten betrachtete, bei denen der IPSS-M berechnet wurde (n=785).

IPSS-R Kategorie n=1154	Kennzahlen (% der kategorisierten Fälle)
Very low	116 (10,1)
Low	423 (36,7)
Intermediate	298 (25,8)
High	189 (16,4)
Very high	128 (11,1)

Tabelle 5: Verteilung der Patienten in die IPSS-R Kategorien

Einordnung der Patienten nach IPSS-M

752 Patienten wurden mittels der benötigten Labor- und Zytogenetikbefunde sowie der verfügbaren molekularen Daten den sechs IPSS-M Kategorien zugeordnet. Simultan zum IPSS-R zeigte sich die Gruppe der *low risk* Patienten mit 33,4% am stärksten vertreten. Als moderat risikobehaftet wurden 30,3 % der Patienten eingeordnet. Mit 15,2% der Patienten in der *high risk* Gruppe und 13,2 % in der *very high risk* Gruppe erwiesen sich die beiden Hochrisikogruppen als beinahe gleich groß. Patienten mit *very low risk* MDS bildeten nur 8% der IPSS-M Kohorte. Betrachtete man die Gruppen 1 und 2 sowie die Gruppe 3 im Vergleich zur Gesamtkohorte, so fiel auf, dass bei niedriger Patientenzahl in Gruppe 1 und 2 ein doppelt so großer Anteil der Patienten auf die *very high risk* Gruppe entfiel als bei der Gesamtkohorte. In der Gruppe 3 dagegen verhielt es sich gegensätzlich, denn nur 3,7% der 455 Patienten wurden der *very high risk* Gruppe zugeordnet und mit 6,2% entfielen ebenfalls weniger Patienten auf die *very low risk* Gruppe. Im Vergleich zur Gesamtkohorte und zur Gruppe 1 und 2 ließen sich in Gruppe 3 mehr Patienten in den moderat risikoreichen Kategorien sowie der *high risk* Kategorien finden (Tabelle 6).

IPSS-M Kategorie	Anzahl (% der kategorisierten Fälle)			
	Kohorte (n=752)	Gruppe 1 (n=248)	Gruppe 1 und 2 (n=297)	Gruppe 3 (n=455)
Very low	60 (8,0)	32 (12,9)	32 (10,8)	28 (6,2)
Low	251 (33,4)	85 (34,3)	88 (29,6)	163 (35,8)
Moderate low	134 (17,8)	40 (16,1)	40 (13,5)	94 (20,7)
Moderate high	94 (12,5)	27 (10,9)	27 (9,1)	67 (14,7)
High	114 (15,2)	28 (11,3)	28 (9,4)	86 (18,9)
Very high	99 (13,2)	36 (14,5)	82 (27,6)	17 (3,7)

Tabelle 6: Verteilung der Patienten in die IPSS-M Kategorien

Darstellung der Werte des IPSS-M

Die nachfolgenden Tabellen 7-10 stellen die vom IPSS-M Rechner ermittelten medianen Werte innerhalb der Risikogruppen dar. Anhand dieses Wertes wurde jeder Patient einer IPSS-M Kategorie zugeordnet. Jeder Patient erhielt zudem einen besten sowie einen schlechtesten errechneten Wert unter der Annahme der günstigsten und der schlechtesten Mutationssituation der fehlenden Genbefunde. Die Differenz dieser beiden Werte ist als Delta angegeben. In der Gesamtkohorte variierte das mediane Delta unter den Risikogruppen zwischen dem minimalen Wert von 0,685 in der *very low risk* Gruppe und dem maximalen Wert von 3,895 in der *moderate low risk* Gruppe (Tabelle 7). In der Gruppe 1, in der bis auf die Gene ETNK1, GNB1, NF1, PPMD1 und PRPF1 alle Mutationsbefunde bekannt waren, zeigte sich ein konstant niedriges medianes Delta von 0,67 (Tabelle 8). Bei Hinzunahme der Patienten aus Gruppe 2, welche zwar einen genauen IPSS-M Wert, jedoch keine vollständige Molekulargenetik besaßen, hielt sich das Delta klein mit Ausnahme in der *very high risk* Kategorie, wo eine sehr hohe Zahl als IPSS-M schlechtester Wert das mediane Delta in der Kategorie stark beeinflusste (Tabelle 9). In der Gruppe 3 lag in allen Kategorien eine deutlich größere Differenz zwischen dem besten und dem schlechtesten Wert vor (Tabelle 10).

IPSS-M Kategorie	IPSS-M Wert	IPSS-M bester Wert	IPSS-M schlechtester Wert	Delta
Very low	-1,735 (1,96)	-1,945 (4,87)	-0,865 (7,65)	0,685 (7,1)
Low	-0,930 (3,03)	-1,180 (1,85)	0,880 (8,78)	1,93 (8,86)
Moderate low	-0,230 (0,97)	-0,525 (1,64)	2,540 (8,46)	3,895 (8,86)
Moderate high	0,210 (0,47)	-0,045 (1,06)	2,355 (8,59)	2,270 (8,86)
High	0,965 (0,99)	0,695 (1,43)	4,445 (8,39)	3,805 (9,16)
Very high	2,430 (3,34)	2,170 (4,10)	5,370 (10,80)	2,580 (8,86)

Tabelle 7: Mediane Werte der IPSS-M Kategorien sowie Range in Klammern der gesamten IPSS-M Kohorte

IPSS-M Kategorie	IPSS-M Wert	IPSS-M bester Wert	IPSS-M schlechtester Wert	Delta
Very low	-1,760 (1,96)	-1,800 (1,13)	-1,135 (2,87)	0,67 (1,82)
Low	-1,020 (0,98)	-1,060 (0,99)	-0,420 (1,2)	0,67 (0,34)
Moderate low	-0,290 (0,97)	-0,355 (0,49)	0,225 (0,76)	0,67 (0,34)
Moderate high	0,240 (0,46)	0,200 (0,47)	0,840 (0,71)	0,67 (0,65)
High	0,855 (0,90)	0,810 (0,88)	1,400 (1,21)	0,67 (0,34)
Very high	2,460 (2,92)	2,31 (2,93)	2,905 (3,16)	0,67 (2,64)

Tabelle 8: Mediane Werte der IPSS-M Kategorien sowie Range in Klammern der Gruppe 1

IPSS-M Kategorie	IPSS-M Wert	IPSS-M bester Wert	IPSS-M schlechtester Wert	Delta
Very low	-1,760 (1,96)	-1,800 (1,13)	-1,135 (2,87)	0,67 (1,82)
Low	-1,010 (0,98)	-1,065 (0,99)	-0,415 (1,2)	0,67 (0,65)
Moderate low	-0,290 (0,97)	-0,355 (0,49)	0,225 (0,76)	0,67 (0,34)
Moderate high	0,240 (0,46)	0,200 (0,47)	0,840 (0,71)	0,67 (0,65)
High	0,855 (0,90)	0,810 (0,88)	1,400 (1,21)	0,67 (0,34)
Very high	2,640 (3,33)	2,375 (3,53)	4,41 (10,80)	1,875 (8,86)

Tabelle 9: Mediane Werte der IPSS-M Kategorien sowie Range in Klammern der Gruppe 1 und 2

IPSS-M Kategorie	IPSS-M Wert	IPSS-M bester Wert	IPSS-M schlechtester Wert	Delta
Very low	-1,685 (1,00)	-2,075 (4,87)	3,23 (6,02)	5,41 (6,08)
Low	-0,88 (3,03)	-1,300 (1,85)	4,120 (7,81)	5,56 (7,84)
Moderate low	-0,205 (0,85)	-0,620 (1,64)	5,280 (7,32)	5,71 (7,84)
Moderate high	0,210 (0,47)	-0,180 (0,95)	5,570 (7,45)	5,71 (7,69)
High	0,985 (0,99)	0,670 (1,3)	5,870 (7,13)	5,16 (8,01)
Very high	1,74 (3,08)	1,27 (1,01)	7,800 (7,37)	6,60 (7,49)

Tabelle 10: Mediane Werte der IPSS-M Kategorien sowie Range in Klammern der Gruppe 3

Anwendung des AIPSS

Zusätzlich zum IPSS-M wurde bei 198 Patienten der AIPSS Rechner angewendet, der ein Gesamtüberleben und ein leukämiefreies Überleben prognostiziert.

In jeder IPSS-M Kategorie wurde der Median des vom AIPSS errechneten Gesamtüberleben und leukämiefreien Überleben berechnet. Auffällig erschien, dass die Range zwischen den maximalen und minimal vorhergesagten Werten kleiner wurde, je höher das Risiko der jeweiligen Kategorie war. Insgesamt lag das mediane Überleben in der *very high risk* Gruppe mit 11 Monaten am niedrigsten, in der *very low risk* Gruppe mit 87 Monaten am höchsten. Das leukämiefreie Überleben konnte nur für wenige Patienten errechnet werden, hier zeigte jedoch die *high risk* Kategorie das kürzeste leukämiefreie Überleben, die *moderate high* Kategorie mit im Median 87 Monaten das längste leukämiefreie Überleben (Tabelle 11).

IPSS-M Kategorie	n	Medianes Gesamtüberleben in Monaten (Range) nach AIPSS	n	Leukämie- freies Überleben (Monate) nach AIPSS
	198		32	
Very low	23	87 (257)	0	Nicht erreicht
Low	62	62 (218)	0	Nicht erreicht
Moderate low	26	47 (142)	3	64 (63)
Moderate high	17	26 (100)	6	87 (52)
High	15	27 (51)	4	53 (19)
Very high	55	11 (47)	19	62 (68)

Tabelle 11: Medianes Gesamtüberleben und AML-freies Überleben nach AIPSS der gesamten Kohorte

Überlebenszeitanalysen

Überleben der Gesamtkohorte

Von 1565 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 42,9%. Das mediane Überleben lag bei 54 Monaten (0,5 - 269 Monate).

Überleben in Abhängigkeit von demographischen Parametern

Sowohl das Alter bei Erstdiagnose als auch das Geschlecht zeigten einen Einfluss auf das mediane Überleben der Kohorte (Tabelle 12). Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ lag das Überleben der weiblichen Patienten mit 67 Monaten über dem der männlichen Patienten (Abb.4). Patienten, die bei Erstdiagnose unter 70 Jahre alt waren, überlebten im Median ebenfalls länger ($p < 0,001$) (Abb.10).

Parameter	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
Geschlecht	156			$< 0,001$	11,958
männlich	954	46,2	49		
weiblich	609	37,8	67		
Alter	1563			$< 0,001$	38,301
< 70 Jahre	849	37,7	71		
> 70 Jahre	714	49,3	46		

Tabelle 12: Medianes Überleben nach Geschlecht und Altersklasse

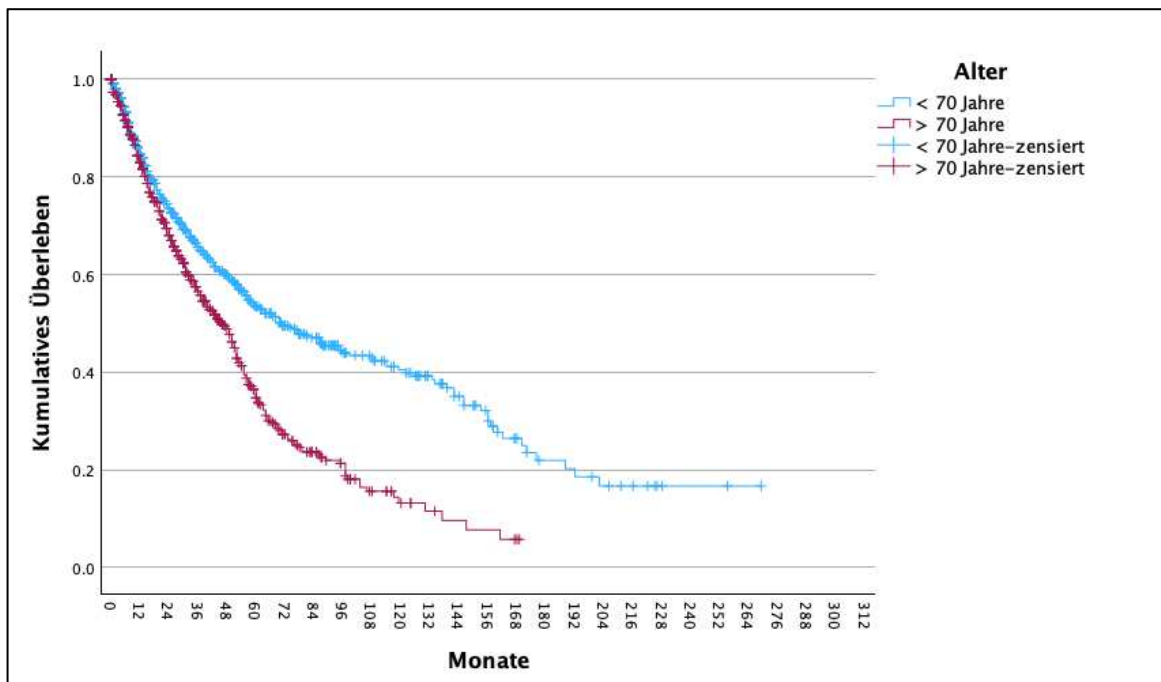


Abb. 4: Kaplan Meier Kurve der Altersklasse und Gesamtüberleben

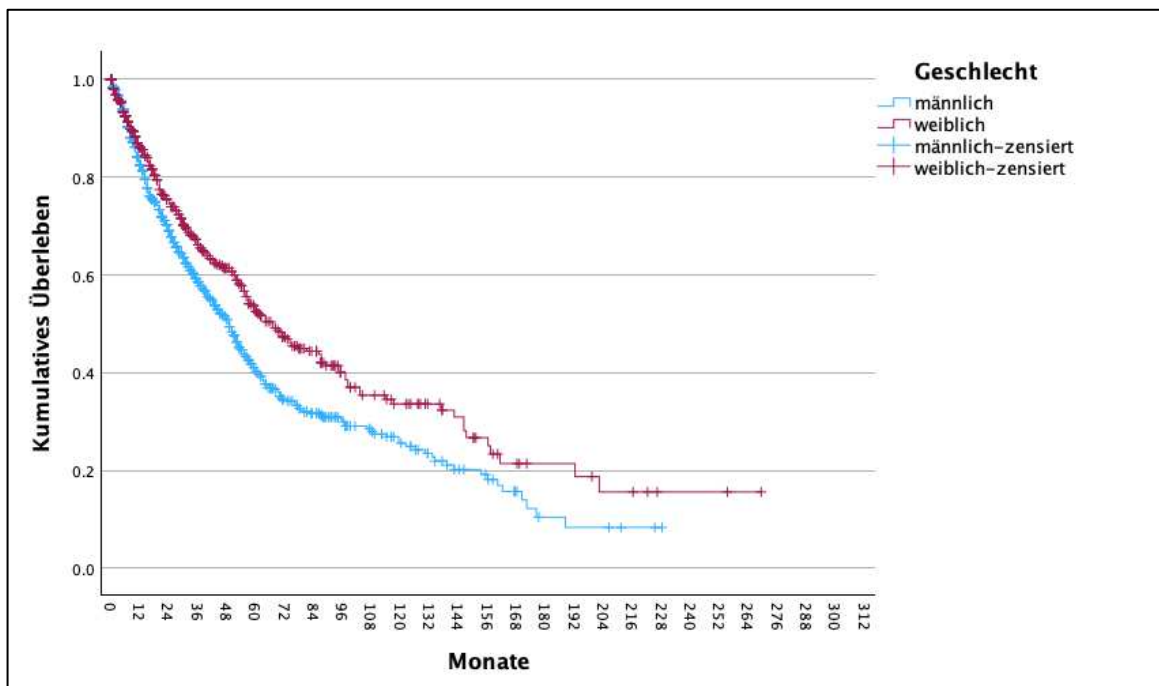


Abb. 5: Kaplan Meier Kurve des Geschlechts und Gesamtüberleben

Die meisten prozentualen Todesfälle fanden sich in der Gruppe der Patienten mit dem Erstdiagnosedatum zwischen 2005 und 2010. Das mediane Überleben der Gruppe lag bei 60 Monaten. Patienten, bei denen zwischen 2011 und 2016 ein MDS diagnostiziert wurde, zeigten mit einem Überleben von 48 Monaten das kürzeste Überleben, wohingegen ein Diagnosedatum zwischen 1999 und 2004 mit dem längsten Überleben verbunden war. Allerdings wurden zwischen 1999 und 2004 lediglich 24 Patienten in unserer Kohorte diagnostiziert, während der Großteil der Patienten mit dem Erstdiagnosedatum im Zeitraum zwischen 2017 und 2022 lag (Tabelle 13).

Erstdiagnose	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
	1565	42,9		< 0,001	29,031
01.01.1999-31.12.2004	24	54,2	176		
01.01.2005-31.12.2010	169	68	60		
01.01.2011-31.12.2016	605	57,2	48		
01.01.2017-31.12.2022	767	25,8	55		

Tabelle 13: Medianes Überleben in Abhängigkeit vom Erstdiagnosedatum

Überleben in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation 2016

Insgesamt wurden 1496 Patienten in die verschiedenen Gruppen nach der WHO-Klassifikation 2016 eingeteilt. Die Gruppen zeigten signifikante Unterschiede im medianen Überleben ($p < 0,001$), wie in Tabelle 14 dargestellt. Das längste mediane Überleben wiesen die Patienten mit einem MDS del(5q) auf. In den Gruppen MDS EB2 und CMML2 lag das mediane Überleben mit 20 beziehungsweise 25 Monaten am niedrigsten.

WHO 2016	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
	1496	44,1	53	<0,001	154,917
MDS SLD	51	47,1	71		
MDS MLD	461	40,8	57		
MDS del5q	62	32,3	117		
MDS RS SLD	72	27,5	97		
MDS RS MLD	140	37,9	88		
MDS EB1	209	43,1	40		
MDS EB2	195	49,2	20		
AML	57	47,4	25		
CMML0	74	47,3	55		
CMML1	84	67,9	28		
CMML2	45	64,4	22		
MDS U	31	35,5	95		
MDS/MPN-RS-T	15	20	75		

Tabelle 14: medianes Überleben in den Gruppen nach WHO 2016

Überleben in Abhängigkeit von den Einzelparametern des IPSS-R

Alle fünf Parameter des IPSS-R beeinflussten signifikant das Überleben ($p < 0,001$). Insbesondere bei der Blastenzahl im Knochenmark und dem Karyotypen ließ sich die Auftrennung zwischen den Punktgruppen nach IPSS-R deutlich in den Kaplan Meier Kurven (Abb. 6 und 7) erkennen. Mit zunehmender Blastenzahl im Knochenmark, sinkendem Hämoglobinwert, einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$ und vermehrten Aberrationen im Karyotypen sank auch das mediane Überleben. Betrachtete man den Einfluss der Thrombozytenzahl, fiel auf, dass die Gruppe mit Thrombozyten zwischen $50 \times 1000/\mu\text{l}$ und $100 \times 1000/\mu\text{l}$ ein niedrigeres Überleben zeigte als die Gruppe mit Thrombozyten $< 50 \times 1000/\mu\text{l}$. Tabelle 15 stellt die Korrelationen graphisch dar. Die Bedeutung der Punkte nach IPSS-R sind im Anhang aufgeführt.

IPSS-R Parameter	Punkte nach IPSS-R	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
Blasten im Knochenmark		1519	43,4	53	< 0,001	130,733
	0	349	39,3	87		
	1	594	39,9	64		
	2	325	48,3	38		
	3	251	51,4	20		
Thrombozyten		1306	44,8	60	< 0,001	48,338
	0	772	40,7	40		
	0,5	308	51,3	27		
	1	226	44,8	52		
Hämoglobin		1309	44,6	52	< 0,001	55,493
	0	610	38,4	67		
	1	462	51,7	38		
	1,5	237	46,8	27		
Absolute Neutrophile		1145	46,1	51	< 0,001	15,790
	0	927	46,2	54		
	0,5	218	45,9	33		
Karyotyp		1384	44,4	54	< 0,001	146,243
	0	62	30,6	176		
	1	925	42,2	63		
	2	213	44,6	38		
	3	91	58,2	23		
	4	93	62,4	12		

Tabelle 15: Medianes Überleben nach IPSS-R Parametern

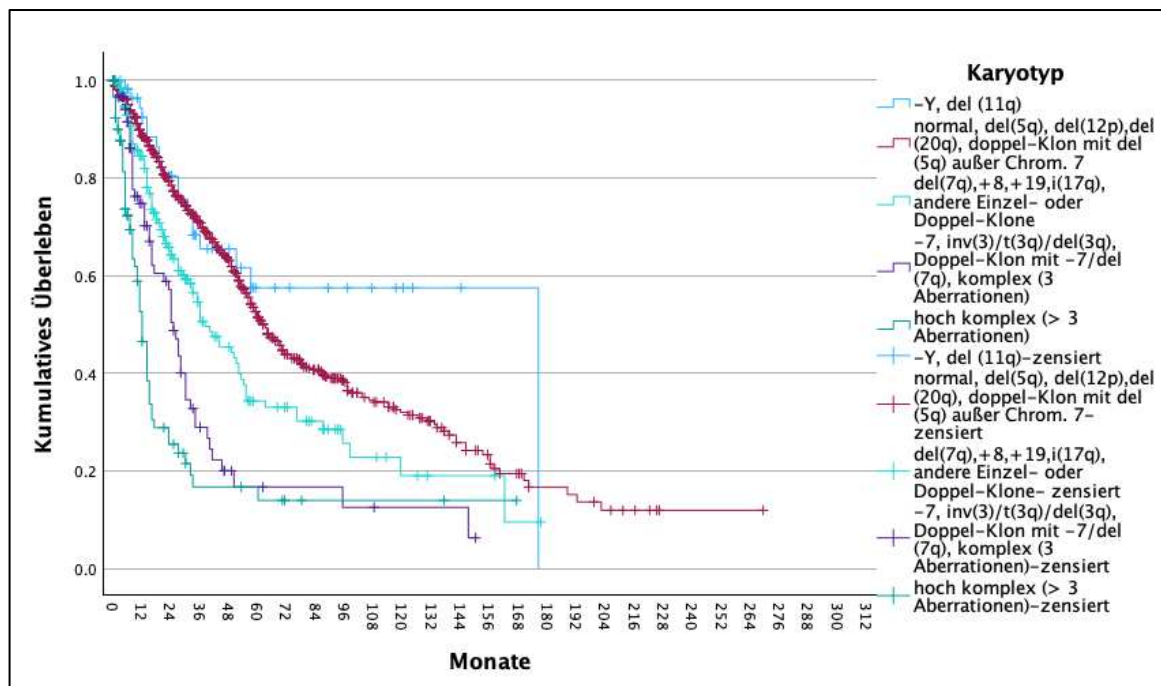


Abb. 6: Kaplan Meier Kurve des Karyotypen nach IPSS-R Kategorien und Gesamtüberleben

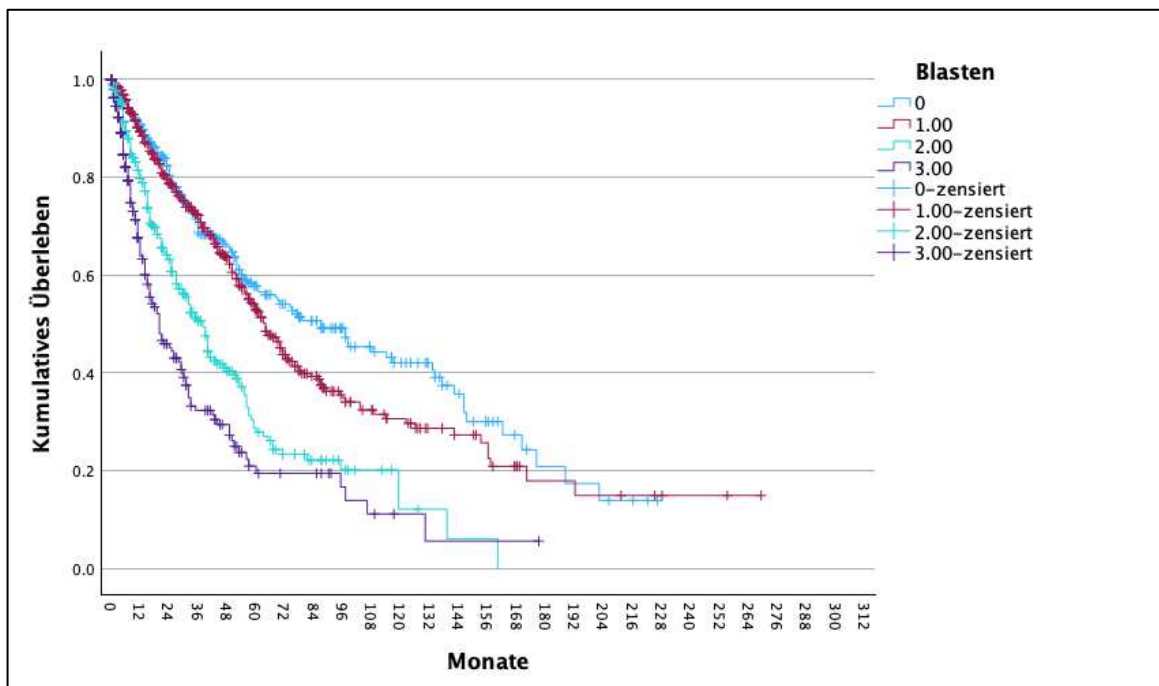


Abb. 7: Kaplan Meier Kurve des Blastengehalts im KM nach IPSS-R Punkten und Gesamtüberleben

Überleben in Abhängigkeit von der IPSS-R Kategorie

Wie in der untenstehenden Tabelle 16 und der Kaplan Meier Kurve (Abb. 8) sichtbar, zeigten sich signifikante Unterschiede im Überleben der 1147 Patienten, bei denen der IPSS-R berechnet wurde ($p < 0,001$). Mit 137 Monaten überlebten die Patienten der *very low* Kohorte am längsten, danach sank das mediane Überleben mit zunehmender Risikoeinteilung, sodass die *very high risk* Gruppe mit 11 Monaten das geringste Überleben aufwies.

IPSS-R Kategorie	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
	1147			< 0,001	284,332
Very low	116	31,0	137		
Low	423	40,1	70		
Intermediate	298	46,6	40		
High	189	51,9	25		
Very high	121	62,8	11		

Tabelle 16: Medianes Überleben in den IPSS-R Kategorien der gesamten Kohorte

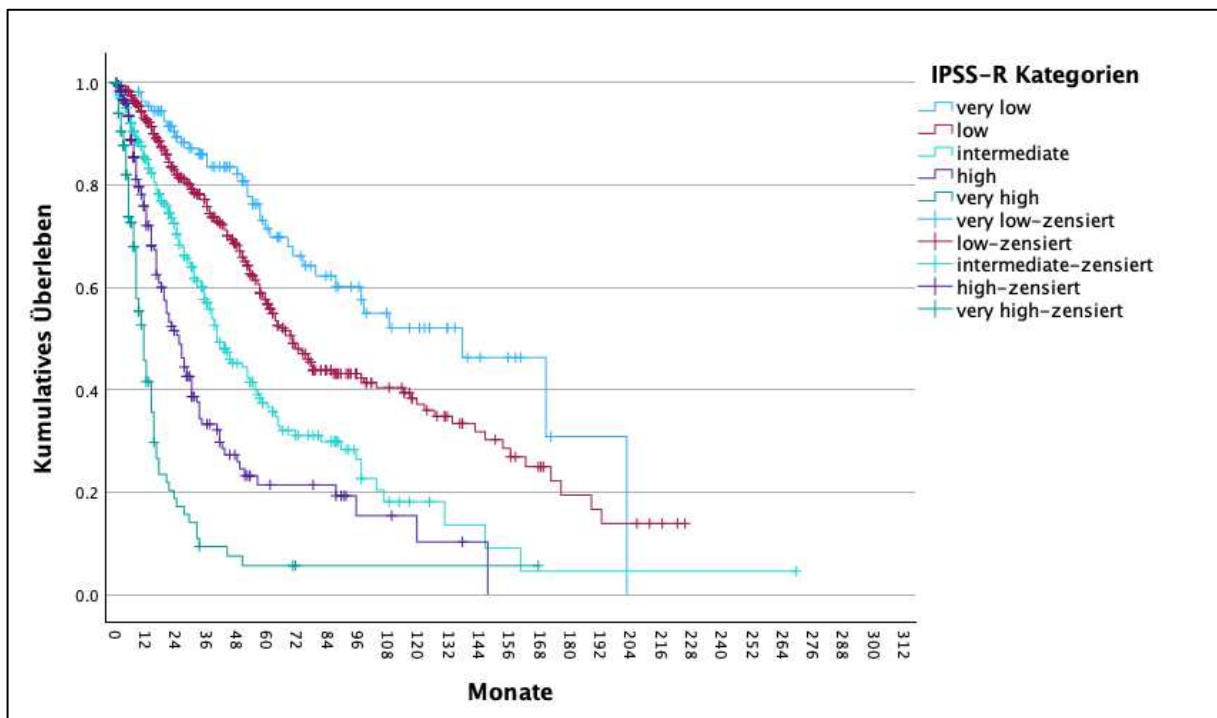


Abb. 8: Kaplan Meier Kurve IPSS-R Kategorien und Gesamtüberleben der gesamten Kohorte

Die nachfolgende Tabelle 17 zeigt das Überleben in den IPSS-R Kategorien für die 722 Patienten, bei denen zusätzlich zum IPSS-R auch der IPSS-M berechnet wurde. Das mediane Überleben unterschied sich im Vergleich zu der Gesamtzahl der Patienten, bei denen der IPSS-R berechnet wurde, nur wenig. Das mediane Überleben nahm ebenfalls mit zunehmender Risikogruppe ab.

IPSS-R Kategorie	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
Very low	722			< 0,001	243,579
Low	79	32,9	137		
Intermediate	284	39,8	78		
High	186	40,3	55		
Very high	101	46,5	30		
	72	63,9	10		

Tabelle 17: Medianes Überleben der Kohorte mit sicherem MDS, < 12 000 Leukozyten und < 30% Blasten (IPSS-M Kriterien) und berechnetem IPSS-M

Bei der Auftrennung der Patienten in Subgruppen je nach Vorliegen der Genbefunde und Genauigkeit des IPSS-M Wertes (Gruppe 1, Gruppen 1 und 2 sowie Gruppe 3) trennte der IPSS-R ebenfalls hinsichtlich des medianen Überlebens signifikant auf. Es fiel auf, dass das Überleben in der *low risk* Kategorie in den Gruppen 1 sowie 1 und 2 höher lag als bei Betrachtung der Gesamtgruppe und Gruppe 3 (Tabelle 18).

IPSS-R Kategorie	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
Gruppe 1	238			< 0,001	72,498
Very low	31	32,3	137		
Low	92	39,1	126		
Intermediate	59	33,9	38		
High	30	50	34		
Very high	26	65,4	11		
Gruppe 1 und 2	279			< 0,001	110,372
Very low	32	34,4	137		
Low	93	38,7	126		
Intermediate	62	32,3	38		
High	41	46,3	26		
Very high	51	64,7	9		
Gruppe 3	443			< 0,001	95,909
Very low	47	31,9	108		
Low	191	40,3	78		
Intermediate	124	44,4	58		
High	60	46,7	30		
Very high	21	61,9	14		

Tabelle 18: Medianes Überleben in den IPSS-R Gruppen der Subgruppen für die IPSS-M Berechnung

Überleben in Abhängigkeit von den 16 Hauptgenen des IPSS-M

Die abgebildete Tabelle 19 zeigt das mediane Überleben der Kohorte in Abhängigkeit von den Genbefunden der 16 Hauptgene des IPSS-M, sortiert nach Signifikanz laut p-Wert. Der Mutationsstatus der Gene TP53, ASXL1, RUNX1, EZH2 und SF3B1 zeigte eine stark signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit dem medianen Überleben, wobei – mit Ausnahme einer SF3B1 Mutation, welche das Überleben positiv beeinflusste – eine Mutation in den genannten Genen das mediane Überleben verkürzte. Auch Mutationen in den Genen ETV6, U2AF1, NRAS und NPM1 wirkten sich signifikant negativ auf das Überleben aus. Patienten mit einer CBL-, KRAS- oder IDH2- Mutation wiesen bei niedriger Fallzahl ein im Median längeres Überleben als Patienten ohne Mutation auf, es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Die häufigsten positiv getesteten Genbefunde fanden sich bei den Genen ASXL1 (n=298), SF3B1 (n=236) und TET2 (n=287). Das Gen TET2 ist nicht im IPSS-M enthalten, wird hier jedoch aus Vollständigkeitsgründe genannt. Die Abbildungen 9 bis 14 veranschaulichen das Überleben in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der Gene TP53, EZH2, ASXL1, ETV6, SF3B1 und U2AF1.

Gen	Mutations- status	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
TP53		947	43,8	57	< 0,001	43,941
	negativ	843	41,6	61		
	positiv	104	61,5	17		
ASXL1		998	42,4	57	< 0,001	30,255
	negativ	700	39,3	63		
	positiv	298	49,7	39		
RUNX1		861	40,9	57	< 0,001	26,061
	negativ	700	39	63		
	positiv	161	49,1	38		
EZH2		863	42,1	57	< 0,001	16,941
	negativ	781	40,7	60		
	positiv	82	54,9	30		
SF3B1		804	38,1	64	< 0,001	16,077
	negativ	568	38	57		
	positiv	236	38,1	97		
ETV6		479	36,7	57	0,001	10,355
	negativ	462	35,7	50		
	positiv	17	64,7	25		
U2AF1		555	33,5	63	0,002	9,877
	negativ	499	32,3	67		
	positiv	56	44,6	38		
NRAS		617	42,6	55	0,004	8,282
	negativ	578	42,7	56		
	positiv	39	41	28		
NPM1		613	45,7	50	0,005	8,018
	negativ	592	45,6	51		
	positiv	21	47,6	17		
MLL		444	50,7	51	0,077	3,126
	negativ	433	50,1	52		
	positiv	11	72,7	27		
SRFS2		668	37,6	58	0,170	1,885
	negativ	504	37,3	63		
	positiv	164	38,4	55		
CBL		705	39,7	58	0,182	1,783
	negativ	667	40,5	57		
	positiv	38	26,3	160		
DMNT2		652	38	57	0,245	1,351
	negativ	540	38	58		
	positiv	112	38,4	53		
IDH2		613	41,1	54	0,824	0,050
	negativ	582	41,9	53		
	positiv	31	25,8	63		
KRAS		579	43,7	53	0,924	0,009
	negativ	555	44,1	53		
	positiv	24	33,3	57		
FLT3		612	45,1	52	0,974	0,001
	negativ	595	45,4	52		
	positiv	17	45,1	40		

Tabelle 19: Medianes Überleben nach Mutationsbefunden der 16 Hauptgene des IPSS-M

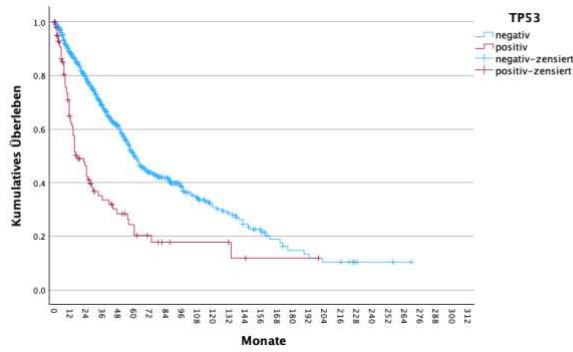


Abb. 9: Kaplan Meier Kurve TP53 und Gesamtüberleben

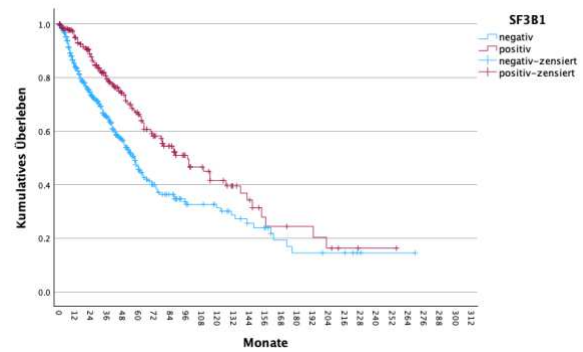


Abb. 10: Kaplan Meier Kurve SF3B1 und Gesamtüberleben

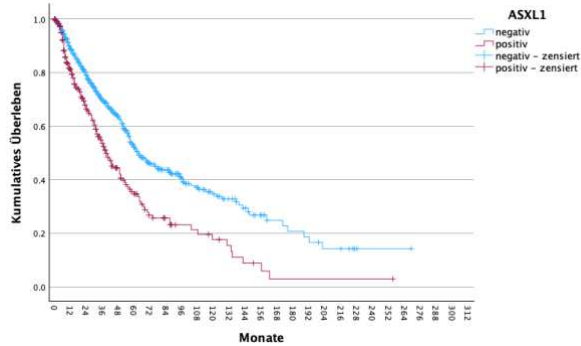


Abb. 11: Kaplan Meier Kurve ASXL1 und Gesamtüberleben

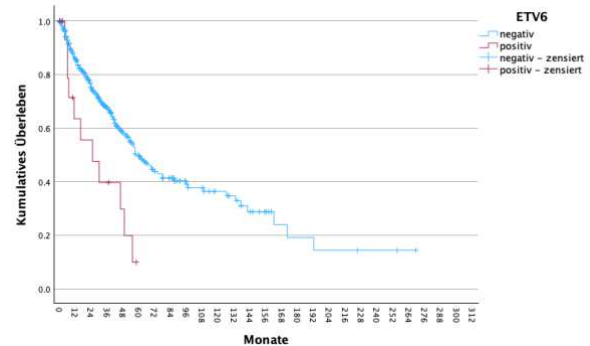


Abb. 12: Kaplan Meier Kurve ETV6 und Gesamtüberleben

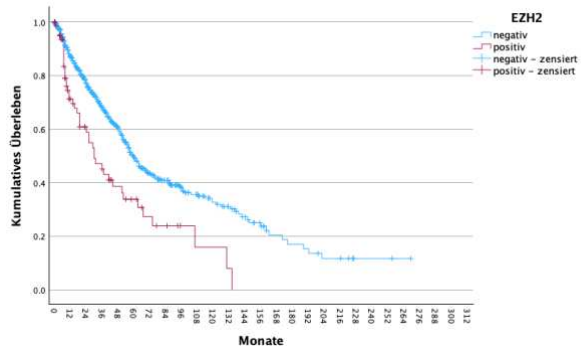


Abb. 13: Kaplan Meier Kurve EZH2 und Gesamtüberleben

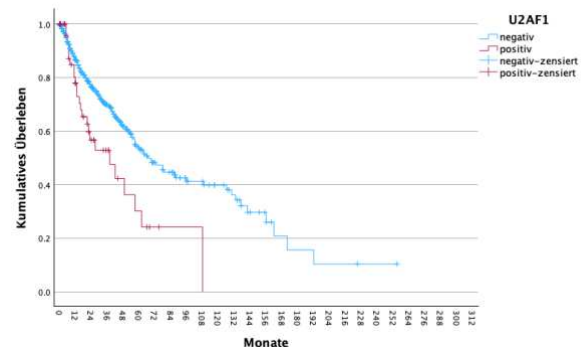


Abb. 14: Kaplan Meier Kurve U2AF1 und Gesamtüberleben

Überleben in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der residualen Gene des IPSS-M

Die Kohorte zeigte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer Mutation in den residualen Genen des IPSS-M und dem medianen Überleben (Tabelle 20). Das mediane Überleben lag unabhängig davon, ob eine Mutation in den residualen Genen vorlag, bei 57 Monaten.

Mutationen in den residualen Genen	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
	268	39,6	57	0,753	0,099
0	229	40,2	57		
1	39	35,9	57		

Tabelle 20: Medianes Überleben nach Vorliegen von Mutationen in den residualen Genen

Überleben in Abhängigkeit vom TET2- , JAK2- und ZRSR2- Mutationsstatus

Auch die Mutationsbefunde der Gene TET2, JAK2 und ZRSR2 Gene beeinflussten das mediane Überleben der Kohorte nicht signifikant, dennoch überlebten Patienten mit einer TET2 Mutation kürzer im Vergleich zur Negativkohorte, wohingegen JAK2- und ZRSR2- positive Patienten im Median länger überlebten als Patienten ohne Mutation (Tabelle 21).

Gen	Mutations-status	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
TET2		798	39,8	53	0,254	1,300
	negativ	511	39,5	62		
	positiv	287	40,4	57		
JAK2		799	41,9	56	0,177	1,825
	negativ	711	41,4	53		
	positiv	88	46,6	74		
ZRSR2		458	33	62	0,894	0,018
	negativ	435	32,9	61		
	positiv	23	34,8	69		

Tabelle 21: Medianes Überleben nach Mutationsstatus der Gene TET2, JAK2 und ZRSF2

Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen

Als signifikanter Einflussfaktor erwies sich die Anzahl der Mutationen, wobei die Anzahl der Mutationen in den 16 Hauptgenen eine höhere Signifikanz aufwies als die Mutationszahl in der Gesamtheit der IPSS-M Gene. Insgesamt ließ sich jedoch feststellen, dass das mediane Überleben sank, je mehr Mutationen auftraten (Tabelle 22, Abbildung 15).

Mutationen	Mutations-status	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
16 Hauptgene		271	39,5	57	0,004	17,598
	0	93	32,3	96		
	1	107	41,1	57		
	2	43	41,9	47		
	3	21	52,3	29		
	4	6	50	30		
	5	1	0	7		
16 Hauptgene ohne SF3B1		220	38,2	52	0,022	11,406
	0	93	32,3	96		
	1	72	38,9	43		
	2	32	50	41		
	3	18	44,4	16		
	4	5	40	30		
Alle IPSS-M Gene		267	39,7	57	0,046	6,176
	0	82	31,7	96		
	1	103	42,7	57		
	>= 2	82	43,9	47		

Tabelle 22: Medianes Überleben nach Anzahl der Mutationen

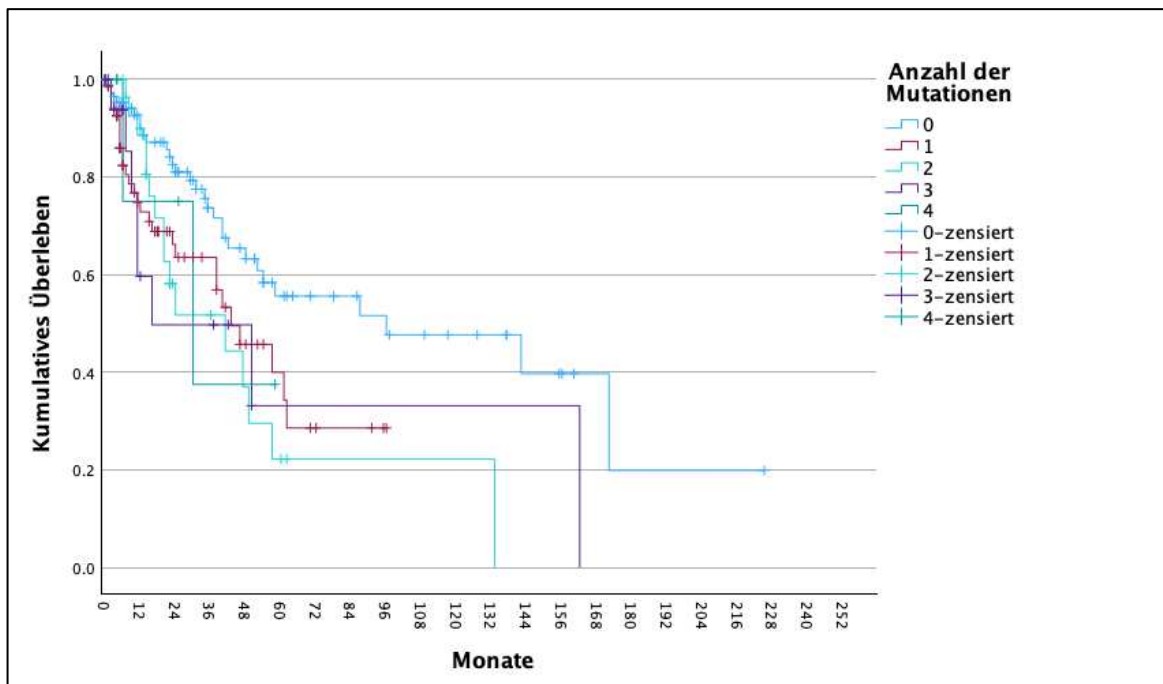


Abb. 15: Kaplan Meier Kurve Anzahl der Mutationen in den 16 Hauptgenen des IPSS-M ohne SF3B1 und Gesamtüberleben

Überleben in Abhängigkeit von der IPSS-M Kategorie

Gesamte IPSS-M Kohorte

Bei der Überlebenszeitanalyse der 745 Patienten, bei denen der IPSS-M Wert berechnet wurde, zeigte sich zwischen den Risikogruppen – wie auch beim IPSS-R – eine deutliche Auftrennung ($p < 0,001$), wobei das Überleben sich mit höherer Risikokategorisierung verkürzte (Abb.16, Tabelle 23). Mit 192 Monaten lag das mediane Überleben in der *very low risk* Gruppe am höchsten, Patienten der *very high risk* Kategorie verstarben mit im Median 11 Monaten am schnellsten nach Erstdiagnose.

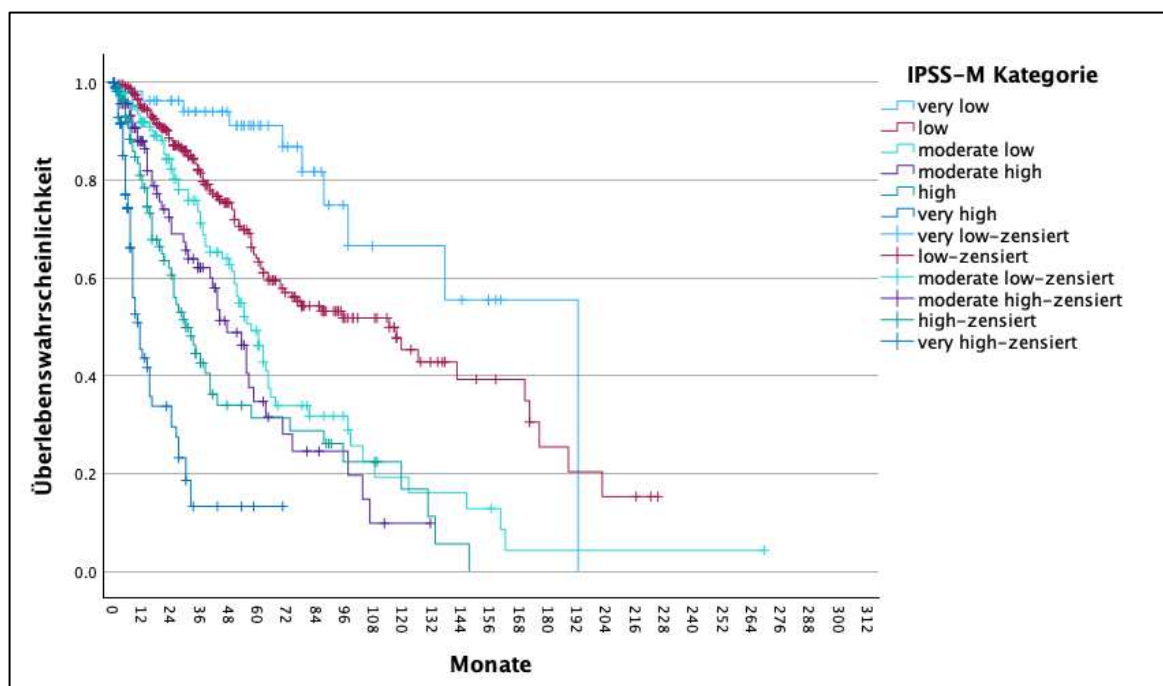


Abb. 16: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Kategorien und Gesamtüberleben

IPSS-M Kategorie	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert	χ^2
	745	42	61	< 0,001	216,506
Very low	60	16,7	192		
Low	251	35,1	114		
Moderate low	134	48,5	57		
Moderate high	94	45,7	47		
High	114	48,2	30		
Very high	92	56,5	11		

Tabelle 23: medianes Überleben in den IPSS-M Kategorien

Die nachfolgenden Tabellen 24-26 stellen das Überleben innerhalb der drei Gruppen, welche bei der IPSS-M Berechnung geschaffen wurden, gegenüber. Die Gruppen, in denen ein genauer IPSS-M Wert berechnet wurde, unterschieden sich hinsichtlich des medianen Überlebens in den Risikogruppen kaum voneinander (Abb. 16-19). Die Gruppe 3 (Gruppe mit unzuverlässigeren IPSS-M Werten) dagegen zeigte gegenüber Gruppe 1 und 2 ein höheres medianes Überleben in der *low risk* und *very high risk* Gruppe. Zudem trennte der IPSS-M zwischen in den einzelnen Risikogruppen in Gruppe 3 hinsichtlich der Überlebenszeitanalysen weniger scharf auf (Abb. 19, Tabelle 26).

Vergleich der Subgruppen nach IPSS-M Gruppierung

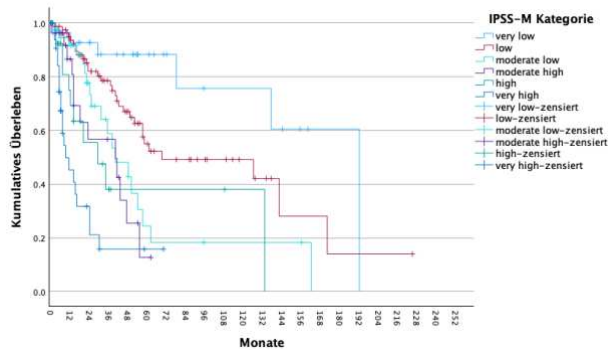


Abb. 17: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Gruppe 1 und Gesamtüberleben

$n = 248$, $p < 0,001$, $\chi^2 65,010$

IPSS-M Kategorie	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)
Very low	32	18,7	192
Low	85	36,5	69
Moderate low	40	47,5	40
Moderate high	27	48,1	40
High	28	39,3	29
Very high	36	58,3	9

Tabelle 24: medianes Überleben in den IPSS-M Kategorien Gruppe 1

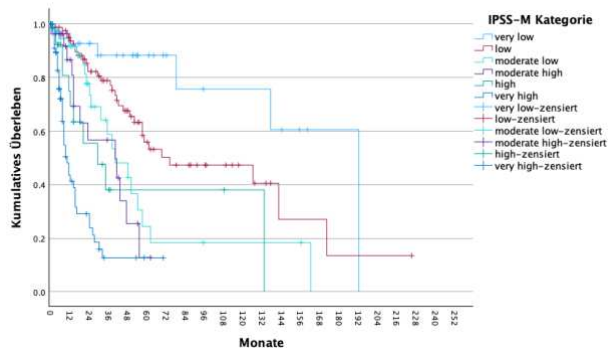


Abb. 18: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Gruppe 1 und 2 und Gesamtüberleben

$n = 290$, $p < 0,001$, $\chi^2 95,316$

IPSS-M Kategorie	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)
Very low	32	18,7	192
Low	88	36,4	74
Moderate low	40	47,5	40
Moderate high	27	48,1	40
High	28	39,3	29
Very high	75	56	10

Tabelle 25: medianes Überleben in den IPSS-M Kategorien Gruppen 1 und 2

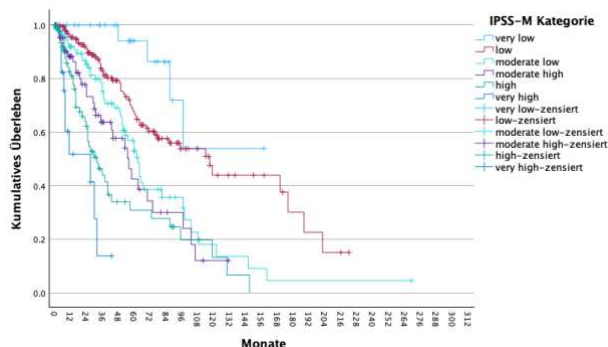


Abb. 19: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Gruppe 3 und Gesamtüberleben

$n = 455$, $p < 0,001$, $\chi^2 83,628$

IPSS-M Kategorie	n	Todesfälle (%)	Medianes Überleben (Monate)
Very low	28	14,3	n.e
Low	163	34,3	117
Moderate low	94	48,9	63
Moderate high	67	44,8	56
High	86	51,2	32
Very high	17	58,8	27

Tabelle 26: medianes Überleben in den IPSS-M Kategorien Gruppe 3

Vergleich des durch Scores vorhergesagten mit dem tatsächlichen Gesamtüberleben der Kohorte

IPSS-R

Es zeigte sich, dass der IPSS-R sehr präzise das Überleben der Patienten je nach Risikogruppe vorhersagen konnte. Die größte Diskrepanz zwischen dem prognostizierten und dem tatsächlichen Überleben fand sich in der *very low risk* Gruppe mit einer Differenz von 31 Monaten (Tabelle 27).

IPSS-R Kategorie	Vorhergesagtes Überleben (Monate)	Tatsächliches Überleben (Monate)	Differenz (Monate)
Very low	106	137	31
Low	64	70	6
Intermediate	36	40	4
High	19	25	6
Very high	10	11	1

Tabelle 27: Vergleich durch IPSS-R vorhergesagtes Überleben und tatsächliches Überleben der Kohorte

Wandte man den IPSS-R nur in der Kohorte an, in der auch der IPSS-M berechnet wurde, lag die Differenz zwischen dem vorhergesagten und dem tatsächlichen Überleben der Kohorte höher. Lediglich in der *very high*- und *very low risk* Kategorie veränderte die Differenz sich nicht (Tabelle 28).

IPSS-R Kategorie	Vorhergesagtes Überleben (Monate)	Tatsächliches Überleben (Monate)	Differenz (Monate)
Very low	106	137	31
Low	64	78	14
Intermediate	36	55	19
High	19	30	11
Very high	10	10	0

Tabelle 28: Vergleich durch IPSS-R vorhergesagtes Überleben und tatsächliches Überleben der Kohorte, für die der IPSS-M berechnet wurde

IPSS-M

Betrachtete man zunächst das Überleben der Gesamtgruppe, fiel auf, dass die tatsächliche und die vorhergesagte Überlebenszeit mit jeweils nur einem bzw. zwei Monaten Differenz am besten in der *very high*- und *moderate low risk* Gruppe übereinstimmte. Deutlich auseinander wichen die beiden Werte dagegen in der *very low* - und *low risk* Gruppe.

Verglich man die Gruppen 1 und 2 mit der Gruppe 3, in der nur wenige Genbefunde vorhanden waren und eine IPSS-M Zuordnung nicht präzise erfolgen konnte, so ließ

sich erkennen, dass das tatsächliche Überleben der Gruppe 1 und 2 eher mit dem Vorhersagewert übereinstimmte als das der Gruppe 3. Die tatsächlichen Überlebenszeiten zwischen den Gruppen 1 und 2 unterschieden sich im Vergleich zu denen der Gruppe 3 am deutlichsten in der *low risk* Kategorie und der *very high risk* Kategorie (Tabelle 30).

AIPSS

Wie in der Tabelle 29 zu erkennen ist, trennte der AIPSS mit der vorhergesagten Überlebenszeit nicht streng zwischen der *moderate high risk* und *high risk* Kategorie auf (26 vs. 27 Monate). Während das tatsächliche Gesamtüberleben der Kohorte in den *low risk* Kategorien stark vom vorhergesagten Überleben abwich, zeigte sich in den *high risk* Kategorien eine deutliche Kongruenz zwischen den beiden Werten.

IPSS-M Kategorie	Vorhergesagtes Überleben (Monate) durch den AIPSS	Tatsächliches Überleben (Monate) der Gesamtgruppe	Differenz (Monate)
Very low	87	192	105
Low	62	114	52
Moderate low	47	57	10
Moderate high	26	47	21
High	27	30	3
Very high	11	11	0

Tabelle 29: Vergleich des durch den AIPSS vorhergesagten Überleben und dem tatsächlichen Überleben innerhalb der IPSS-M Kategorien

IPSS-M Kategorie	Vorher- gesagtes Überleben (Monate)	Tatsäch- liches Überleben (Monate) der Gesamt- gruppe	Differenz (Monate)	Tatsäch- liches Überleben (Monate) der Gruppe 1	Differenz (Monate)	Tatsäch- liches Überleben (Monate) der Gruppe 1 und 2	Differenz (Monate)	Tatsäch- liches Überleben (Monate) der Gruppe 3	Differenz (Monate)
Very low	125	192	67	192	67	192	67	n.e.	-
Low	92	114	22	69	23	74	18	117	25
Moderate low	55	57	2	40	15	40	15	63	8
Moderate high	34	47	13	40	6	40	6	56	22
High	20	30	10	29	9	29	9	32	12
Very high	12	11	1	9	3	10	2	27	15

Tabelle 30: Vergleich durch IPSS-M vorhergesagtes Überleben und tatsächliches Überleben der Kohorte mit Auftrennung nach Gruppen

Analyse der AML-Entwicklung

AML-Entwicklung der Gesamtkohorte

Von 1447 Patienten mit MDS, bei denen bekannt war, ob und wann ein AML-Übergang stattgefunden hat oder nicht, entwickelten 19,7% eine AML. Das 2-Jahresrisiko lag bei 17,1%, das 5-Jahresrisiko bei 26,8%. Das mediane leukämiefreie Überleben wurde nicht erreicht.

AML-Entwicklung in Abhängigkeit von demographischen Parametern

Wie in Tabelle 31 zu erkennen ist, hatte weder das Geschlecht ($p = 0,281$) noch das Alter ($p = 0,152$) der Patienten eine signifikante Auswirkung auf die AML-Entwicklung. Das 2- und 5-Jahres-Risiko einer sekundären AML lag bei Männern leicht über dem der weiblichen Patienten, die Rate an AML-Übergängen lag in der Gruppe der über 70-Jährigen höher als in der Gruppe der unter 70-Jährigen.

Parameter	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämie-Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)	p-Wert	χ^2
Geschlecht	1565	19,7	n.e.			0,281	1,161
männlich	954	20,6	n.e.	17,6	28		
weiblich	609	18,3	n.e.	16,8	25		
Alter	1445	19,7	n.e.			0,152	2,054
< 70 Jahre	785	22,9	n.e.	19,3	28,2		
> 70 Jahre	660	15,8	n.e.	14,3	24,8		

Tabelle 31: AML-Entwicklung abhängig von Geschlecht und Alter

AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Datum der Erstdiagnose

Das Datum der Erstdiagnose zeigte keine signifikante Korrelation mit dem leukämiefreien Überleben ($p = 0,060$). Das mediane leukämiefreie Überleben wurde in keiner Gruppe von 1999 bis 2022 erreicht. Die höchste Rate an AML-Übergängen fand sich mit 25% in der Patientengruppe mit der Erstdiagnose zwischen 1999 und 2004 ($n=24$). In der Gruppe, welche zwischen 2017 und 2022 erstdiagnostiziert wurde, lag die AML-Rate mit 17,1% am niedrigsten ($n= 702$).

AML-Entwicklung in Abhängigkeit von der WHO 2016 Gruppe

Von 1372 Patienten, welche einer Gruppe nach der WHO 2016 Klassifikation zugeordnet wurden, war der Krankheitsverlauf hinsichtlich eines möglichen AML-Überganges bekannt. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der

WHO-Gruppenzugehörigkeit und der AML-Entwicklung. Den höchsten Anteil an AML-Übergängen zeigten Patienten mit einem MDS EB2 (39%) und einer CMML 2 (50%). Patienten mit einer Erkrankung, welche als CMML2 eingestuft wurden, wiesen im Vergleich mit den anderen Gruppen zudem das höchste 2- und 5-Jahres-Risiko für eine AML auf. Bei den Gruppen mit einem MDS SLD/MLD, MDS RS SLD/MLD und MDS del(5q) ließ sich ein deutlich niedrigeres AML- Risiko innerhalb von 2 und 5 Jahren erkennen als bei den Gruppen mit *exzessive blasts* oder einer chronisch myelomonozytären Leukämie. Es fiel auf, dass die Gruppe der Patienten mit MDS MLD anteilmäßig weniger AML-Übergänge aufwies als die Gruppe MDS SLD und auch das Risiko nach zwei bzw. fünf Jahren an einer sekundären AML zu erkranken in der MDS SLD Gruppe höher lag (Tabelle 32).

Parameter	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämie-freies Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)	p-Wert	χ^2
	1372	19	n.e.			< 0,001	553,483
MDS SLD	50	16	n.e.	11,9	20,4		
MDS MLD	446	10,3	n.e.	7,1	16,5		
MDS del(5q)	63	11,1	n.e.	7	14,2		
MDS RS SLD	70	10	n.e.	3,7	14,4		
MDS RS MLD	134	9	n.e.	6,8	13,1		
MDS EB 1	197	25,9	n.e.	24,4	37,6		
MDS EB 2	172	39	33	40,9	54,6		
CMML 0	73	21,5	n.e.	20,9	24		
CMML 1	82	25,6	121	23,9	28,3		
CMML 2	40	50	48	44,6	62,3		
MDS U	30	20	n.e.	16,6	27,7		
MDS/MPN-RS-T	15	6,7	n.e.	0	10		

Tabelle 32: AML-Entwicklung innerhalb der WHO 2016 Gruppen

AML-Entwicklung in Abhängigkeit von den Einzelparametern des IPSS-R

Wie in Tabelle 33 zu erkennen ist, beeinflussten alle Parameter, welche zur Berechnung des IPSS-R herangezogen wurden, das Risiko einer AML stark signifikant. Für alle galt $p < 0,001$. Es zeichnete sich ab, dass ein steigender Blastenanteil, ein komplexer Karyotyp sowie eine unter 800/ μ l fallende absolute Neutrophilenzahl das Risiko der Entwicklung des MDS in eine AML deutlich erhöhten. Das 2- bzw. 5-Jahresrisiko einer AML bei einer absoluten Neutrophilenzahl < 800/ μ l

lag beinahe doppelt so hoch wie bei einer absoluten Neutrophilenzahl $> 800 /\mu\text{l}$. Bezüglich der Thrombozytenzahl zeigte das niedrigste Risiko die Gruppe mit Thrombozyten $> 100 \times 1000/\mu\text{l}$, wohingegen sich die Gruppe mit Thrombozyten zwischen $50 \times 1000/\mu\text{l}$ und $100 \times 1000/\mu\text{l}$ wenig von der Gruppe mit $< 50 \times 1000/\mu\text{l}$ differenzierte. Patienten mit einem Hb von 8 bis $< 10 \text{ g/dl}$ zeigten gegenüber Patienten mit einem Hb von $> 10 \text{ g/dl}$ und $< 8 \text{ g/dl}$ den höchsten Anteil an AML-Übergängen. Das insgesamt höchste AML-Risiko nach 2 und 5 Jahren ergab sich durch das Vorliegen von mehr als 10% Blasten im Knochenmark (49,8% nach 2 Jahren, 60,5% nach 5 Jahren). Ein hoch komplexer Karyotyp brachte mit 48,8% nach 2 Jahren und 58,5% nach 5 Jahren ein nur wenig niedrigeres Risiko mit sich als ein hoher Knochenmarkblastenanteil. Die Abbildungen 20 - 22 zeigen die Kaplan Meier Kurven des leukämiefreien Überlebens in Abhängigkeit vom Blastenanteil im Knochenmark, Karyotyp und der absoluten Neutrophilenzahl.

IPSS-R Parameter	Punkte nach IPSS-R	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämiefreies Überleben (Monate)	2-Jahres-risiko (Monate)	5-Jahres-risiko (Monate)	p-Wert	χ^2
Blasten im Knochenmark		1414	19,8	n.e.			< 0,001	204,397
	0	339	6,5	n.e.	3,9	9,3		
	1	574	14,5	n.e.	10,4	20,5		
	2	306	27,5	139	25,9	38,8		
	3	195	46,7	29	49,8	60,5		
Thrombozyten		1230	20,3	n.e.			< 0,001	18,407
	0	738	17,1	n.e.	13,5	22,7		
	0,5	289	25,3	n.e.	23,9	33,9		
	1	203	25,1	n.e.	24,9	35,6		
Hb		1235	44,6	n.e.			< 0,001	14,681
	0	584	17,8	n.e.	13,9	22,9		
	1	430	25,6	n.e.	22,5	33,7		
	1,5	221	17,2	n.e.	21	25,7		
ANC		1094	21				< 0,001	26,985
	0	886	18,8		15	24,9		
	0,5	208	30,3		31,8	40,8		
Karyotyp		1295	20,9	n.e.			< 0,001	79,944
	0	61	8,2	n.e.	6,1	12,2		
	1	871	17,9	n.e.	13,6	23,8		
	2	194	22,7	n.e.	20,9	28,9		
	3	87	34,5	n.e.	30,3	44,5		
	4	82	43,9	30	48,8	58,5		

Tabelle 33: AML-Entwicklung in Abhängigkeit von den IPSS-R Parameter

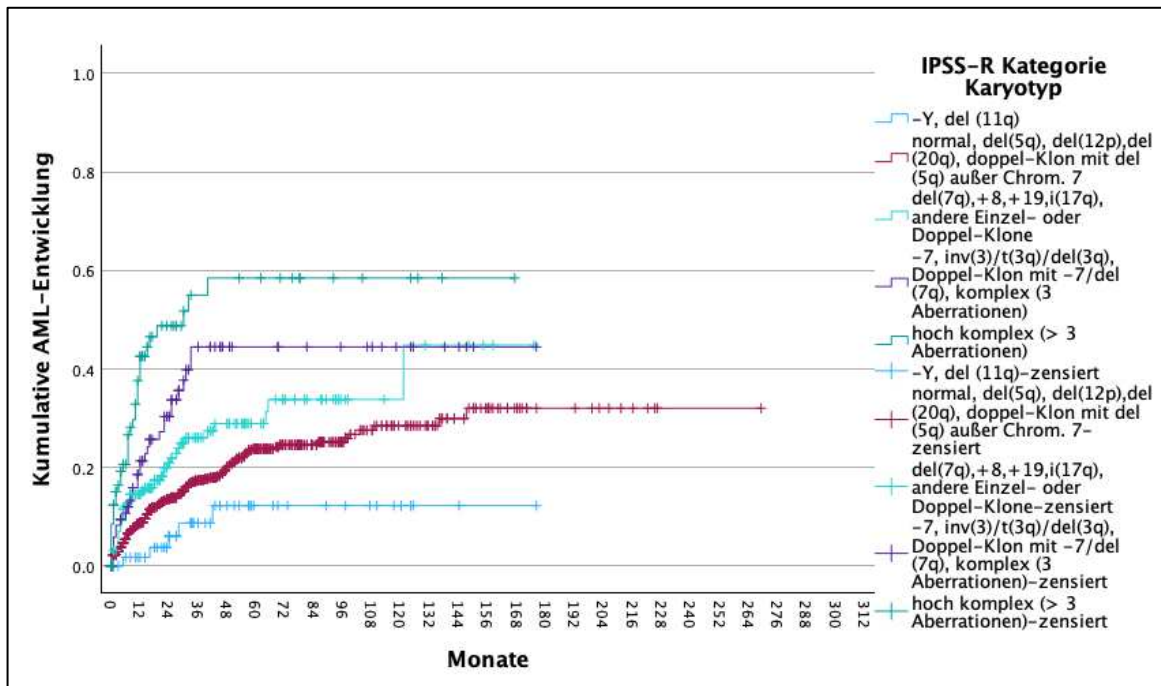


Abb. 20: Kaplan Meier Kurve IPSS-R Karyotyp und leukämiefreies Überleben

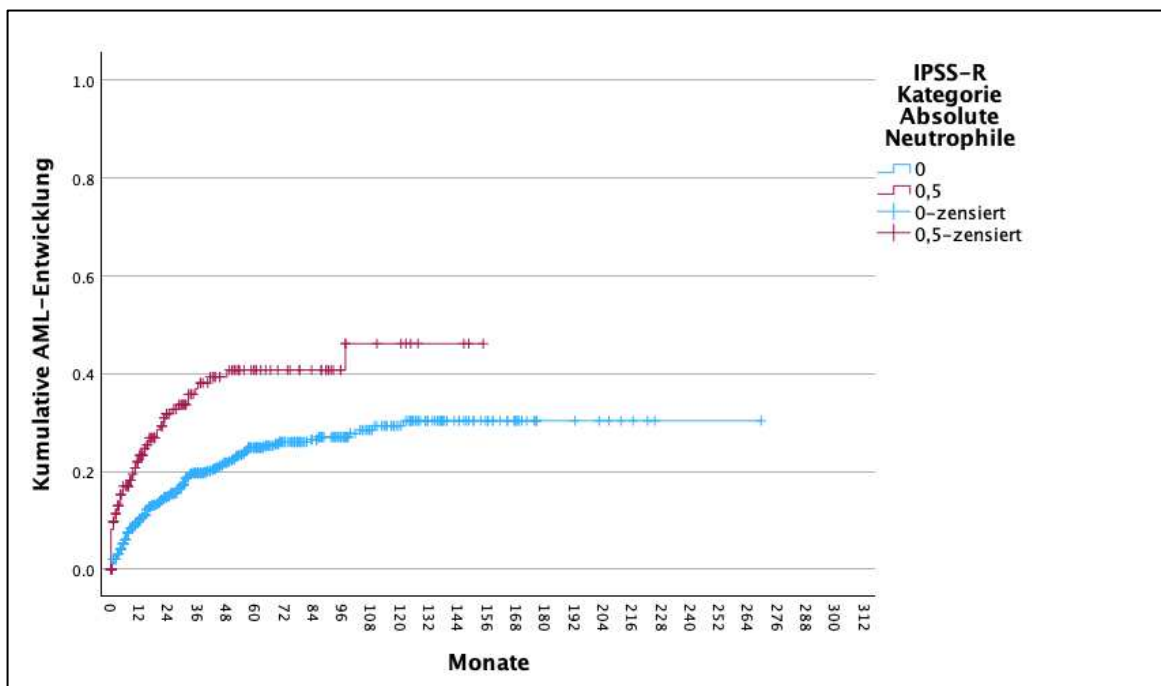


Abb. 21: Kaplan Meier Kurve IPSS-R Absolute Neutrophilenzahl und leukämiefreies Überleben

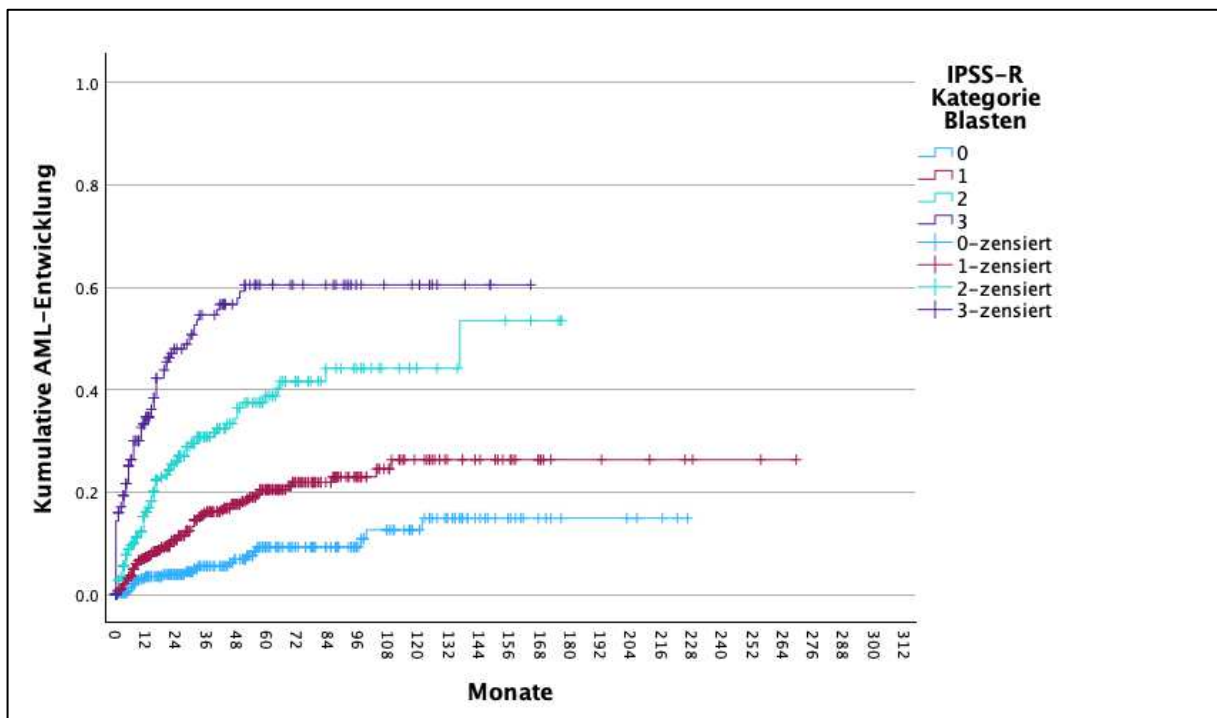


Abb. 22: Kaplan Meier Kurve IPSS-R Blastengehalt und leukämiefreies Überleben

AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom IPSS-R

Insgesamt zeigte die Kategorisierung des IPSS-R einen stark signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der Kohorte von 1096 Patienten ($p < 0,001$). Der Median des leukämiefreien Überlebens wurde nur in der *very high risk* Gruppe erreicht und lag bei 20 Monaten. Mit zunehmendem durch den IPSS-R zugewiesenen Risiko stiegen auch die AML-Übergangsrate, das 2-Jahres-Risiko und das 5-Jahres Risiko einer AML (Tabelle 34 und Abbildung 23). Dies galt auch für die Kohorte, für die der IPSS-M berechnet wurde.

IPSS-R Kategorie	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämiefreies Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)	p-Wert	χ^2
	1096	21,5	n.e.			< 0,001	168,633
Very low	115	6,1	n.e.	0,8	9,3		
Low	415	12	n.e.	7,3	14,4		
Inter-mediate	288	23,6	n.e.	21,5	34,3		
High	169	33,7	n.e.	33,5	46,6		
Very high	109	49,5	20	51,3	61,6		

Tabelle 34: AML-Entwicklung innerhalb der IPSS-R Kategorien

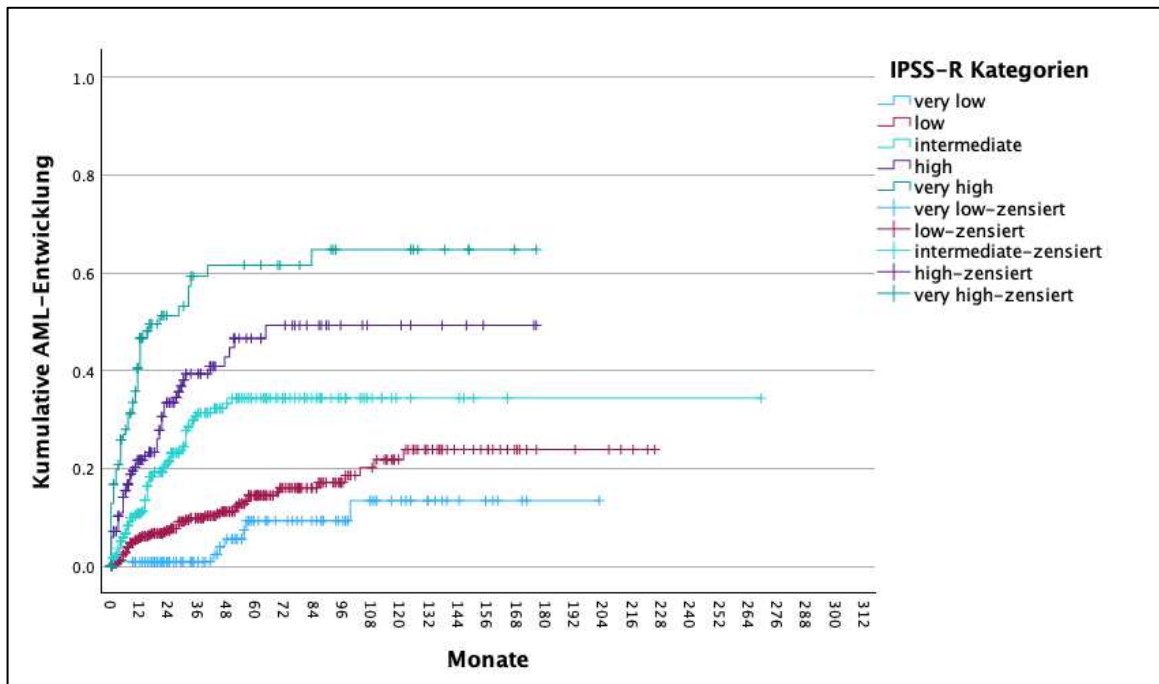


Abb. 23: Kaplan Meier Kurve IPSS-R Kategorien und medianes leukämiefreies Überleben

Betrachtete man das leukämiefreie Überleben in den IPSS-R Kategorien im Vergleich der Subgruppen nach IPSS-M Wertgenauigkeit, ließen sich kaum Differenzen zwischen der Gruppe 1 sowie der aus Gruppe 1 und 2 zusammengefassten Gruppe erkennen. Das mediane leukämiefreie Überleben wurde in den *very low*- und *low risk* Kategorien nicht erreicht und lag in der *intermediate* Gruppe mit 50 Monaten am höchsten. In Gruppe 3 fiel im Vergleich zu den beiden anderen Subgruppen ein niedrigeres 2- und 5-Jahres-Risiko für einen AML-Übergang auf. Die Korrelation zwischen den IPSS-R Einordnung und der AML-Entwicklung war in allen drei Gruppen statistisch signifikant (Tabelle 35).

IPSS-R Kategorie	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämie-freies Überleben (Monate)	2-Jahres-risiko (%)	5-Jahres-risiko (%)	p-Wert	χ^2
Gruppe 1	238	23,1	n.e.			< 0,001	558,993
Very low	31	6,5	n.e.	0	13,7		
Low	92	9,8	n.e.	6,1	12,1		
Inter-mediate	59	37,1	50	20	54,8		
High	30	56,7	22	43,8	70,3		
Very high	26	43,3	40	44,7	54		
Gruppe 1 und 2	279	26,5				< 0,001	71,273
Very low	32	9,4	n.e.	0	20,1		
Low	93	9,7	n.e.	6,1	12,1		
Inter-mediate	62	27,4	50	21,4	55,6		
High	41	48,4	22	53,7	64,8		
Very high	51	49	16	53,8	65,4		
Gruppe 3	440	15,9				< 0,001	53,715
Very low	47	4,3	n.e.	0	7,4		
Low	191	9,4	n.e.	5,2	9,9		
Inter-mediate	124	21	n.e.	17,5	26,1		
High	57	22,8	32	26,1	28,8		
Very high	21	52,4	n.e.	41,4	66,5		

Tabelle 35: AML-Entwicklung innerhalb der IPSS-R Gruppen, Auftrennung nach IPSS-M Subgruppen

AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der 16 IPSS-M Hauptgene

Den statistisch stärksten Zusammenhang ($p < 0,001$) mit einem AML-Geschehen zeigten die Gene NPM1, TP53, FLT3, RUNX1, NRAS sowie SF3B1, wobei eine Mutation im SF3B1 Gen das Risiko einer sekundären AML senkte, während Mutationen in den anderen genannten Genen das Risiko erhöhten (Tabelle 36). Das höchste 2- und 5-Jahres-Risiko wies eine NPM1 Mutation auf (87% nach 2 und nach 5 Jahren), gefolgt von einer FLT3 Mutation mit 61% nach 2 Jahren und 76,6% nach 5 Jahren. Die Kaplan Meier Kurven (Abb. 24 - 29) stellen die Auftrennung deutlich dar. Auch Mutationen in den Genen KRAS, ASXL1 und ETV6 führten zu einem höheren Anteil an AML-Übergängen in der Gruppe der Mutationsträger gegenüber der *Wildtyp*-Gruppe (Patienten mit Normalvariante des Gens). Bei den übrigen IPSS-M Hauptgenen ließ sich kein signifikanter Einfluss auf den Krankheitsverlauf hinsichtlich einer sekundären AML erkennen.

Gen	Mutations- status	n	AML- Übergänge (%)	Medianes leukämie- freies Überleben (Monate)	2-Jahres- Risiko (%)	5-Jahres- Risiko (%)	p-Wert	χ^2
NPM1		582	26,5	n.e.			< 0,001	36,817
	negativ	571	25,6	n.e.	21,5	33,6		
	positiv	11	72,7	6	87	87		
TP53		919	21,1	n.e.			< 0,001	33,758
	negativ	823	19,1	n.e.	14,3	25,1		
	positiv	96	38,5	n.e.	38,2	49,4		
FLT3		592	24,5	n.e.			< 0,001	24,903
	negativ	578	23,4	n.e.	19,6	31,3		
	positiv	14	71,4	9	61	76,6		
RUNX1		824	22,1	n.e.			< 0,001	22,962
	negativ	671	19,2	n.e.	15,7	25,2		
	positiv	153	34,6	64	28,2	46,9		
NRAS		606	20,6	n.e.			< 0,001	17,828
	negativ	573	19,5	n.e.	15,8	26,8		
	positiv	33	39,4	43	44,4	63,5		
SF3B1		778	21,6	n.e.			< 0,001	16,229
	negativ	552	21,6	n.e.	18,1	30,6		
	positiv	226	11,9	n.e.	9	14,6		
KRAS		572	21,2	n.e.			0,002	10,035
	negativ	549	20,2	n.e.	16,9	27,8		
	positiv	23	43,5	64	39,8	48,4		
ASXL1		961	21,0	n.e.			0,002	9,981
	negativ	682	18,9	n.e.	15,6	23,7		
	positiv	279	26,2	121	20,1	38,2		
ETV6		479	20,5	n.e.			0,009	6,912
	negativ	462	20	n.e.	17,6	28,7		
	positiv	17	22,6	48	34,3	64,9		

Gen	Mutations- status	n	AML- Übergänge (%)	Medianes leukämie- freies Überleben (Monate)	2-Jahres- Risiko (%)	5-Jahres- Risiko (%)	p-Wert	χ^2
DMNT2		636	20,4	n.e.			0,291	1,116
	negativ	530	20,0	n.e.	17,0	28,1		
	positiv	106	22,6	n.e.	21,7	36,4		
MLL		433	23,6	n.e.			0,315	0,574
	negativ	424	23,3	n.e.	18,6	29,6		
	positiv	9	33,3	n.e.	31,4	31,4		
SRFS2		649	19,6	n.e.			0,413	0,670
	negativ	493	10,1	n.e.	16,7	27		
	positiv	156	21,2	121	16,2	28,9		
CBL		686	19,8	n.e.			0,549	0,358
	negativ	653	20,1	n.e.	16,5	27,7		
	positiv	33	15,2	n.e.	11,6	18,9		
IDH2		594	23,6	n.e.			0,856	0,355
	negativ	568	23,4	n.e.	19,5	32,3		
	positiv	26	26,9	n.e.	24,8	46,5		
U2AF1		474	17	n.e.			0,792	0,070
	negativ	458	17,4	n.e.	16,4	25,4		
	positiv	23	43,5	64	39,8	48,4		
EZH2		845	19,6	n.e.			0,994	0,000
	negativ	764	19,1	n.e.	15,7	26		
	positiv	81	17,3	n.e.	21,6	21,6		

Tabelle 36: AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der 16 Hauptgene des IPSS-M

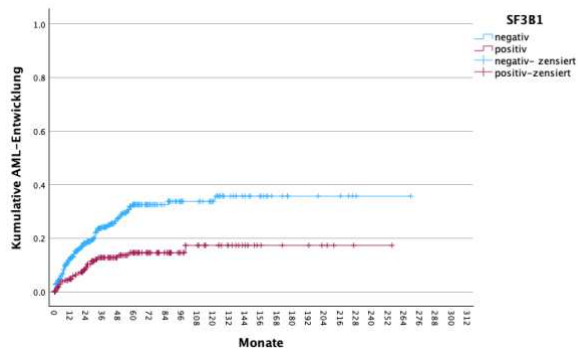


Abb. 24: Kaplan Meier Kurve SF3B1 und leukämiefreies Überleben

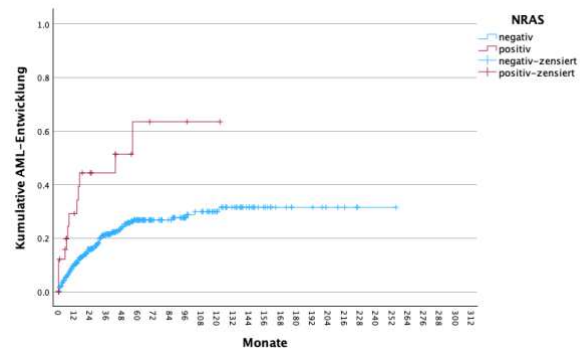


Abb. 25: Kaplan Meier Kurve NRAS und leukämiefreies Überleben

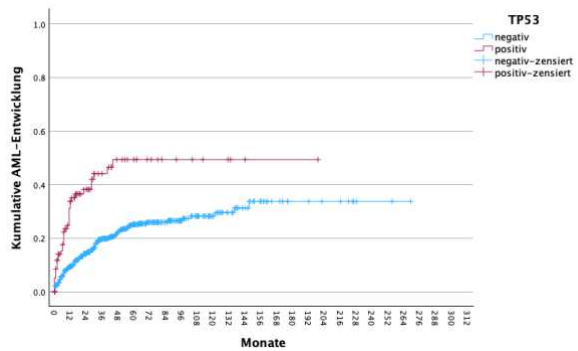


Abb. 26: Kaplan Meier Kurve TP53 und leukämiefreies Überleben

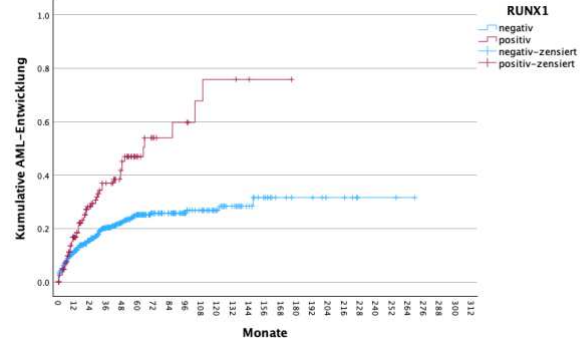


Abb. 27: Kaplan Meier Kurve RUNX1 und leukämiefreies Überleben

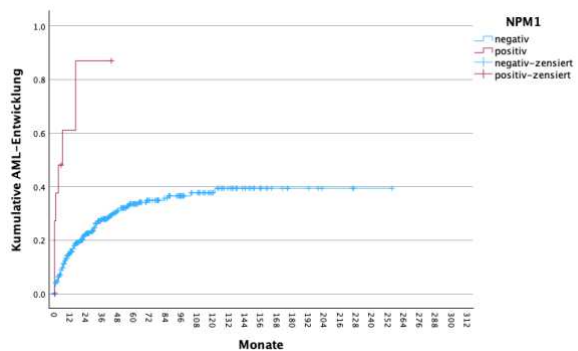


Abb. 28: Kaplan Meier Kurve NPM1 und leukämiefreies Überleben

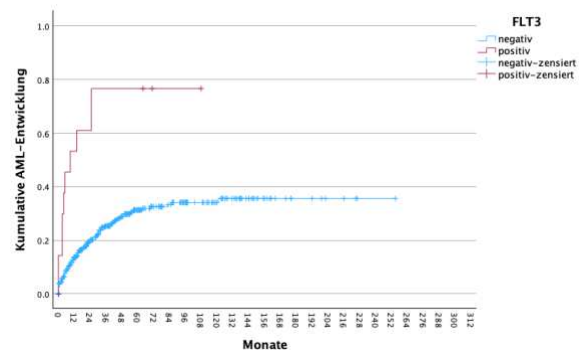


Abb. 29: Kaplan Meier Kurve FLT3 und leukämiefreies Überleben

AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der residualen Gene des IPSS-M

Ob eine Mutation in den residualen Genen des IPSS-M vorlag, hatte in der untersuchten Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer sekundären AML (Tabelle 41). Die mit 39 Fällen kleine Gruppe der Patienten mit mindestens einer Mutation in den residualen Genen zeigte einen höheren Anteil an AML-Übergängen (28,2% vs. 19,8%). Signifikant wirkte sich unter den residualen Genen eine IDH1 Mutation auf das AML-Geschehen aus ($p = 0,003$, $\chi^2 8,702$). Das 2-Jahres-Risiko einer AML lag bei den 25 Mutationsträgern mit 31,3% über dem Risiko der 564 *Wildtyp*-Patienten, welches 18,7% betrug.

Mutationen	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämie-freies Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)	p-Wert	χ^2
0	266	21,1	n.e.			0,264	1,250
1	227	19,8	n.e.	18,1	28,2		
1	39	28,2	121	14,2	42,1		

Tabelle 37: AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus der residualen Gene des IPSS-M

AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom TET2-, JAK2-, und ZRSR2-Mutationsstatus

Bei allen drei untersuchten Genen zeigte sich, dass ein positiver Genbefund das 2-Jahres bzw. 5-Jahres-Risiko an einer sekundären AML zu erkranken, senkte. Mit einem p-Wert von 0,008 ließ sich diese Beobachtung beim Gen TET2 als signifikant bezeichnen (Tabelle 38). Das 5-Jahres-Risiko einer AML bei Vorliegen des *wildtyp* TET2 Gens lag mit 17,6% deutlich unter dem 5-Jahres-Risiko bei einer TET2 Mutation (30,3%).

Mutationen	n	AML- Über- gänge (%)	Medianes leukämie- freies Überleben (Monate)	2- Jahres- Risiko (%)	5- Jahres- Risiko (%)	p-Wert	χ^2
TET2	776	19,1	n.e.			0,008	6,936
- negativ	500	21,4	n.e.	18,3	30,3		
- positiv	276	14,9	n.e.	11,7	17,6		
JAK2	778	19,2	n.e.			0,276	1,189
- negativ	694	19,5	n.e.	16,7	27,7		
- positiv	84	16,7	n.e.	12,2	19,9		
ZRSR2	451	19,1	n.e.			0,076	3,146
- negativ	428	19,9	n.e.	18,1	29,4		
- positiv	23	4,3	n.e.	0	14,3		

Tabelle 38: AML-Entwicklung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus in den Genen TET12, JAK2 und ZRSR2

AML-Entwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen

Die Anzahl der Mutationen bewies eine stark signifikante Korrelation zur AML-Entwicklung ($p < 0,001$). Mit zunehmender Mutationszahl in den 16 Hauptgenen stieg der Anteil an AML-Übergängen sowie das 5-Jahres-Risiko. Das höchste 5-Jahres-Risiko einer AML wiesen bei Betrachtung der 16 IPSS-M Hauptgene die Patienten mit einer Anzahl von drei Mutationen auf (69,1%). Dies ließ sich auch bei der Betrachtung aller IPSS-M Gene erkennen ($p = 0,040$). Tabelle 39 stellt die Korrelation zwischen der Mutationsanzahl und dem AML-Geschehen dar, Abbildung 30 zeigt die Kaplan Meier Kurve über das leukämiefreie Überleben in Abhängigkeit von der Mutationszahl.

Mutationen	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämie-freies Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)	p-Wert	χ^2
16 Hauptgene	269	21,7	n.e.			<0,001	22,531
0	93	15,1	n.e.	13,2	20,4		
1	106	18,9	n.e.	15,2	28,6		
2	43	32,6	n.e.	29,3	42,8		
3	20	40	47	25,8	69,1		
4	6	0	-	-	-		
5	1	100	5	0	0		
16 Hauptgene ohne SF3B1	218	23,4	n.e.			0,002	15,024
0	93	15,1	n.e.	13,2	20,4		
1	71	23,9	n.e.	19,4	39,1		
2	32	40,6	56	36,8	56,7		
3	17	41,2	47	31,3	63,4		
4	5	-	-	-	-		
Alle IPSS-M Gene	265	21,1	n.e.			0,040	6,448
0	82	13,4	n.e.	12,2	18,5		
1	102	21,6	n.e.	16,5	31,1		
>= 2	81	28,4	n.e.	24,8	42,8		

Tabelle 39: AML-Entwicklung in Abhängigkeit von der Anzahl der Mutationen in den IPSS-M Genen

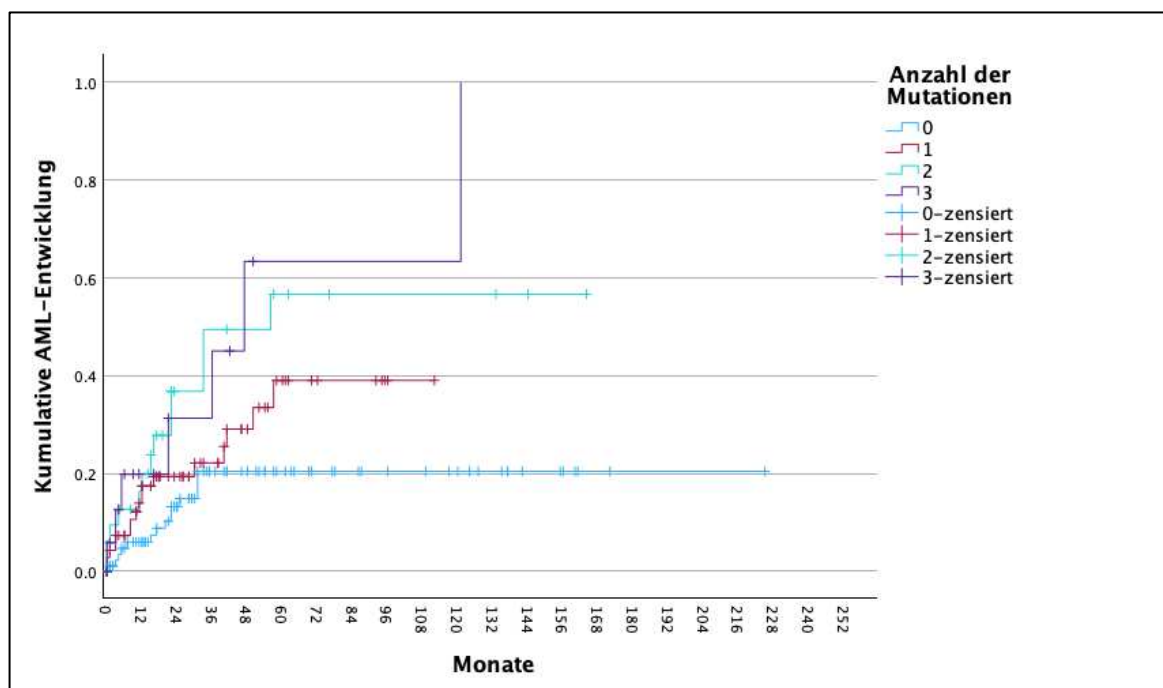


Abb. 30: Kaplan Meier Kurve 16 IPSS-M Hauptgene ohne SF3B1 und leukämiefreies Überleben

AML-Entwicklung in Abhängigkeit von der IPSS-M Kategorie

Ebenso wie die IPSS-R Einteilung korrelierte auch die IPSS-M Kategorisierung mit der AML-Entwicklung ($p < 0,001$). Die Prozentzahl an AML-Übergängen in den IPSS-M Gruppen stieg mit zunehmender Risikoklassifizierung. Eine Ausnahme bildete die *moderate high risk* Gruppe, in der der Anteil an AML-Übergängen mit 21,5% knapp unter dem der *moderate low risk* Gruppe mit 23,3 % lag. Das 2-Jahres- sowie das 5-Jahres-Risiko, an einer AML zu erkranken, stieg von der *very low*- zur *very high risk* Gruppe kontinuierlich an. Tabelle 40 und Abbildung 31 stellen die AML-Entwicklung abhängig von der IPSS-M Kategorie graphisch dar.

IPSS-M Kategorie	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämie-freies Überleben (Monate)	2-Jahres - Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)	p-Wert	χ^2
	739	20,2	n.e.			< 0,001	151,387
Very low	60	1,7	n.e.	0	2,8		
Low	251	6,8	n.e.	2,6	9,3		
Moderate low	133	23,3	121	13	31,1		
Moderate high	93	21,5	n.e.	21	28,9		
High	111	35,1	86	33,2	46,7		
Very high	91	45,1	22	46,9	62,6		

Tabelle 40: AML-Entwicklung innerhalb der IPSS-M Kategorien

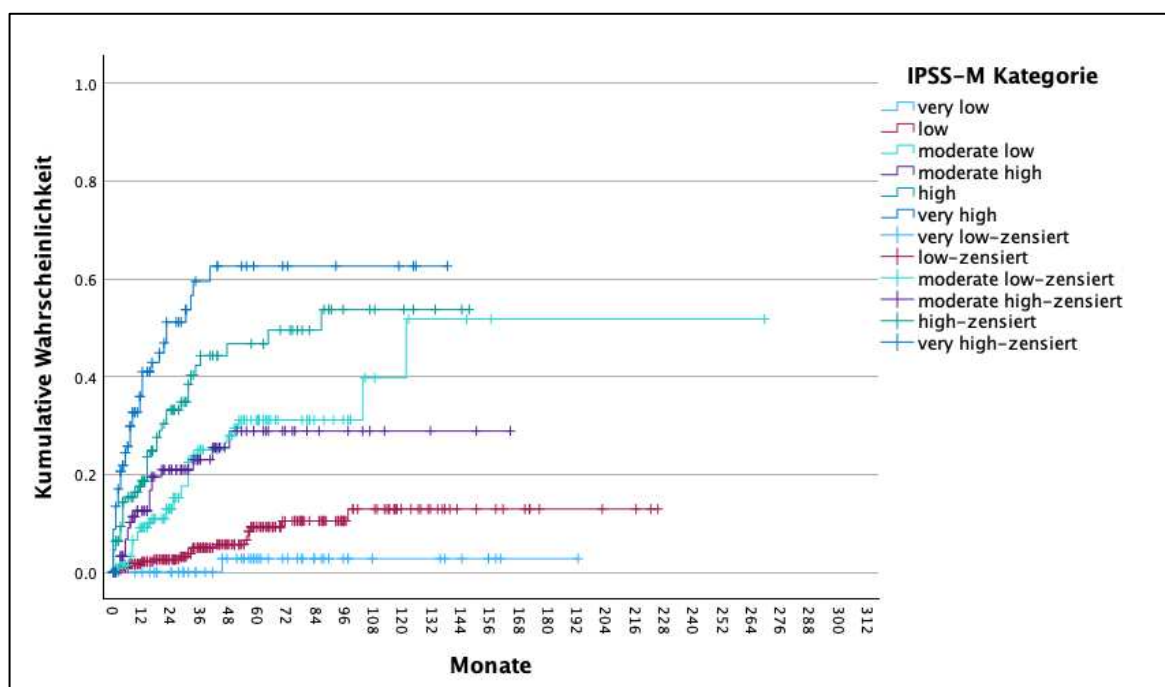


Abb. 31: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Kategorien und medianes leukämiefreies Überleben

In der nach Gruppen getrennten Betrachtung des AML-Geschehens (Tabellen 41-43) ließ sich in Subgruppe 1 (mit genauem IPSS-M und vollständiger Molekulargenetik) erkennen, dass das mediane leukämiefreie Überleben sich mit höherer Risikoeinstufung verkürzte, wobei es in der *very high risk* Kategorie nicht erreicht wurde. Das gleiche Bild zeigte sich in der aus Gruppe 1 und 2 zusammengefassten Gruppe, während in Gruppe 3 das mediane leukämiefreie Überleben nur in der *high risk* Kategorie mit 86 Monaten erreicht wurde. Es lag damit deutlich über dem medianen leukämiefreien Überleben in der *high risk* Kategorie der beiden anderen Subgruppen. Das 2-Jahres-Risiko einer AML nahm mit der Einstufung in eine höhere Risikoklasse zu. In Gruppe 1 lag es mit 53 % in der *very high risk* Kategorie am höchsten, in Gruppe 3 betrug das höchste 2-Jahresrisiko 29,4% bei Patienten mit einem *high risk* MDS nach IPSS-M. Der prozentuale Anteil an AML-Übergängen wuchs in den Gruppen 1 sowie der aus Gruppe 1 und 2 zusammengefassten Gruppe mit höherer IPSS-M Risikostufe, eine Ausnahme bildet dabei die *moderate high risk* Kategorie, in der die AML-Übergangsrate niedriger lag als in der *moderate low risk* Gruppe. In Gruppe 3 zeigten die Anteile in den beiden moderaten Risikogruppen mit circa 18,3 % und 18,2% die gleiche Größenordnung, in der *high risk* Kategorie lag der Anteil bei 33,7% und damit am höchsten. In den Gruppen 1 und 2 gab es keine AML-Ereignisse in der *very low risk* Kategorie. Insgesamt fiel auf, dass der IPSS-M hinsichtlich der AML-Prognose in den Subgruppen 1 und 2 die Niedrigrisikogruppe deutlicher von den übrigen Risikostufen trennte als in Gruppe 3 (Abb. 32 - 34).

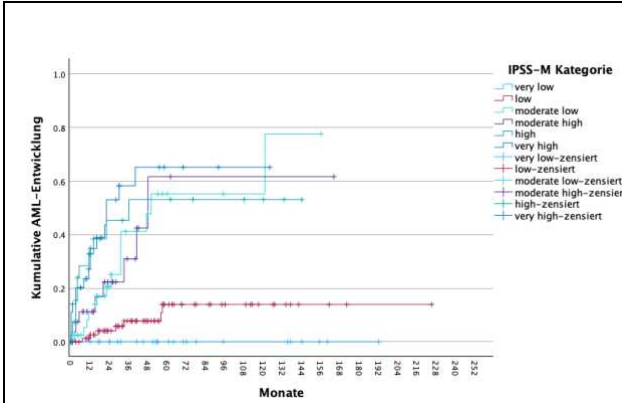


Abb. 32: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Kategorien und medianes leukämiefreies Überleben Gruppe 1
n= 216, $p < 0,001$, χ^2 39,646

IPSS-M Kategorie	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämiefreies Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)
Very low	32	0	n.e	0	0
Low	85	8,2	50	4,1	13,9
Moderate low	40	35	48	20,5	55,2
Moderate high	27	29,6	36	22,4	61,7
High	28	39,3	22	45,3	53,1
Very high	36	47,2	n.e.	53	65,2

Tabelle 41: AML-Entwicklung innerhalb der IPSS-M Kategorien Gruppe 1

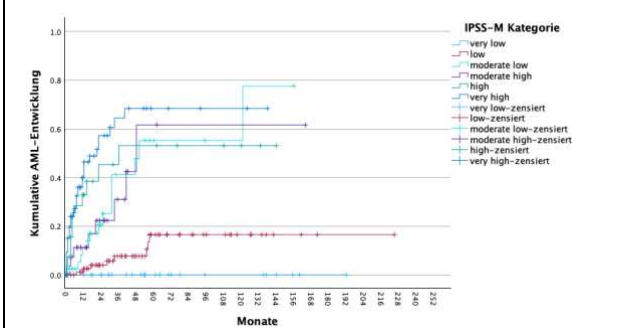


Abb. 33: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Kategorien und medianes leukämiefreies Überleben Gruppen 1 und 2
n= 290, $p < 0,001$, χ^2 75,982

IPSS-M Kategorie	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämiefreies Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)
Very low	32	0	n.e	0	0
Low	88	9,1	50	4	16,5
Moderate low	40	35	48	20,5	55,2
Moderate high	27	29,6	36	22,4	61,7
High	28	39,3	21	45,3	53,1
Very high	75	48	n.e.	57,2	68,4

Tabelle 42: AML-Entwicklung innerhalb der IPSS-M Kategorien Gruppe 1 und 2

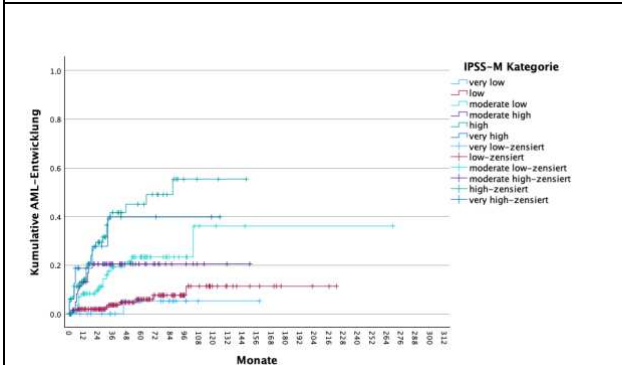


Abb. 34: Kaplan Meier Kurve IPSS-M Kategorien und medianes leukämiefreies Überleben Gruppe 3
n= 449, $p < 0,001$, χ^2 55,650

IPSS-M Kategorie	n	AML-Übergänge (%)	Medianes leukämiefreies Überleben (Monate)	2-Jahres-Risiko (%)	5-Jahres-Risiko (%)
Very low	28	3,6	n.e	0	5,3
Low	163	5,5	n.e.	1,9	6
Moderate low	93	18,3	n.e.	9,7	23,3
Moderate high	66	18,2	n.e.	20,5	20,5
High	83	33,7	86	29,4	45,1
Very high	16	31,2	n.e.	27,8	39,8

Tabelle 43: AML-Entwicklung innerhalb der IPSS-M Kategorien Gruppe 3

Vergleich unterschiedlicher Gruppen

Vergleich der WHO-Gruppen

Zunächst erfolgte eine Analyse der Zusammenhänge der demographischen Parameter der Kohorte im Kontext der Verteilung in Gruppen nach WHO 2016. Das Alter zeigte eine signifikante Korrelation ($n = 1489$, $p = 0,013$, $\chi^2 25,430$) mit der Zuordnung in die WHO-Gruppen. Die über 70 Jahre alten Patienten verteilten sich beinahe kontinuierlich in die WHO-Gruppen zu gleichen Anteilen wie die unter 70 Jahre alten Patienten. Lediglich in den WHO-Gruppen mit einem erhöhtem Blastenanteil (MDS EB1 und MDS EB2) sowie in der CMML2 Gruppe waren mehr Patienten unter 70 Jahren zu finden. Weiterhin wurde die MDS U Gruppe zu 75% aus jüngeren Patienten gebildet. Als signifikant erwiesen sich Zusammenhänge des Geschlechts ($n = 1512$, $p < 0,001$, $\chi^2 43,455$) sowie des Erstdiagnosedatums ($n = 1500$, $p < 0,001$, $\chi^2 92,034$). Ein MDS MLD war bei beiden Geschlechtern am häufigsten zu finden. Es fiel auf, dass die männlichen Patienten stärker in den Kategorien der chronischen myelomonozytären Leukämien sowie in der MDS EB2 Gruppe vertreten waren, während die weiblichen Patientinnen 68,3% der MDS del(5q) Gruppe bildeten. Patienten, die im Zeitraum von 2017 bis 2022 erstdiagnostiziert wurden, zeigten sich mit 737 Personen als größte Gruppe und machten in den WHO-Gruppen MDS SLD, MDS del(5q), MDS EB1 und EB2, AML, CMML0, MDS U und MDS RS T über 50% der jeweiligen WHO-Gruppen aus. In allen vier Erstdiagnosegruppen (1999-2004, 2005-2010, 2011-2016, 2017-2022) wiesen jeweils ein Drittel der Patientengruppe ein MDS MLD auf. Betrachtete man die Anteile der WHO-Gruppen in den Erstdiagnosegruppen, fiel auf, dass der Anteil der WHO-Gruppen mit Blastenexzess (MDS EB1 und EB2) sowie einer AML im Laufe der Zeit wuchs. Während zwischen 1999 und 2004 kein Patient ein MDS EB2 aufwies, waren es von 2017 bis 2022 15,2% der in diesem Zeitraum diagnostizierten Patienten. Der Anteil an AML-Patienten wuchs von 0% in den Jahren von 1999 bis 2004 auf 4,2% im Zeitraum von 2017 bis 2022. Die WHO-Gruppen CMML0, MDS U sowie MDS RS T zeigten ebenfalls ein stetiges Wachstum im Zeitverlauf des Erstdiagnosedatums. In den Jahren 1999 bis 2004 wurden jeweils 21,7% der Patienten mit einem MDS mit Ringsideroblasten (MDS RS SLD oder RS MLD) diagnostiziert, sodass diese WHO-Gruppen anteilmäßig den Gruppen MDS SLD und MLD folgten.

Des Weiteren wurden die IPSS-R Parameter auf mögliche Korrelationen mit den WHO-Gruppen analysiert und bewiesen dabei relevante Assoziationen. Es zeigte sich der Zusammenhang zwischen dem Blastenanteil und der WHO-Gruppe als hochsignifikant ($n = 489$, $p < 0,001$, $\chi^2 2429,192$). Unter den Patienten in den Gruppen mit Dysplasien in einer oder mehreren Zelllinien ohne Blastenexzess (MDS SLD/MLD) besaß kein Patient einen Blastenanteil $> 5\%$. Patienten mit Blastenanteil zwischen 5 und 10% bildeten die MDS EB1 Gruppe, die MDS EB2 Gruppe wies bezüglich des Blastenvorkommens Heterogenität auf, wobei der Großteil der Patienten (80,2%) einen Blastenanteil über 10% zeigte. In den CMML 0 und 1 Gruppen verteilte sich der Blastenanteil bis 10%, während in der CMML 2 Gruppe fast alle Patienten einen Blastenanteil über 10% aufwiesen. Auch die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und der WHO-Gruppe erwies sich als signifikant ($n = 1270$, $p < 0,001$, $\chi^2 149,711$). Es fiel ein sehr großer Anteil an Patienten mit Thrombozytenzahlen $> 100 \times 1000/\mu\text{l}$ in den Gruppen MDS del (5q) und MDS mit Ringsideroblasten auf. Insbesondere in der MDS del(5q) Gruppe zeigte lediglich ein Patient von 54 Patienten einen Thrombozytenwert von $< 100 \times 1000/\mu\text{l}$. In den Gruppen mit erhöhtem Blastenanteil verteilten sich die Patienten in den drei Punkteguppen für Thrombozyten gleichmäßig, während in den CMML-Gruppen jeweils die Hälfte der Patienten Thrombozytenwerte $> 100 \times 1000/\mu\text{l}$ aufwiesen. Der größte Anteil an Patienten mit einer Thrombozytopenie $< 50 \times 1000/\mu\text{l}$ befand sich mit 36% in der MDS MLD Gruppe. Der Hb-Wert ließ ebenfalls eine Korrelation mit der WHO-Gruppen-Einordnung zu ($n = 1272$, $p < 0,001$, $\chi^2 83,090$). Während die CMML-Patienten vorwiegend im höheren Hämoglobinwert-Bereich $> 10 \text{ g/dl}$ lagen, zeigten die MDS MLD Patienten simultan zu den Thrombozytenwerten den größten Anteil an ausgeprägten Anämien von $< 8 \text{ g/dl}$, gefolgt von den Gruppen MDS EB1 und MDS EB2. Ein noch signifikanterer Zusammenhang fand sich bei Betrachtung der absoluten Neutrophilenzahl ($n = 1116$, $p < 0,001$, $\chi^2 106,934$) sowie des Karyotypen ($n = 1349$, $p < 0,001$, $\chi^2 201,656$). So wiesen die Patienten in den MDS-Gruppen ohne Blastenexzess sowie die CMML-Patienten mit überwiegender Mehrheit ANC-Werte $> 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$ auf. In den Gruppen AML und EB2 dagegen fanden sich ungefähr zur Hälfte Patienten mit ANC-Werten unter $< 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$. Ähnlich verhielt sich die Verteilung der Karyotypen innerhalb der WHO-Gruppen. Bei Patienten ohne Blastenexzess oder mit einer CMML lag hauptsächlich ein normaler Karyotyp, del 5q, del 12p, del 20q oder ein Doppelklon mit

del 5q vor. Ein Y-Verlust oder eine Deletion 11q fanden sich mit 52% vor allem in der Gruppe der Patienten mit einem MDS MLD. Patienten mit einem hochkomplexen Karyotypen waren zum größten Teil an einem MDS EB1/EB2 oder einer AML erkrankt. Eine Monosomie 7 oder ein komplexer Karyotyp ließen sich im Wesentlichen in den Gruppen MDS MLD, MDS EB1 und EB2 erkennen, mit jeweils 4,5% bildeten diese zytogenetischen Befunde auch die Gruppen AML, CMML1 und CMML2.

Vergleich der IPSS-R Gruppen

Weder das Alter noch das Geschlecht oder das Erstdiagnosedatum zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Einordnung in eine IPSS-R Kategorie. Die Zugehörigkeit zu der WHO-Gruppe ($n = 1127$, $p < 0,001$, $\chi^2 623,857$) sowie die Parameter der einzelnen IPSS-R Parameter korrelierten dagegen stark.

Den Großteil der *very low* und *low risk* IPSS-R Gruppen bildeten die WHO-Gruppen mit niedrigen Blastenzahlen - MDS SLD/MLD, MDS mit Ringsideroblasten und MDS del (5q). Die *intermediate* Gruppe wies eine heterogene Zusammensetzung aus allen WHO-Gruppen auf, am stärksten vertreten waren Patienten mit MDS MLD, MDS EB1 und MDS EB2. Die Hochrisiko Kategorien des IPSS-R fokussierten sich stärker auf Patienten mit höheren Blastenanteilen. Patienten der WHO-Gruppen MDS EB1 und MDS EB2 wurden zu 49,2% der *high risk* Kategorie des IPSS-R zugeordnet, jedoch wurden weitere 18,2% der Kategorie *high risk* durch Patienten mit einem MDS MLD gestellt. Patienten mit einem Blastenexzess $> 10\%$ dominierten die *very high risk* Kategorie, dabei stammten 48% der Patienten aus der Gruppe mit einem MDS EB2, 21,3% aus der Gruppe mit einem MDS EB1 und 12,6% aus der Gruppe der AML-Patienten. Patienten mit einer 5q Deletion, einem MDS RS SLD oder einer CMML 0 waren nicht in der *high risk*- oder *very high risk* Kategorie zu finden, während MDS EB2 Patienten mit 75,8% und AML-Patienten mit 91,8 % dort vertreten waren. Patienten der MDS EB1 Gruppe wurden neben den beiden genannten Kategorien zudem der *intermediate* Kategorie (42,9%) zugeordnet. Die CMML1 Gruppe verteilte sich auf alle Risikogruppen, jedoch schwerpunktmäßig auf den *low*- und *intermediate risk* Bereich, während CMML2 Patienten mit 74,3% den Hochrisikogruppen des IPSS-R zugeordnet wurden. Sichtbar ist dies in der Abbildung 35, in der sich die Dominanz der WHO-Gruppen mit Blastenexzess in den nach IPSS-R als risikoreich eingestuften

Gruppen sowie im Kontrast dazu das vermehrte Vorliegen von MDS MLD und SLD in den Niedrigrisikogruppen nach IPSS-R zeigt.

Starke Korrelationen bestanden zwischen der Einordnung in eine IPSS-R Kategorie und den einzelnen IPSS-R Parametern. Am deutlichsten ließ sich dies anhand des Blastenanteils ($n = 1154$, $p < 0,001$, $\chi^2 856,44$) und des Karyotypen ($n = 1152$, $p < 0,001$, $\chi^2 821,592$) erkennen. Patienten mit niedrigen Blastenanteilen ($<2\%$ im KM) wurden hauptsächlich den Kategorien *very low* und *low* zugeordnet, während Patienten mit einem Blastenanteil zwischen 2 und 5% bereits vermehrt in die *intermediate risk* Gruppe fielen. Kein Patient mit 5 - 10% Blasten im KM lag in der *very low risk* Gruppe, die Patienten dieser Gruppe lagen mit 44,3% in der *intermediate risk*, mit 25,4% in der *high risk* und mit jeweils 15,2% in der *low risk* und *very high risk* IPSS-R Gruppe. Ein MDS mit $> 10\%$ Blasten im KM korrelierte mit einer Einordnung in die *high*- und *very high risk* Gruppen. Mit einem χ^2 von 821,592 und einer Signifikanz von $p < 0,001$ ($n = 1152$) korrelierten die IPSS-R Kategorie und der Karyotyp der Patienten. Die *very low risk* Gruppe wurde ausschließlich von Patienten mit einer Y-Deletion und einem nach IPSS-R Kategorie guten Karyotypen gebildet. In den *low*- und *intermediate risk* Gruppen befanden sich insbesondere Patienten mit normalen Karyotypen, vereinzelt zeigten Patienten auch schlechter prognostiziertere Karyotypen. In der *high risk* Gruppe wiesen 48,7% der Patienten einen normalen Karyotypen auf, weitere 41,3% einen intermediären (del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel-oder Doppel-Klone) oder komplexen Karyotypen (-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7 / del(7q), komplex (3 Aberrationen)), während man in der *very high risk* Gruppe bei 55,6% der Patientengruppe einen hochkomplexen Karyotypen diagnostizierte. Ein nach IPSS-R als sehr gut eingestufter Karyotyp ließ sich hier nicht mehr finden, ein als gut eingestufter Karyotyp nur noch mit 7,1%. Bei der Analyse des Hb-Wertes fiel auf, dass die *very low risk* Gruppe zu 95,7% aus Patienten mit einem Hb- Wert > 10 g/dl bestand. Die weiteren IPSS-R Kategorien waren heterogener zusammengesetzt, wobei mit steigender IPSS-R Risikoeinordnung mehr Patienten einen niedrigeren Hb-Wert aufwiesen. Die Patientengruppe mit einem Hb < 8 g/dl wurde zu 38,3% von Patienten aus der *intermediate risk* Gruppe und zu 24% bzw. 21,4% von Patienten aus den *high*- und *very high risk* Gruppen gebildet. Auch zwischen den Thrombozytenwerten und der IPSS-R Gruppe bestand ein signifikanter Zusammenhang ($n = 1154$, $p < 0,001$, $\chi^2 202,104$). In den *very low*- und *low risk* Gruppen zeigte die deutliche Mehrheit der

Patienten Thrombozytenwerte über $> 100 \times 1000/\mu\text{l}$, in der *intermediate* Gruppe 53,7% der Fälle. Dagegen teilten sich in den Hochrisiko-Gruppen die drei Punktegruppen für Thrombozyten ($>100 \times 1000/\mu\text{l}$, $50 - 100 \times 1000/\mu\text{l}$, $< 50 \times 1000/\mu\text{l}$) beinahe gleichmäßig auf. Die schwächste Assoziation zeigte die absolute Neutrophilenzahl ($n = 1071$, $p < 0,001$, $\chi^2 98,539$). 81,5% der kategorisierten Patienten präsentierte ANC-Werte $> 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$. Die übrigen 18,5% der Fälle (ANC-Werte $< 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$) befanden sich zu 33,3% in der *intermediate*-, zu 25,8% bzw. 23,7% in der *high*- bzw. *very high risk* Gruppe.

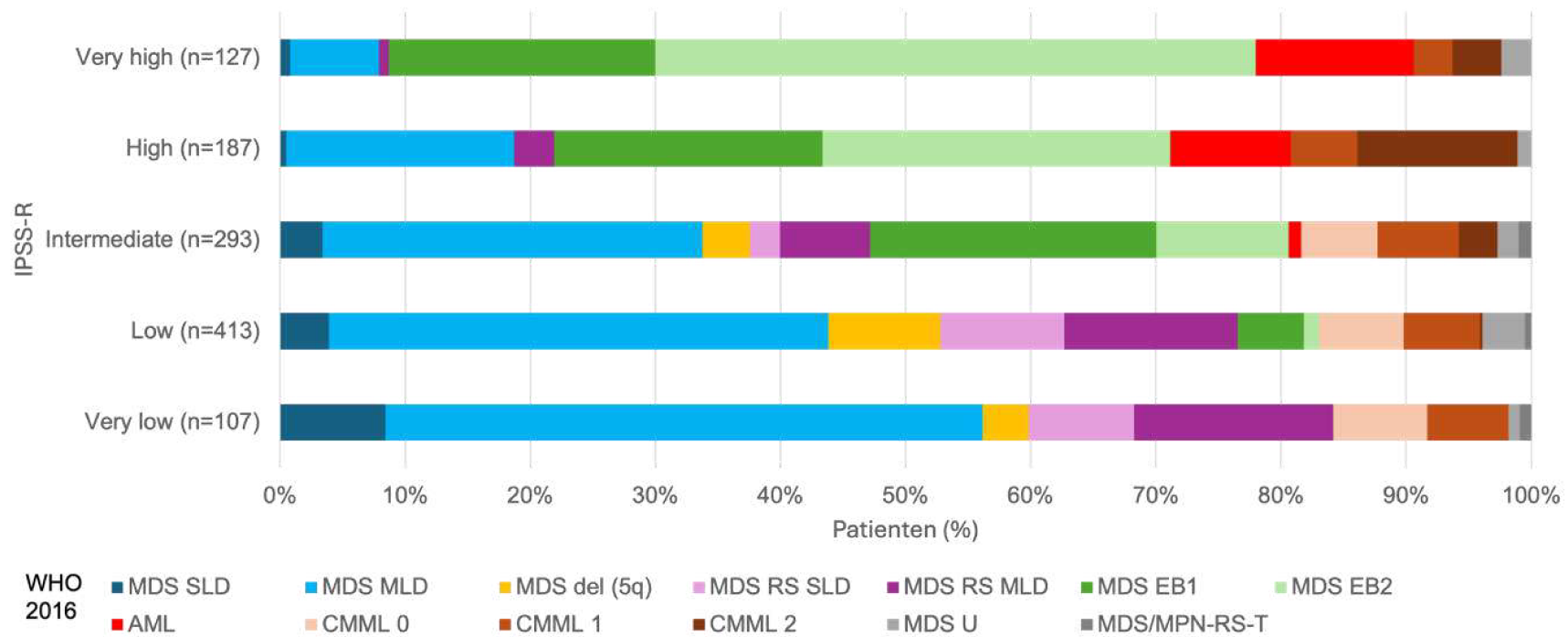


Abb. 35: Verteilung der WHO-Gruppen 2016 in den IPSS-R Kategorien

Vergleich der IPSS-M Gruppen

Simultan zum IPSS-R ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der IPSS-M Gruppierung und dem Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose oder dem Erstdiagnosedatum erkennen, jedoch zwischen dem IPSS-M und der WHO-Gruppe ($n = 741$, $p < 0,001$, $\chi^2 318,335$), den IPSS-R Parametern sowie der IPSS-R Risikokategorie.

Bei der Analyse der WHO-Gruppen fiel deutlich die Dominanz der Gruppen ohne Blastenexzess in den *very low* und *low risk* Kategorien des IPSS-M auf. In der *very low risk* Gruppe fanden sich keine Patienten mit MDS EB2, AML oder CMML2. Die *high*- und *very high risk* Gruppen beinhalteten dagegen zu größten Anteilen Patienten aus den WHO Gruppen MDS EB1, MDS EB2 oder AML, wie man an der *very high risk* IPSS-M Gruppe mit kumulativ 76,5% Patienten der genannten WHO-Gruppen sehen konnte. AML-Patienten verteilten sich nur auf die *high*- und *very high risk* IPSS-M Gruppen, MDS EB2 Patienten waren mit 68,9%, MDS EB1 mit 49,8%, CMML2 mit 66,6% und im Kontrast dazu MDS MLD Patienten mit 32,4% vertreten. In der aus den Gruppen 1 und 2 zusammengefassten Gruppe mit genauem IPSS-M Wert wurden AML-Patienten nur der *very high risk* Kategorie zugeordnet, in der Gruppe 3 mit ungenauem IPSS-M Wert vor allem der *high risk* Kategorie. Die *moderate low*- und *moderate high risk* Gruppen nach IPSS-M setzten sich aus allen WHO-Gruppen, außer der AML Gruppe, zusammen, wobei die *moderate low risk* Gruppe mehr Patienten aus den WHO-Gruppen mit niedrigem Blastenanteil aufzeigte als die *moderate high risk* Gruppe, in der sich zunehmend Patienten mit MDS EB1 und EB2 finden ließen. Gruppen 1 und 2 mit genauem IPSS-M Wert zeigten eine deutlichere Auftrennung bezüglich der *moderate risk* Gruppen: Jeweils 18,5% der *moderate high risk* Gruppe bildeten Patienten mit einem MDS EB 1 und EB2, weitere 55,6% Patienten mit einem MDS MLD und 7,4% mit einer CMML 2. Die *moderate low risk* Gruppe dagegen wies eine heterogene Vertretung der WHO-Gruppen auf.

Der Blastenanteil ($n = 751$, $p < 0,001$, $\chi^2 303,577$) und der Karyotyp ($n = 785$, $p < 0,001$, $\chi^2 372,062$) zeigten unter den IPSS-R Parametern in der univariaten Analyse den stärksten Einfluss auf die IPSS-M Einordnung. Die *very low* und *low risk* Gruppen waren vor allem mit einem sehr guten bzw. guten Karyotypen assoziiert, während 58,5% der Patienten in der *very high risk* Gruppe einen komplexen oder hochkomplexen Karyotypen aufwiesen. 73,3 % der Patienten mit einem

hochkomplexen Karyotypen wurden in die *very high risk* Gruppe des IPSS-M kategorisiert. Betrachtete man nur die aus Gruppe 1 und 2 zusammengefasste Gruppe mit genauem IPSS-M Wert, lag diese Rate mit 88,9% noch höher. Anders verhielt es sich in Gruppe 3 (ungenauer IPSS-M Wert): Patienten mit einem hochkomplexen Karyotypen verteilten sich mit 50% in der *high risk* und 21,4% in der *very high risk* Gruppe stärker auf die beiden Hochrisikokategorien des IPSS-M als es in der Gesamtgruppe sowie den Gruppen 1 und 2 der Fall war. In diesen beiden letztgenannten lag der Großteil der Patienten mit einem hochkomplexen Karyotypen in der *very high risk* Kategorie. Die IPSS-M Gruppen mit moderatem Risiko beinhalteten insbesondere Patienten mit einem günstigen Karyotypen. Abbildung 36 stellt die Verteilung der Karyotypen innerhalb der IPSS-M Gruppen dar, wobei sich die zunehmende Komplexität der Karyotypen mit steigender Risikoeinstufung erkennen lässt.

Bei keinem Patienten in der *very low risk* Gruppe wurde ein Blastenanteil > 10 % diagnostiziert. In dieser Kategorie und auch in der *low risk* Kategorie befanden sich zum Großteil Patienten, welche unter < 5% Blasten im Knochenmark aufwiesen. Ebenso verhielt es sich in den moderat risikoreichen Gruppen, welche jedoch vermehrt auch Patienten mit Blastenanteilen zwischen 5 % und 10% beinhalteten. In der *high risk* Gruppe wurden schließlich 62,3 % der Patienten mit > 5 % Blasten und in der *very high risk* Gruppe 53,5% mit einem Blastenanteil von > 10 % diagnostiziert. In der Gruppe 3, welche Patienten mit einem ungenauen IPSS-M Wert beinhaltete, lag der Anteil an Patienten mit einem Blastenanteil > 10% in der *very high risk* Gruppe mit 41,2% etwas niedriger als in der Gesamtgruppe, in der aus Gruppe 1 und 2 zusammengefassten Gruppe mit 56,1% minimal höher als in der Gesamtgruppe.

Betrachtete man die Hb-Wert Verteilung unter den IPSS-M Kategorien, ließ sich ebenfalls ein Zusammenhang ($n = 751$, $p < 0,001$, $\chi^2 156,050$) erkennen. Auch hier fanden sich in der *very low risk* Kategorie keine Patienten mit einem Hb-Wert < 8 g/dl. In beiden *low risk* Gruppen wiesen die Mehrheit der Patienten einen Hb-Wert > 10 g/dl auf. Die *moderate low-* und *moderate high risk* Gruppen wiesen Heterogenität bezüglich der Hb-Werte der zugeordneten Patienten auf, wobei der Anteil der Patienten mit einem Hb-Wert < 8 g/dl deutlich niedriger lag als bei den beiden IPSS-M *high risk* Kategorien. Die Gruppen mit hohem und sehr hohem Risiko nach IPSS-M zogen einen niedrigeren Hb-Wert mit sich, jeweils ein Drittel der Patienten dieser Gruppen zeigte einen Hb-Wert < 8g/dl. Die Thrombozytenzahl besaß eine weniger

stark ausgeprägte Korrelation ($n = 751$, $p < 0,001$, $\chi^2 86,660$) zur IPSS-M Kategorisierung als die bisher erläuterten Parameter. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Zusammenhang zwischen Thrombozytenwerten $> 100 \times 1000/\mu\text{l}$ und einer Einordnung in eine Niedrigrisiko-Kategorie des IPSS-M. Auch in den moderaten IPSS-M Risikogruppen befanden sich die Thrombozytenwerte bei der Hälfte der Patienten der jeweiligen Gruppe $> 100 \times 1000/\mu\text{l}$. Je höher die Risikobewertung nach IPSS-M war, desto höher war der Anteil an Patienten mit Thrombozyten $< 50 \times 1000/\mu\text{l}$: Während es in der *very low risk* Gruppe nur 3,3% der Patienten waren, traf dies in der *very high risk* Gruppe auf 34,4% der Patienten zu.

Bei Analyse des Verhaltens zwischen der absoluten Neutrophilenzahl und dem IPSS-M zeigte sich ein sehr ähnliches Bild zum IPSS-R. 81,1% der durch den IPSS-M eingestuften Patienten hatten einen ANC-Wert $> 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$. Dies traf insbesondere auf die Patienten der *very low* und *low risk* Gruppen zu. Die Anteile an Patienten mit einer ANC $< 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$ lagen in der *high risk* Gruppe mit 32,7% und in der *very high risk* Gruppe mit 31,9% am höchsten.

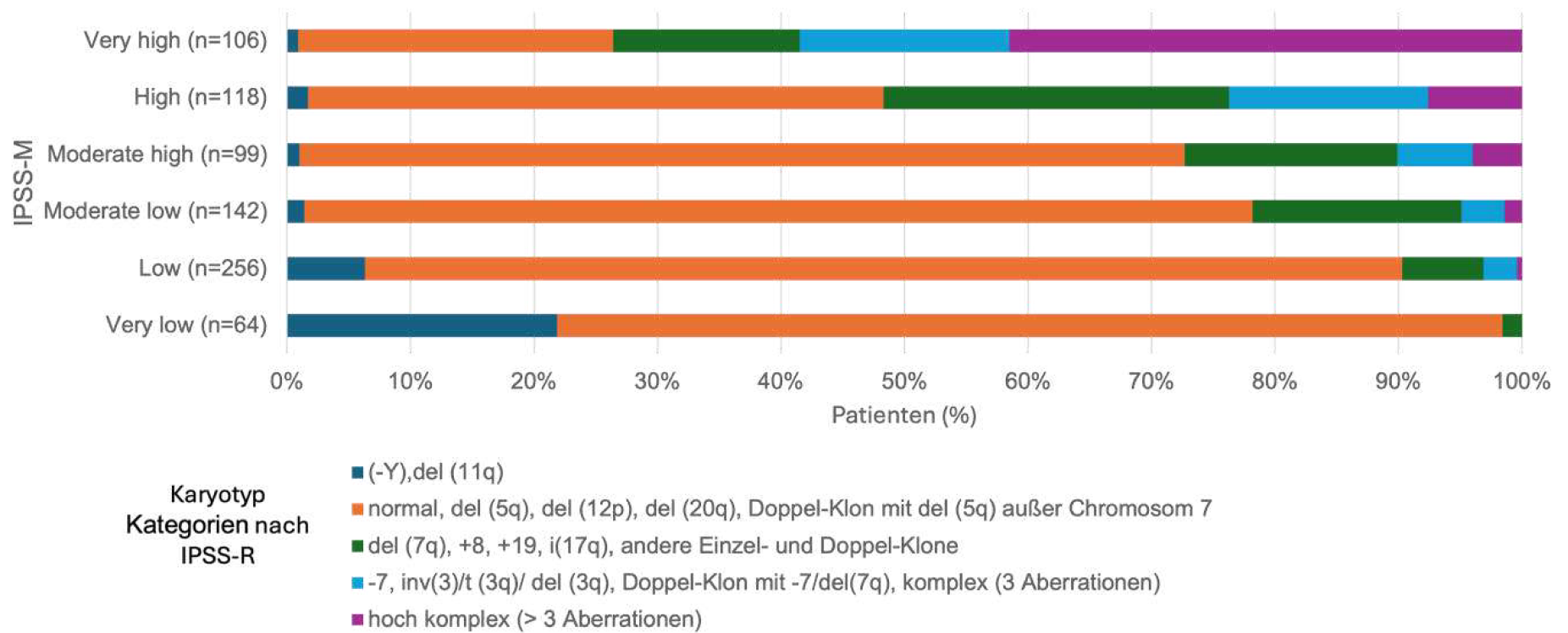


Abb. 36: Verteilung der Karyotypen nach IPSS-R Kategorien innerhalb der IPSS-M Gruppen

Restratifizierung des IPSS-R zum IPSS-M

Beim Vergleich der Einordnung der Patienten nach IPSS-R mit der Einordnung nach IPSS-M musste bedacht werden, dass der IPSS-R fünf Kategorien besitzt, während der IPSS-M in sechs Gruppen unterteilt ist. Eine direkte Korrelation ist dementsprechend nur eingeschränkt möglich. Um zu untersuchen, wie viel Prozent der Patienten hoch- bzw. heruntergestuft wurden, fassten wir die *moderate risk* Gruppen des IPSS-M zusammen und stellten sie der *intermediate* Gruppe des IPSS-R gegenüber.

Der Vergleich wurde mittels einer Kreuztabelle durchgeführt ($n = 729$, $p < 0,001$, $\chi^2 781,554$). Wie der Abbildung 37 zu entnehmen ist, entsprach in der untersuchten Kohorte die IPSS-R Zuordnung im Niedrigrisikobereich stark der IPSS-M Kategorisierung, da die *very low risk* Gruppe nach IPSS-M sich nur aus Patienten zusammensetzte, die nach IPSS-R in eine *very low* oder *low risk* Kategorie eingestuft wurden. Ein kleiner Prozentsatz von 6,4% aus der IPSS-R *very low risk* Gruppe wurde nach IPSS-M in eine Gruppe mit moderatem Risiko eingeteilt, jedoch fand sich kein Patient im Hochrisikobereich des IPSS-M. Auch die *low risk* Gruppe nach IPSS-R korrelierte deutlich mit der Niedrigrisiko-Gruppe des IPSS-M, nichtsdestotrotz wurden bereits 26,7% als moderat risikoreich und 4,3% in eine Hochrisiko- Gruppe nach IPSS-M eingestuft. Patienten der IPSS-R *intermediate* Gruppe fanden sich nicht mehr in der IPSS-M *very low risk* Gruppe, sondern bildeten zur Hälfte den *moderate risk* Bereich des IPSS-M, zur anderen Hälfte wurden sie in den *low risk* Bereich und *high risk* Bereich herunter- bzw. hochgestuft. Zwischen den *high risk* Gruppen der beiden Scores ließ sich ebenfalls eine starke Korrelation erkennen. 46,5% der IPSS-R *high risk* Patienten wurden auch nach IPSS-M der *high risk* Gruppe zugeordnet, weitere 29,9% wurden bereits mit einem höheren Risiko nach IPSS-M bewertet. In den Niedrigrisikobereichen des IPSS-M fand sich kein Patient aus der IPSS-R *high risk* Gruppe mehr. Betrachtete man die *very high risk* Gruppe nach IPSS-R, korrelierte diese mit der *very high risk* Gruppe nach IPSS-M, da 74,4% der Patienten der IPSS-R Gruppe auch nach IPSS-M mit einem sehr großen Risiko versehen wurden. Die übrigen Patienten aus der IPSS-R *very high risk* Gruppe bildeten zum größten Teil die IPSS-M *high risk* und mit 1,3% die *moderate high risk* Gruppe nach IPSS-M.

In Abbildung 38 ist die Restratifizierung der aus den Gruppen 1 und 2 zusammengefassten Gruppe dargestellt, in welcher den Patienten im Gegensatz zu

Gruppe 3 ein zuverlässiger IPSS-M Wert zugeordnet wurde. Im Vergleich zur Gesamt-IPSS-M-Kohorte zeigte sich ein ähnliches Bild, allerdings verblieben IPSS-R *very low risk* Patienten in den *low risk* Kategorien des IPSS-M und Patienten der *high* bzw. *very high risk* IPSS-R Kategorien wurden vermehrt in die *very high risk* IPSS-M Gruppe heraufgestuft bzw. verblieben in dieser.

Eine Einordnung in eine höhere Risikogruppe nach IPSS-M fand insbesondere in der *very low risk* Gruppe des IPSS-R statt (58,3%), eine Herunterstufung in der *very high risk* Gruppe nach IPSS-R (25,4%). In den übrigen Gruppen wurde mehr Patienten durch den IPSS-M ein höheres Risiko zugeschrieben, als dass Patienten in niedrigere Risikogruppen fielen. Eine Differenz zwischen in der Einordnung durch den IPSS-R und den IPSS-M, die mehr als eine Kategorie betrug, fiel vor allem in der *very low risk* Gruppe auf (8,9%), während es in der *high risk* Gruppe keinen Patienten gab, der mehr als einen Categoriesprung erfuhr. In der aus Gruppe 1 und 2 bestehenden Kohorte lag die Rate an aus der *high risk* Kategorie des IPSS-R in die *very high risk* Kategorie des IPSS-M hoch-kategorisierten Patienten mit 53,7% (vs. 28,7% in Gesamtkohorte) höher, während weniger Patienten aus der *very high risk* Gruppe nach IPSS-R heruntergestuft wurden als in der Gesamtkohorte. Mehr als ein Categoriesprung fand hier vor allem in der *intermediate* IPSS-R Gruppe statt.

Insgesamt wurden in der Gesamtkohorte, für die der IPSS-R und der IPSS-M berechnet wurde, 42,79% der Patienten von IPSS-R zu IPSS-M neu stratifiziert. 66% der restratifizierten Patienten wurde dabei in höhere Risikogruppen eingestuft, 34 % in niedrigere Risikogruppen. In Gruppe 1 und 2 lag die Rate an neu kategorisierten Patienten bei 42,33%. 38% davon wurden dabei heruntergestuft, 62% hochgestuft (Abb. 38, 40, 42).

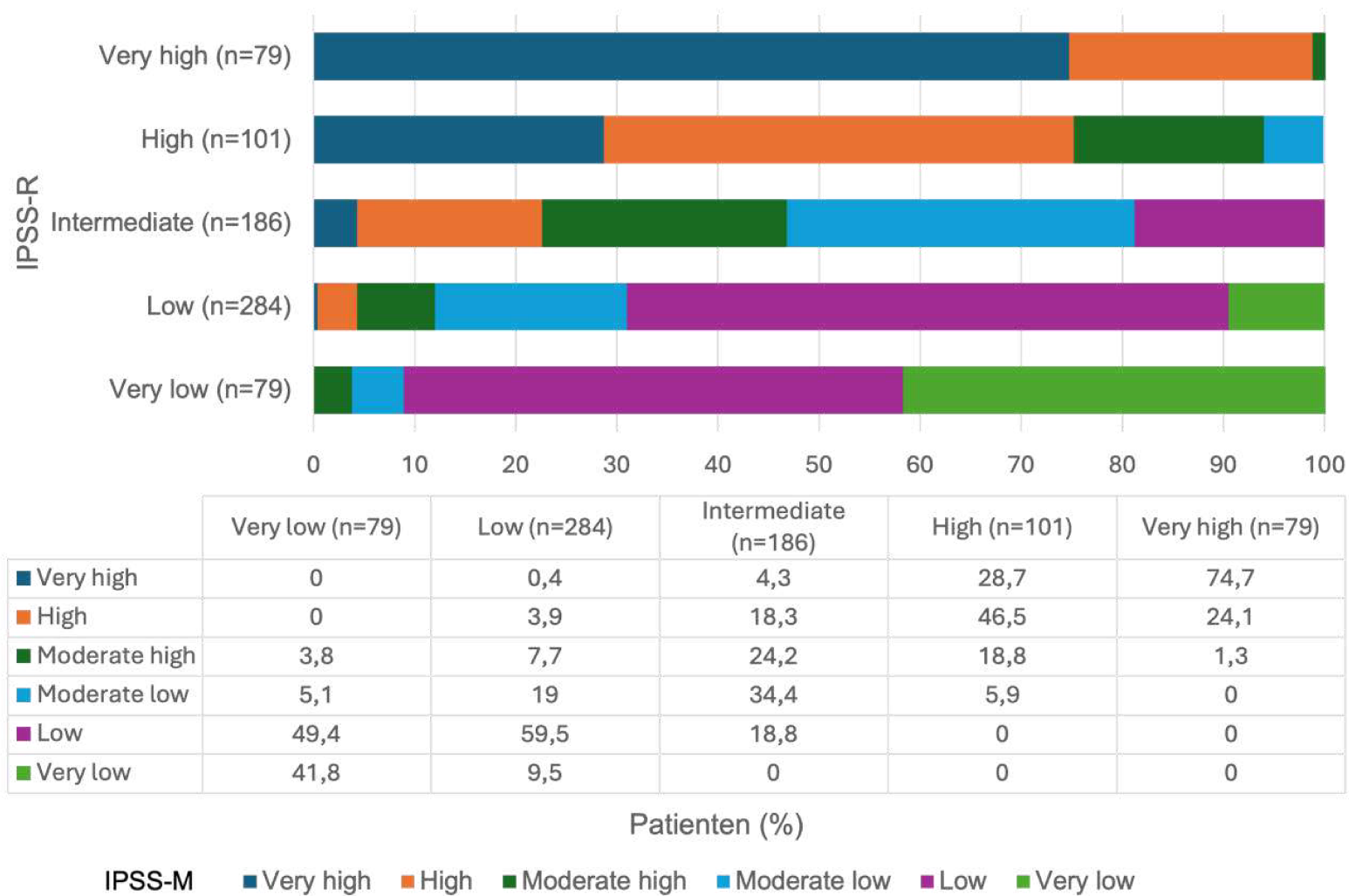


Abb. 37: Restratifizierung der Patienten von IPSS-R zu IPSS-M (gesamte Kohorte)

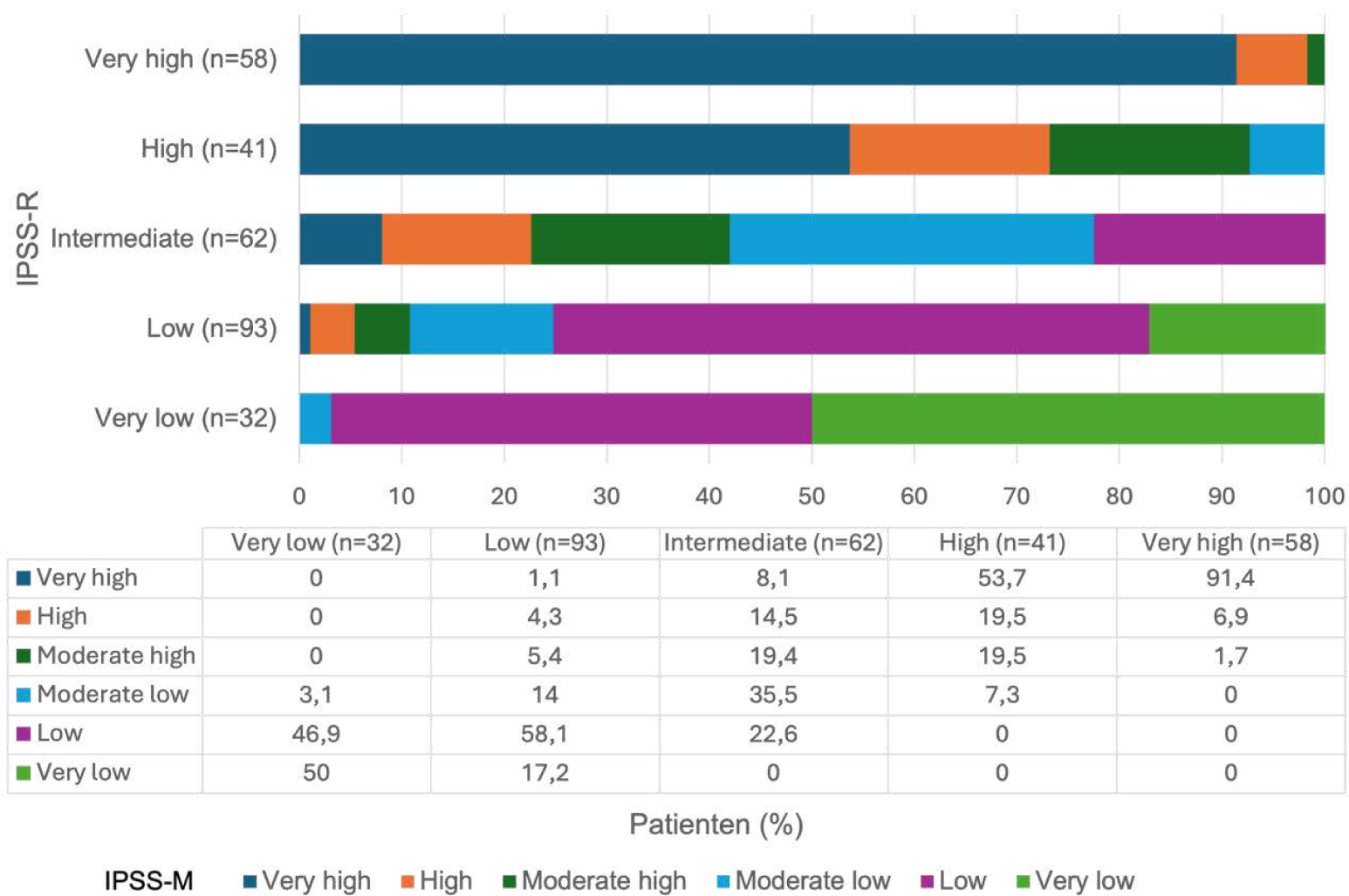


Abb. 38: Restratifizierung der Patienten von IPSS-R zu IPSS-M (Gruppe 1 und 2)

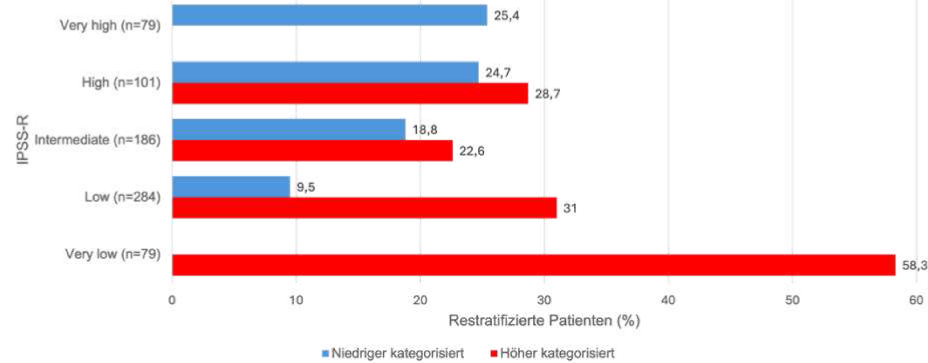


Abb. 39: Höher- und Niedriger Kategorisierung von IPSS-R zu IPSS-M (gesamte Kohorte).

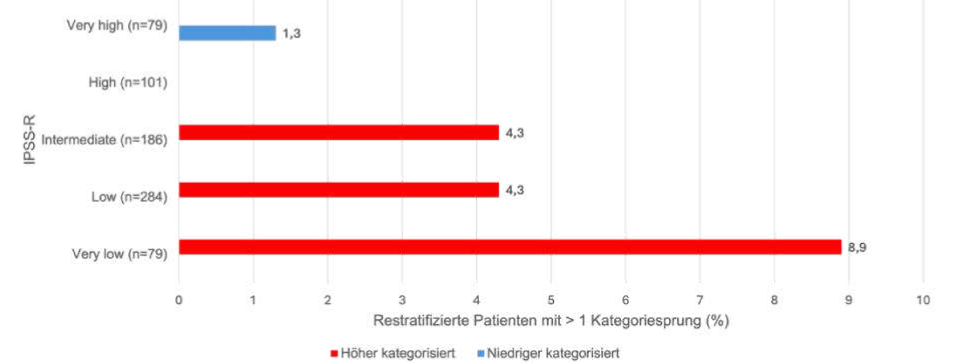


Abb. 41: Höher- und Niedriger Kategorisierung von IPSS-R zu IPSS-M mit mehr als einem Kategorienprung (gesamte Kohorte)

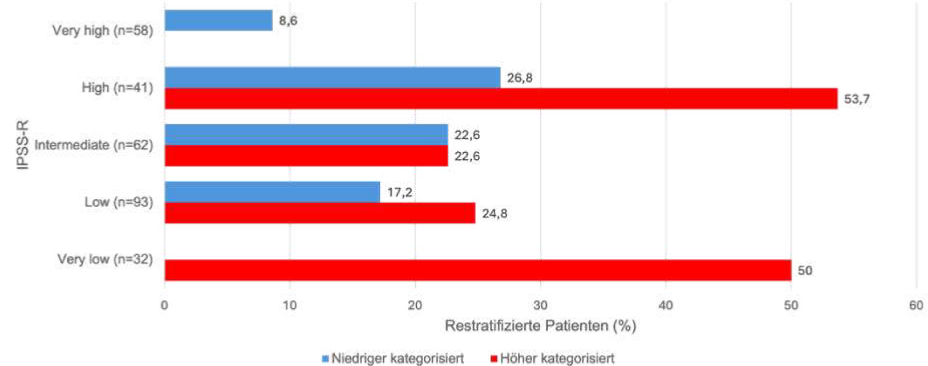


Abb. 40: Höher- und Niedriger Kategorisierung von IPSS-R zu IPSS-M (Gruppe 1 und 2)

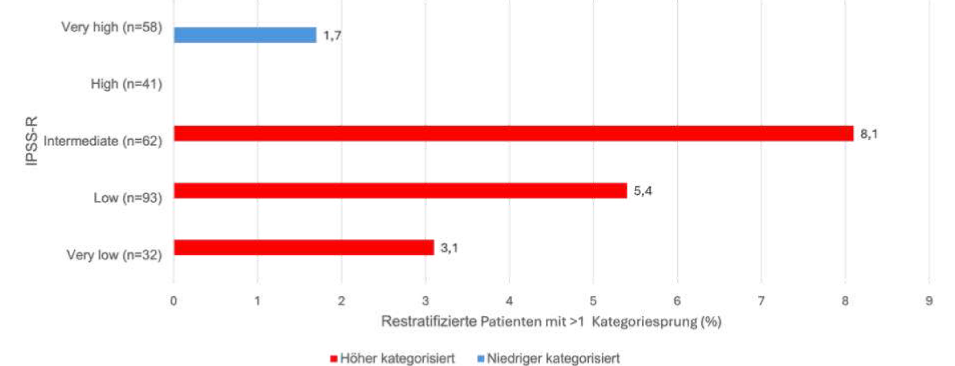


Abb. 42: Höher- und Niedriger Kategorisierung von IPSS-R zu IPSS-M mit mehr als einem Kategorienprung (Gruppe 1 und 2)

Vergleich der somatischen Mutationen

Es wurde eine univariate Varianzanalyse der sechszehn Hauptgene des IPSS-M mit demographischen Daten, den einzelnen Parametern des IPSS-R, der WHO-Gruppe, dem IPSS-R und dem IPSS-M selbst durchgeführt.

Alter und Geschlecht zeigten nur wenige signifikante Korrelationen mit den molekulargenetischen Befunden. Es fiel ein höherer Anteil an männlichen (71,4%) gegenüber weiblichen (28,6%) ASXL1 Mutationsträgern ($n = 1005$, $p < 0,001$, $\chi^2 20,381$) auf. Gleich verhielt es sich bei den Genen SRFS2 ($n = 669$, $p 0,015$, $\chi^2 5,932$) und UA2F1 ($n = 555$, $p < 0,001$, $\chi^2 12,292$), wobei 81,8% der U2FA1 Mutationsträger männlich waren, bei den SRFS2 Mutationsträgern 68,9%. Bezüglich des Alters konnte sich lediglich bei einer FLT3-Mutation ein relevanter Zusammenhang erkennen lassen. 15 der 17 Mutationsträgern stammten aus der Gruppe der unter 70-Jährigen ($n = 17$, $p 0,007$, $\chi^2 7,159$).

Deutlich mehr statistische Signifikanzen fanden sich bei der Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen den IPSS-R Parametern und den Genbefunden. Insbesondere TP53-, ASXL1- und RUNX1- Mutationen stellten sich dabei als einflussreiche Faktoren dar. Der TP53 Mutationsstatus zeigte mit Ausnahme der absoluten Neutrophilenzahl zu jedem IPSS-R Parameter eine signifikante Korrelation. So wurde bei 51,4% der 105 Patienten mit einer TP53 Mutation ein hochkomplexer Karyotyp ($n = 911$, $p < 0,001$, $\chi^2 307,296$) und bei 32,1% von 106 Patienten ein Blastenanteil $> 10\%$ gefunden. Bei 67,7% der Mutationsträger betrug der Hb Wert < 10 g/dl, bei 21,1% unter 8 g/dl ($n = 860$, $p 0,006$, $\chi^2 10,340$). Der Einfluss einer RUNX1 Mutation spiegelte sich darin wider, dass 56,7% der Patienten mit einer RUNX1 Mutation einen Blastenanteil $> 5\%$ aufwiesen, während es bei Patienten ohne Mutation nur 33,5% waren ($n = 844$, $p < 0,001$, $\chi^2 36,016$). Auch bei der Betrachtung der Thrombozytenwerte zeigte sich, dass unter den RUNX1 Mutationsträgern 25,7% der Patienten Werte $< 50 \times 1000/\mu\text{l}$ mit sich brachten, unter Nichtmutationsträgern dagegen nur 15,6% ($n = 770$, $p 0,003$, $\chi^2 11,720$). Eine ASXL1 Mutation war mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ ($n = 979$, $\chi^2 20,325$) häufiger mit einem erhöhten Blastenanteil von $> 5\%$ (46,1 % der Mutationsträger) verbunden als das Nichtvorliegen der Mutation (32,8% der Nichtmutationsträger). Einen starken Einfluss auf den Blastenanteil übte eine NMP1 Mutation aus, denn 15 der 20 Mutationsträger wiesen einen Blastengehalt von $> 10\%$ auf ($n = 604$, $p < 0,001$, $\chi^2 39,974$). Bei EZH2-mutierten Patienten ließ sich

mit 28,2% häufiger ein Hb Wert < 8 g/dl finden als bei Patienten mit negativem Genbefund, unter denen 14,3% einen Hb < 8 g/dl zeigten ($n = 789$, $p 0,004$, $\chi^2 10,858$). Im Kontrast zu den bisherigen negativen Korrelationen zwischen Genbefunden und IPSS-R Parametern fiel eine SF3B1 Mutation mit häufig positiven Einflüssen auf die Laborparameter auf. Verglichen mit Nichtmutationsträgern fanden sich deutlich weniger Patienten mit Mutationen im Blastenbereich $> 5\%$ (37,9% ohne SF3B1 Mutation vs. 12,6% mit SF3B1 Mutation, $n = 789$, $p < 0,001$, $\chi^2 50,177$). Auch der Anteil an Patienten mit Thrombozytopenien ($n = 719$, $p < 0,001$, $\chi^2 84,853$) und einer absoluten Neutrophilenzahl $< 0,8 \times 1000/\mu\text{l}$ war unter Mutationsträgern geringer als bei Patienten ohne SF3B1 Mutation ($n = 648$, $p < 0,001$, $\chi^2 11,663$). Auch zeigten sich weniger komplexe bzw. hochkomplexe Karyotypen. Einen ebenfalls positiven Einfluss zeigte eine SFRS2 Mutation auf den Hb-Wert. Während 50,9% der Nichtmutationsträger einen Hb-Wert von < 10 g/dl aufwiesen, waren es unter den Mutationsträger 30,4% ($n = 589$, $p < 0,001$, $\chi^2 18,729$). Abbildung 43 zeigt die Verteilung der Karyotypen nach IPSS-R in den Gruppen der Mutationsträger ausgewählter Gene des IPSS-M. Ausgewählt wurden die Gene, die einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse gezeigt hatten. Es lässt sich noch einmal deutlich das gehäufte Vorliegen hochkomplexer Karyotypen in der Gruppe der TP53 Mutationsträger erkennen und im Kontrast dazu der geringe Anteil dieses Karyotypen unter den SF3B1 Mutationsträgern. Auch die Zusammenhänge zwischen Hb-Wert, Thrombozytenzahl, ANC-Wert sowie Blastenanteil und den Mutationsgruppen sind noch einmal in den Abbildungen 43-47 veranschaulicht. Dabei sticht die große Gruppe an Patienten mit Blasten $> 10\%$ unter den NPM1- und NRAS-Mutationsträgern hervor, während ein Hb-Wert < 8 g/dl vor allem bei Patienten mit einer NPM1-, ETV6- und EZH2 Mutation zu finden ist. Hohe Thrombozytenzahlen sind eindrücklich mit einer SF3B1 Mutation assoziiert.

Analysiert wurden weiterhin mögliche Zusammenhänge zwischen der IPSS-M-, IPSS-R- und WHO 2016-Einstufung und den einzelnen Genen. Deutlich wurde die häufigere Einordnung von RUNX1- ($n = 626$, $p < 0,001$, $\chi^2 91,633$) und ASXL1- ($n = 720$, $p < 0,001$, $\chi^2 52,894$) sowie EZH2- ($n = 700$, $p < 0,001$, $\chi^2 24,932$) mutierten Patienten in *high*- und *very high risk* Kategorien des IPSS-M im Vergleich zu Nichtmutationsträgern. 61% der Patienten mit einer TP53 Mutation wurden der *very high risk* Kategorie des

IPSS-M zugewiesen, während sich Patienten ohne Mutation nur zu 8,3% dort fanden ($n = 785$, $p < 0,001$, $\chi^2 169,439$). Auch der Anteil von KRAS-mutierten Patienten, welche in diese Gruppe fielen, lag bei 50% ($n = 472$, $p 0,005$, $\chi^2 16,559$). Im Kontrast dazu wurden 63,3% der SF3B1 mutierten Patienten in die *very low*- oder *low risk* Gruppe kategorisiert, ohne Mutation lediglich 36,4% ($n = 598$, $p < 0,001$, $\chi^2 41,888$). Abbildung 48 stellt die Zusammenhänge zwischen der IPSS-M Kategorisierung und dem Vorliegen einer Mutation graphisch dar.

Patienten mit einer RUNX1- ($n = 712$, $p < 0,001$, $\chi^2 47,075$), ASXL1- ($n = 814$, $p 0,009$, $\chi^2 13,593$) oder NRAS-Mutation ($n = 535$, $p 0,006$, $\chi^2 14,299$) wurden im Kontrast zu Nichtmutationsträgern häufiger den *intermediate*- und *high risk* Kategorien des IPSS-R zugeordnet. Der Einfluss einer TP53- Mutation wurde insofern sehr deutlich, als dass 48,9 % der TP53 Mutationsträger der *very high risk* Gruppe nach IPSS-R angehörten, während es bei Patienten mit Wildtyp-Befund 6,3% waren ($n = 789$, $p < 0,001$, $\chi^2 150,289$). NPM1 Mutationsträger wurden verglichen mit Nichtmutationsträger relativ häufiger mit einem *high risk* nach IPSS-R assoziiert ($n = 518$, $p 0,011$, $\chi^2 13,100$), ETV6 mutierte Patienten mit einem *intermediate risk* ($n = 415$, $p 0,026$, $\chi^2 11,021$). Lag eine SF3B1 Mutation vor, konnte – wie beim IPSS-M – eine vermehrte Zuordnung in *very low*-und *low risk* Kategorien erkannt werden ($n = 665$, $p < 0,001$, $\chi^2 43,301$).

Bei der Zuordnung in WHO 2016 Klassen fiel auf, dass Patienten mit TP53 Mutation häufiger in die MDS EB2 Gruppe fielen (33,3%) als Patienten mit Wildtyp (10,4%) ($n = 935$, $p < 0,001$, $\chi^2 60,375$). Weiterhin konnte eine Assoziation zwischen einer FLT3 Mutation und der Einordnung in die AML-Gruppe gesehen werden ($n = 600$, $p 0,002$, $\chi^2 30,666$). Signifikant konnte zudem erkannt wurden, dass Patienten mit einer SFRS2 Mutation häufiger an einer CMML erkrankt waren als Nichtmutationsträger ($n = 653$, $p < 0,001$, $\chi^2 68,140$). Weiterhin korrelierte das Vorhandensein einer SF3B1 Mutation mit dem Vorliegen eines MDS mit Ringsideroblasten und advers mit dem Vorliegen eines MDS mit erhöhtem Blastenanteil ($n = 783$, $p < 0,001$, $\chi^2 274,487$).

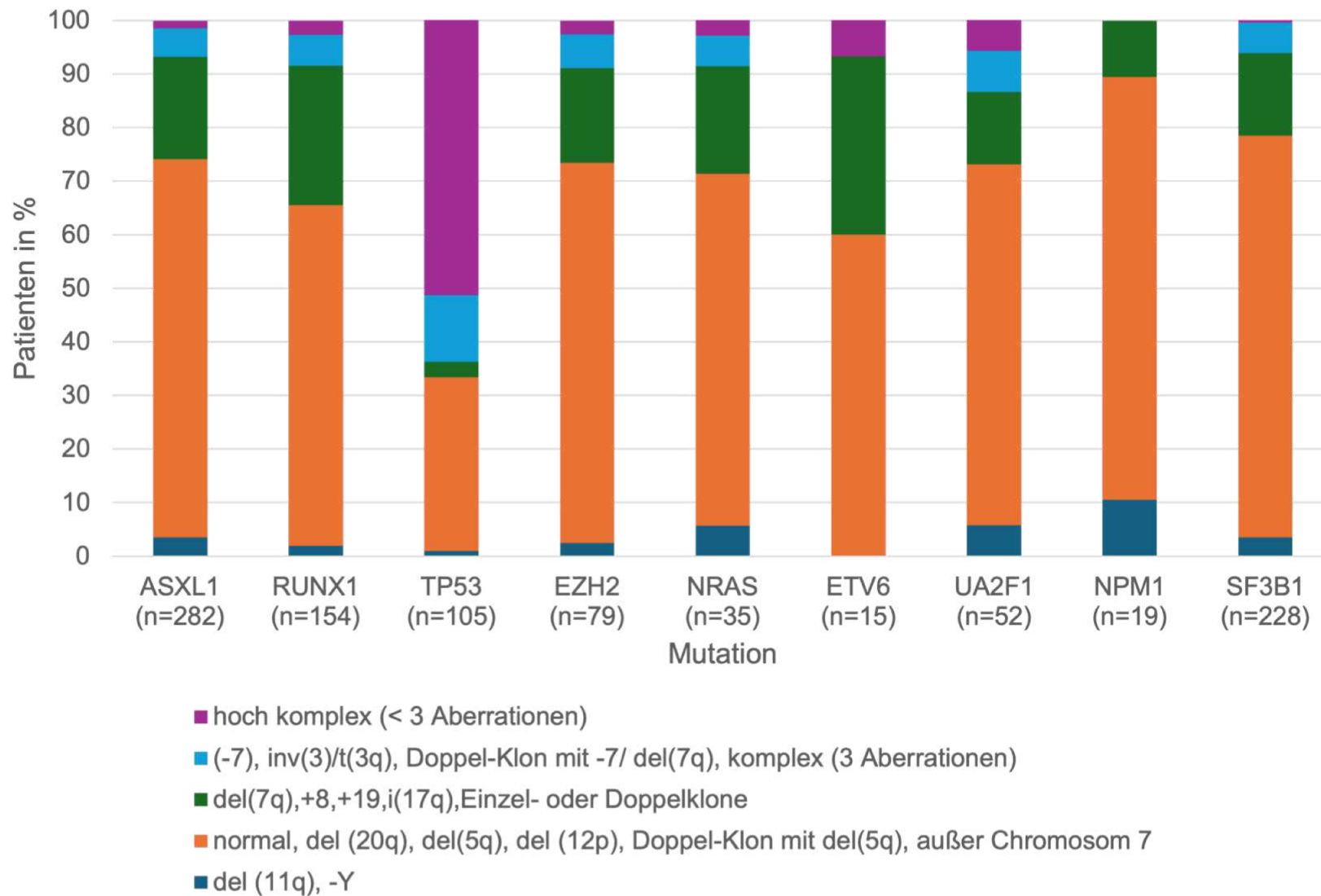


Abb. 43: Verteilung der Karyotypen nach IPSS-R Kategorien unter den Mutationsträgern ausgewählter Gene des IPSS-M

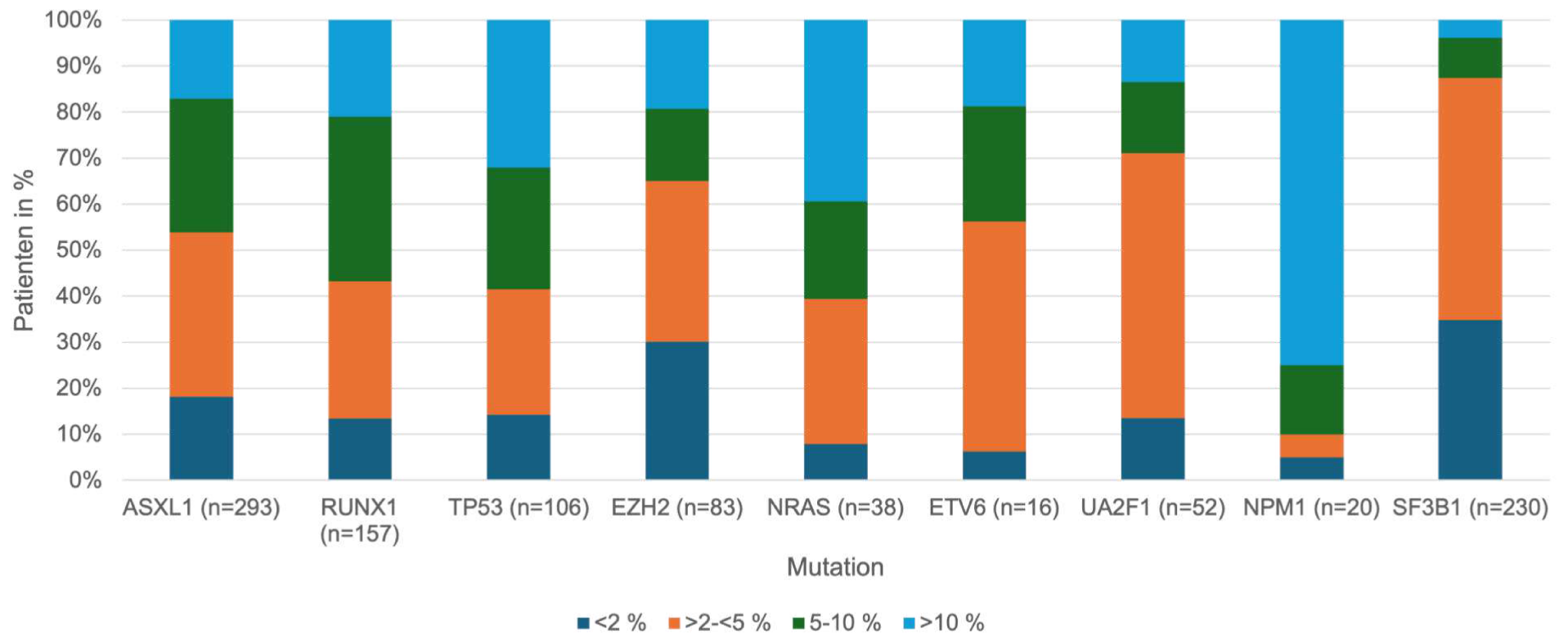


Abb. 44: Verteilung des Blastenanteils nach IPSS-R Gruppen unter den Mutationsträgern ausgewählter Gene des IPSS-M

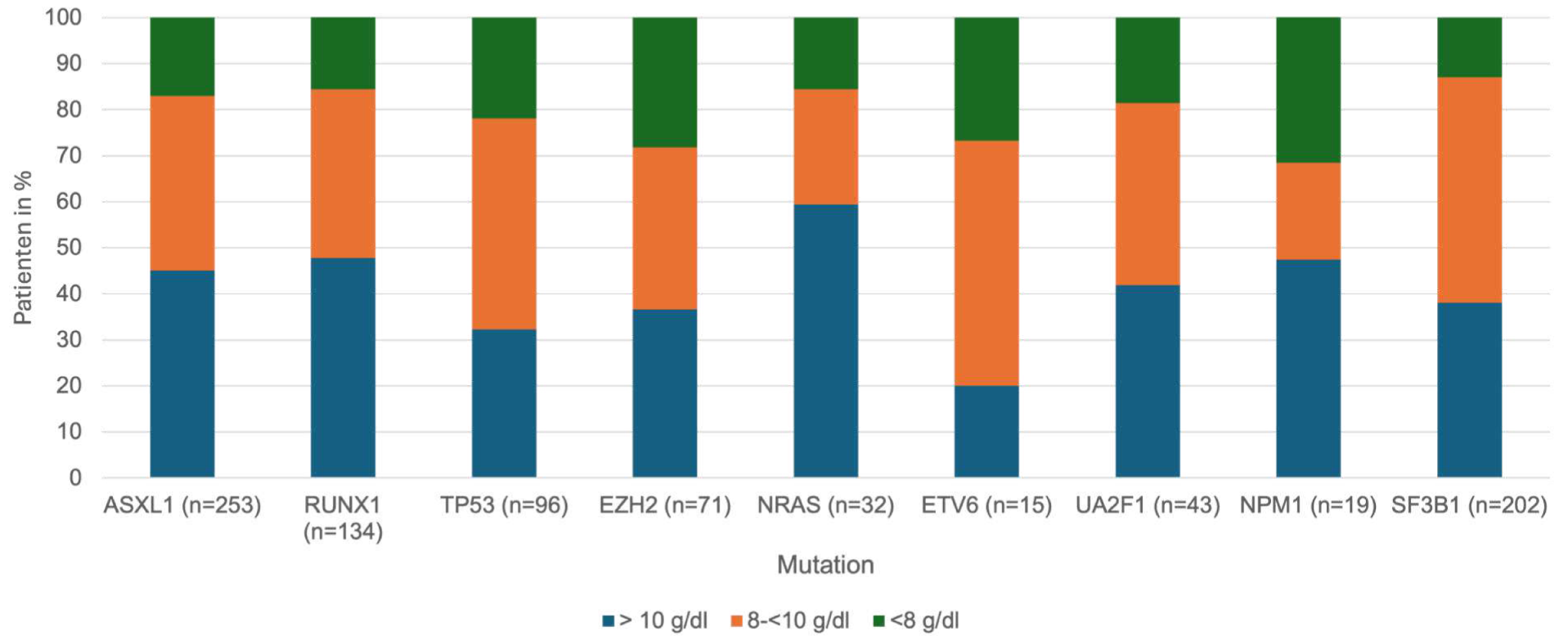


Abb. 45: Verteilung des Hb-Wertes nach IPSS-R Gruppen unter den Mutationsträgern ausgewählter Gene des IPSS-M

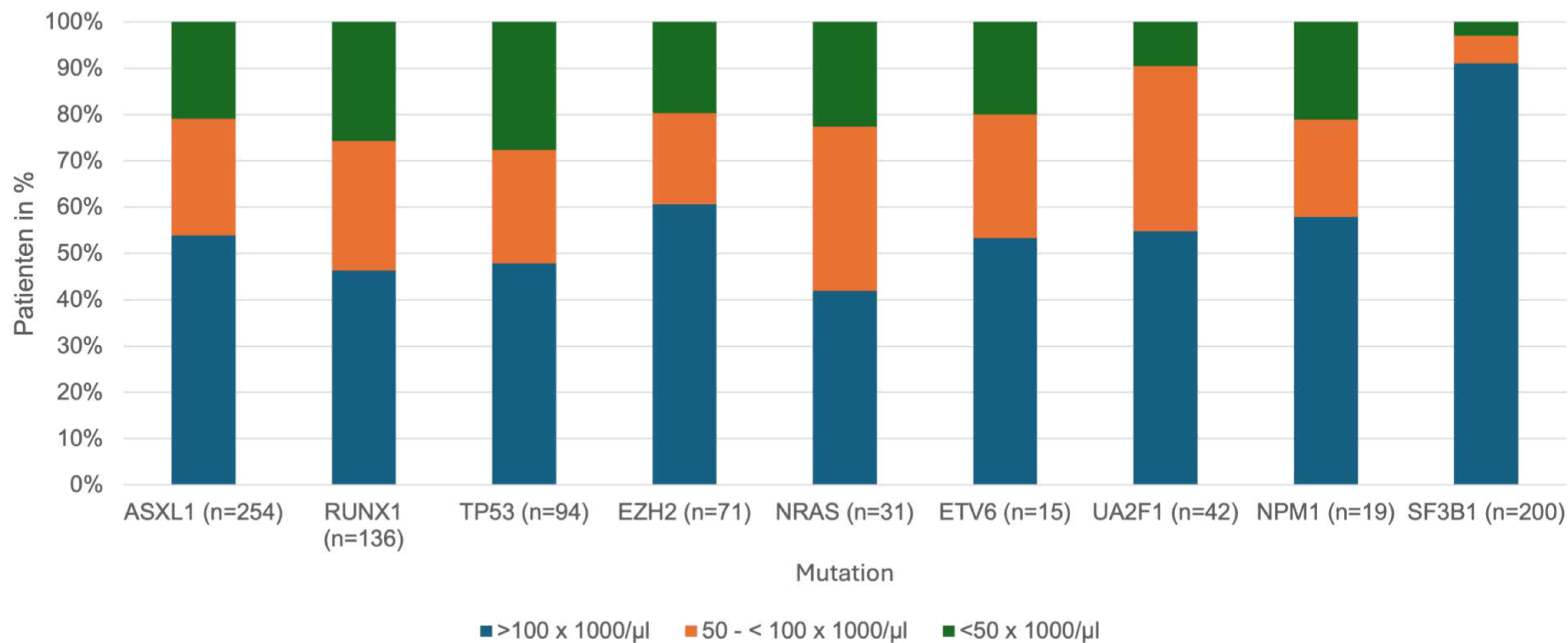


Abb. 46: Verteilung des Thrombozytenwertes nach IPSS-R Gruppen unter den Mutationsträgern ausgewählter Gene des IPSS-M

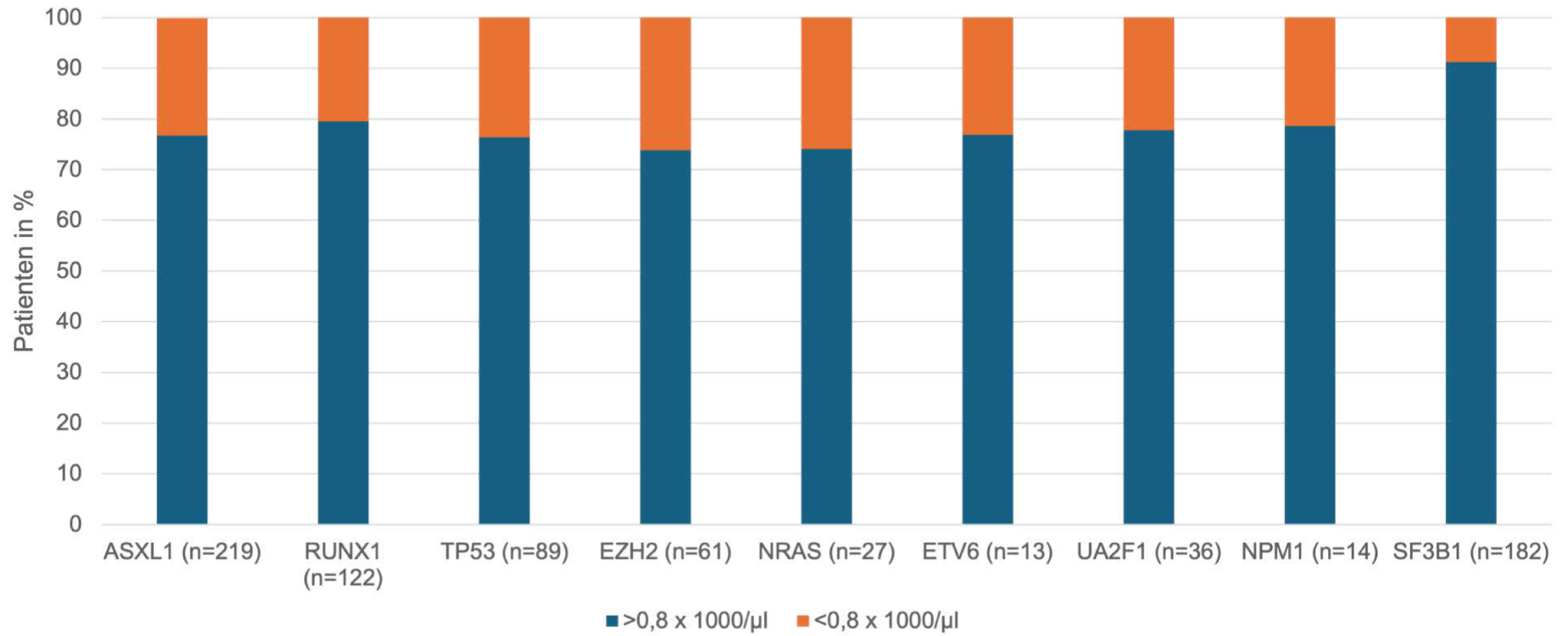


Abb. 47: Verteilung des ANC-Wertes nach IPSS-R Gruppen unter den Mutationsträgern ausgewählter Gene des IPSS-M

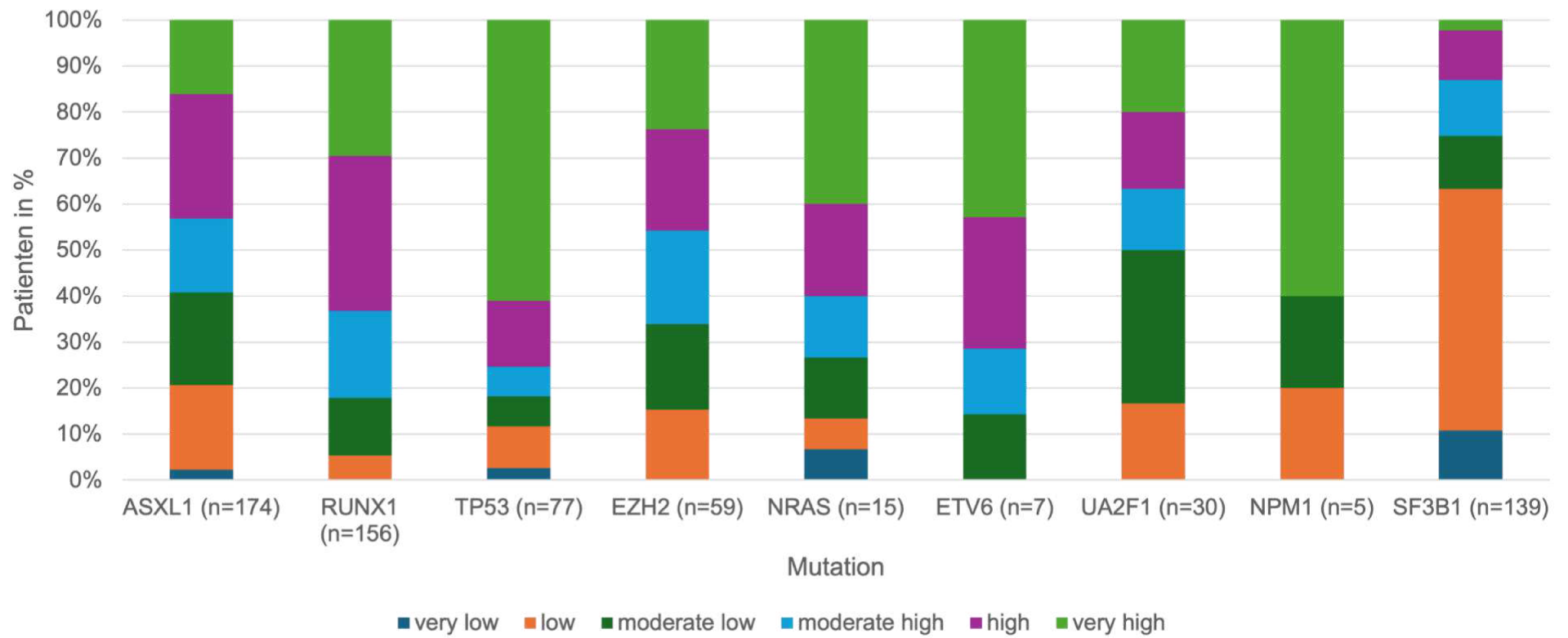


Abb. 48: Verteilung der IPSS-M Gruppen unter den Mutationsträgern ausgewählter Gene des IPSS-M

Das Gen IDH1 ist nicht Bestandteil der sechzehn Hauptgene des IPSS-M, jedoch befindet es sich in der Liste der fünfzehn residualen Gene. Bei der univariaten Varianzanalyse konnte gesehen werden, dass eine IDH1 Mutation sich signifikant auf die absolute Neutrophilenzahl auswirkte ($n = 509$, $p 0,031$, $\chi^2 462,049$). Patienten mit einer IDH1 Mutation zeigten eine deutlich geringere Neutrophilenzahl als die IDH1 *wildtyp* Patienten wie in Abbildung 49 zu sehen ist.

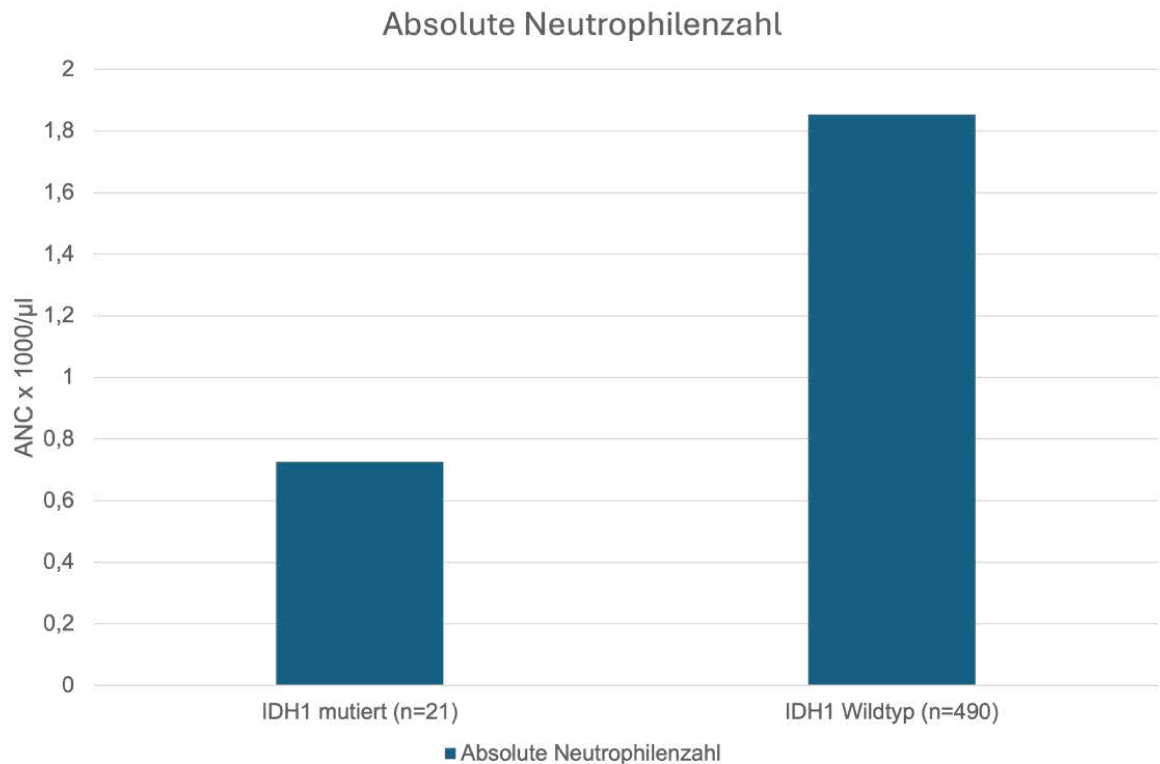


Abb. 49: Absolute Neutrophilenzahl abhängig vom IDH1 Mutationsstatus

Multivariate Varianzanalyse

Gesamtüberleben

Um den unabhängigen Einfluss der IPSS-R Parameter sowie der Mutationsbefunde der IPSS-M Gene auf das Gesamtüberleben der Patienten zu untersuchen, wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse mittels Cox-Regression durchgeführt.

Dabei wurden für die Entwicklung des Modells im ersten Schritt alle IPSS-R Parameter – **Blastengehalt im Knochenmark** (< 2%, > 2- < 5%, 5 - 10%, > 10%) **Hämoglobinwert** (> 10 g/dl, 8 - <10 g/dl, < 8 g/dl), **Thrombozytenzahl** (> 100 x 1000/ μ l, 50 - 100 x 1000/ μ l, < 50 x 1000/ μ l), **absolute Neutrophilenzahl** (> 0,8 x 1000/ μ l, < 0,8 x 1000/ μ l) sowie der **Karyotyp nach IPSS-R** (del(11q), -Y // normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doppel-Klon mit del(5q) außer Chromosom 7 // del(7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- und Doppel-Klone // -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen)// hoch komplex (> 3 Aberrationen)) – als Variablen angeboten. Da die absolute Neutrophilenzahl sich als nicht signifikant zeigte und nicht in das Modell mitaufgenommen wurde, wurde in einer zweiten Regression zur Erhöhung der Fallzahl dieser Parameter nicht mehr mit in die Modellentwicklung aufgenommen, sodass lediglich die übrigen Parameter des IPSS-R bei 1194 Patienten betrachtet wurden. Zunächst zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Karyotypen und dem Gesamtüberleben, indem ein hochkomplexer Karyotyp das Überleben signifikant verringerte ($p < 0,001$, RR 5,451). In einem weiteren Schritt wurde die Blastenzahl im Modell berücksichtigt, wobei ein Blastengehalt von > 10% einen deutlich negativen Einfluss auf das Überleben zeigte ($p < 0,001$, RR 2,924). Der Hämoglobinwert wurde in einem dritten Schritt als relevanter Einflussfaktor bewertet, ein Hb Wert von < 8 mg/dl führte mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ und einem RR von 2,025 zu einem niedrigeren Überleben. Nach Abschluss der multifaktoriellen Analyse berücksichtigte das Modell alle vier IPSS-R Parameter (Tabelle 44), wobei der Karyotyp als stärkster Einflussfaktor zu erkennen war und ein hochkomplexer Karyotyp ein relatives Risiko von 3,356 ($p < 0,001$) aufwies.

Variable n = 1194	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
Hb	49,626	< 0,001			
Hb 8 - < 10 g/dl	32,240	< 0,001	1,802	1,488	2,183
Hb < 8 g/dl	33,793	< 0,001	2,049	1,609	2,610
Blasten	76,374	< 0,001			
Blasten > 2 - < 5 %	3,132	0,077	1,238	0,977	1,567
Blasten 5 - 10 %	38,151	< 0,001	2,342	1,788	3,068
Blasten > 10 %	51,580	< 0,001	2,830	2,131	3,759
Thrombozyten	16,679	< 0,001			
Thrombozyten 50 - < 100 / μ l	7,667	0,006	1,347	1,091	1,662
Thrombozyten < 50 / μ l	13,880	< 0,001	1,536	1,226	1,925
Karyotypen	63,604	< 0,001			
normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doppel-Klon mit del (5q) außer Chromosom 7	0,529	0,467	1,206	0,728	1,998
del (7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- und Doppel-Klone	3,784	0,052	1,709	0,996	2,932
-7, inv(3)/t (3q)/ del (3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen)	12,641	< 0,001	2,869	1,605	5,129
hoch komplex (> 3 Aberrationen)	17,134	< 0,001	3,356	1,892	5,953

Tabelle 44: Multivarianzanalyse mit Cox-Regression unter Einbeziehung der IPSS-R Parameter, zensiert zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation

Als Gesamtüberlebenszeit wurde dabei bei allogenen transplantierten Patienten die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Datum der Transplantation gewertet. In Gegenüberstellung dazu wurde die multivariate Analyse ebenfalls ohne Zensierung der allogenen Transplantierten nach dem gleichen Vorgehen wie eben geschildert für eine Patientenzahl von 1194 Patienten durchgeführt. Der Aufbau des Modells unterschied sich nicht von der zensierten Analyse wie in Tabelle 45 zu sehen ist. Ein hochkomplexer Karyotyp erwies sich auch hier im endgültigen Modell als stärkster negativer Prädiktor für das Überleben ($p < 0,001$, RR 3,036).

Variable n = 1194	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
Hb	29,140	< 0,001			
Hb 8 - < 10 g/dl	25,843	< 0,001	1,634	1,352	1,974
Hb < 8 g/dl	13,605	< 0,001	1,578	1,238	2,010
Blasten	13,656	0,003			
Blasten > 2 - < 5 %	1,242	0,265	1,143	0,903	1,447
Blasten 5 - 10 %	10,938	< 0,001	1,561	1,199	2,032
Blasten >10 %	6,039	0,014	1,423	1,074	1,885
Thrombozyten	10,916	0,004			
Thrombozyten 50 - < 100 x 1000 / μ l	6,429	0,011	1,313	1,064	1,621
Thrombozyten < 50 x 1000/ μ l	7,932	0,005	1,388	1,105	1,745
Karyotyp	28,469	< 0,001			
normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doppel-Klon mit del (5q) außer Chromosom 7	2,133	0,144	1,456	0,879	2,412
del (7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- und Doppel-Klone	4,700	0,030	1,814	1,059	3,108
-7, inv(3)/t (3q)/ del (3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen)	6,214	0,013	2,086	1,170	3,719
hoch komplex (> 3 Aberrationen)	14,680	<0,001	3,036	1,720	5,359

Tabelle 45: Multivarianzanalyse mit Cox-Regression unter Einbeziehung der IPSS-R Parameter

Weiterhin wurde eine Multivarianzanalyse unter Berücksichtigung der IPSS-M Gene zusätzlich zu den IPSS-R Parametern, ausgenommen der absoluten Neutrophilenzahl, durchgeführt. Dabei wurden dem Modell diejenigen Gene zugeführt, die sich in der Überlebenszeitanalyse als signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben gezeigt haben: RUNX1, ASXL1, TP53, ETV6, EZH2, NPM1, NRAS sowie U2AF1.

Zur Modellenwicklung wurden sieben Schritte durchgeführt, wobei in den ersten drei Schritten zunächst nur die IPSS-R Parameter Karyotyp, Thrombozytenzahl und Hb-Wert berücksichtigt wurden. Im weiteren Analyseverlauf wurde das Gen NPM1 miteinbezogen und zeigte mit einem relativen Risiko von 14,397 einen stark negativen Einfluss auf das Überleben. Folgend spielten auch das Gen RUNX1 ($p < 0,001$, RR 2,370) und TP53 ($p = 0,012$, RR 2,035) eine Rolle. Abschließend entwarf die

Varianzanalyse ein Modell, in welches die Blastenzahl ebenso wie die Gene ETV6, EZH2, ASXL1 und U2AF1 keinen Zugang fanden, jedoch die IPSS-R Parameter Hb-Wert, Thrombozytenzahl und Karyotyp sowie die Gene RUNX1, TP53, NPM1 und NRAS (Tabelle 46). Alle vier Gene beeinflussten dabei das Überleben signifikant. NPM1 zeigte mit 15,406 ein hohes relatives Risiko verbunden mit einem großen Konfidenzintervall. Auch eine Mutation des RUNX1-Gens verringerte das Überleben signifikant ($p < 0,001$, RR 1,1468). Unter den IPSS-R Parametern beeinflusste ein Thrombozytenwert von $< 50 \times 1000/\mu\text{l}$ das Überleben am stärksten ($p < 0,001$, RR 2,553).

Variable n = 349	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
Hb	14,748	< 0,001			
Hb 8 - < 10 g/dl	13,531	< 0,001	2,276	1,438	3,293
Hb < 8 g/dl	7,074	0,008	2,107	1,217	3,648
Thrombozyten	19,627	< 0,001			
Thrombozyten 50 - < 100 x 1000 / μ l	11,097	< 0,001	2,132	1,366	3,327
Thrombozyten < 50 x 1000/ μ l	13,910	< 0,001	2,553	1,560	4,178
Karyotypen	9,817	0,044			
normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doppel-Klon mit del (5q) außer Chromosom 7	0,129	0,719	0,824	0,288	2,362
del (7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- und Doppel-Klone	0,045	0,833	1,133	0,356	3,599
-7, inv(3)/t (3q)/ del (3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen)	0,770	0,380	1,713	0,515	5,702
hoch komplex (> 3 Aberrationen)	1,528	0,216	2,089	0,650	6,716
RUNX1	12,505	< 0,001	2,365	1,468	3,810
TP53	6,449	0,011	2,060	1,179	3,598
NPM1	10,090	0,001	15,406	2,850	83,277
NRAS	4,223	0,040	3,616	1,061	12,320

Tabelle 46: Cox-Regression unter Einbeziehung der IPSS-R Parameter und der für das Überleben signifikanten IPSS-M Gene, zensiert zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation

Diese Analyse wurde zudem für die nicht zensierte Überlebenszeit durchgeführt. In einer vierschrittigen Entwicklung wurden die IPSS-R Parameter Blastengehalt und Karyotyp sowie die Gene ASXL1, ETV6, EZH2, NPM1, NRAS und UA2F1 ausgeschlossen. TP53 dagegen beeinflusste das Überleben deutlich mit einem relativen Risiko von 2,419 ($p < 0,001$), gefolgt von RUNX1. Auch ein Hb-Wert von 8 -

< 10 g/dl erwies sich als nachteiliger Faktor bezüglich des Überlebens. Das Modell ist in Tabelle 47 dargestellt.

Variable n = 333	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
Hb	17,388	< 0,001			
Hb 8 - < 10 g/dl	17,338	< 0,001	2,305	1,556	3,414
Hb < 8 g/dl	1,902	0,168	1,449	0,855	2,445
Thrombozyten	9,711	0,008			
Thrombozyten 50 - < 100 x 1000/μl	6,039	0,014	1,703	1,114	2,603
Thrombozyten < 50 x 1000/μl	6,470	0,011	1,829	1,149	2,914
RUNX1	10,519	0,001	2,149	1,354	3,413
TP53	14,378	<0,001	2,419	1,532	3,818

Tabelle 47: Cox-Regression unter Einbeziehung der IPSS-R Parameter und der für das Überleben signifikanten IPSS-M Gene

Ließ man in die Analyse nur die acht benannten Gene mit einfließen, erhielt man ein Modell, welches TP53- und RUNX1 Mutationen als sich stark negativ auf das Überleben auswirkende Faktoren darstellte. Eine NPM1 Mutation besaß bei der Betrachtung der zensierten Überlebenszeit (Tabelle 48) ebenfalls ein sehr hohes relatives Risiko (mit großem Konfidenzintervall), während sie bei der nicht zensierten Überlebenszeit (Tabelle 49) nicht mit in das Modell einfluss. Eine U2AF1 Mutation zeigte sich bei beiden Analysen als signifikanter Parameter.

Variable n = 381	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
RUNX1	19,856	< 0,001	2,729	1,758	4,266
TP53	26,427	< 0,001	3,240	2,070	5,073
NPM1	11,112	< 0,001	11,152	2,701	46,039
U2AF1	4,522	0,033	1,965	1,054	3,663

Tabelle 48: Cox-Regression unter Einbeziehung der für das Überleben signifikanten IPSS-M Gene, zensiert zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation

Variable n = 359	Wald Test c2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
RUNX1	11,503	< 0,001	2,122	1,374	3,277
TP53	16,673	< 0,001	2,537	1,623	3,967
U2AF1	7,157	0,007	2,339	1,255	4,360

Tabelle 49: Cox-Regression unter Einbeziehung der für das Überleben signifikanten IPSS-M Gene

AML-Übergänge

Um auch den unabhängigen Einfluss der Parameter auf einen AML-Übergang zu erfassen, wurde eine weitere multifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Simultan zur Überlebensanalyse wurden die IPSS-R Parameter sowie die das Überleben signifikant negativ beeinflussenden Gene betrachtet. In einer ersten Varianzanalyse flossen zunächst alle IPSS-R Parameter mit ein. Da sich jedoch die Thrombozyten- und die absolute Neutrophilenzahl als nicht signifikant erwiesen und damit nicht mit in das Modell aufgenommen wurden, wurde eine zweite Regression durchgeführt, bei der die beiden Variablen nicht mehr angeboten wurden. Mit einer Fallzahl von 1148 Patienten zeigte sich im ersten Schritt ein Blastengehalt von > 10% als relevanter negativer Einflussfaktor auf das AML-freie Überleben ($p < 0,001$, RR 10,121). Mit aufgenommen wurden weiterhin der Karyotyp und im letzten Schritt der Hb-Wert (Tabelle 50). Schlussendlich blieb der Blastengehalt der stärkste beeinflussende Faktor auf die AML-freie Lebenszeit ($\chi^2 97,113$, $p < 0,001$), dabei lag das relative Risiko mit einem Blastengehalt von > 10 % bei 8,311 ($p < 0,001$) und bei 4,862 ($p < 0,001$) mit einem Blastengehalt von 5 -10 %. Zudem erhöhte ein hoch komplexer Karyotyp das Risiko eines AML-Übergangs ebenfalls signifikant ($p 0,003$, RR 4,951).

Variable n = 1148	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
Hb	13,106	< 0,001			
Hb 8 - < 10 g/dl	11,752	< 0,001	1,616	1,228	2,127
Hb < 8 g/dl	0,041	0,840	1,040	0,709	1,527
Blasten	97,113	< 0,001			
Blasten > 2 - < 5 %	11,57	< 0,001	2,357	1,437	3,864
Blasten 5 - 10 %	38,126	< 0,001	4,862	2,943	8,033
Blasten >10 %	68,369	< 0,001	8,331	5,040	13,770
Karyotyp	23,014	< 0,001			
normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doppel-Klon mit del (5q) außer Chromosom 7	2,561	0,110	2,257	0,833	6,116
del (7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- und Doppel- Klone	4,073	0,044	2,899	1,031	8,151
-7, inv(3)/t (3q)/ del (3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen)	6,547	0,011	3,974	1,381	11,433
hoch komplex (> 3 Aberrationen)	9,008	0,003	4,951	1,742	14,070

Tabelle 50: Cox-Regression unter Einbeziehung der IPSS-R Parameter nach Ausschluss der Variablen Thrombozyten- und ANC-Wert

Auch hier wurde dem Modell neben den IPSS-R Parametern Genbefunde als Variablen zugeführt, dabei wurden die Gene RUNX1, ASXL1, TP53, ETV6, NPM1, NRAS, KRAS und FLT3 berücksichtigt, da diese in den Überlebenszeitanalysen einen signifikanten Einfluss auf die AML-Entwicklung zeigten. Der Thrombozytenwert (p 0,151) und der Hämoglobinwert (p 0,635) zeigten sich in einer ersten Analyse als nicht signifikant, sodass sie in einer zweiten Analyse nicht mehr angeboten wurden (Tabelle 51). Die in das Modell einfließende Fallzahl betrug 312 Patienten. Schrittweise wurde ein Modell entwickelt, wobei die Blasten als erster signifikanter Faktor, gefolgt von einer RUNX1 Mutation im zweiten Schritt und der absoluten Neutrophilenzahl und dem Karyotypen aufgenommen wurden. Eine NPM1 Mutation (p 0,011, RR 16,270) zeigte sich neben einer ASXL1 Mutation (p 0,044, RR 1,862) als negativer Prädiktor für das Risiko eines AML-Übergangs. Eine RUNX 1 Mutation verblieb im letzten Schritt der Regression das Gen mit der höchsten Signifikanz für die AML-Entwicklung (p 0,002, RR 2,510) und

auch ein Blastengehalt >10% stellte einen Risikofaktor für einen AML-Übergang dar (p 0,002, RR 3,714). Die absolute Neutrophilenzahl wurde bei einer Signifikanz von p 0,010 und einem RR von 2,110 berücksichtigt. Ein Karyotyp der Kategorie -7, inv(3)/t(3q)/ del (3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen) war ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für einen AML-Übergang assoziiert. Die Gene TP53, ETV6, NRAS, KRAS und FLT3 zeigten in der Modellentwicklung keinen signifikanten Einfluss auf die AML-Entwicklung. Tabelle 51 zeigt die Regressionsanalyse.

Variable n = 312	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
ANC	6,647	0,010	2,110	1,198	3,719
Blasten	9,957	0,019			
Blasten > 2 - < 5 %	2,647	0,104	1,944	0,873	4,332
Blasten 5 - 10 %	4,215	0,040	2,407	1,041	5,565
Blasten >10 %	9,385	0,002	3,714	1,604	8,600
Karyotyp	20,467	< 0,001			
normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doppel-Klon mit del (5q) außer Chromosom 7	1,982	0,159	4,541	0,553	37,313
del (7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- und Doppel- Klone	2,511	0,113	5,909	0,656	53,186
-7, inv(3)/t (3q)/ del (3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen)	7,343	0,007	20,920	2,320	188,665
hoch komplex (> 3 Aberrationen)	4,660	0,031	11,424	1,251	104,298
RUNX1	9,561	0,002	2,510	1,401	4,498
ASXL1	4,057	0,044	1,862	1,017	3,411
NPM1	6,393	0,011	16,270	1,872	141,391

Tabelle 51: Cox-Regression unter Einbeziehung der IPSS-R Parameter und der für die AML-Entwicklung signifikanten IPSS-M Gene nach Ausschluss der Variablen Thrombozyten- und Hb-Wert

Wurden die gleichen Gene (RUNX1, ASXL1, TP53, ETV6, NPM1, NRAS, KRAS und FLT3) der Regression ohne Berücksichtigung der IPSS-R Parameter zugeführt, spielte eine RUNX 1 Mutation die größte Rolle bei der Entwicklung einer AML (p < 0,001, RR 3,456). TP53 wirkte sich mit einem RR von 2,417 (p 0,005) auf das AML-freie

Überleben aus und auch die Gene KRAS und FLT3 zeigten sich von Bedeutung bei der Betrachtung des AML-Risikos (Tabelle 52).

Variable n = 377	Wald Test χ^2	p-Wert	Relatives Risiko	95%- Konfidenz- intervall untere Grenze	95%- Konfidenz- intervall obere Grenze
RUNX1	21,706	< 0,001	3,456	2,099	6,001
TP53	7,871	0,005	2,417	1,305	4,477
KRAS	8,064	0,005	4,385	1,581	12,164
FLT3	5,552	0,018	5,525	1,333	22,902

Tabelle 52: Cox-Regression unter Einbeziehung der für die AML-Entwicklung signifikanten IPSS-M Gene

Diskussion

Ziel der Arbeit

Das vorrangige Ziel der Arbeit war, den IPSS-M in seiner Validität und Präzisionskraft anhand einer Kohorte des Düsseldorfer MDS-Registers retrospektiv zu prüfen. Dabei sollte auch der bereits länger etablierte IPSS-R und der neu entwickelte AIPSS zum Vergleich herangezogen werden. Für insgesamt 1147 Patienten wurde der IPSS-R jeweils zum Erstdiagnosezeitpunkt berechnet, für 189 Patienten der AIPSS und für 745 Patienten der IPSS-M. Durch Überlebenszeitanalysen mithilfe von Kaplan Meier Kurven sowie univariaten und multivariaten Analysen wurde der IPSS-M validiert und folgende Kernaussagen gewonnen:

Kernaussagen

- 1) Die Klassifizierung nach WHO 2016, IPSS-R und IPSS-M sowie die Einzelparameter des IPSS-R korrelierten signifikant mit dem Überleben und der AML-Entwicklung der Patientenkohorte. Ein hochkomplexer Karyotyp und ein Blastengehalt $> 10\%$ zeigten unter den IPSS-R Parametern in der Multivarianzanalyse den stärksten adversen Einfluss auf das Überleben.
- 2) Sowohl IPSS-R als auch IPSS-M bewiesen eine deutliche Trennschärfe hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des leukämiefreien Überlebens zwischen den Risikokategorien. Die Überlebenszeitprognosen des IPSS-R und IPSS-M offenbarten sich am genauesten in den *high risk* Kategorien.
- 3) Die noch nicht flächendeckend verbreitete molekulargenetische Diagnostik führte zum Fehlen von für die Nutzung des IPSS-M *calculator* notwendigen genetischen Informationen sowie einer ungenaueren Risikoeinschätzung durch diesen aufgrund fehlender Befunde.
- 4) 42,79% der Patienten wurde durch den IPSS-M gegenüber dem IPSS-R restratifiziert. Die Anwendung des IPSS-M führte insbesondere bei Patienten mit sehr niedrigem und hohem Risiko nach IPSS-R zu einer Höherstufung des Risikos.
- 5) Der AIPSS tätigte präzise Überlebensvorhersagen für Patienten in den Hochrisikogruppen des IPSS-M.
- 6) Mutationen in den Genen TP53, ASXL1, RUNX1, EZH2, SF3B1, ETV6, UAF1 und NRAS beeinflussten signifikant das Überleben. Die multivariate Regression gewichtete RUNX1, TP53, NPM1 sowie UAF1 am stärksten.

- 7) Mutationen in NPM1, TP53, FLT3, RUNX1, NRAS, SF3B, KRAS, ASXL1 und ETV6 zeigten eine signifikante Korrelation mit dem AML-Geschehen, wobei RUNX1, TP53, KRAS und FLT3 den höchsten Stellenwert in der Multivarianzanalyse einnahmen.

Diskussion

Der IPSS-M wurde auf Grundlage des bereits etablierten IPSS-R entwickelt. Greenberg et al veröffentlichten 2012 den *revised*-IPSS als Prognosemodell auf Basis einer 7012 Patienten umfassenden Datenbank, in der über 1000 Patienten dem Düsseldorfer MDS-Register entstammten. Statt den vorher üblichen vier Prognosekategorien umfasst der IPSS-R fünf Risikogruppen. Er spezifiziert die Zytopenien, indem er nicht die Anzahl dieser wertet, sondern den Schweregrad, und er teilt in fünf statt in drei zytogenetische Gruppen. Zahlreiche weitere Autoren validierten den IPSS-R im Laufe des letzten Jahrzehnts und stellten ihn als robusten *Score* zur Risikoprognostizierung von MDS-Patienten dar, welcher dem älteren IPSS in der Überlebenszeitprognose überlegen ist (24), (25). Auch in unserer Kohorte stellte sich der IPSS-R als eine valide Methode dar, Patienten in Kategorien einzuordnen und somit eine Einschätzung des Überlebens und einem möglichen AML-Übergang vornehmen zu können. In den Kaplan Meier Kurven ließ sich eine statistisch signifikante Auftrennung in die fünf Risikogruppen erkennen, sowohl hinsichtlich des Gesamt- als auch des leukämiefreien Überlebens. Die univariate Analyse unserer Daten zeigte deutlich die Korrelationen der IPSS-R Parameter mit dem Überleben und der AML-Entwicklung der Patienten. Die von Greenberg et al (23) angegebenen *Hazard ratios* für die zytogenetischen Gruppen lagen dabei nahe den bei der multivariaten Analyse ermittelten *Hazards ratios* unserer Kohorte. Generell entsprach die demographische Zusammensetzung unserer Patientengruppe der von Greenberg et al analysierten Gruppe und auch die Verteilung der Patienten in die IPSS-R Punktekategorien ähnelte sich. Im Vergleich zur Patientengruppe, welche für die IPSS-R Entwicklung genutzt wurde, zeigte sich die *very low risk* Gruppe in unserer Kohorte anteilmäßig etwas kleiner. Auch das mediane Überleben der Risikogruppen (in Monaten) lag etwas höher als in der Datenbank von Greenberg et al, dabei vor allem in den Niedrigrisikokategorien (11,4 in unseren Daten vs. 8,8 Greenberg et al *very low risk*, 6,5 vs. 5,3 *low risk*, 4,6 vs. 3,0 *intermediate risk*, 2,5 vs. 1,6 *high risk*, 0,83 vs. 0,8 *very high*) (23).

Schon seit 2011 rückte immer mehr der molekulargenetische Aspekt des MDS in der Diagnostik in den Vordergrund. Der Stellenwert von Mutationen in bestimmten Genen wurde erkannt und in verschiedenen Arbeiten beschrieben. Haferlach et al teilten 2013 ihre Patientenkohorte (n = 875) in vier Risikogruppen ein. Sie entwickelten aus Alter, Geschlecht, den IPSS-R Parametern und 14 Genbefunden einen Score. Die Risikogruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres 3-Jahres-Überleben signifikant (30). Nazha et al erarbeiteten 2016 ein Modell zur prognostischen Einschätzung von MDS-Patienten, die bereits eine Therapie erhalten hatten, in welchem sie neben den IPSS-R Parametern die molekularen Befunde von EZH2, SF3B1 und TP53 integrierten. Sie sahen eine signifikante Überlegenheit dieses Modells gegenüber dem IPSS-R. Als besondere Stärke benannten die Autoren dabei die Anwendbarkeit des neuen Modells während des gesamten Krankheitsverlaufs unabhängig von Vortherapien (31). Somatische Mutationen aus einer Gruppe von mehr als 50 Genen lassen sich bei 80-90% der MDS-Fälle finden (32), (33), bei 94% in der Kohorte von Bernard et al (6). Hosono (32) erklärte in seiner Arbeit verschiedene Formen der Mutationen. Ein großer Teil der Mutationen findet sich dabei im *RNA Splicing* Vorgang, an dem SF3B1, SRSF2 und U2AF1 beteiligt sind. Bersanelli et al (34) betonten, dass die Auswirkungen dieser Mutationen von dem Vorliegen von Co-Mutationen abhängen. EZH2 und ASXL1 Mutationen beeinflussen die Histonmethylierung und DNMT3A, TET2 sowie IDH1/2 Mutationen sind mit einer aberranten DNA Methylierung assoziiert. Einen besonderen Stellenwert nimmt dabei das Gen TP53 ein. Eine Mutation in dem Tumorsuppressorgen korreliert stark mit einem kürzeren Überleben sowie einer raschen AML-Entwicklung und zeigt sich gehäuft bei therapie-assoziiertem MDS sowie in Koexistenz mit einer Deletion 5q, einem monosomalen oder einem hochkomplexen Karyotypen (35). Bejar et al (36) berichten ebenfalls von einer starken Assoziation zwischen TP53 und einem komplexen Karyotyp und schrieben zudem den Genen EZH2, ETV6, RUNX1 und ASXL1 in der weiteren Entwicklung prognostischer Scores eine tragende Rolle zu. Diese Erkenntnisse deckten sich mit unseren Ergebnissen, da die genannten Gene in der univariaten Analyse alle eine signifikante Korrelation zum Überleben zeigten und bei 51,4% der Patienten mit einer TP53 Mutation ein hochkomplexer Karyotyp vorlag. Der starke Einfluss von TP53 auf das Krankheitsgeschehen äußerte sich zudem durch die Aufnahme des Gens in die WHO 2022 Klassifikation sowie die besondere Gewichtung im IPSS-M. Dabei ist es nicht nur die Mutation selbst, sondern vor allem der *muti-hit* Status von TP53, der mit einem

schlechteren Outcome sowie einem komplexen Karyotyp einhergeht (37), (45). Khoury et al sprechen von einem Anteil von über 90% Patienten mit einer biallelen TP53 Mutation, bei denen ein komplexer bzw. hochkomplexer Stereotyp vorliegt und eine Risikokategorisierung in die *high risk* Gruppe erfolgt. Die Autoren sehen die Notwendigkeit weiterer Forschung bezüglich einer Einstufung der *multihit* TP53 Mutation als AML-definierend (11). Die WHO 2022 Klassifikation benennt eine MDS-Klasse mit einer biallelen TP53 Inaktivierung, wobei die Blasten-Prozentzahl keine Rolle spielt. Des Weiteren wurde eine MDS-Klasse mit niedrigen Blasten und einer isolierten Deletion 5q erstellt, bei der entweder eine SF3B1 Mutation oder eine monoallele TP53 Mutation vorliegt (11). Auch in unserer Kohorte zeigte eine TP53 Mutation einen signifikant adversen Einfluss auf das Gesamtüberleben und das leukämiefreie Überleben, sowohl in den Kaplan Meier Analysen als auch in der multivariaten Analyse. Bernard et al (6) machten den Mutationsstatus des TP53 Gens zu einer unverzichtbaren Angabe des IPSS-M, da auch sie eine *multihit* TP53 Mutation als wichtigsten Prädiktoren bezüglich eines schlechteren Outcomes sahen. Eine ebenfalls stärkere Gewichtung im IPSS-M *Calculator* erfolgte für die Gene MLL und FLT3 zu. MLL wurde in der Kohorte von Bernard et al bei 2,4% der Patienten gefunden und ging mit einem erhöhten Blastenanteil sowie einer höheren AML-Rate und einem geringen Überleben einher. Zudem fiel auf, dass eine Mutation in diesen Genen beim Vergleich des IPSS-R mit dem IPSS-M in den meisten Fällen zu einem *upstaging* führte. Die Autoren beschrieben selbst das häufige Fehlen des MLL-Gens in den üblichen Genpanels. Auch in unserer Kohorte fanden sich nur wenige positive Fälle von FLT3 und MLL, was erklären könnte, warum eine Mutation zwar gegenüber den *Wildtyp*-Patienten mit einem niedrigeren medianen Überleben einherging, jedoch ohne statistische Signifikanz. FLT3 zeigte bei uns wie auch bei Bernard et al einen signifikanten Einfluss auf das AML-Geschehen und floss mit in das multivariate Modell ein. Eine Sonderrolle bei der Entwicklung des IPSS-M nahm das Gen SF3B1 ein, welches mit einem positiven Einfluss auf die Prognose assoziiert ist. Dies zeigte sich in unserer Patientengruppe mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben sowie einer signifikant geringeren AML-Transformation. Bernard et al (6) unterteilten in ihrer Arbeit die SF3B1 Mutationen in drei Gruppen: A) SF3B1 mit del5q, B) SF3B1 mit Co-Mutationen in einem der Gene BCOR, BCORL1, NRAS, RUNX1, SRSF2, STAG2, C) jede andere SF3B1 Mutation. Die positive Auswirkung auf die AML-Transformation und das Überleben zeigte sich nur in der Gruppe C und führte bei 79% der Patienten dieser

Gruppe zu einem *downstaging* im Vergleich zum IPSS-R. Auch die Klassifikation der WHO aus 2022 bezieht eine SF3B1 Mutation mit ein. So stellt ein MDS mit Blasten < 5% im Knochenmark und einer SF3B1 Mutation mit oder ohne 5q Deletion jeweils eine eigene MDS-Entität dar. Malcovati et al (38) beschrieben in ihrer Arbeit die Patientengruppe mit einer SF3B1 Mutation als eine Gruppe mit einem homogenen Krankheitscharakter, welcher mit einem vermehrten Auftreten von Ringsideroblasten und einer gestörten Erythropoese bei gleichzeitig niedrigem Blastengehalt im Knochenmark und höheren Thrombozyten- und Neutrophilenwerten assoziiert ist. Die Autoren wiesen dabei auch auf das therapeutische Potenzial der SF3B1 Mutation und der aus ihr resultierenden Klinik hin. Als Beispiel nennen sie dabei Luspatercept – ein Erythrozyten-Reife-Aktivator (ERA), welcher sich als effektiv bei Patienten mit MDS RS zur Behandlung von Anämien erwiesen hat und in einer Phase 3 Studie an transfusionsabhängigen Patienten mit MDS RS die Transfusionsabhängigkeit in 40% der Fälle beenden konnte (15). Über 90% der in der Studie betrachteten Patienten trugen eine SF3B1 Mutation. Unsere Daten wiesen ebenfalls eine Häufung einer SF3B1 Mutation in der MDS RS Gruppe auf und Mutationsträger zeigten weniger Thrombozytopenien und Leukozytopenien gegenüber Nichtmutationsträgern.

Die sechs am häufigsten gefundenen Mutationen befanden sich laut Bernard et al (6) in den Genen TET2, ASXL1, SF3B1, DNMT21, SRSF2 und RUNX1 (absteigende Reihenfolge). Dies deckte sich mit der weiteren Literatur zu diesem Thema (33), (32), (39), (27). Auch in unserer Patientenkohorte fanden sich diese Genmutationen am häufigsten. Hou et al (40) untersuchten in ihrer Studie die fünf Gene CBL, IDH2, ASXL1, DNMT2A und TP53 und fanden eine Assoziation zwischen einer Mutation und einem kürzeren Überleben. Dies deckte sich bezüglich TP53, DNMT2A und ASXL1 Mutationen mit unseren Ergebnissen, jedoch nicht bei CBL und IDH2 Mutationen, da das mediane Überleben sich in der Patientengruppen mit mutiertem Status höher zeigte als bei *wild typ* Patienten. Grund dafür könnte die niedrige Fallzahl sein.

Als mit einer sekundären AML assoziierte Gene werden in der Literatur durch Bersanelli et al (34) DNMT3A, NPM1, FLT3, IDH1 und RUNX1 und durch Nazha et al (41) ASXL1, NPM1, RUNX1 und TET2 benannt. In unserer Kohorte wiesen die Gene RUNX1, ASXL1 und NPM1 in der multivariaten Analyse mit Einbeziehung der IPSS-R Parameter den höchsten Stellenwert bezüglich eines AML-Übergangs auf, während es ohne Berücksichtigung der IPSS-R Parameter die Gene RUNX1, TP53, KRAS und

FLT3 waren. Die Rolle des Gens NPM1 als *first hit* Mutation in der Entwicklung einer AML wird in der Literatur vielfach beschrieben (42), (43). Sharma et al berichteten in ihrer Arbeit aus 2023 von dem Auftreten einer NPM1 Mutation bei einem Drittel der neu diagnostizierten AML-Fälle und einem mit der Mutation verbundenen erhöhten Blastenanteil. Der adverse Einfluss einer NPM1 Mutation auf den Blastenanteil und das leukämiefreie Überleben zeigte sich auch in unserer Kohorte mit statistischer Signifikanz. Als Co-Mutation einer NPM1 Mutation wird häufig – neben Mutationen in den Genen FLT3, DNMT3A und IDH1/2 – eine TET2 Mutation gesehen (43). Die Rolle des TET2 Gens ist in der Literatur umstritten. Lin et al (44) erläuterten in einer Metaanalyse, dass eine TET2 Mutation keine signifikante Auswirkung auf das Überleben zeigte, jedoch ein höheres Ansprechen auf eine HMA-Therapie bei Mutationsträger erkennbar war. Kosmider et al (45) beschrieben 2009 TET2 als unabhängigen positiven prognostischen Einflussfaktor auf den Krankheitsverlauf des MDS. In unserer Analyse wirkte sich eine TET2 Mutation nicht signifikant auf das Überleben aus, jedoch auf das 2- und 5-Jahres-Risiko einer sekundären AML, welches bei Mutationsträgern niedriger lag als bei Nichtmutationsträgern. In der univariaten Analyse zeigten zudem NRAS, IDH1, ASXL1 und ETV6 eine signifikante Beeinflussung der AML-Entwicklung. IDH1 ist nicht in den 16 Hauptgenen des IPSS-M enthalten, wies jedoch in unserer Analyse in Übereinstimmung mit Bersanelli et al (34) einen signifikanten negativen Einfluss auf das leukämiefreie Überleben auf und wirkte sich zudem negativ auf die absolute Neutrophilenzahl aus. Wang et al berichteten in diesem Zusammenhang über IDH1 als ein sich negativ auswirkenden, unabhängigen Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens und leukämiefreien Überlebens bei MDS-Patienten und erkannten ebenfalls eine Assoziation einer IDH1 Mutation mit einer geringeren absoluten Neutrophilenzahl und höheren Knochenmarkblasten (46).

Ein weiterer Faktor, der das Krankheitsbild MDS beeinflusst, ist die steigende Anzahl der Genmutationen, welche sich negativ auf das Gesamtüberleben und das leukämiefreie Überleben auswirkt. Dies zeigte sich in unseren Patientendaten statistisch signifikant. Dabei war der Zusammenhang zwischen der Mutationsanzahl und dem Gesamt- sowie leukämiefreien Überleben bei der alleinigen Betrachtung der 16 Hauptgene des IPSS-M stärker zu sehen als bei der Betrachtung aller IPSS-M Gene in ihrer Gesamtheit. Nicht nur Papaemmanuli et al (33) berichten von dem

Einfluss der Mutationszahl auf das Krankheitsgeschehen, sondern ebenso zahlreiche weitere Autoren (27), (41).

Ein wichtiger Schritt in der Validierung des IPSS-M stellte die Gegenüberstellung des Scores zum IPSS-R dar, wobei die Gruppen *moderate low* und *moderate high* des IPSS-M das Gegenstück zur *intermediate* Gruppe des IPSS-R darstellten. Insgesamt deckten sich die Risikoklassifizierungen der beiden Scores sehr gut, was sich daran zeigte, dass 57,21% der Patienten sowohl durch den IPSS-R als auch den IPSS-M in die gleiche Risikokategorie eingestuft wurden. Ma et al (47) sehen in der Übereinstimmung der beiden Scores die Möglichkeit, Patienten ohne Zugang zu NGS weiterhin nach dem IPSS-R einzuordnen, um Therapieentscheidungen zu fällen.

42,79% der Patienten wurden durch den IPSS-M in unserer Kohorte in eine andere Risikogruppe eingeordnet. Diese Beobachtung deckte sich mit den Publikationen anderer Autoren. In der Entwicklungskohorte des IPSS-M wurden 46% der Patienten durch den IPSS-M gegenüber dem IPSS-R in der Risikoklassifizierung hochbeziehungsweise herabgestuft. Bei Lee et al (39) lag die Rate bei 42,5%, bei Sautia et al (26) bei 46%. Die genaue Restratifizierung in der untersuchten Patientengruppe von Bernard et al ist in Abbildung 50 gezeigt. Die Restratifizierung der Patienten unserer Gruppe vom IPSS-R zum IPSS-M entsprach in der zusammengefassten Gruppe aus Gruppe 1 und 2 (genauer IPSS-M Wert) den Ergebnissen von Bernard et al (6) und deckte sich ebenfalls mit den Berichten von Aguirre et al (48). Vor allem Patienten in der IPSS-R *intermediate* Gruppe wurden mehr als eine Kategorie herauf- oder heruntergestuft. Generell wurden insbesondere Patienten mit IPSS-R *very low* und *high risk* restratifiziert. Insgesamt wurde das Risiko bei 66 % der restratifizierten Patienten durch den IPSS-M höher eingestuft als durch den IPSS-R, das Risiko bei 34 % der restratifizierten Patienten niedriger. Bernard et al nennen ähnliche Ergebnisse in ihrer Arbeit, wobei die Rate an hochkategorisierten Patienten unter den restratifizierten Patienten in der ursprünglichen Kohorte mit 74% etwas höher lag als bei unserer Kohorte, während mit 34% in unserer Kohorte ein etwas größerer Patiententeil heruntergestuft wurde als es in der von Bernard et al analysierten Patientengruppe mit 26% der Fall war. Sautia et al (26) beobachteten in ihrer *real world validation* des IPSS-M ebenfalls einen Anteil von 46 % der Patienten, der durch den IPSS-M im Vergleich zum IPSS-R neu eingestuft wurde. Die Autoren berichteten von einem Anteil an 23,6% hochgestuften und einem Anteil von 22,4% an

heruntergestuften Patienten. Während sich hier die Risikoneueinstufungen ungefähr zu gleichen Teilen aus Hoch- und Herunterstufungen zusammensetzten, überwog in unserer Kohorte der Anteil der hochgestuften Patienten.

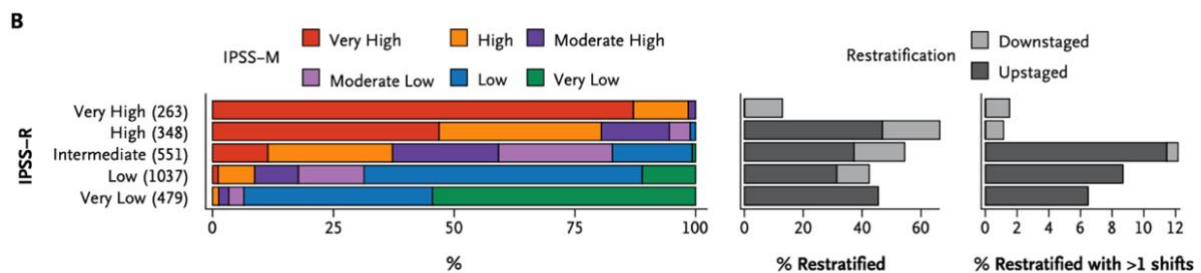


Abb. 50: Restratifizierung der Patienten von IPSS-R zu IPSS-M (Bernard et al, 2022) (6)

Überprüfte man die Genauigkeit der Prognose des IPSS-R und des IPSS-M durch den Vergleich der prognostizierten Überlebenszeiten mit der tatsächlichen Überlebenszeit der Kohorte, fiel auf, dass der IPSS-R in der *very low risk* und der *very high risk* Kategorie dem IPSS-M insofern überlegen war, als die Differenz zwischen der Prognose und der tatsächlichen Überlebenszeit (in Monaten) geringer war. In den *moderate risk*- sowie in der *high risk* Kategorie zeigte die IPSS-M Überlebenszeitprognose eine kleinere Differenz zum tatsächlichen Überleben im Vergleich zur IPSS-R Prognose. Diese Beobachtung stimmt insofern nicht mit der etablierten Literatur überein, als dass sich in den meisten veröffentlichten Studien der IPSS-M dem IPSS-R gegenüber in der Vorhersage insgesamt genauer zeigt. Ein möglicher Begründungsansatz könnten fehlende Genbefunde sein oder eine zu geringe Patientenzahl. Wu et al (49) verglichen in einer Studie den IPSS-R mit dem IPSS-M in einer chinesischen Kohorte und stellten ebenfalls keine wesentliche Überlegenheit des IPSS-M gegenüber dem IPSS-R fest, begründeten dies jedoch mit dem jüngeren medianen Alter der Kohorte und den unterschiedlichen Krankheitscharakteristika asiatischer Patienten gegenüber westlichen Patienten (schwerwiegendere zytogenetische Aberrationen und Zytopenien in der asiatischen Population). Sie wiesen eine Überlegenheit des IPSS-M bezüglich Prognose und Therapieplanung bei Patienten älter als 60 Jahre nach, da bei diesen fortgeschrittenere MDS-Erkrankungen sowie mehr Mutationen nachzuweisen waren. Ma et al (47) beschreiben eine geringere Diskriminierung der Vorhersage durch den IPSS-M in den *moderate risk* Gruppen als bei Bernard et al (6) und sahen mögliche Gründe in einem Datenbias oder einer geringen Kohortengröße.

Das Fehlen von Genbefunden ist zum jetzigen Zeitpunkt ein Problem, welches einige Zentren betrifft, da die genetischen Untersuchungen im klinischen Alltag noch nicht vollständig integriert sind. Sauta et al (26) gingen in ihrer Arbeit der Frage nach, wie viele Genbefunde fehlen dürfen, ohne dass der IPSS-M an Genauigkeit verliert, und stellten fest, dass eine Mindestanzahl von 15 Genbefunden notwendig war, um in der untersuchten GenoMed4all Kohorte 80% und in der IWG-PM Kohorte 70% Präzision zu erreichen. Lee et al (39) wandten den IPSS-M in ihrer Kohorte ohne die Gene ETNK1, GNB1, NF1, PPMD1 und PRPF8 an, ebenso wie es in unserer Patientengruppe 1 der Fall war. Die Autoren berufen sich dabei auf Bernard et al (6), welche von einer niedrigen Mutationshäufigkeit dieser Gene berichten ($< 3\%$), sodass trotz Fehlen der Befunde eine genaue Berechnung erfolgen konnte. Generell ist der IPSS-M so konzipiert, dass fehlende Genbefunde durch Durchschnittsberechnungen kompensiert werden können, jedoch fiel auch in unserer Patientengruppe 3 eine weniger scharfe Auftrennung zwischen den Risikogruppen bedingt durch das Fehlen zu vieler Mutationsbefunde auf. Auch die Differenz zwischen dem vom IPSS-M *web calculator* berechneten besten und schlechtesten Wert lag in der Patientengruppe 3 mit durchschnittlich 5,69 deutlich höher als in der Gruppe 1, in der die molekulargenetischen Befunde abgesehen von ETNK1, GNB1, NF1, PPMD1 und PRPF1 vollständig waren. Dort lag die Differenz über alle Risikokategorien hinweg bei 0,67. Es wird Teil der Forschung bleiben, zu evaluieren welcher Umfang an Genbefunden eine ausreichend präzise Vorhersage gewährleisten kann. Bersanelli et al (34) geben zudem zu bedenken, dass eine gewisse Anzahl an Patientenfällen notwendig ist, um sichere Erkenntnisse über Mutationsauswirkungen zu gewinnen. So seien für ein Gen, welches in $< 1\%$ der Patienten mutiert ist, eine Kohorte von > 5000 Patienten nötig.

Auch wenn sich in unserer Datenanalyse der IPSS-R in der Vorhersage des Gesamtüberleben in den einzelnen Risikokategorien als etwas genauer erwies, zeigten die Ergebnisse unserer uni- bzw. multivariaten Analyse den signifikanten Einfluss der Genbefunde auf das Gesamt- und leukämiefreie Überleben und den Krankheitscharakter des MDS und unterstrichen damit die Wichtigkeit der Implikation der Molekulargenetik in die Diagnostik. Die Neueinordnung von 42,79 % unserer Patienten von einer IPSS-R Klasse in eine andere IPSS-M Klasse bewies ebenfalls den Stellenwert der Genetik in der Diagnostik.

Der IPSS-R stellt immer noch einen sehr robusten *Score* dar. Dies zeigte sich in unseren Ergebnissen. Sauta et al (26) sehen die klinischen Komponenten des MDS nicht immer in der Genetik reflektiert und weisen dem IPSS-R damit nach wie vor einen hohen Stellenwert zu. Der IPSS-M ergänzt den IPSS-R mit dem Hinzuziehen der molekulargenetischen Variablen und hat seine Stärke in der erhöhten Präzisionskraft in der Prognostik bezüglich des Überlebens und dem Risiko einer sekundären AML. Er ist reproduzierbar und ermöglicht durch seinen Algorithmus Prognosen trotz fehlender Genbefunde, gleichzeitig gibt er den Behandelnden mit der Liste der 31 Gene eine Orientierung, welche Gene in die Diagnostik impliziert werden sollten (6). Bernard et al sehen die verbesserte Prognosekraft des IPSS-M als Möglichkeit der besseren Anpassung der Therapie an den individuellen Patienten und zeigten zudem die Anwendbarkeit des *Scores* auf Patienten mit sekundärem oder therapie-assoziierten MDS sowie bereits therapiertem MDS (6). Aguirre et al benennen (48) zudem die Möglichkeit, mithilfe des IPSS-M den *Minimal residual disease* -Status zu überwachen und somit das Rezidivrisiko zu kalkulieren und die Behandlung zu optimieren.

Ein Beispiel für den wachsenden Einfluss künstlicher Intelligenz ist neben dem IPSS-M *Calculator* der AIPSS, ein *machine learning device*, welches durch eine spanische Arbeitsgruppe zur Risikoprognostizierung bei Myelofibrose entwickelt wurde. Dabei wurden klinische Variablen in das Modell miteinbezogen ohne Berücksichtigung molekularer Befunde, da diese keinen Vorteil für das Modell hinsichtlich der Prognosekraft lieferten. Wir wandten den AIPSS Rechner für 189 Patienten an und stellten ihn dem IPSS-M gegenüber. In unserer Kohorte zeigte sich die Überlebenszeitprognose des AIPSS in den *high risk* Kategorien am präzisesten. Der AIPSS überzeugt laut den Autoren mit der einfachen klinischen Anwendbarkeit, da keine genetischen oder zytogenetischen Informationen benötigt werden. Trotzdem raten sie zu einer gleichzeitigen Anwendung von Modellen unter Einbeziehung genetischer Informationen (29). Der starke Einfluss genetischer Mutationen auf das Krankheitsgeschehen des MDS zeigt auch die Arbeit von Kewan et al. Die Arbeitsgruppe entwickelte 2022 eine durch künstliche Intelligenz gesteuerte Methode, welche MDS- und sekundäre AML-Patienten anhand molekularer Muster in vierzehn Subgruppen teilte. Dabei wurden klinische und morphologische Variablen der Erkrankung bei der Einstufung nicht berücksichtigt. Innerhalb der einzelnen Subgruppen zeigten sich molekulare Gemeinsamkeiten, jedoch Unterschiede in der

Morphologie, wie z.B. dem Knochenmarkblastenanteil. Das Gesamtüberleben variierte zwischen den Subgruppen, sodass die Autoren fünf Risikokategorien schufen. Patienten mit der gleichen IPSS-R- jedoch unterschiedlichen molekularen Gruppenzugehörigkeit wiesen signifikante Unterschiede im Überleben auf. Insgesamt erwies das entwickelte Modell Kohärenz zum IPSS-M. Die Autoren sahen jedoch in ihrer Methode das Potenzial, durch das Erkennen von molekularen *clustern* Patientengruppen mit ähnlicher Pathogenese zu erschaffen und so höhere therapeutische Präzision zu gewährleisten (50).

Als Limitation unserer Analyse ist neben der teilweise geringen Fallzahl und fehlenden molekularen Informationen die Tatsache zu sehen, dass es sich um eine retrospektive Betrachtung handelt, die einen *Bias* hervorrufen könnte. So besteht die Möglichkeit, dass einzelne Gene nach jeweiligem Forschungsstand vermehrt untersucht wurden und lediglich bestimmte Patientengruppen (z.B. mit klinischen Hochrisiko-Parametern) eine genetische Untersuchung erhielten, da eine flächendeckende Gensequenzierung noch nicht etabliert ist. Weiterhin wurden in der univariaten Analyse die Korrelationen der einzelnen Genmutationen mit Laborparametern, dem Überleben, der Einordnung in IPSS-M, IPSS-R und WHO 2016 Gruppen untersucht. Dabei wurden jedoch nicht die Auswirkungen von Co-Mutationen berücksichtigt. Ein in der Literatur beschriebenes Beispiel stellt die SF3B1 Mutation dar, welche abhängig von der co-existierenden Mutation unterschiedliche Einflüsse auf das Gesamtüberleben und den Krankheitsverlauf zeigt (6), (45). Des Weiteren muss bedacht werden, dass wir in unserer Analyse nicht zwischen primärem und therapie-assoziiertem MDS unterschieden haben.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigten deutlich den Einfluss der molekularen Komponenten auf das klinische Bild des MDS sowie auf das Gesamtüberleben und das leukämiefreie Überleben der Patienten. Der IPSS-M erwies sich als valide Methode zur Risikostratifizierung, da er die Risikogruppen hinsichtlich des Überlebens und der AML-Entwicklung scharf voneinander trennte. Auch der IPSS-R erwies seine robuste Prognosefähigkeit und im Vergleich der beiden Scores miteinander zeigten sich Korrelationen hinsichtlich der Risikoklassifizierung. Dennoch ließ sich der deutliche

Einfluss der genetischen Variablen auf die Prognostizierung des Risikos an der Rate von 42,79% der Patienten, die durch den IPSS-M anhand der molekulargenetischen Informationen in eine höhere oder niedrigere Risikogruppe im Kontrast zum IPSS-R eingestuft wurden, erkennen.

Die molekulare Grundlage des MDS nimmt in der Diagnostik eine immer größere Rolle ein, wie sich in der Literatur und an der Entwicklung von Scores und Klassifikationen unter Einbeziehung molekularer Befunde erkennen lässt. Auch wenn wir in unserer Analyse mit dem Fehlen von molekularen Befunden konfrontiert waren und dadurch der IPSS-M in seiner Präzisionskraft eingeschränkt wurde, wird das flächendeckende Sequenzieren von genetischem Material eine große Rolle in der Prognosebestimmung, Therapieentscheidung und der Verlaufskontrolle, z.B. nach allogener Stammzelltransplantation spielen. Bei der Implikation molekulargenetischer Informationen in die Diagnostik sollten klinische Faktoren wie der Charakter der Zytopenien in Verbindung mit möglicher Transfusionsabhängigkeit nicht außer Acht gelassen werden. Creignou et al (51) erarbeiteten anhand von Patientendaten, die Teil der IPSS-M Kohorte von Bernard et al (6) waren, die Rolle von Informationen über das Transfusionsgeschehen im Rahmen der Risikoprognostizierung. Sie stellten fest, dass diese die Vorhersage des IPSS-M verbesserten. Zudem bewiesen sie den Einfluss molekularer Marker auf das Transfusionsgeschehen. Die Autoren machten deutlich, dass jegliche derzeitig vorhandenen *Prognosescores* ihre Vorhersagen auf einen bestimmten Zeitpunkt beziehen und sehen in Zukunft die Notwendigkeit dynamischer Parameter in der Risikoprognostizierung.

Literaturverzeichnis

1. **Hoff, F.W./ Madanat, Y.F.** Molecular Drivers of Myelodysplastic Neoplasms (MDS)—Classification and Prognostic Relevance. *Cells*. 2023, Vol. 12, 4, p. 627.
2. **Onkopedia.** [Online] [Cited: Juni 6, 2024.]
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html#ID0ETE>.
3. **Nachtkamp, K./ Kobbe, G./ Gattermann, N. et al** Myelodysplastic syndromes: new methods of diagnosis, prognostication, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2023.
4. **Bejar, R./ Levine, R./ Ebert, B.L.** Unraveling the Molecular Pathophysiology of Myelodysplastic Syndromes. *Journal Of Clinical Oncology*. 2011, Vol. 29, 5, pp. 504-515.
5. **Malcovati, L./ Hellström-Lindberg, E./ Bowen, D. et al** Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. Vol. 122, 17, pp. 2943-2964.
6. **Bernard, E./ Tuechler, H./ Greenberg, P.L.** Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence*. 2022, Vol. 1, 7.
7. **Arber, D.A./ Orazi, A./ Hasserjian, R. et al** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016, Vol. 237, 20, pp. 2391-2405.
8. **Hasserjian, R. P./ Germing, U./ Malcovati, L. et al** Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023, Vol. 142, 26, pp. 2247-2257.
9. **Hossfeld, D.K./ Germing, U./ Gattermann, N. et al** Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2001, Vol. 98, 36.
10. **Hasserjian, R.P./ Orazi, A./ Orfa, A. et al** The International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes and related entities. *Virchows Archiv*. 2022, Vol. 482, 1, pp. 39-51.
11. **Khoury, J. D./ Solary, E./ Abl, O. et al** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022, Vol. 36, 7, pp. 1703-1719.
12. **Nachtkamp, K./ Strupp, C./ Vukelja, M. et al** The new WHO 2022 and ICC proposals for the classification of myelodysplastic neoplasms. Validation based on

the Düsseldorf MDS Registry and proposals for a merged classification. *Leukemia*. 2024, Vol. 38, pp. 442-445.

13. **Bazinet, A./ Montalban Bravo, G.** New Approaches to Myelodysplastic Syndrome Treatment. *Current Treatment Options in Oncology*. 2022, Vol. 23, 5, pp. 668-687.

14. **Fenaux, P./ Santini, V. /Aloe Spiriti, M.A. et al** A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018, Vol. 32, 12, pp. 2648-2658.

15. **Fenaux, P./ Platzbecker, U./ Mufti, G.J. et al** Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal Of Medicine*. 202, Vol. 382, 2, pp. 140-151.

16. **Molica, M./ Rossi M.** Luspatercept in low-risk myelodysplastic syndromes: a paradigm shift in treatment strategies. *Expert opinion on biological therapy*. 2024, Vol. 24, 4, pp. 233-241.

17. **Fenaux, P./ Mufti, G.J./ Hellstrom-Lindberg, E. et al** Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncology*. 2009, Vol. 10, 3, pp. 223-232.

18. **Silverman, L.R./ Demakos, E.P./ Peterson, B.L. et al** Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. *Journal Of Clinical Oncology*. 2002, Vol. 20, 10, pp. 2429-2440.

19. **Martino, R./ Iacobelli, S./ Brand, R. et al** Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006, Vol. 108, 3, pp. 836-846.

20. **Germing, U./ Hildebrandt, B./ Pfeilstöcker, M. et al** Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia*. 2005, Vol. 19, 12, pp. 2223-2231.

21. **Kasprzak, A./ Nachtkamp, K./ Gattermann, N. et al** Assessing the Prognosis of Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). 2022, Vol. 14, 8, p. 1941.

22. **Greenberg, P./ Cox, C./ Le Beau, M.M. et al** International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 1997, Vol. 89, 6, pp. 2079-2088.
23. **Greenberg, P./ Tuechler, H./ Schanz, J. et al** Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012, Vol. 120, 12, pp. 2454-2465.
24. **Neukirchen, J./ Lauseker, M./ Blum, S. et al** Validation of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: A multicenter study. *Leukemia Research*. 2014, Vol. 38, 1, pp. 57-64.
25. **Voso, M. T./ Fenu, S./ Latagliata, R. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013, Vol. 31, 21, pp. 2671-2677.
26. **Sauta, E./ Robin, M./ Bersanelli, M. et al** Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2023, Vol. 41, 15, pp. 2827-2842.
27. **Zamnillo, I./ Poza, M./ Ayala, R. et al** Impact of IPSS-M implementation in real-life clinical practice. *Frontiers in Oncology*. 2023, Vol. 13.
28. **Baer, C./ Huber, S. / Hutter, S. et al** Risk prediction in MDS: independent validation of the IPSS-M—ready for routine? *Leukemia*. 2023, Vol. 37, 4, pp. 938-941.
29. **Mosquera-Orgueria, A./ Pérez-Encinas, M./ Hernández-Sánchez, A. et al** Machine Learning Improves Risk Stratification in Myelofibrosis: An Analysis of the Spanish Registry of Myelofibrosis. *HemaSphere*. 2022, Vol. 7, 1.
30. **Haferlach, T./ Nagata, Y./ Grossmann, V. et al** Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014, Vol. 28, 2, pp. 241-247.
31. **Nazha, A./ Radivoyevitch, T./ Seastone, D.J. et al** Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2016, Vol. 30, 11, pp. 2214-2220.
32. **Hosono, N.** Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS. *International Journal Of Clinical Oncology*. 2019, Vol. 24, 8, pp. 885-892.

33. **Papaemmanuil, E./ Gerstung, M./ Malcovati, L. et al** Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013, Vol. 122, 22, pp. 3616-3627.
34. **Bersanelli, M./ Travaglino, E./ Meggendorfer, M. et al** Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *Journal Of Clinical Oncology*. 2021, Vol. 39, 11, pp. 1223-1233.
35. **Haase, D./ Stevenson, K.E./ Neuberg, D. et al** TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia*. 2019, Vol. 33, 7, pp. 1747-1758.
36. **Bejar, R./ Stevenson, K./ Abdel-Wahab, O. et al** Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal Of Medicine*. 2011, Vol. 364, 26, pp. 2496-2506.
37. **Maggioni, G./ Della Porta, M.G.** Molecular landscape of myelodysplastic neoplasms in disease classification and prognostication. *Current Opinion in Hematology/Current Opinion in Hematology, With Evaluated MEDLINE*. 2022, Vol. 30, 2, pp. 30-37.
38. **Malcovati, L./ Stevenson, K./ Papaemmanuil, E. et al** SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020, Vol. 136, 2, pp. 157-170.
39. **Lee, W.-H./ Tsai, M.-T./ Tsai, C.-H. et al** Validation of the molecular international prognostic scoring system in patients with myelodysplastic syndromes defined by international consensus classification. *Blood Cancer Journal*. 2023, Vol. 13, 1.
40. **Hou, H.-A. / Tsai, C.-H./ Lin, C.-C. et al** Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer Journal*. 2018, Vol. 8, 4.
41. **Nazha, A./ Komrokji, R./ Meggendorfer, M. et al** Personalized Prediction Model to Risk Stratify Patients With Myelodysplastic Syndromes. *Journal of clinical Oncology*. 2021, Vol. 39, 33, pp. 3737-3746.
42. **Sharma, N./ Liesveld, J.L.** NPM 1 Mutations in AML—The Landscape in 2023. *Cancers*. 2023, Vol. 15, 4, p. 1177.
43. **Falini, B.** NPM1-mutated acute myeloid leukemia: New pathogenetic and therapeutic insights and open questions. *American journal of hematology*. 2023, Vol. 98, 9, pp. 1452-1464.

44. **Lin, Y./ Lin, Z./ Cheng, K. et al** Prognostic role of TET2 deficiency in myelodysplastic syndromes: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017, Vol. 8, 26, pp. 43295-43305.
45. **Kosmider, O./ Gelsi-Boyer, V./ Meyling, C. et al** TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs). *Blood*. 2009, Vol. 114, 15, pp. 3285-3291.
46. **Wang, N./ Wang, F./ Shan, N. et al** IDH1 Mutation Is an Independent Inferior Prognostic Indicator for Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Acta Haematologica*. 2017, Vol. 138, 3, pp. 143-151.
47. **Ma, J./ Gu, Y./ Wei, Y. et al** Evaluation of new IPSS-Molecular model and comparison of different prognostic systems in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Science*. 2023, Vol. 5, 3, pp. 187-195.
48. **Aguirre, L.E./ Al Ali, N./ Sallman, D.A. et al** Assessment and validation of the molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2023, Vol. 37, 7, pp. 1530-1539.
49. **Wu, J./ Zhang, Y./ Qin, T. et al** IPSS-M has greater survival predictive accuracy compared with IPSS-R in persons ≥ 60 years with myelodysplastic syndromes. *Experimental Hematology & Oncology*. 2022, Vol. 11, 1.
50. **Kewan, T./ Durmaz, A./ Bahaj, W. et al** Molecular patterns identify distinct subclasses of myeloid neoplasia. *Nature Communications*. 2023, Vol. 14, 1.
51. **Creignou, M./ Bernard, E./ Gasparini, A. et al** Early transfusion patterns improve the Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M) prediction in myelodysplastic syndromes. *July 2024*, Vol. 296, 1, pp. 53-67.
52. **MDS-Register - Das Register über Myelodysplastische Syndrome**. [Online] [Cited: 06 15, 2024.] <https://www.mds-register.de/who-klassifikation/>.
53. **MDS-Register - das Register über myelodysplastische Syndrome**. [Online] [Cited: 06 15, 2024.] <https://www.mds-register.de/ipss-ipss-r-und-wpss-rechner/>.
54. **MDS-risk-model**. [Online] [Cited: 06 15, 2024.] <https://mds-risk-model.com>.

Anhang

Anhang 1. WHO-Klassifikation der MDS 2016

Anhang 2: WHO-Klassifikation der CMML 2016

Anhang 3: WHO-Klassifikation der MDS 2022

Anhang 4: IPSS nach Greenberg et al, 2002

Anhang 5: IPSS-R nach Greenberg et al, 2012

Anhang 6: IPSS-M *web calculator* nach Bernard et al, 2022

MDS-Typ	Zytopenien und Blasten im Blut	Knochenmarkbefunde und Zytogenetik
MDS mit single 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) MDS-SLD mit Panzytopenie b) MDS-SLD/MDS-MLD/MDS del(5q) mit 1% Blasten im Blut c) MDS ohne eindeutige Dysplaseien, aber mit MDS definierender chromosomaler Aberration	Blasten < 5%, keine Auerstäbchen

Anhang 1: WHO-Klassifikation der MDS 2016 (MDS-Register – Das Register über myelodysplastische Syndrome, zitiert am 15.06.2024) (52)

Typ		Blut	Knochenmark
Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML 0)	0	< 2 % Blasten, Uni- oder Bizytopenie, Monozyten >1000/µl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen	< 5 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2
Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML I)	I	< 5 % Blasten, Uni- oder Bizytopenie, Monozyten >1000/µl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl, keine Auerstäbchen	< 10 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1-3 Reihen, keine Auerstäbchen, kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK
Chronische Myelomonozytäre Leukämie (CMML II)	II	< 20 % Blasten, Uni- oder Bizytopenie, Monozyten >1000/µl, Monozyten > 10 % der Leukozytenzahl, Auerstäbchen möglich	< 20 % Blasten, Dysplasien in > 10 % der Zellen in 1-3, Reihen, Auerstäbchen möglich, kein BCR-ABL, PDGFR a oder b, FGFR1, PCM1-JAK2

Anhang 2: WHO-Klassifikation der CMML 2016 (MDS-Register – Das Register über myelodysplastische Syndrome, zitiert am 15.06.2024) (52)

	Blastenanteil	Zytogenetik	Mutationen
Genetisch definierte MDS			
MDS mit niedrigen Blasten und isolierter Deletion (5q)	< 5% KM, < 2% Blut	Deletion (5q) isoliert oder mit 1 anderer Anomalie außer Monosomie 7 oder Deletion (7q)	SF3B1, TP53 möglich; 2 Subtypen: a) MDS del (5q) mit mono-allelischer TP53 Mutation b) MDS del (5q) mit SF3B1 Mutation
MDS mit niedrigen Blasten und <i>SF3B1</i> Mutation ¹	< 5% KM, < 2% Blut	Keine Deletion (5q), keine Monosomie 7, kein komplex aberranter Karyotyp	SF3B1
MDS mit bi-allelischer TP53 Inaktivierung	jeglicher	Typischerweise hoch komplex aberrant mit > 3 Aberrationen	2 oder mehr TP53 Mutationen oder 1 Mutation + Verlust der Kopienzahl von TP53
Morphologisch definiertes MDS			
MDS niedrigen Blasten	< 5% KM, < 2% Blut		
MDS, hypoplastisch	< 5% KM, < 2% Blut		
MDS mit erhöhten Blasten -1	5-9% KM, und/oder 2-4% Blut		
MDS mit erhöhten Blasten -2	10-19% KM, und/oder 5-19% Blut		
MDS mit Fibrose	10-19% KM, und/oder 5-19% Blut		

Anhang 3: WHO-Klassifikation der MDS 2022 (Onkopedia, zitiert am 15.06.2024)
(2)

Score IPSS	0	0,5	1	1,5	2,0
Knochenmarkblasten (%)	0-4	5-10	-	11-20	21-29
Zytopenien (Anzahl) (1)	0-1	2-3	-	-	-
Zytogenetische Risikogruppe (2)	Niedrig	Intermediär	Hoch	-	-

- 1) Zytopenien: Thrombozyten < 100.000 / μ l, Hb-Wert < 10 g/dl, ANC < 1.800 / μ l
- 2) Zytogenetische Risikogruppen:
 - Niedriges Risiko= normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y
 - Hohes Risiko: komplexer Karyotyp ($\geq$ Anomalien), -7
 - Intermediäres Risiko: alle anderen

Score IPSS	Risikogruppe
0	Niedriges Risiko
0,5-1	Intermediäres Risiko - 1
1,5-2	Intermediäres Risiko - 2
$\geq 2,5$	Hohes Risiko

Anhang 4: IPSS nach Greenberg et al, 2002 (MDS-Register – Das Register über myelodysplastische Syndrome, zitiert am 15.06.2023) (53)

Score IPSS-R	0	0,5	1	1,5	2	3	5
Zytogenetische Risikogruppe (3)	Sehr gut	-	Gut	-	Intermediär	Schlecht	Sehr schlecht
Knochenmarkblasten (%)	<2	-	>2-<5	-	5-10	>10	
Hämoglobin (g/dl)	>10	-	8-<10	<8	-	-	-
Thrombozyten (x1000/ μ l)	>100	50-<100	<50	-	-	-	-
ANC (x1000/ μ l)	>0,8	<0,8	-	-	-	-	-

- 3) Zytogenetische Risikogruppen:
 - Sehr gut: del(11q), -Y
 - Gut: normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doppel-Klon mit del (5q) außer Chromosom 7
 - Intermediär: del (7q), +8, +19, i(17q), andere Einzel- und Doppel-Klone
 - Schlecht: -7, inv(3)/t (3q)/ del (3q), Doppel-Klon mit -7/del(7q), komplex (3 Aberrationen)
 - Sehr schlecht: hoch komplex (> 3 Aberrationen)

Score IPSS-R	Risikogruppe	Überleben in Jahren (Median)	Zeit bis 25% AML-Entwicklung (Median)
0-1,5	Very low risk	8,8	n.e.
1,5-3	Low risk	5,3	10,8
>3-4,5	Intermediate risk	3,0	3,2
4,5-6	High risk	1,6	1,4
>6	Very high risk	0,8	0,73

Anhang 5: IPSS-R nach Greenberg et al, 2012 (MDS-Register – Das Register über myelodysplastische Syndrome, zitiert am 15.06.2024) (53)

Menu

CLINICAL DATA

*Bone Marrow Blasts
Percentage [0-30%]

*Hemoglobin
g/dL [4-20 g/dL]

*Platelet Count
1e9/L [0-2000 1e9/L]

OPTIONAL IPSS-R DATA

Absolute Neutrophil Count
1e9/L [0-95 1e9/L]

Age
Years [18-120 years]

CYTOGENETICS

MOLECULAR DATA

Calculate Risk

Auto update ☐ Reset Values

Menu

CYTOGENETICS

*Presence of

del(5q)

-7ide(7q)

-17ide(17p)

Complex Karyotype

*Cytogenetics Category

☐ 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 -7ide(7q), Complex: 3 abnormalities

☐ Very Poor Complex: > 3 abnormalities

MOLECULAR DATA

Calculate Risk

Auto update ☐ Reset Values

Menu

MOLECULAR DATA

*Number of TP53 mutations
Mutation Count

*Loss of heterozygosity at TP53 locus (if known)
TP53 LOH

*MLL (KMT2A) and FLT3 Mutations

MLL PTD

FLT3 ITD or TKD

*Genes (individual weights)

ASXL1

CBL

DNMT3A

ETV6

EZH2

Calculated

Menu

IPSS-M Risk Calculator

CYTOGENETICS

MOLECULAR DATA

*Number of TP53 mutations
Mutation Count

*Loss of heterozygosity at TP53 locus (if known)
TP53 LOH

*MLL (KMT2A) and FLT3 Mutations

MLL PTD

FLT3 ITD or TKD

*Genes (individual weights)

ASXL1

CBL

DNMT3A

ETV6

EZH2

Calculated

Auto update ☐ Reset Values

PATIENT SUMMARY

Bone Marrow Blasts: **4 %**

Hemoglobin: **11 g/dL**

Platelet Count: **143 1e9/L**

Neutrophil Count: **9 1e9/L**

Age: **Missing value**

Cytogenetics Category: **Good**

TP53 Mutation Count: **0**

TP53 Maximum VAF: **N/A**

TP53 locus LOH: **No**

Mutated Genes: **ASXL1, EZH2, RUNX1**

Missing Genes: **ETNK1, GNB1, NF1, PRPF8**

Cohort Clinical Distributions (n=2957)

Bone Marrow Blasts

Hemoglobin

Platelet Count

Neutrophil Count

Age

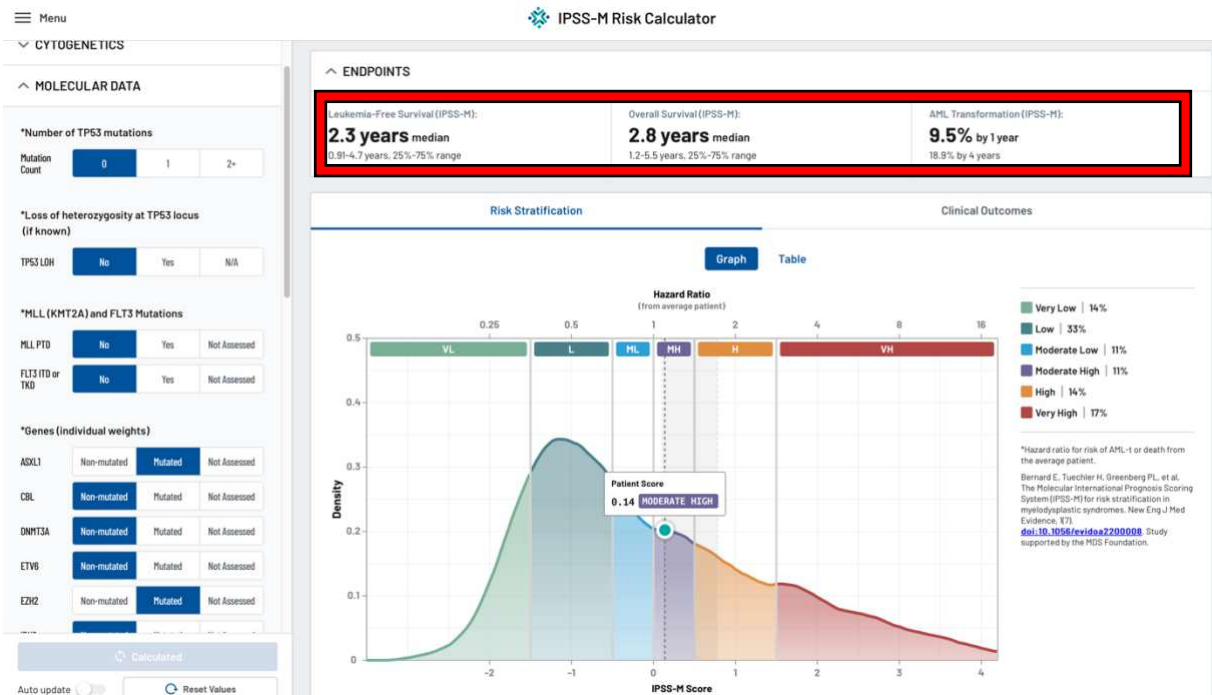
STRATIFICATION RESULTS

IPSS-M Score: **0.14 MODERATE HIGH**

Best: **0.11 MODERATE HIGH** Worst: **0.78 HIGH**

IPSS-R Score: **2.00 LOW**

IPSS-R Score (Age-adjusted): **Not calculated**



Anhang 6: IPSS-M web calculator nach Bernard et al, 2022 (MDS-risk-model, zitiert am 15.06.24) (54)

Danksagung

Mein großer Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. Germing, auf dessen unermüdlichen Einsatz und Unterstützung ich mich jederzeit verlassen konnte. Danken möchte ich auch insbesondere meinen Eltern und Schwestern für ihre wertvolle Begleitung durch Studium und Promotion sowie meinem Freund für seine Geduld und den intellektuellen Beistand.