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

Validierung der WHO 2022 Klassifikation für Patienten mit MDS im Vergleich zu der Klassifikation des Internationalen Konsensus

Dissertation

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

vorgelegt von
Maja Vukelja
2026

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Jutta Richter

Für meine Eltern, die mich immer unterstützt haben

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. Nachtkamp K.**,** Vukelja M., Strupp C., Kasprzak A., Baldus S., Rudelius M.*,* Aul C., Pfeilstöcker M., Valent p., Hoffmann W.-K., Schütte H. J., Blum S., Haase D., Krieger O., Lübbert M., Stauder R., Schlenk R., Götze K., Lipke J., Beier F., Giagounidis A., Dietrich S., Hildebrandt B., Betz B., Gattermann N., Germing U *(*2023). *Applicability of the new WHO Classification for the MDS: Data from the Düsseldorf MDS Registry. Oncology Research and Treatment,* Band 46 (Suppl 5): P398. Präsentiert auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Hamburg, 13.–16. Oktober 2023.

2. Nachtkamp K, Strupp C, Vukelja M, Kasprzak A, Haase D, Ganster C, Hildebrandt B, Betz B, Giagounidis A, Aul C, Blum S, Hofmann WK, Pfeilstöcker M, Valent P, Lübbert M, Seidl M, Rudelius M, Stauder R, Krieger O, Götze KS, Bobak J, Kündgen A, Schulz F, Dietrich S, Kobbe G, Gattermann N, Germing U (2024). *The new WHO 2022 and ICC proposals for the classification of hematologic malignancies: a critical comparison and implications for clinical practice. Leukemia* 38, 2157–2172. DOI: https://doi.org/10.1038/s41375-024-02157-2.

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Validierung der Klassifikationssysteme für myelodysplastische Syndrome (MDS) anhand von Daten von 5700 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register. In die Analyse wurden die Klassifikationen der WHO von 2022 sowie die ICC einbezogen. Zusätzlich flossen auch die WHO-Klassifikationen der Jahre 2001, 2008 und 2016 sowie das FAB-System von 1982 in die Untersuchung mit ein.

Das Hauptziel dieser Einteilungen besteht darin, die Krankheitsgruppen der myelodysplastischen Syndrome möglichst präzise und homogen zu definieren sowie eine verbesserte Prognoseeinschätzung zu ermöglichen.

Die Analysen haben gezeigt, dass sowohl die ICC- als auch die WHO-2022-Klassifikation auf Grundlage der vorliegenden Daten als prognostisch hilfreich validiert werden konnten. Insbesondere erweist sich die neue WHO-2022-Klassifikation, die morphologisch und genetisch definierte MDS-Gruppen aktualisiert, als äußerst homogen bezüglich ihres Überlebens, dieses spiegelt sich teilweise auch in der ICC-Klassifikation wider. Für die Klassifikationen wurden nicht nur der medulläre und periphere Blastenanteil, das Ausmaß der Dysplasiezeichen, der Anteil an Ringsideroblasten und Auerstäbchen sowie chromosomale (del5q) und molekulare (SF3B1, TP53) Veränderungen berücksichtigt, sondern es war auch eine histologische Beurteilung der Zellularität und Fibrose in der WHO-2022-Gruppe von großer Bedeutung. Neben der bereits 2016 definierten molekularen SF3B1-Gruppe konnte sowohl in der WHO-2022-Klassifikation als auch in der ICC eine neue Gruppe hinzugefügt werden, die sich mit der molekularen TP53-Alteration beschäftigt.

Die fortschreitende Detaillierung über die Jahre ermöglicht eine präzisere Beschreibung und genauere Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen. Dies führt zu einer besseren Prognoseeinschätzung und einem frühzeitigen Erkennen von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. Die Weiterentwicklung der Klassifikationen und die Einführung neuer Einteilungskriterien könnten in Zukunft auch Vorteile für die Behandlung von MDS-Patienten mit sich bringen.

Summary

The aim of this study is to validate the classification systems for myelodysplastic syndromes (MDS) using data from 5,700 patients from the Düsseldorf MDS registry. The classifications examined include the WHO classification from 2022 as well as the ICC, along with the WHO classifications from 2001, 2008, and 2016, and the FAB system from 1982. The main objective of these classifications is to define the disease groups of myelodysplastic syndromes as precisely and homogeneously as possible, as well as to enable improved prognostic assessments.

The analyses have shown that both the ICC and the WHO-2022 classification can be validated as prognostically helpful based on the available data. In particular, the new WHO-2022 classification, which updates morphologically and genetically defined MDS groups, proves to be extremely homogeneous in terms of survival, which is partially reflected in the ICC classification as well.

For the classifications, not only the medullary and peripheral blast percentages, the extent of dysplastic features, the proportion of ringed sideroblasts and Auer rods, and chromosomal (del5q) and molecular (SF3B1, TP53) changes were considered, but a histological assessment of cellularity was also of great importance in the WHO-2022 group. In addition to the already defined molecular SF3B1 group from 2016, a new group focusing on the molecular TP53 alteration was added in both the WHO-2022 classification and the ICC.

The ongoing detailing over the years allows for a more precise description and more accurate assignment of patients to the individual groups. This leads to better prognostic assessments and earlier recognition of genotype-phenotype correlations. The further development of classifications and the introduction of new criteria could also bring benefits for the treatment of MDS patients in the future.

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
Allo-HSCT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	akute myeloische Leukämie
ANC	absolute Neutrophilenzahl
ASXL1	additional sex combs-like 1
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
AZA	Azacitidin
BSC	best supportive care
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
Del(5q)	Deletion auf dem langen Arm des 5. Chromosoms
DNA	Desoxynukleinsäure
DNMT3A	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A
EB	Blastenexzess
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
FAB	*French-American-British-Classification*
FLT3	*FMS-like tyrosine kinase 3*
g/dl	Gramm pro Deziliter
HB	Hämoglobin
HMA	Hypomethylierende Agenzien
IB	*increased blasts*
ICC	*International Consensus Classification*
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
Int	*intermediate*
IPSS	*International Prognostic Scoring System*
IPSS-R	*Revised International Prognostic Scoring System*
KM	Knochenmark
LB	*low blasts*
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS-F	MDS-Fibrose
MDS-h	hypoplastisches MDS
MDS-U	myelodysplastisches Syndrom unklassifiziert
MDS-U-nodys	MDS unklassifiziert, ohne Dysplasie
MDS-U-pan	MDS unklassifiziert mit Panzytopenie

MDS-U-pb	MDS unklassifiziert mit peripherin Blasten
MLD	multilinare Dysplasien
NGS	*New gene sequencing*
NOS	*not otherwise specified*
OS	*overall survival*
PB	periphere Blasten
RA	refraktäre Anämie
RAEB	refraktäre Anämie mit Blastenexzess
RAEB-T	refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation
RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RARS-T	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten in Transformation
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
RN	refraktäre Neutropenie
RNA	Resoxynukleinsäure
RS	Ringsideroblasten
RT	refraktäre Thrombozytopenie
RUNX1	*runt-related transcription factor 1*
SF3B1	*splicing factor 3B subunit 1*
SLD	unilinaren Dysplasien
SRSF2	*Serine and Arginine Rich Splicing Factor 2*
Tab	Tabelle
TET2	*Ten/eleven Translocation-2*
TP53	Tumor Protein 53
Vh	*Very high*
Vl	*Very low*
WHO	World-health-organization

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Neuzuordnung der Patienten von der WHO-2016- zur WHO-2022-Klassifikation ... 26
Abb. 2: Gesamtüberleben und kumulative AML-Evolution von Patienten mit erhöhten Blastenanteil (Nachtkamp et al. 2024a) ... 46
Abb. 3: Gesamtüberleben und kumulative AML-Evolution von Patienten mit niedrigen Blasten (SLD, MLD, hypoplastisches MDS (p=0.006, 0.002) (Nachtkamp et al. 2024a) ... 47
Abb. 4: kumulative Überleben und das Risiko einer AML-Transformation von Patienten mit myelodysplastischen Neoplasien (MDN) basierend auf den genetischen Subtypen gemäß WHO-Klassifikation 2022: MDN del(5q), MDN SF3B1 und MDN TP53 (Nachtkamp et al. 2024a) ... 48
Abb. 5: Neuzuordnung der Patienten der WHO-2016- zur ICC-Klassifikation (Nachtkamp et al. 2024a) ... 50
Abb. 6: Gesamtüberleben und kumulatives Risiko einer AML-Transformation bei Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark (p < 0,00005; < 0,00005) (Nachtkamp et al. 2024a) ... 57
Abb. 7: Gesamtüberleben und kumulatives Risiko einer AML-Transformation bei Patienten mit mehr als 4% Blasten im Knochenmark (p < 0,00005; < 0,00005) (Nachtkamp et al. 2024a) . 59

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definition der WHO-Klassifikation-2001 (Brunning et al. 2001) 8
Tab. 2: Definition der WHO-Klassifikation-2008 (Brunning et al. 2008) 10
Tab. 3: Definition der WHO-Klassifikation-2016 (Hasserjian et al. 2016) 11
Tab. 4: Definition der WHO-Klassifikation-2022 (Khoury et al. 2022) 15
Tab. 5: The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia (Arber et al. 2022) 16
Tab. 6: The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia (Arber et al. 2022) 16
Tab. 7: Verteilung der Subtypen der WHO 2022 im Vergleich zur ICC 28
Tab. 8: Re-Mapping der MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 in die Kategorien der WHO-Klassifikation 2022 28
Tab. 9: Detaillierte Patientencharakteristika gemäß der WHO-2022-Klassifikation (genetische Gruppen) (Nachtkamp et al. 2024a) 32
Tab. 10: Detaillierte Patientencharakteristika gemäß der WHO-2022-Klassifikation (morphologische Gruppen) (Nachtkamp et al. 2024a) 33
Tab. 11: Therapiemuster der unterschiedlichen WHO-Typen 36
Tab. 12: Prognostische Parameter (Gesamtpopulation) (Nachtkamp et al. 2024a) 39
Tab. 13: Patienten mit erhöhter medullärer Blastenanzahl und vorliegenden Angaben zur Fibrose (n=548) (Nachtkamp et al. 2024a) 41
Tab. 14: Patienten mit niedrigem Blastenanteil und histologischer Beurteilung der Zellularität (n=691) (Nachtkamp et al. 2024a) 42
Tab. 15: Patienten mit niedrigen Blasten und genetischen Karyotyp-Daten (n=1451) (Nachtkamp et al. 2024a) 42
Tab. 16: Multivariate Analysen in Bezug auf das Gesamtüberleben 1. (Nachtkamp et al. 2024) 43
Tab. 17: Multivariate Analysen in Bezug auf das Gesamtüberleben 2. (Nachtkamp et al. 2024) 43
Tab. 18 Detaillierte Patientencharakteristika gemäß der ICC (morphologische Gruppen) 52
Tab. 19 Detaillierte Patientencharakteristika gemäß der ICC (genetischen Gruppen) 55

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Myelodysplastisches Syndrom: Definition, Ätiologie und Epidemiologie 1

1.2 Pathogenese 3

1.3 Klassifikationen 5

1.4 Therapie 19

1.5 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit 23

2. Material und Methoden 24

2.1 Statistik 25

3. Ergebnisse WHO 2022 26

3.1 Verteilungen 26

3.2 Demografische und klinische Merkmale 31

3.3 Therapiemuster 36

3.4 Prognostische Parameter 39

3.5 Überleben 46

4. Ergebnisse ICC 50

4.1 Verteilungen 50

4.2 Demografische und klinische Merkmale 52

4.3 Überleben 57

5. Diskussion 61

Quellenverzeichnis 68

1. Einleitung

1.1 Myelodysplastisches Syndrom: Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) gehören zu der Gruppe der erworbenen, malignen Knochenmarkserkrankungen, die durch eine ineffektive Hämatopoese und morphologische Anomalien in den Blutzellen gekennzeichnet sind. MDS resultiert aus einer Störung der pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark, was zu einer verminderten Produktion von reifen Blutzellen führt. Die Symptome manifestieren sich typischerweise durch eine Kombination von Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie, die oftmals als Zufallsbefund einer Routineuntersuchung festgestellt wird. Klinisch äußern sich diese Blutbildveränderungen in erhöhter Müdigkeit, Anfälligkeit für Infektionen und einem erhöhten Risiko für Blutungen. Seltener kommt es zu Organomegalie, Lymphknotenschwellung und extramedullärer Krankheitsmanifestation (Germing et al. 2013). Die Diagnose wird durch eine Kombination von klinischen Befunden, einer Knochenmarkzytologie, einer Histologie und zytogenetischen Analysen, die spezifische chromosomale Aberrationen identifizieren, gestellt. Die Klassifikation des MDS erfolgt gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und umfasst verschiedene Subtypen, die sich durch spezifische morphologische und zytogenetische Merkmale unterscheiden. Diese Subtypen reichen von geringgradigen Formen (z. B. MDS mit uniliniären Dysplasien) bis hin zu schwereren Varianten, die ein höheres Risiko für die Transformation in akute myeloische Leukämie (AML) aufweisen (Germing et al. 2013). Die Ätiologie des myelodysplastischen Syndroms ist komplex und umfasst sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren.

1. **Genetische Faktoren**: Das Primäre MDS tritt häufig sporadisch auf, während sekundäres MDS oft im Zusammenhang mit vorausgegangenen Therapien steht, insbesondere Chemotherapie und Strahlentherapie. Diese sekundäre Form tritt in nur circa 10% der Fälle auf, weist aber eine höhere Wahrscheinlichkeit bezüglich des Übergangs in eine AML und somit ein kürzeres Überleben auf (Kuendgen et. al. 2021). Somatische Mutationen, die die Hämatopoese beeinträchtigen, spielen eine entscheidende Rolle. Zu den häufigsten Mutationen gehören Veränderungen in den Genen TP53, ASXL1, TET2 und RUNX1. Diese Mutationen sind oft mit einer schlechten Prognose und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von AML assoziiert (Nachtkamp et al. 2017). Bei ringsideroblastischem MDS finden sich gehäuft Mutationen des SF3B1-Gens (Malcovati et al. 2015, Papaemmanuil et al. 2011) wieder.

2. **Umweltfaktoren**: Bislang ist der Zusammenhang verschiedener Umweltfaktoren als Risikofaktoren für die Entwicklung von MDS fraglich (Aul et al. 1995). Zu potenziellen Risikofaktoren gehören chemische Expositionen wie Benzol, halogenierte Kohlenwasserstoffe und bestimmte Pestizide. Ionisierende Strahlung, insbesondere bei Patienten, die zuvor eine Strahlentherapie erhalten haben, wird ebenfalls als möglicher Risikofaktor angesehen. Eine eindeutige Ursache konnte bisher nicht ermittelt werden. Die Exposition gegenüber beruflichen und umweltbedingten Toxinen scheint keinen wesentlichen Beitrag zur Ätiologie zu leisten (Bowen et al. 2013).
3. **Alter und Geschlecht**: Das Risiko, an MDS zu erkranken, steigt signifikant mit dem Alter, wobei die meisten Fälle bei Personen über 65 Jahren diagnostiziert werden. Nur circa 20% der Erkrankten in Europa weisen ein Alter von unter 65 Jahren auf (Neukirchen et al. 2011). Zudem zeigen epidemiologische Studien, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen, was möglicherweise auf Unterschiede in den Expositionen oder genetische Prädispositionen hinweist (Tinsley-Vance et al. 2023).

Die epidemiologische Analyse des myelodysplastischen Syndroms zeigt eine bemerkenswerte Variation in der Inzidenz und Prävalenz, die durch demografische und geografische Faktoren beeinflusst wird.

1. **Inzidenz**: Die jährliche Inzidenz von MDS liegt schätzungsweise bei 4 Fällen pro 100.000 Menschen in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz innerhalb der Europäischen Union wird auf etwa 7 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Die Diagnose erfolgt häufig bei älteren Erwachsenen, was einen Anstieg der Inzidenz in der alternden Bevölkerung widerspiegelt (Neukirchen et al. 2011).
2. **Risikofaktoren**: Bestimmte Risikogruppen, wie Patienten mit vorhergehenden malignen Erkrankungen, sind potenziell einem erhöhten Risiko ausgesetzt (Sans-Sabrafen et al. 1992). Epidemiologische Studien haben auch gezeigt, dass MDS in bestimmten ethnischen Gruppen häufiger auftritt, was auf genetische Prädispositionen hindeutet (Molina et al. 2022).
3. **Prognose**: Die Prognose für Patienten mit MDS ist variabel und hängt stark vom Subtyp der Erkrankung, den vorliegenden genetischen Veränderungen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten ab. Das Internationale Prognose *Scoring* System (IPSS) und das *revised Internationale Prognose Scoring System* (IPSS-R) werden häufig verwendet, um das Risiko einer Progression zur AML sowie die Überlebenszeit abzuschätzen, verwendet (Greenberg at al. 2012).

1.2 Pathogenese

Die Pathogenese des MDS ist ein komplexer und vielschichtiger Prozess, der durch eine progressive Störung der hämatopoetischen Stammzellen gekennzeichnet ist.

Zentral für die Entwicklung von MDS ist eine klonale Evolution hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen. Dies beginnt häufig mit genetischen Mutationen in Schlüsselgenen, die für die Regulation der Zellproliferation, Differenzierung und des programmierten Zelltods verantwortlich sind. Häufige genetische Veränderungen bei MDS betreffen Gene, die an epigenetischen Modifikationen (z.B. TET2, ASXL1, DNMT3A), der RNA-Spleißmaschinerie (z.B. SF3B1, SRSF2), sowie an der DNA-Reparatur und am Signalweg von Tumorsuppressoren (z.B. TP53) beteiligt sind. Diese Mutationen fördern die Expansion eines klonalen, genetisch veränderten Zellpools, der allmählich die normale Hämatopoese verdrängt (Bejar et al. 2011, Haferlach et al. 2014).

Ein zentraler Aspekt der MDS-Pathogenese ist die ineffektive Hämatopoese, die sich durch eine Dysplasie (Fehlentwicklung der Zellen) und vermehrten Zelltod (Apoptose) von Vorläuferzellen im Knochenmark auszeichnet. Eine reguläre Entwicklung zu reifen Zellen wird durch eine maligne Transformation gestört und unreife Zellen vermehren sich. Dies wird auch als Blastenexpansion bezeichnet. Obwohl häufig eine Knochenmarkshyperplasie, vorliegt, ist die periphere Zytopenie charakteristisch, da die abnormalen Vorläuferzellen nicht in der Lage sind, ausreichend funktionelle reife Blutzellen zu produzieren. Dieses Paradoxon zwischen Knochenmarkshyperzellulärität und peripherer Zytopenie ist ein wesentliches Merkmal der Krankheit und resultiert aus einer gestörten Balance zwischen Zellproliferation und Apoptose (Aul et al. 1998).

Die Mikroumgebung des Knochenmarks spielt ebenso eine Rolle in der Pathogenese von MDS. In den letzten Jahren wurde erkannt, dass nicht nur die intrinsischen genetischen Veränderungen der hämatopoetischen Zellen von Bedeutung sind, sondern auch die Wechselwirkungen zwischen diesen klonalen Zellen und der stromalen Mikroumgebung. Veränderungen in den Zytokinprofilen, oxidativem Stress und inflammatorischen Signalwegen tragen zur Dysregulation der Hämatopoese bei und schaffen ein förderliches Milieu für die klonale Expansion der mutierten Zellen (Medyouf et al. 2017)

Zusätzlich spielen epigenetische Veränderungen eine Schlüsselrolle in der MDS-Pathogenese. Mutationen in epigenetischen Regulatoren wie TET2 und DNMT3A führen zu einer aberranten Methylierung der DNA, was zu einer Fehlregulation von Genen führt, die die Differenzierung und Proliferation der Zellen steuern. Diese epigenetischen Anomalien tragen zur klonalen Dominanz und zur malignen Transformation bei (Cazzola et al. 2013).

Als Ganzes kann die Pathogenese von MDS als ein mehrstufiger Prozess betrachtet werden, der durch eine Akkumulation genetischer und epigenetischer Veränderungen in hämatopoetischen Stammzellen gekennzeichnet ist. Diese führen zu einer klonalen Expansion, ineffektiver Hämatopoese und einer gestörten Interaktion zwischen den malignen Zellen und ihrer Mikroumgebung. Das Fortschreiten der Krankheit und die potenzielle Transformation in AML sind eng mit der weiteren klonalen Evolution und der Akkumulation zusätzlicher genetischer Aberrationen verbunden (Steensma et al. 2015).

Trotz erheblicher Fortschritte im Verständnis der Pathogenese von MDS bleibt die Präzisierung der molekularen Mechanismen, die zur Krankheitsentwicklung beitragen, eine zentrale Herausforderung. Die Entdeckung neuer molekularer Zielstrukturen könnte zukünftige therapeutische Ansätze verbessern, um die klonale Expansion zu kontrollieren und die Progression zu verhindern (Platzbecker et al. 2019).

1.3 Klassifikationen

In den letzten Jahrzehnten haben sich Klassifikationsmodelle von Myelodysplastischen Syndromen (MDS) stetig weiterentwickelt, insbesondere durch die Einbeziehung morphologischer, genetischer und molekularbiologischer Merkmale.

Die fortlaufende Präzisierung und Weiterentwicklung der Klassifikationen erlaubt es, wesentliche prognostische und therapeutische Schlüsse zu ziehen. Dadurch wird eine differenzierte Prognoseabschätzung der Patienten möglich, die wiederum eine zielgerichtete Zuordnung zu geeigneten Interventionen erleichtert.

Für die Klassifizierung eines Patienten sind spezifische Parameter entscheidend, um ihn der passenden Gruppe zuzuordnen. Dazu zählen unter anderem die Menge an unreifen Zellen im Knochenmark, die sogenannten medullären Blasten (Blasten im KM), sowie unreife Zellen im Blut, die als periphere Blasten (Blasten im PB) bezeichnet werden. Diese Blasten stellen morphologische Vorläuferzellen dar, die sich im Verlauf der Blutbildung zu ausgereiften und funktionstüchtigen Blutkörperchen entwickeln. Der Anteil der medullären und peripheren Blasten, ausgedrückt in Prozent, beeinflusst sowohl die Einordnung in eine Subgruppe als auch die Prognose und das Risiko einer möglichen Transformation von MDS in eine AML (Hospital et al. 2020).

In den Klassifikationssystemen werden Auerstäbchen als ein weiteres Kriterium zur Differenzierung herangezogen. Diese erscheinen als stäbchenförmige oder linienartige Einschlüsse im Zytoplasma von Vorläuferzellen, die sich nach der Pappenheim-Färbung typischerweise azurophil darstellen (Begemann et al. 1978). Zu den betroffenen Vorläuferzellen gehören unter anderem Myeloblasten und Promyelozyten. Auerstäbchen stellen eine Anomalie der Zellorganellen dar (Auer et al. 1906) und bestehen aus abnormen lysosomalen Enzymen, was auf eine gestörte Zellreifung hinweist (Harada et al. 1951). Dadurch wird die normale Entwicklung zu ausgereiften, funktionsfähigen Blutkörperchen beeinträchtigt. Das Vorhandensein von Auerstäbchen in Vorläuferzellen bestätigt zudem den myeloischen Ursprung der Erkrankung.

Ein weiterer Begriff, der in der Beschreibung von Zellgruppen eine Rolle spielt, ist der Ringsideroblast, welcher auf eine Reifungsstörung in der roten Blutreihe hinweist. Eisen ist für die normale Entwicklung zum reifen Erythrozyten von zentraler Bedeutung. Im Verlauf der Differenzierung sammelt sich Hämoglobin in der Zelle an, während Organellen und der Zellkern allmählich ausgestoßen werden. In den Vorläuferzellen, den Erythroblasten, wird Eisen in Form von Granula gespeichert, die in der hämatologischen Mikroskopie als Siderosomen bezeichnet werden. Eine ringförmige Anordnung dieser Eisengranula um den Zellkern wird häufig bei MDS beobachtet. Definitionsgemäß wird von einem Ringsideroblasten

gesprochen, wenn sich mehr als fünf Siderosomen um den Zellkern gruppieren (Löffler et al., 1999).

Zu den aktuellen Klassifikationen gehören die WHO-Klassifikation 2022 und die *International Consensus Classification* (ICC). Diese Systeme bieten eine fundierte Grundlage für die Diagnose und Prognose von MDS und haben durch ihre detaillierten und strukturierten Ansätze wesentliche Fortschritte in der Behandlung dieser Erkrankungen ermöglicht.

Frühere Systeme stützten sich vor allem auf morphologische Kriterien, während moderne Ansätze zytogenetische und molekulare Charakteristika integrieren.

Die erste systematische Klassifikation der MDS wurde von der *French-American-British* (FAB) *Cooperative Group* aus dem Jahr 1982 eingeführt und markierte einen entscheidenden Wendepunkt in der Systematisierung der MDS. Sie war die erste Klassifikation, die es ermöglichte, MDS als eine eigenständige Gruppe hämatopoetischer Erkrankungen abzugrenzen. Zu dieser Zeit wurden MDS oft nur als Vorstufen der AML betrachtet, ohne differenzierte Einteilung. Die FAB-Klassifikation führte erstmals eine systematische Unterscheidung von MDS anhand morphologischer Kriterien im Knochenmark und peripheren Blut ein. Sie basierte primär auf der Zellmorphologie, d. h. auf der mikroskopischen Beobachtung der Zellen im Knochenmark und peripheren Blut. Sie war rein zytologisch orientiert, ohne molekulare oder genetische Informationen zu berücksichtigen, da solche Techniken zu dieser Zeit noch nicht verfügbar oder in der klinischen Praxis etabliert waren (Bennett et al., 1982).

Die Klassifikation teilte MDS in folgende fünf Hauptkategorien ein, die sich nach dem Grad der Dysplasie, der Anzahl der Blasten im Knochenmark und dem Blastenanteil im peripheren Blut richteten (Bennett et al., 1982):

1. Refraktäre Anämie (RA): Patienten mit weniger als 5% Blasten im Knochenmark und ohne Blasten im peripheren Blut wurden der Gruppe der refraktären Anämie zugeordnet. Dies stellte die am wenigsten fortgeschrittene Form von MDS dar.
2. Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS): Bei dieser Form der MDS finden sich weniger als 5% Blasten im Knochenmark, jedoch sind mehr als 15% der Erythroblasten als Ringsideroblasten klassifiziert.
3. Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB): Diese Kategorie beschreibt einen Blastenanteil zwischen 5% und 20% im Knochenmark. Sie kennzeichnet einen fortgeschritteneren Verlauf der Erkrankung, da die Blastenanzahl erhöht ist (Vardiman et al., 2002).
4. Refraktäre Anämie in Transformation (RAEB-T): Patienten mit einem Blastenanteil von 20-29% im Knochenmark oder mit über 5% Blasten im peripheren Blut sowie dem

möglichen Nachweis von Auerstäbchen fallen in diese Kategorie. RAEB-T beschreibt eine MDS-Form, die sich in der Transformation zur AML befindet (Vardiman et al., 2002).

5. Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML): Diese Form von MDS ist durch eine Monozytenzahl von über 1000/µl im peripheren Blut und weniger als 20% Blasten im Knochenmark gekennzeichnet. Die CMML verbindet Merkmale von MDS und myeloproliferativen Erkrankungen (Bennett et al., 1994; Tefferi et al., 1989).

Obgleich die FAB-Klassifikation einen wesentlichen Beitrag zur Standardisierung der Diagnostik leistete, zeigte sich im Verlauf, dass ihre Anwendung bestimmte Limitationen aufwies. Sie basierte nur auf morphologischen Aspekten, was bei der Heterogenität von MDS oft zu einer unscharfen Trennung der verschiedenen Subtypen führte. Auch der willkürlich festgelegte Blastenanteil von 30% als Schwelle zur AML wurde zunehmend hinterfragt, da viele Patienten mit einem Blastenanteil knapp unterhalb dieser Grenze ähnliche klinische Verläufe wie Patienten mit AML zeigten. Zudem blieb das zytogenetische Profil, also die Chromosomenveränderungen in den Zellen, unberücksichtigt (McManus, 2005; Vallespí, T. et al. 1998).

Diese Klassifikation wurde lange Zeit verwendet wurde aber im Laufe der Zeit unzureichend und führte schließlich zur Entwicklung neuer Klassifikationssysteme, die die morphologischen, genetischen und molekularen Merkmale der Krankheit in einen gemeinsamen diagnostischen Kontext stellten.

WHO-Klassifikation von MDS stellte eine bedeutende Weiterentwicklung gegenüber der FAB-Klassifikation dar, da sie die Erkenntnisse der modernen Hämatologie, vor allem die Zytogenetik und molekulare Diagnostik, in den Mittelpunkt rückte. Die WHO führte 2001 ihre erste Klassifikation von MDS ein, die in den Jahren 2008 und 2016 überarbeitet wurde. Jede Überarbeitung spiegelte die wachsenden Erkenntnisse über die biologischen Mechanismen hinter MDS wider.

Die WHO-Klassifikation von 2001 war der erste bedeutende Schritt, um genetische und zytogenetische Informationen bei der Diagnose von MDS zu berücksichtigen.

Diese Klassifikation verschob die Grenze zwischen MDS und AML, indem der Blastenanteil, der den Übergang zur AML markiert, von 30% auf 20% gesenkt wurde. Dies war eine entscheidende Änderung zu der FAB-Klassifikation (Vardiman et al. 2002).

Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Einführung von zytogenetischen Analysen in die diagnostische Bewertung. Chromosomenanomalien, insbesondere Deletion des langen Armes des Chromosom 5 ((del)5q), wurden als eigenständige Kategorie anerkannt, was Auswirkungen auf die Prognose und die Therapieentscheidung hatte (van den Berghe et al. 1974). Sie ist durch

einen normalen Blastengehalt, hypoglobulierte kleine Megakaryozyten, und in vielen Fällen vorliegende Thrombozytose charakterisiert. Dies bedeutete einen klaren Schritt weg von der reinen Morphologie hin zu einer stärker molekularen und genetischen Perspektive, was eine zytogenetische Analyse bei allen MDS-Patienten, zur korrekten Diagnosestellung, erforderlich macht (Germing et al. 2012).

Die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) wurde zudem in zwei klar unterscheidbare Subgruppen differenziert. Dabei handelte es sich einerseits um eine rein dyserythropoetische Form und andererseits um eine Variante mit zusätzlicher multilineärer Dysplasie. Diese Differenzierung erfolgte aufgrund signifikant unterschiedlicher prognostischer Verläufe zwischen den beiden Gruppen (Garand et al., 1992; Gattermann et al., 1990).

Auch konnte die refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB) in zwei Gruppen aufgeteilt werden. Entscheidend für diese neue Aufteilung war der Anteil der Blasten im Knochenmark. 5-10% Blasten im Knochenmark spricht man von einer RAEB-1, während eine RAEB-2 durch 11-20% Blasten definiert wird. Besonders relevant war diese Unterteilung hinsichtlich der Prognose, da mit steigender Blastenzahl die mittlere Überlebenszeit sinkt (Sanz et al. 1989). Diese Unterteilung fand ebenfalls in der CMML-Gruppe statt. So wurde eine CMML-1 durch unter 10% Blasten im Knochenmark von einer CMML-2, die 10-19% Blasten beinhalten durfte, unterschieden.

Die MDS-unklassifiziert (MDS-U) ist für sämtliche Patienten, die keiner anderen Gruppe zugeordnet werden konnten, gedacht.

Typ	KM Blasten	Blasten im Blut	Andere Kriterien
RA	<5%	<1%	Nur erythroide Dysplasie
RARS	<5%	<1%	Nur erythroide Dysplasie ≥15% Ringsideroblasten
RCMD	<5%	<1%	Dysplasie in ≥ 10% der Zellen in 2 oder mehr myeloischen Zellreihen
RCMD-RS	<5%	<1%	Dysplasie in ≥ 10% der Zellen in ≥2 myeloischen Zellreihen ≥ 15% Ringsideroblasten
5q-Syndrom	<5%	<5%	isolierte del(5q) Mutation hypolobulierte Megakaryozyten, Thrombozytose
RAEB-1	5 % bis 9%	<5%	Unilinäre oder multilinäre Dysplasie
RAEB-2	10-19%	5-19%	Auerstäbchen möglich
AML	≥20%	≥20%	
MDS-U	<5%	<1%	Unilinäre Dysplasie in Granulozyten oder Megakaryozyten
CMML-1	<10%	<5%	>1 × 10^9/L Monozyten
CMML-2	10-19%	5-19%	Auerstäbchen möglich >1 × 10^9/L Monozyten

Tab. 1: Definition der WHO-Klassifikation-2001 (Brunning et al. 2001)

Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.

Im Verlauf der folgenden Jahre fand die WHO-Klassifikation von 2001 Anwendung, die sich zwar im klinischen Alltag bewährte, jedoch nicht in der gleichen Weise in klinischen Studien

etabliert wurde. Die Anwendung dieser Klassifikation erforderte ein höheres Maß an Komplexität, da die Anforderungen an zytologische und histologische Befunde deutlich anspruchsvoller sind (Germing et al. 2001).

Mit der Überarbeitung im Jahr 2008 berücksichtigte die WHO zunehmend die genetischen und molekularen Aspekte der MDS.

Neu hinzugekommen sind die refraktäre Neutropenie (RN) und die refraktäre Thrombozytopenie (RT), die die zuvor bestehende refraktäre Anämie ergänzen. Eine weitere Änderung betrifft die Gruppe der refraktären Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD), bei der der Anteil der Ringsideroblasten nicht mehr zur Unterscheidung herangezogen wird (Vardiman et al. 2009).

Die Kategorie der MDS-U wurde zudem in drei spezifische Untergruppen differenziert (Margolskee et al. 2017):

1. MDS-U-pan: Patienten mit einer Einliniendysplasie und gleichzeitig bestehender Panzytopenie
2. MDS-U-pb: Patienten mit einer Einliniendysplasie und 1% Blasten im peripheren Blut.
3. MDS-U-nodys: Patienten mit weniger als 5% Blasten im Knochenmark und ohne eindeutige Dysplasiezeichen, jedoch mit dem Nachweis einer, MDS charakteristischen, chromosomalen Aberration

Der in der Klassifikation von 2001 erstmals eingeführte Begriff des „5q-Syndroms“ wurde in der WHO-Klassifikation von 2008 durch den präziseren Begriff „MDS mit isolierter del(5q)“ ersetzt (Vardiman et al. 2009), was der besseren Erkennung und Therapie dieser spezifischen Entität dient. Die neuen Kategorien ermöglichten eine genauere Differenzierung der Erkrankungstypen.

Typ	KM	Blut	Andere Kriterien
RA - RN - RT	<5%	<1%	Nur erythroide Dysplasie - Neutropenie - Thrombozytopenie
RARS	<5%	<1%	Nur erythroide Dysplasie ≥15% Ringsideroblasten
RCMD	<5%	<1%	Dysplasie in ≥ 10% der Zellen in 2 oder mehr myeloischen Zellreihen
RCMD-RS	<5%	<1%	Dysplasie in ≥ 10% der Zellen in ≥2 myeloischen Zellreihen ≥ 15% Ringsideroblasten
MDS del(5q)	<5%	<5%	isolierte del(5q) Mutation hypolobulierte Megakaryozyten, Zytogenetische Abnormalitäten
RAEB-1	5 % bis 9%	<5%	Unilinäre oder multilinäre Dysplasie
RAEB-2	10-19%	5-19%	Auerstäbchen möglich
AML	≥20%	≥20%	
- MDS-U-pan - MDS-U-pb - MDS-U-nodys	<5%	<1%	- RA mit Panzytopenie - RA/RCMD mit 1% Blasten im peripheren Blut - Dysplasie in ≤10% der Zellen einer myeloischen Zellreihen und typischer zytogenetischer Befund
CMML-1	<10%	<5%	>1×10^9/L Monozyten
CMML-2	10-19%	5-19%	Auerstäbchen möglich >1 × 10^9/L Monozyten

Tab. 2: Definition der WHO-Klassifikation-2008 (Brunning et al. 2008)Tab. 2

Die WHO-Klassifikation von 2016 (Arber et al. 2016) baute sich auf der WHO-Klassifikation von 2008 auf, wurde jedoch nomenklatorisch neu überarbeitet.

Die Unterscheidung zwischen einer Einliniendysplasie (SLD) und einer Mehrliniendysplasie (MLD) bleibt weiterhin bestehen. Ein wesentlicher Unterschied in der Klassifikation von 2016 ist jedoch die erneute Einbeziehung von Ringsideroblasten (RS) zur Differenzierung der Subtypen. Patienten mit einer Einliniendysplasie und einem Ringsideroblastenanteil von mehr als 14% im Knochenmark werden der Gruppe MDS-RS-SLD zugeordnet, während Patienten mit multilineären Dyplasien und über 14% Ringsideroblasten der MDS-RS-MLD Gruppe zugehörig sind. Für die Zuweisung dieser Gruppen muss jedoch nicht zwingend ein Ringsideroblastenanteil von 14% überschritten werden. Bereits der Nachweis von mehr als 5% Ringsideroblasten in Verbindung mit einer SF3B1-Mutation ist ausreichend, um den Patienten einer der ringsideroblastischen Subgruppen zuordnen zu können, da die SF3B1-Mutation, eine hohe Korrelation mit dem ringsideroblastischen Phänotyp aufweist (Malcovati et al. 2015).

Die Einteilung in RAEB-1 und RAEB-2 wurden in EB-1 und EB-2 umbenannt.

Auch die Subgruppe der MDS mit isolierter 5q-Deletion bleibt Teil der WHO-2016-Klassifikation. Neu ist jedoch, dass nun auch Patienten mit zusätzlichen chromosomalen Aberrationen, mit Ausnahme von Aberrationen am Chromosom 7, in diese Gruppe aufgenommen werden (Germing et al. 2012a; Giagounidis et al. 2004; Mallo et al. 2011).

Die bereits 2008 eingeführte Unterteilung der „MDS, unklassifizierbar“ in drei Gruppen bleibt ebenfalls unverändert erhalten.

Typ	KM	Blut	Andere Kriterien
MDS-SLD	<5%	<1%	Nur einlinien Dysplasie
MDS-MLD	<5%	<1%	Mehrlinien Dysplasie Kein SF3B1, 5-14% Ringsideroblasten
MDS-RS-SLD	<5%	<1%	Nur einlinien Dysplasie ≥15% Ringsideroblasten; ≥5% Ringsideroblasten wenn SF3B1
MDS-RS-MLD	<5%	<1%	Mehrlinien Dysplasie ≥15% Ringsideroblasten; ≥5% Ringsideroblasten wenn SF3B1
MDS del(5q)	<5%	<5%	del(5q) Mutation allein oder mit einer zusätzlichen Abnormalität außer −7 chr. oder del(7q)
MDS-EB-1	5 % - 9%	2%-4%	Unilinäre oder multilinäre Dysplasie
MDS-EB-2	10-19%	5-19%	Auerstäbchen möglich
AML	≥20%	≥20%	
- MDS-U-pan - MDS-U-pb - MDS-U-nodys	<5%	<1%	- RA mit Panzytopenie - RA/RCMD mit 1% Blasten im peripheren Blut - Dysplasie in ≤10% der Zellen einer myeloischen Zellreihen und typischer zytogenetischer Befund
CMML-1	<10%	<5%	>1×10^9/L Monozyten
CMML-2	10-19%	5-19%	Auerstäbchen möglich >1 × 10^9/L Monozyten

Tab. 3: Definition der WHO-Klassifikation-2016 (Hasserjian et al. 2016)

Diese Aktualisierungen in der WHO-2016-Klassifikation spiegeln das kontinuierliche Bestreben wider, die morphologische, genetische und klinische Heterogenität von MDS noch präziser zu erfassen und therapeutisch zu nutzen.

Darüber hinaus legte die WHO 2016 besonderen Wert auf die Dysplasie in einer oder mehreren Zelllinien. Es wurde klarer differenziert, ob die Fehlbildung nur in einer Zellreihe oder in mehreren Zelllinien vorlag. Diese Unterscheidung hatte wichtige Implikationen für die Prognose und Therapie, da Patienten mit multilinearen Dysplasien in der Regel eine schlechtere Prognose hatten (Arber et al. 2016).

Die WHO-Klassifikationen von 2001 bis 2016 haben die Diagnostik von MDS tiefgreifend verändert, indem sie morphologische, zytogenetische und molekulare Informationen integriert haben. Die Fortschritte in der molekularen Diagnostik haben dazu geführt, dass MDS nicht länger nur als morphologische Erkrankungen betrachtet werden, sondern als Störungen mit klar definierbaren genetischen Ursachen. Durch die Einführung spezifischer molekularer Marker, wie der SF3B1-Mutationen, und die Senkung der Blastenanteil-Schwelle zur Definition von AML haben die WHO-Klassifikationen die diagnostische Präzision verbessert und zur Entwicklung zielgerichteterer Therapien beigetragen.

Der Übergang von der WHO-Klassifikation 2016 zur WHO-Klassifikation 2022 markiert einen weiteren bedeutenden Schritt in der Diagnose und Einteilung myelodysplastischer Syndrome. Während die WHO 2016 bereits erhebliche Fortschritte in Bezug auf die Integration genetischer und molekularer Marker machte, ging die WHO 2022 noch weiter, indem sie die Rolle genetischer Mutationen und zytogenetischer Veränderungen weiter konkretisierte und verfeinerte.

Einer der zentralen Unterschiede zwischen den beiden Klassifikationen ist die verstärkte Berücksichtigung molekularer und genetischer Erkenntnisse in der WHO 2022. Zwar wurden bereits 2016 genetische Mutationen wie SF3B1 oder del(5q) anerkannt, jedoch lag der Schwerpunkt damals noch stärker auf der Morphologie der Zellen und der Zytogenetik. Die WHO 2022 hebt nun die genetischen Charakteristika auf eine neue Ebene. Mutationen werden nicht mehr nur als zusätzliche Informationen betrachtet, sondern spielen eine zentrale Rolle bei der Festlegung von MDS-Subtypen, so dass MDS in der WHO 2022 in zwei Großgruppen charakterisiert werden kann. Die erste Gruppe umfasst MDS mit definierenden genetischen Aberrationen. Diese beinhaltet: MDS (del5q), MDS mit SF3B1-Mutation und MDS mit biallelischer TP53-Inaktivierung.

MDS del5q und MDS mit SF3B1-Mutation sind bereits aus der WHO 2016 Klassifikation bekannt und bleiben weitestgehend bestehen. Im Gegensatz zu der WHO 2016 Klassifikation wird die SF3B1 Gruppe jedoch nicht mehr in eine MLD- oder ein SLD-Gruppe (MDS-RS-MLD/SLD) aufgeteilt.

Im Kontrast hierzu wurde die MDS mit del(5q)-Mutation in weitere zwei Subtypen eingeteilt. Einmal die MDS mit del(5q) und zusätzlicher SF3B1 Mutation und zum Zweiten die MDS mit del(5q) Mutation und monoallelischer TP53 Mutation.

Ein weiterer wichtiger Unterschied ist die Berücksichtigung der TP53-Mutationen. Diese Form von MDS ist durch Mutationen in beiden Kopien des TP53-Gens gekennzeichnet, das eine zentrale Rolle bei der Regulierung des Zellzyklus und der DNA-Reparatur spielt. Bei bialleler TP53-Inaktivierung sind beide Allele des Gens mutiert oder inaktiv, was zu einem Verlust der Tumorsuppressor-Funktion führt (Wang, H. et al. 2023).

In der WHO 2016 wurde diese Mutation als prognostisch ungünstig anerkannt, spielte jedoch keine zentrale Rolle bei der Definition eines Subtyps. Die WHO 2022 geht hier einen Schritt weiter und erkennt MDS mit biallelischer TP53-Inaktivierung als eigenständige Entität an. Dies reflektiert den zunehmenden Konsens in der Forschung, dass TP53-Mutationen mit einem besonders aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert sind. Patienten mit TP53-Mutationen weisen häufig eine ungünstigere Prognose auf und zeigen ein reduziertes Ansprechen auf bestimmte Therapien (Bernard et al. 2020). Diese spezifische Entität innerhalb der WHO 2022 ermöglicht eine gezieltere Risikoabschätzung und Therapieplanung.

Die zweite Gruppe beinhaltet die morphologisch definierten Subtypen von MDS. Zu ihnen gehören: MDS mit niedriger Blastenanzahl (MDS-LB); hypoplastisches MDS; MDS mit erhöhtem Blastenanteil, welches sich aus dem MDS erhöhtem Blastenanteil-1 (MDS IB-1) und erhöhten Blastenanteil (MDS-IB-2) zusammensetzt und MDS mit Fibrose (MDS-F).

MDS-F ist eine neue Kategorie, welche die Bedeutung der Knochenmarkfibrose bei der Diagnose von Myelodysplastischen Syndromen hervorhebt und einen signifikanten Fortschritt im Verständnis dieser Erkrankungen markiert. Im Gegensatz zur WHO-Klassifikation von 2016 unterstreicht die neue WHO-Klassifikation 2022 die Bedeutung dieser speziellen pathologischen Eigenschaft und schafft eine eigenständige Diagnosekategorie.

MDS mit Fibrose ist durch eine vermehrte Bildung von Bindegewebe im Knochenmark gekennzeichnet, was als Fibrose bezeichnet wird. Normalerweise besteht das Knochenmark aus lockeren, stützenden Strukturen, in denen Stammzellen liegen und gebildet werden. Bei MDS-f führt die Ablagerung von fibrösem Gewebe jedoch zu einer Verdrängung des blutbildenden Gewebes, was die normale Hämatopoese behindert. Dies kann zu einer reduzierten Blutzellproduktion (Zytopenie) und einer vermehrten Dysplasie (Fehlentwicklung) führen (Della Porta et al. 2011).

Knochenmarkfibrose wurde zwar auch in früheren WHO-Klassifikationen beschrieben (Germing et al. 2006), sie war jedoch keine eigenständige Kategorie. Der Grund für die Schaffung der neuen Kategorie „MDS mit Fibrose“ in der WHO 2022 liegt in der Erkenntnis, dass Patienten mit Fibrose im Knochenmark eine deutlich andere Prognose und häufig aggressivere Krankheitsverläufe aufweisen als Patienten ohne Fibrose (Kröger et al. 2010).

MDS-F ist jedoch nicht die einzige neue WHO 2022 Kategorie, die sich mit der Zellularität des KM beschäftigt.

MDS hypoplastisch eine ebenso neue Kategorie, die myelodysplastische Syndrome mit einem hypozellulären Knochenmark umfasst, zeichnet sich durch eine deutlich verminderte Zellzahl im Knochenmark aus (Hypozellularität). Sie ähnelt klinisch einer aplastischen Anämie (Fattizzo et al. 2024), weist jedoch dysplastische Merkmale eines MDS auf.

Für beide Subtypen, MDS mit Fibrose und hypoplastisches MDS, sind umfassende diagnostische Maßnahmen unverzichtbar. Dabei erwies sich die histologische Untersuchung als präziser im Vergleich zur zytogenetische Untersuchung (Schemenau et al. 2015). Neben der histologischen Untersuchung des Knochenmarks spielen molekulargenetische Untersuchungen, wie die Mutationsanalyse und zytogenetische Untersuchungen, eine immer größere Rolle. Diese modernen Methoden ermöglichen es, spezifische genetische Veränderungen zu erkennen, die nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Prognose und die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung sind.

Die Kategorien MDS EB-1 und EB-2 bleiben soweit erhalten und unterziehen sich nur einer Namensänderung in IB-1 und IB-2.

Die Abgrenzung zwischen MDS und AML war schon in der WHO 2016 ein zentrales Thema, doch die WHO 2022 nimmt hier eine weitere Präzisierung vor. Der Übergang von MDS zu

AML wird stärker in den Kontext des genetischen und molekularen Profils gestellt. Fälle, die früher als „refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation“ (RAEB-T) klassifiziert wurden und die Übergangsform zwischen MDS und AML darstellten, werden in der WHO 2022 klarer als MDS oder AML eingestuft, abhängig von genetischen und molekularen Markern. Dies reflektiert die zunehmende Erkenntnis, dass der Übergang zur Leukämie weniger durch den Blastenanteil allein, sondern vielmehr durch genetische und molekulare Veränderungen geprägt ist (Park et al. 2024).

Die WHO 2022 stellt auch neue diagnostische Kriterien auf, die sich auf die Ergebnisse von *Next-Generation Sequencing* (NGS) stützen. Während genetische Tests in der WHO 2016 noch ergänzend waren, werden sie in der WHO 2022 fast als standardisierte Diagnosetools betrachtet, um MDS zu definieren. Dies ermöglicht eine präzisere Diagnose, da viele MDS-Patienten spezifische Mutationen in bestimmten Genen aufweisen, die mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen und Therapieantworten korrelieren. Das NGS hat die Möglichkeit eröffnet, Mutationen in Schlüsselgenen routinemäßig zu identifizieren, was nun einen integralen Bestandteil der Klassifikation darstellt (Khanna et al. 2022).

Insgesamt spiegelt der Übergang von der WHO 2016 zur WHO 2022 den Fortschritt in der molekularen Medizin wider, insbesondere die zunehmende Bedeutung von genetischen Mutationen für die Diagnose, Prognose und Therapie von MDS. Während die WHO 2016 bereits erste molekulare Marker integrierte, baut die WHO 2022 diese Rolle aus und etabliert genetische Mutationen als Schlüsselkomponenten der Krankheitsdefinition. Diese Verlagerung hin zu einer molekularen Klassifikation ermöglicht es, Patienten präziser zu diagnostizieren, das Progressionsrisiko besser abzuschätzen und personalisierte Therapien gezielter zu entwickeln.

	Blasten	Zytogenetik	Mutationen
MDS mit charakteristischen genetischen Abnormalitäten			
MDS mit 5q-Deletion	<5% KM; <2% PB	5q-Deletion allein oder mit einer weiteren Abnormalität außer Monosomie 7 oder 7q-Deletion	Subtyp a) mit SF3B1-Mutation Subtyp b) mit monoalleler TP53-Mutation
MDS mit SF3B1/RS		Fehlen einer 5q-Deletion, Monosomie 7 oder eines komplexen Karyotyps	*SF3B1*
MDS-bi-TP53	jede	Häufig Komplex	Zwei oder mehr TP53-Mutationen oder eine Mutation mit Nachweis eines kopie-neutralen Verlusts der Heterozygotie von TP53
MDS, morphologisch definiert			
MDS-LB	<5% KM; <2% PB		
Hypoplastisches MDS			
MDS mit erhöhten Blasten			
MDS IB-1	5-9% KM; 2-4% PB		
MDS IB-2	10-19% KM; 5-19% PB		
MDS-F	5-19% KM; 2-19% PB		

Tab. 4: Definition der WHO-Klassifikation-2022 (Khoury et al. 2022)

Die WHO 2022-Klassifikation und die ICC 2022 sind zwei parallele Klassifikationssysteme, die beide auf den neuesten molekularen und genetischen Erkenntnissen basieren, jedoch unterschiedliche Schwerpunkte und Ansätze in der Klassifikation von hämatologischen Neoplasien, insbesondere MDS, verfolgen.

	Dysplastische Linien	Zytopenien	KM and PB Blasten	Zytogenetik	Mutationen
MDS-SF3B1	gewöhnlich ≥1	≥1	<5% BM <2% PB	Jede, außer isolierte del(5q), -7/del(7q), abn3q26.2, oder complex	SF3B1(≥ 10% VAF), ohne multi-hit TP53, oder RUNX1
MDS-del(5q)	gewöhnlich ≥1	≥1	<5% BM <2% PB	Del(5q) bis zu 1 weitere außer 7/del(7q)	Jede, außer multi-hit TP53
MDS, NOS ohne Dysplasien	0	≥1	<5% BM <2% PB	-7/del(7q) oder complex	Jede, außer multi-hit TP53 oder SF3B1 (≥ 10% VAF)
MDS, NOS-SLD	1	≥1	<5% BM <2% PB	/	Jede, außer multi-hit TP53
MDS, NOS-MLD	≥2	≥1	<5% BM <2% PB	/	Jede, außer multi-hit TP53
MDS-EB	gewöhnlich ≥1	≥1	5-9%BM 2-9% PB	/	Jede, außer multi-hit TP53
MDS/AML	gewöhnlich ≥1	≥1	10-19% BM or PB	/	Jede, außer NPM1, bZIP CEBPA oder TP53

Tab. 5: The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia (Arber et al. 2022)

	KM and PB Blasten	Genetik
MDS mit TP53	<9% KM and PB	multi-hit TP53 oder TP53 Mutation (VAF >10%) und komplexer Karyotyp oft mit Verlust des 17p
MDS/AML mit TP53	10-19 % KM or PB	TP53 Mutation (VAF >10%)

Tab. 6: The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia (Arber et al. 2022)

Beide Systeme spiegeln die raschen Fortschritte in der molekularen Diagnostik wider, die in den letzten Jahren die Einschätzung, Diagnose und Therapie hämatologischer Malignome erheblich verändert haben. Trotz vieler Gemeinsamkeiten bestehen auch wichtige Unterschiede, die ihre spezifischen Ziele und Herangehensweisen verdeutlichen.

Beide Klassifikationen teilen die grundlegende Idee, dass die molekularen und genetischen Eigenschaften hämatologischer Neoplasien heute ein zentrales Kriterium für die Diagnose und Prognoseabschätzung darstellen. Sowohl die WHO 2022 als auch die ICC 2022 haben daher den Einsatz von molekularen Markern und zytogenetischen Veränderungen als wesentliche Bestandteile der Klassifikation erheblich erweitert. Dies gilt vor allem für die Integration von Mutationen in Genen wie SF3B1, TP53 und ASXL1, die in beiden Systemen als wichtige prognostische und diagnostische Marker gelten (Xiao et al. 2024).

Ein weiteres gemeinsames Merkmal ist die Tatsache, dass beide Klassifikationen den traditionellen Fokus auf die Morphologie und die Anzahl der dysplastischen Zelllinien beibehalten, diese aber nun durch genetische Profile ergänzen. Sowohl die WHO 2022 als auch die ICC haben sich von einem rein morphologischen Ansatz entfernt und berücksichtigen zunehmend das genetische Profil der Erkrankung als gleichwertig zur zellulären Dysplasie und

dem Blastenanteil. In beiden Klassifikationen werden myelodysplastische Syndrome basierend auf spezifischen genetischen Veränderungen eingeteilt, was eine präzisere Risikostratifizierung und Therapieplanung ermöglichten.

Darüber hinaus definieren beide Systeme MDS anhand ähnlicher Hauptmerkmale wie beispielsweise den Blastenanteil im Knochenmark, das Vorliegen von Zytopenien und das Auftreten von genetischen Mutationen, die für den Krankheitsverlauf und die Prognose entscheidend sind. Auch bestimmte genetische Marker wie die SF3B1-Mutation stellen in beiden Klassifikationssystemen einen klinisch und prognostisch relevanten eigenständigen Subtyp dar. Bei der Unterscheidung von MDS mit niedriger und hoher Blastenanzahl zeigen sich in beiden Systemen ähnliche Herangehensweisen, was die Klassifikation und Einschätzung der Progression betrifft.

Trotz der zahlreichen Gemeinsamkeiten gibt es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Klassifikationssystemen, insbesondere in Bezug auf Schwerpunkte und Definitionen einzelner Subtypen.

Während die ICC sowie die WHO 2022 Klassifikation, mit leichten Abweichungen und hinzufügen von neuen Subtypen, der WHO 2016 entspricht, konnte bereits in der MDS mit mutiereten SF3B1 ein signifikater Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen von 2022 festgestellt werden.

Die ICC in ihrer aktuellen Klassifikation legt den Schwerpunkt allein auf das Vorhandensein einer SF3B1-Mutation als diagnostisches Kriterium um ein MDS SF3B1 zu diagnostizieren. Die Ringsideroblasten selbst sind in dieser Kategorie nicht mehr entscheidend für die Diagnose, während die WHO 2022 Klassifikation weitgehend die WHO 2016 Klassifikation übernimmt.

Die ICC entschied sich dazu, wie bereits in der WHO 2016 verwendet, die niedrig Blastenanteil Kategorie in verschiedene Subtypen einzuteilen. Die MDS-MLD wurde zur nicht anderweitig spezifizierten (NOS) multilinearer Dysplasie (MDS, NOS-MLD) und ihr unilineares Gegenstück zur MDS, NOS-SLD. Eine Besonderheit, die sich weder in der WHO 2022, noch in der WHO 2016 Klassifikation widerspiegelt, ist die Kategorie der MDS NOS ohne Dysplasie. Sie umfasst Patienten, die einen niedrigen Blastenanteil und, wie der Name suggeriert, keine Dysplasien besitzen.

Der wohl größte Unterschied zwischen den beiden Kategorien ist die Namensgebung der MDS mit überschüssigen Blasten (EB) Kategorie. Während sich die WHO 2022 Klassifikation bis zu einem Blastenanteil von unter 20% im Knochenmark noch als MDS charakterisiert, beschreibt die ICC mit ihrer Namengebung MDS/AML eine starke Korrelation zwischen MDS und AML bei einem Blastenanteil von 10-19% im Knochenmark.

Sowohl die WHO-2022 als auch die ICC waren sich einig eine TP53-Kategorie neu in die Klassifikation einzufügen.

Während sich die WHO 2022 auf eine einzige TP53 Gruppe, die die biallelischen TP53-Mutationen beschränkt, werden in der ICC die TP53 Gruppe in zwei weitere Subtypen eingeteilt. Einmal eine Kategorie mit multihit TP53 und unter 9% Blasten im peripheren Blut sowie Knochenmark und einmal eine Kategorie mit 10-19% Blasten im peripheren Blut und/oder Knochenmark und jegliche somatische TP53 Mutation. In der biallelischen TP53 Kategorie der WHO 2022 spielt der Blastenanteil keine Rolle.

Sowohl die WHO 2022 als auch die ICC 2022 basieren auf den Fortschritten der molekularen und genetischen Forschung und beide Systeme präzisieren und verbessern die Diagnose von MDS durch die Integration genetischer Marker. Die gemeinsame Berücksichtigung molekularer Marker und zytogenetischer Veränderungen ist ein zentrales Merkmal beider Systeme. Im Unterschied zur ICC-Klassifikation, die für die Diagnosestellung von MDS primär auf zytomorphologische und molekulargenetische Kriterien rekurriert und eine histologische Untersuchung nicht zwingend voraussetzt, fordert die WHO-2022-Klassifikation explizit eine Histologie zur Abgrenzung der Subtypen MDS-f und hypoplastisches MDS.

Die beiden Klassifikationen bieten somit unterschiedliche Perspektiven und Ansätze für die Diagnose von MDS, wobei sie sich ergänzen, aber in ihrer Struktur und Detailtiefe teils voneinander abweichen (Wu et al. 2023).

Die Klassifikation von MDS hat sich von einer rein morphologischen zu einer stark molekular orientierten Methode entwickelt. Die WHO 2022- und ICC-Klassifikationen repräsentieren zwei moderne Ansätze, die auf molekularen Erkenntnissen und genetischen Analysen basieren.

1.4 Therapie

Die Therapie des MDS erfordert eine differenzierte und individualisierte Herangehensweise, da es sich um eine Gruppe von hämatologischen Erkrankungen handelt, die sich in ihrer Prognose, klinischen Ausprägung und molekularen Basis stark unterscheiden können. Die Therapieansätze reichen von unterstützenden Maßnahmen bis hin zu kurativen Behandlungen, wie der allogenen Stammzelltransplantation. In den letzten Jahren wurden bedeutende Fortschritte in der Therapie erzielt, insbesondere durch den Einsatz von hypomethylierenden Substanzen (HMA) und neuen zielgerichteten Therapien (Platzbecker et al. 2019).

1. Klassifikation und Risikostratifizierung als Grundlage der Therapieentscheidung

Die Behandlung von MDS richtet sich primär nach der Risikostratifizierung, die durch das IPSS oder dessen revidierte Version, IPSS-R, vorgenommen wird. Diese Systeme bewerten Parameter wie den Prozentsatz von Blasten im Knochenmark, Zytopenien und zytogenetische Anomalien. Patienten werden in Risikogruppen von niedrigem bis hohem Risiko eingeteilt, was die Wahl der Therapie maßgeblich beeinflusst (Greenberg et al. 2012).

- Niedriges Risiko (*Low-Risk* MDS): Patienten mit niedrigem Risiko werden häufig mit supportiven Maßnahmen behandelt, die auf die Linderung von Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität abzielen (Wang et al. 2023).
- Hohes Risiko (*High-Risk* MDS): Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Progression zur akuten myeloischen Leukämie und erfordern daher aggressivere Therapieansätze mit dem Ziel einer potenziellen Heilung oder Verlängerung des Überlebens Sekeres et al. 2014).

2. Supportive Therapie

Für viele Patienten mit MDS, insbesondere jene mit niedrigem Risiko, spielt die supportive Therapie (BSC) eine zentrale Rolle. Diese Maßnahmen zielen darauf ab, die Symptome der Zytopenien zu lindern und Komplikationen wie Infektionen oder Blutungen zu verhindern (Germing et al. 2013).

- Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA): Epoetin alfa und Darbepoetin werden zur Behandlung von Anämie eingesetzt und können bei etwa 20-40% der Patienten eine Verbesserung der Hämoglobinwerte bewirken. Sie können angewandt werden sofern der endogene Erythropoetinspiegel unter 200 U/l liegt (Fenaux und Ades 2013). Patienten mit niedrigen Erythropoetin-Serumspiegeln sprechen tendenziell besser auf diese Behandlung an (Ak et al. 2022).
- Transfusionen: Bluttransfusionen sind notwendig, um symptomatische Anämie zu behandeln. Jedoch birgt eine langfristige Transfusionstherapie das Risiko

einer Eisenüberladung, weshalb eine begleitende Chelattherapie erwogen werden sollte (Gattermann et al. 2008). Die Chelattherapie ist ein medizinisches Verfahren, das dazu dient, überschüssige Metallionen, wie beispielsweise Eisen oder Schwermetalle aus dem Körper zu entfernen. Dabei werden spezielle Substanzen, sogenannte Chelatoren, verabreicht, die in der Lage sind, sich gezielt an diese Metallionen zu binden. Durch diese Bindung werden die Metalle in eine Form gebracht, die der Körper leichter über den Urin oder Stuhl ausscheiden kann (Hoffbrand et al. 2012). Sie hilft, das Risiko von Organschäden, insbesondere an Herz und Leber, zu verringern und verbessert dadurch die langfristige Lebensqualität der Betroffenen (Gattermann et al. 2011).

- Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten: Bei ¾ aller Patienten mit Thrombozytopenie können Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten wie Romiplostim zur Erhöhung der Thrombozytenzahlen beitragen und Blutungskomplikationen vermindern (Oliva et al. 2023).

3. Hypomethylierende Substanzen

Hypomethylierende Substanzen wie Azacitidin (AZA) und Decitabin stellen die Standardtherapie für Patienten mit höherem Risiko dar. Sie wirken, indem sie die DNA-Methylierung reduzieren, was zur Reaktivierung von Tumorsuppressorgenen führt und die Differenzierung hämatopoetischer Zellen verbessert. Patienten mit ungünstigem Karyotyp sprechen gut auf diese Substanzen an. Sie dienen auch zur Überbrückung zur allogenen Stammzelltransplantation (Fenaux et al. 2009; Götze et al. 2010).

- Azacitidin (AZA): Studien haben gezeigt, dass AZA das Gesamtüberleben von Patienten mit höherem Risiko signifikant verbessern kann. Eine Phase-III-Studie (AZA-001) zeigte, dass das mediane Überleben von Patienten unter AZA-Behandlung 24,5 Monate betrug, verglichen mit 15 Monaten unter konventionellen Behandlungen. Zudem verzögert AZA die Progression zur AML (Fenaux et al. 2009; Sekeres et al. 2017).
- Decitabin: Decitabin weist eine ähnliche Wirkungsweise wie AZA auf, wobei Studien eine moderate Verbesserung des Überlebens gezeigt haben. Es wird häufig bei Patienten eingesetzt, die auf Azacitidin nicht ansprechen (Zeidan et al. 2022).

4. Immunmodulatorische Therapie

Besonders bei Patienten mit dem 5q-Syndrom hat die immunmodulatorische Therapie mit Lenalidomid signifikante Erfolge erzielt. Lenalidomid zeigt bei diesen Patienten eine hohe

Ansprechrate (etwa 67%), wobei es häufig zu einer transfusionsunabhängigen Anämie kommt. Für Patienten ohne 5q-Deletion wird Lenalidomid seltener eingesetzt, jedoch können auch hier moderate Erfolge erzielt werden (List et al. 2006).

5. Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSCT) bleibt die einzige potenziell kurative Therapieoption für MDS. Aufgrund der damit verbundenen Risiken ist die Transplantation nur für eine ausgewählte Patientengruppe geeignet. Dazu zählen insbesondere jüngere Patienten mit hohem Risiko, da Komplikationen wie die Graft-versus-Host-Krankheit auftreten können, bei der die Spenderimmunzellen das Gewebe des Empfängers angreifen (de Witte et al. 2017). Die Entscheidung zur Transplantation wird anhand der individuellen Risikoprognose, des Alters und des allgemeinen Gesundheitszustands getroffen (Wetzko et al. 2014). Ein langfristiges, beschwerdefreies Überleben kann unter dieser Behandlung durchaus erreicht werden, jedoch bleibt die therapiebedingte Mortalität nach wie vor eine wesentliche Herausforderung der Transplantation (Cutler et al. 2004; Kroger et al. 2013).

- Nicht-myeloablative Transplantation: Die nicht-myeloablative Stammzelltransplantation ist ein schonenderes Verfahren, bei dem die Dosis der Chemotherapie oder Bestrahlung vor der Transplantation deutlich reduziert wird. Diese Methode ermöglicht es, das Immunsystem des Patienten zu unterdrücken, sodass die Spenderzellen engreifen und die Erkrankung bekämpfen können, ohne das Knochenmark vollständig zu zerstören. Sie wird vor allem bei älteren oder Patienten mit Komorbiditäten eingesetzt, um das Risiko schwerer Nebenwirkungen zu verringern. Diese milderen Konditionierungsregime sind weniger toxisch, bieten jedoch eine geringere Heilungsrate im Vergleich zu herkömmlichen myeloablativen Regimen (Spitzer T. R. 2000).

6. Neue zielgerichtete Therapien

In den letzten Jahren wurden zunehmend gezielte Therapien entwickelt, die spezifische molekulare Aberrationen bei MDS ansprechen. Ein Beispiel ist die Entwicklung von FLT3-Inhibitoren und IDH-Inhibitoren, die bei MDS-Patienten mit spezifischen Mutationen in diesen Genen eingesetzt werden können. Darüber hinaus zeigen Inhibitoren des BCL2-Proteins wie Venetoclax vielversprechende Ergebnisse, insbesondere in Kombination mit hypomethylierenden Substanzen (Pagliuca et al.2021).

- Luspatercept: Eine weitere neue Substanz ist Luspatercept, das zur Behandlung der Anämie bei Patienten mit ringförmigen Sideroblasten zugelassen wurde. Es wirkt durch die Modulation der Reifung erythroider Vorläuferzellen und hat in

klinischen Studien eine Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit gezeigt (Rami et al.2020; Pierre et al. 2019).

7. Klinische Studien und Zukunftsaussichten

Klinische Studien spielen eine entscheidende Rolle bei der Weiterentwicklung der MDS-Therapie. Neue Substanzen und Kombinationstherapien werden kontinuierlich getestet, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Die Integration molekularer Diagnostik in die klinische Praxis erlaubt eine präzisere Anpassung der Therapie an das individuelle genetische Profil der Patienten. Zukünftige Fortschritte werden wahrscheinlich durch eine weitere Personalisierung der Therapie erreicht, die auf den molekularen Eigenschaften des Tumors und der Wirtsumgebung basiert (Bewersdorf et al.2020).

Die Therapie des myelodysplastischen Syndroms hat sich in den letzten Jahren erheblich weiterentwickelt, bleibt jedoch aufgrund der Heterogenität der Erkrankung eine Herausforderung. Ein wesentlicher Fortschritt wurde durch den Einsatz hypomethylierender Substanzen und neuer zielgerichteter Therapien erzielt. Die allogene Stammzelltransplantation stellt nach wie vor die einzige kurative Option dar, ist jedoch mit erheblichen Risiken verbunden. Supportive Maßnahmen sind für die Lebensqualität vieler Patienten essenziell. In Zukunft wird die Therapie von MDS durch die zunehmende Anwendung molekularer und genetischer Diagnostik noch präziser werden, was die Behandlungsoptionen weiter differenziert.

1.5 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Anwendbarkeit, den klinischen Nutzen sowie die prognostische Aussagekraft der neuen WHO-Klassifikation von 2022 und der ICC zu evaluieren. Grundlage hierfür sind die Daten von 5010 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register. Im Rahmen dieser Untersuchung wird auch die WHO-Klassifikation von 2016 herangezogen, um wesentliche Unterschiede zu den neueren Klassifikationssystemen hervorzuheben.
Die folgenden Fragestellungen stehen im Fokus:

1. Sind die neu eingeführten MDS-Subtypen der WHO 2022 und ICC prognostisch und klinisch relevant?

2. Inwieweit unterscheiden sich die Klassifikationen, in welchen Aspekten sind sie gleich?

3. Wäre es möglich und wissenschaftlich sinnvoll die beiden Klassifikationen zu fusionieren?

2. Material und Methoden

In dieser Analyse wurden Daten von 5010 Patienten aus dem MDS-Register Düsseldorf verwendet, die im Zeitraum von 1982 bis 2021 diagnostiziert wurden. Zusätzlich diente eine Kohorte von 690 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und myelodysplasieassoziierten Veränderungen als Vergleichsgruppe für die WHO-Kategorie 2022 MDS-IB2.

Um eine präzise und vollständige Klassifizierung zu gewährleisten, wurden die benötigten Parameter jedes einzelnen Patienten gründlich auf Vollständigkeit überprüft und sofern erforderlich ergänzt. Fehlende Labor- und Zytologiebefunde sowie Karyotypen wurden durch Nachforschungen in früheren Arztbriefen und im Krankenhausinformationssystem Medico der Uniklinik Düsseldorf identifiziert und in das MDS-Register aufgenommen. Auch die Follow-up-Daten der Patienten wurden aktualisiert. Bei unvollständigen Angaben zum Datum des Todes wurde eine Anfrage an das zuständige Einwohnermeldeamt gestellt.

In die Klassifikation der Patienten flossen die Kriterien der FAB-Klassifikation sowie die WHO-Klassifikationen von 2001, 2008 und 2016 ein. Die bereits vorhandenen Registereinträge und ihre Zuordnungen zu den einzelnen Klassifikationen wurden sorgfältig geprüft und, wenn notwendig, korrigiert. Eine zentrale zytomorphologische Überprüfung aller Fälle erfolgte im Düsseldorfer Uniklinikums-Labor anhand der verschiedenen WHO-Klassifikationskriterien, was die Zuordnung zu den neu vorgeschlagenen Kategorien erleichterte. Die meisten Karyotyp- und somatischen Mutationsanalysen wurden im Institut für Humangenetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und im INDIGO-Labor der Universität Göttingen durchgeführt. Histopathologische Untersuchungen erfolgten primär am Institut für Pathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Die Patienten wurden bis zum 31. Dezember 2022 nachbeobachtet. Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums verstarben 63% der Patienten, bei 20,3% wurde eine akute myeloische Leukämie diagnostiziert und 5% gingen im Verlauf der Nachverfolgung verloren.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der HHU Düsseldorf genehmigt, Studiennummer 3973.

2.1 Statistik

Für die statistische Analyse des Datenmaterials wurde das Programm IBM SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) verwendet, um eine differenzierte und aussagekräftige Auswertung der Parameter zu gewährleisten. Die Häufigkeiten der kategorialen Variablen wurden mithilfe von Kreuztabellen dargestellt, wodurch eine übersichtliche Verteilung und Vergleichbarkeit dieser Daten ermöglicht wurde. Zur Analyse der Unterschiede in kategorialen Merkmalen wurde der Student'sche t-Test herangezogen, während für kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung kam, um Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch valide darzustellen.

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde als die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Todeszeitpunkt oder dem letzten Nachbeobachtungszeitpunkt definiert. Um die Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf der Zeit grafisch darzustellen, wurden Ereigniskurven mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Unterschiede im Überleben zwischen den einzelnen Patientengruppen wurden durch univariate Analysen mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Darüber hinaus kam das Cox-Regressionsmodell für die univariaten Analysen zum Einsatz, um das relative Risiko zu quantifizieren und die Prognosefaktoren zu bewerten.

Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, wurden von den Überlebensanalysen ausgeschlossen, da diese Intervention das Überleben signifikant beeinflussen kann. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde für alle Analysen als Schwellenwert für statistische Signifikanz festgelegt, um die Aussagekraft und Relevanz der Ergebnisse zu gewährleisten.

3. Ergebnisse WHO 2022

3.1 Verteilungen

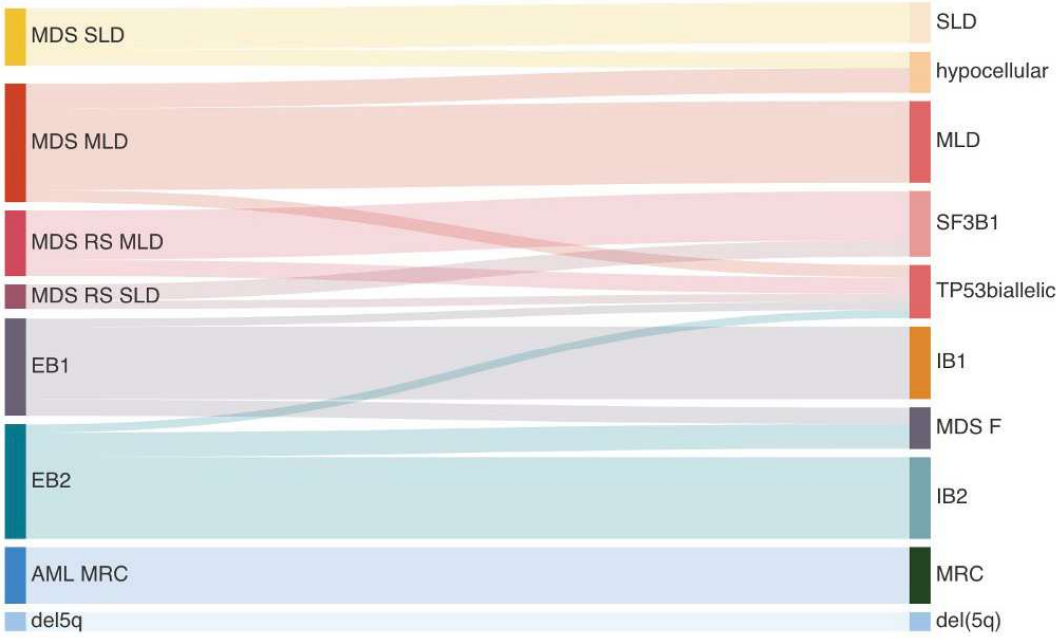

Abb. 1: Neuzuordnung der Patienten von der WHO-2016- zur WHO-2022-Klassifikation

Das vorliegende Sankey-Diagramm (Abb. 1) stellt die Übergänge und die Verteilungen der MDS WHO 2016 Klassifikation in die WHO 2022 Klassifikation dar. Es visualisiert die Beziehungen zwischen den initial diagnostizierten MDS-Kategorien und den nachfolgenden Klassifikationen, die durch zusätzliche diagnostische Kriterien, wie genetische Mutationen oder morphologische Charakteristika, definiert werden.

Das Diagramm zeigt fließend die Übergänge zwischen den ursprünglichen Diagnosen und den weiterführenden Subgruppen:

Die Kategorie MDS SLD umfasst Patienten mit einliniger Dysplasie und einem niedrigen Blastenanteil. Ein Großteil (circa 83%) der Patienten verbleibt in der ursprünglichen Gruppe, ohne dass zusätzliche diagnostische Merkmale identifiziert werden. Circa 17% werden jedoch in hypozelluläres MDS überführt. Insgesamt scheint die Anzahl der Übergänge aus der SLD-Kategorie relativ begrenzt, wobei der größte Teil in den Ausgangskategorien verbleibt.

Für Patienten mit MDS MLD, einer mehrlinigen Dysplasie, zeigt sich eine deutlich stärkere Umverteilung. Ein beträchtlicher Anteil mit 5,3% und 100 Patienten dieser Gruppe wird durch MDS hypoplastisch neu klassifiziert. Gleichzeitig wird eine deutlich kleinere, jedoch entscheidende Gruppe (0,4%) von Patienten mit biallelischen TP53-Mutationen identifiziert. Dennoch verbleiben einige Patienten in der ursprünglichen MLD-Kategorie, was darauf

hinweist, dass keine zusätzlichen diagnostischen Kriterien für eine Reklassifikation identifiziert wurden.

Patienten mit Ringsideroblasten (RS) und MLD oder SLD zeigen ähnliche Muster. Der Großteil dieser Patienten wird in Subgruppen mit SF3B1-Mutationen eingeteilt. Gleichzeitig werden kleinere Anteile in Hochrisikogruppen mit TP53-Mutationen verschoben. Insgesamt scheint die Mehrheit der RS-Patienten durch molekulare Marker wie SF3B1 oder TP53 rekategorisiert zu werden.

Für Patienten mit erhöhtem Blastenanteil (EB1 und EB2) erfolgt die Einteilung überwiegend in Subgruppen, die durch den Anteil der Blasten im Knochenmark definiert sind, nämlich IB1 und IB2. Dabei zeigt sich, dass ein Teil der Patienten zusätzlich durch das Vorliegen von Fibrose (MDS-F) weiter klassifiziert wird. Dabei wandern circa 3% der vorherigen EB1 Patienten und circa 5% der vorherigen EB2 Patienten nun in die MDS Fibrose Kategorie. Diese fibrotischen Veränderungen im Knochenmark markieren eine wichtige prognostische Eigenschaft und tragen zur Differenzierung innerhalb dieser Kategorien bei. Ein kleiner Anteil der beiden Gruppen mit erhöhtem Blastenanteil können der neuen TP53 Kategorie zugeordnet werden.

Eine spezielle Gruppe stellen die Patienten mit der spezifischen zytogenetischen Veränderung del(5q) dar. Es erfolgte keine zusätzliche Reklassifikationen.

Die Kategorie AMLMRC blieb ebenfalls unverändert erhalten.

Das Diagramm zeigt, dass die morphologischen Ausgangskategorien (z. B. SLD, MLD) für einen Teil der Patienten bestehen bleiben, während andere durch molekulare und genetische Marker präzise weiter klassifiziert werden. Die zentralen Faktoren für diese Umverteilung sind genetische Marker wie SF3B1 und TP53 sowie morphologische Merkmale wie Fibrose oder hypozelluläres Knochenmark. Insgesamt verdeutlicht die Grafik, wie molekulare und genetische Diagnostik die ursprünglichen morphologischen Kategorien ergänzen und verfeinern, um eine präzisere Risikostratifikation und Therapieplanung zu ermöglichen.

WHO 2022		ICC	
Alle Typen	5700 (100%)	5700 (100%)	Alle Typen
LB SLD	205 (3.6%)	378 (6.6%)	NOS mit SLD
LB MLD	1775 (31.1%)	2360 (41.2%)	NOS mit MLD
MDS-h	143 (2.5%)		
MDS mit SF3B1/RS	768 (13.5%)	123 (2.2%)	MDS mit SF3B1
IB1	850 (15%)	878 (15.3%)	MDS EB
IB2	914 (16%)	932 (16.6%)	MDS AML
MDS mit biallelischer TP53 Alteration	41 (0.7%)	59 (1.1%)	MDS mit TP53
MDS-f	80 (1.4%)	36 (0.6%)	MDS/AML mit TP53
MDS del(5q)	207 (3.6%)	234 (4.1%)	MDS del(5q)
MDS del(5q) mit TP53-Mutation	8 (0.1%)		
MDS del(5q) mit SF3B1 Mutation	19 (0.3%)		
AMLMRC	690 (12.1%)		

Tab. 7: Verteilung der Subtypen der WHO 2022 im Vergleich zur ICC

	WHO 2022											
WHO 2016	MDS SLD	MDS MLD	MDS-h	MDS SF3B1/RS	IB1	IB2	TP53 biallelisch	MDS-f	MDS del(5q)	MDS del(5q) + TP53	MDS del(5q) + SF3B1	AML MRC
MDS SLD	205 83%		43 17%									
MDS MLD	1775 94%		100 5%				9 0,5%					
MDS RS SLD				305 98%			4 1,3%					
MDS RS MLD				463 98%			9 2%					
MDS DEL(5q)									211 90%	8 3%	15 6%	
MDS EB1					850 96%		7 0,8%	27 3%				
MDS EB2						914 93%	12 1%	53 5%				
AML												690 100%

Tab. 8: Re-Mapping der MDS gemäß WHO-Klassifikation 2016 in die Kategorien der WHO-Klassifikation 2022

Die Gegenüberstellung der verschiedenen MDS-Klassifikationen (Tab. 8) zeigt Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Verteilung der Subtypen gemäß der WHO 2022-Klassifikation und der International Consensus Classification (ICC). Insgesamt wurden 5.700 Patienten in beiden Systemen analysiert, wobei die Häufigkeit der Subtypen je nach Klassifikation leicht variierte.

Die WHO-Klassifikation betont insbesondere die morphologische Differenzierung der Subtypen mit niedriger Blastenzahl. In dieser Gruppe waren 3,6% der Patienten als MDS mit unilinearer Dysplasie (SLD) klassifiziert, während nach ICC 6,6% in die Kategorie NOS mit SLD fielen. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Patienten mit multilinearer Dysplasie (MLD): 31,1% nach WHO-Klassifikation im Vergleich zu 41,2% in der ICC-Kategorie NOS mit MLD. Diese Unterschiede spiegeln die breitere Definition der ICC-Klassifikation wider, die auch Fälle ohne spezifische genetische oder morphologische Marker einschließt.

Hypoplastisches MDS wurde ausschließlich in der WHO-Klassifikation (2,5%) erfasst, was die Bedeutung histopathologischer Merkmale in diesem System unterstreicht. Ähnlich wurde MDS mit SF3B1/RS-Phänotyp in der WHO-Klassifikation bei 13,5% der Patienten diagnostiziert, während die ICC eine spezifischere Unterkategorie für MDS mit SF3B1-Mutation definiert, die nur 2,2% der Fälle umfasste und Patienten ohne SF3B1-Mutation jedoch mit Ringsideroblasten über 14% ausschloss.

Die Subtypen mit erhöhtem Blastenzahlanteil, MDS-IB1 (5–9% Blasten) und MDS-IB2 (10–19% Blasten), zeigten in beiden Klassifikationen eine nahezu identische Verteilung. In der WHO-Klassifikation machten diese Subtypen 15% (IB1) und 16% (IB2) aus, während die ICC sie als MDS-EB (15,3%) und MDS-AML (16,6%) klassifizierte. Dieser Vergleich verdeutlicht, dass beide Systeme diese Subtypen ähnlich handhaben, obwohl die ICC die Abgrenzung zwischen MDS und AML durch die Einführung der Kategorie MDS/AML betont.

Hochrisiko-Subtypen wie MDS mit biallelischer TP53-Alteration und MDS mit Fibrose zeigten leichte Unterschiede in der Häufigkeit. Während MDS-biTP53 nach WHO-Klassifikation 0,7 % der Fälle ausmachte, fiel dieser Anteil in der ICC-Klassifikation mit 1,1 % etwas höher aus, da hier nicht ausschließlich nur Patienten mit biallelischem TP53 vertreten sind. Die Kategorie MDS Fibrose die sich ausschließlich in der WHO 2022 Klassifikation wieder finden lässt hat einen Anteil von 1,4 und beinhaltet Patienten aus den WHO 2016 Kategorien EB1 und EB2, während die ICC-Kategorie MDS/AML mit TP53 ausschließlich in der ICC Klassifikation zu finden war und Patienten mit TP53 und ausschließlich erhöhten Blasten einschließt. Die TP53 Mutation musste in diesem Fall nicht biallelisch sein. Nur circa 0,6% der Patienten konnten dieser Kategorie hinzugefügt werden.

Für MDS mit del(5q) blieb die Verteilung in beiden Klassifikationen nahezu identisch (3,6% in WHO vs. 4,1% in ICC). Spezifische genetische Untergruppen, wie MDS del(5q) mit TP53-Mutation oder SF3B1-Mutation, wurden ausschließlich in der WHO-Klassifikation differenziert, was die detailliertere, morphologisch-genetische Herangehensweise dieses Systems zeigt.

Abschließend sei auf die Subtypen mit erhöhten Blasten hingewiesen: Die Kategorie AML-MRC (früher RAEB-T) wurde nur in der WHO-Klassifikation (12,1%) definiert, während die ICC diese Subtypen teilweise in die Kategorien MDS/AML oder MDS-AML mit TP53 überführte. Dies deutet auf einen fließenden Übergang von MDS und AML in der ICC hin, welcher in der WHO 2022 Klassifikation deutlicher abzugrenzen ist.

Insgesamt ergänzen sich beide Klassifikationen durch ihre unterschiedlichen Schwerpunkte: Die WHO 2022-Klassifikation legt Wert auf eine detaillierte Differenzierung sowohl genetischer als auch morphologischer Merkmale und sorgt mit der Einführung der neuen Kategorien MDS hypoplastisch, MDS Fibrose und MDS TP53 für eine noch deutlichere und differenziertere Unterscheidung der verschiedenen Subtypen. Die ICC erscheint stärker vereinfacht und beabsichtigt eine breitere Gruppierung zur einfacheren Diagnostik. Diese Unterschiede bieten vielseitige Ansätze für die Diagnostik und Therapieplanung bei MDS.

WHO 2022 klinischen, hämatologischen und genetischen Merkmale als Kapitel

3.2 Demografische und klinische Merkmale

Parameter	Alle Typen	Biallelische TP53 Alteration	MDS del(5q)	MDS del(5q) mitTP53 Mutation	MDS del(5q) mit SF3B1 Mutation	MDS mit SF3B1/RS
	5700 (100%)	41 (0.7%)	207 (3.6%)	8 (0.1%)	19 (0.3%)	768 (13.5%)
Geschlecht m/w (%)	56/44	54/46	27/73	50/50	53/47	54/46
Post-zytotoxisches MDS (%)	6.2	12.2	4.9	0	10.5	5.7
Alter bei Diagnose (Median, Spannweite)	71 13-104	66 50-95	67 21-90	65 56-72	75 53-85	72 18-92
Hb g/dl (Median, Spannweite)	9,4 0-17,5	8,8 6-12,3	9 4.5-13,3	7,2 6-12,5	9,8 6-12,6	9,3 2,2-13,8
Thrombozyten x 1.000/µl (Median, Spannweite)	128 0-1540	69 6-742	260 7-843	215 117-530	229 65-674	223 59-445
Leukozyten x 1000/µl (Median, Spannweite)	3.8 0.1-48	3.4 1.1-22	4 1.4-15	4.1 2.5-11.2	5.3 2.6-16	4.9 0.5-28
ANC x 1000/µl (Median, Spannweite)	1.9 0.1-42	0.9 0.7-12	2.1 0.4-13	2.1 1.3-9	2.7 1.1-8.1	2.5 0.3-24
Monozyten/µl (Median, Spannweite)	180 0-3400	154 57-696	210 0-935	63 25-112	307 0-980	242 0-980
Periphere Blasten (%) (Median, Spannweite)	0 0-19	2 0-10	0 0-1	0	0 0-1	0 0-1
Vorhandensein peripherer Blasten (%)	25.2	67	7.9	0	26.7	6,3
Knochenmarksblasten (%)(Median, Spannweite)	4 0-29	9 1-19	2 0-4	1 0-4	2 0-4	2 0-4
Vorhandensein von Ringsideroblasten (%)	39.2	0	17	100	93.3	98.6
SF3B1 Mutation (%)	48,2	0	0	33,3	71.4	88
Ringsideroblasten (%)(Median, Spannweite)	0 0-99	12 0-80	0 0-20	3 0-24	42.5 0-90	35 0-99
Vorhandensein von Auerstäbchen (%)	3.5	16.7	0	0	0	0
Abnormaler Karyotyp %	54.3	92.5	100	100	100	35.8
Komplexer Karyotyp %	16.8	90	0	0	0	7.9
Vohandensein von isoliertem del(5q) (%)	8.6	0	100	100	100	0
Vorhandensein von TP53 Mutation (%)	20.4	100	0	100	0	12.2
Chromosomale Kategorie nach IPSS-R (vl/low/int/high/vh) (%)	4/56/18/ 8/14	0/7.5/0/ 7.5/85	0/100/0/ 0/0	0/100/0/ 0/0	0/100/0/ 0/0	4/68/13/ 10/5
Prozentsatz des AML-Übergangs (%)	20	35	10	0	26	7
Kumulative AML-Evolution nach 2 und 5 Jahren (%)	15/29	25/53	4/12	n. a.	12/34	12/34

2. Medianes Überleben

Das Mediane Überleben betrug insgesamt circa 2,5 Jahre (30 Monate). Ein schlechtes Überleben mit median 10 Monaten und 9 Monaten zeigten die Gruppen MDS Fibrosis und AML MRC. MDS mit biallelischer TP53-Mutation wies mit einem medianen Überleben von 11 Monaten eine ähnlich ungünstige Prognose auf, während Patienten der Kategorien MDS del(5q) (73 Monate) und MDS SLD (69 Monate) das beste mediane Überleben hatten.

3.3 Therapiemuster

	BSC einschließlich ESA, Chelattherapie, Luspatercept, ATG, und Transfusion	Niedrig dosierte Chemotherapie, einschließlich Ara-C und Hydroxyurea	Induktions Chemotherapie	HMA	allo-HSCT
Alle Typen	4602 (80.7%)	68 (1.2%)	306 (5.4%)	356 (6.2%)	366 (6.4%)
MDS LB SLD	188 (92.6%)	1 (1.5%)	0	8 (3.9%)	6 (3%) 0-528
MDS LB MLD	1597 (90.1%)	8 (0.5%)	43 (2.4%)	46 (2.6%)	77 (4.3%)
MDS-h	127 (88.8%)	1 (0.7%)	0	6 (4.2%)	9 (6.3%)
MDS mit SF3B1/RS	717 (93.4%)	2 (0.3%)	8 (1%)	23 (3%)	18 (2.3%)
IB1	670 (78.4%)	9 (1.1%)	37 (4.3%)	71 (8.3%)	67 (7.8%)
IB2	601 (65.7%)	23 (2.5%)	75 (8.2%)	122 (13.3%)	93 (10.2%)
MDS-F	46 (57.5%)	6 (7.5%)	8 (10%)	7 (8.8%)	19 (23.8%)
Biallelische TP53 Alteration	11 (26.8%)	0	0	17 (41.5%)	13 (31.7%)
MDS del(5q)	199 (96.1%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	6 (2.9%)	8 (3.9%)
MDS del(5q) mit TP53 Mutation	0	0	0	0	8 (3.9%)
MDS del(5q) mit SF3B1 Mutation	16 (84.2%)	0	0	3 (15.8%)	0
AMLMRC	443 (64.2%)	14 (2%)	131 (19%)	47 (6.8%)	55 (8%)

Tab. 11: Therapiemuster der unterschiedlichen WHO-Typen

Die dargestellte Tabelle (Tab. 11) bietet eine umfassende Übersicht über die Verteilung der therapeutischen Ansätze bei verschiedenen myelodysplastischen Syndromen (MDS), basierend auf den WHO-Subtypen. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen unterstützende Maßnahmen *best supportive care* (BSC), Chemotherapie in niedriger Dosis, Induktionschemotherapie, hypomethylierende Agenzien (HMA) und allogene Stammzelltransplantationen (allo-HSCT). Die Daten zeigen deutliche Unterschiede in der Therapieprävalenz zwischen den Subtypen, die eng mit der Schwere der Erkrankung und den klinischen Merkmalen korrelieren.

Die unterstützende Therapie, die erythropoetische Stimulatoren (ESA), Chelation, Luspatercept, Antithymozytenglobulin (ATG) und Transfusionen umfasst, war bei den meisten

MDS-Subtypen die dominierende Behandlungsstrategie. Bei MDS-Patienten mit niedriger Blastenzahl, einschließlich SLD (92,6%) und MLD (90,1%), sowie bei Patienten mit hypoplastischem MDS (88,8%) und MDS mit SF3B1/RS-Phänotyp (93,4%), lag der Fokus klar auf unterstützenden Maßnahmen. Diese Zahlen spiegeln die gute Prognose und das geringere AML-Transformationsrisiko dieser Gruppen wider, was intensive Therapien weniger notwendig macht.

Interessant ist, dass die Prävalenz der unterstützenden Therapie bei Subtypen mit höherem Risiko, wie MDS-IB2 (65,7%) und MDS mit Fibrose (57,5%), deutlich geringer war. Hier deutet sich an, dass bei fortgeschrittenen Subtypen intensivere Behandlungsansätze erforderlich werden.

Die Anwendung niedrig dosierter Chemotherapie war insgesamt selten (1,2% der Gesamtpopulation) und wurde vor allem bei Subtypen wie MDS-IB2 (2,5%) und MDS mit Fibrose (7,5%) eingesetzt. Bei MDS-Subtypen mit niedrigem Risiko blieb diese Behandlung nahezu irrelevant.

Die Induktionschemotherapie, die meist bei Subtypen mit erhöhten Blasten indiziert ist, wurde bei 5,4% der Patienten angewandt. Sie fand am häufigsten bei MDS-IB2 (8,2%) und MDS-Fibrose (10%) Anwendung, was auf eine fortgeschrittene Krankheitsphase oder ein hohes Transformationsrisiko hindeutet.

Hypomethylierende Agenzien wurden vor allem bei Subtypen mit mittlerem bis hohem AML-Übergangsrisiko eingesetzt. Die höchste Prävalenz zeigte sich bei MDS-IB2 (13,3%) und MDS mit Fibrose (8,8%). Dies entspricht der Rolle von HMA als Standardtherapie bei aggressiveren MDS-Formen, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zur Progression in eine AML einhergehen.

Eine interessante Beobachtung ist die Anwendung von HMA bei Subtypen wie hypoplastischem MDS (4,2%) und MDS mit SF3B1/RS (3%). Obwohl diese Subtypen in der Regel als niedrig Risiko MDS angesehen werden, deuten diese Werte auf spezifische klinische Konstellationen hin, die eine intensivere Behandlung rechtfertigen.

Die allogene Stammzelltransplantation, eine potenziell kurative Behandlungsoption, wurde bei 6,4 % der Gesamtpopulation eingesetzt. Die höchste Prävalenz zeigte sich erwartungsgemäß bei Hochrisiko-Subtypen wie MDS-IB2 (10,2%) und MDS mit Fibrose (23,8%). Besonders bemerkenswert ist der Anteil bei MDS mit biallelischer TP53-Alteration, bei der 31,7% der Patienten eine allogene Stammzelltherapie erhielten. Dies unterstreicht die Bedeutung dieser Therapie bei genetisch instabilen Subtypen mit schlechter Prognose.

Die Analyse der therapeutischen Ansätze zeigt eine klare Korrelation zwischen den MDS-Subtypen und den gewählten Behandlungsstrategien. Subtypen mit niedrigem Risiko

profitieren überwiegend von unterstützenden Maßnahmen, während bei Subtypen mit fortgeschrittenen Krankheitsmerkmalen (z. B. MDS-IB2, MDS mit Fibrose) intensivere Therapien wie HMA und allo-HSCT eine zentrale Rolle spielen. Auffällig ist die differenzierte Anwendung intensiverer Therapien, selbst bei Subtypen mit niedrigem Risiko, was die Individualisierung der Behandlung bei MDS-Patienten unterstreicht.

Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung einer präzisen Subtyp-Diagnose und einer individualisierten Therapieplanung, um sowohl das Überleben als auch die Lebensqualität der Patienten zu optimieren.

3.4 Prognostische Parameter

Parameter	Medianes Überleben (Monate)	χ^2	p	Progression Zu AML (%)	χ^2 (Progression)	p (Progression)
ANC <800	16	85,3	<0.00005	17,8	205,1	<0.00005
ANC >800	31			34,4		
Leukozyten >100	41	285,5	<0.00005	16,2	172,5	<0.00005
Leukozyten 50-100	21			25,4		
Leukozyten <50	12			25,8		
Hb >10	44	212,6	<0.00005	18,4	43,4	<0.00005
Hb 8-10	25			20,6		
Hb <8	15			22,8		
Karyotyp sehr niedrig	67	415,8	<0.00005	8,1	331,9	<0.00005
Karyotyp neirdig	53			19		
Karyotype Intermediate	28			30,2		
Karyotype hoch	24			34,2		
Karyotype sehr hoch	10			45,1		
Myelofibrose Grad 0-1	32	25,2	<0.00005	20,5	10,1	0.002
Myelofibrosie Grad 2-3	17			26,9		
TP53 mutiert	24	31,9	<0.00005	29,2	28,2	<0.00005
TP53 WT	70			12,2		
TP53 biallelisch	11	40,9	<0.00005	40,7	29,5	<0.00005
TP53 nicht biallelisch	63			14,1		
Blasten <2%	51	637,6	<0.00005	7,3	1390,1	<0.00005
Blasten 3-4%	37			14,7		
Blasten 5-10%	20			21,4		
Blasten 10-19%	14			32,5		
Unilineare Dysplasie	70	75,8	<0.00005	4	79,4	<0.00005
Multilineare Dysplasie	27			20		

Tab. 12: Prognostische Parameter (Gesamtpopulation) (Nachtkamp et al. 2024a)

Die prognostischen Parameter, die in Tabelle 12. dargestellt sind, liefern entscheidende Einblicke in die Faktoren, die das Überleben und die Progression zu akuter myeloischer Leukämie bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen beeinflussen. Diese Analyse unterstreicht die Bedeutung klinischer und genetischer Merkmale für die Risikostratifizierung und Therapieplanung.

1. Einfluss hämatologischer Parameter

Die absolute Neutrophilenzahl (ANC) zeigt einen klaren Zusammenhang zwischen niedrigen Werten und einer schlechteren Prognose. Patienten mit einem ANC unter 800/µl hatten eine mediane Überlebenszeit von nur 16 Monaten im Vergleich zu 31 Monaten bei höheren Werten.

Die Thrombozytenzahl hatte einen ähnlich starken Einfluss auf die Prognose. Patienten mit Werten unter 50.000/µl hatten die schlechteste Überlebenszeit (12 Monate) und eine hohe AML-Progressionsrate von 25,8%. Im Gegensatz dazu erreichten Patienten mit Werten über 100.000/µl eine deutlich längere mediane Überlebenszeit von 41 Monaten und eine Progressionsrate von nur 16,2%. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine ausgeprägte Thrombopenie nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Überlebensdauer der Patienten negativ beeinflusst.

Der Hb erwies sich ebenfalls als signifikanter Faktor. Werte über 10 g/dl gingen mit einem medianen Überleben von 44 Monaten und einer niedrigeren AML-Progressionsrate von 18,4% einher, während Patienten mit Hb-Werten unter 8 g/dl nur durchschnittlich 15 Monate überlebten und eine Progressionsrate von 22,8% aufwiesen. Dies unterstreicht die Bedeutung der Hämoglobin-Konzentration als einfach messbaren Marker für die Prognose.

2. Genetische und morphologische Faktoren

Die Karyotyp-Risikogruppen, basierend auf der IPSS-R-Klassifikation, zeigten den stärksten Einfluss auf das Überleben. Patienten in der sehr niedrigen Risikogruppe hatten eine außergewöhnlich gute Prognose mit einem medianen Überleben von 67 Monaten und einer AML-Progressionsrate von lediglich 8,1%. Im Gegensatz dazu hatten Patienten in der sehr hohen Risikogruppe ein medianes Überleben von nur 10 Monaten und eine Progressionsrate von 45,1%. Dies bestätigt die klinische Relevanz genetischer Aberrationen für die Risikostratifizierung.

Der Grad der Myelofibrose hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss. Patienten mit einem niedrigen Fibrosegrad (0–1) hatten ein medianes Überleben von 32 Monaten, während Patienten mit einem hohen Fibrosegrad (2–3) durchschnittlich nur 17 Monate überlebten. Zudem war die AML-Progressionsrate in der höheren Fibrosegruppe mit 26,9% deutlich erhöht, was die Rolle der histopathologischen Untersuchung unterstreicht.

Der TP53-Status erwies sich als einer der stärksten prognostischen Faktoren. Patienten mit einer TP53-Mutation hatten eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten und eine Progressionsrate von 29,2%, während Patienten ohne Mutation (Wildtyp) ein deutlich längeres Überleben von 70 Monaten und eine Progressionsrate von nur 12,2% aufwiesen. Besonders auffällig waren biallelische TP53-Alterationen, die mit einem Überleben von nur 11 Monaten und einer AML-Progressionsrate von 40,7% die schlechtesten Ergebnisse aufwiesen.

3. Knochenmark-Blasten und Dysplasiegrad

Auch der Blastenanteil im Knochenmark war ein entscheidender Faktor für die Prognose. Patienten mit weniger als 2% Blasten hatten das beste mediane Überleben (51 Monate) und die geringste AML-Progressionsrate (7,3%). Im Gegensatz dazu war das Überleben bei einem

Blastenanteil von 10–19 % auf 14 Monate reduziert, mit einer Progressionsrate von 32,5%. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung der Blastenrate für die Risikoabschätzung.
Auch der Grad der Dysplasie zeigte klare Unterschiede: Patienten mit unilinearer Dysplasie hatten ein medianes Überleben von 70 Monaten und eine sehr niedrige AML-Progressionsrate von 4%, während multilineare Dysplasien das Überleben auf 27 Monate reduzierten und die Progressionsrate auf 20% erhöhten. Dies unterstreicht die prognostische Bedeutung morphologischer Merkmale.

Parameter	n (%)	Medianes Überleben (m)	χ^2	p	Progression zu AML (%)	χ^2	p
IB1	234 (42.6)	20	28.2.	<0.00005	39.4	22.3	<0.00005
IB2	254 (46.4)	17			23.2		
MDS-F	60 (11)	9			36.7		

Tab. 13: Patienten mit erhöhter medullärer Blastenanzahl und vorliegenden Angaben zur Fibrose (n=548) (Nachtkamp et al. 2024a)

Zur Bewertung des prognostischen Einflusses einer Knochenmarkfibrose wurden bei 548 Patienten mit erhöhter medullärer Blastenanzahl das Gesamtüberleben sowie die Rate der AML-Transformation analysiert (Tab. 13).
Unter den Patienten unterschieden sich die Gruppen signifikant in ihrer Prognose. Die Gruppe IB1 (42,6%) zeigte ein medianes Überleben von 20 Monaten und eine AML-Progressionsrate von 39,4% ($\chi^2 = 28{,}2$, $p < 0{,}00005$). Im Vergleich dazu wiesen Patienten der Gruppe IB2 (46,4%) ein schlechteres Überleben von 17 Monaten auf, jedoch mit einer niedrigeren Progressionsrate von 23,2%. Besonders auffällig war die Subgruppe MDS mit Fibrose (11%), die mit einem medianen Überleben von nur 9 Monaten und einer Progressionsrate von 36,7% die schlechtesten Ergebnisse zeigte. Diese Daten unterstreichen die prognostische Bedeutung von Fibrose bei Patienten mit hohem Blastenanteil.

Parameter	n (%)	Medianes (m)	χ^2	p	Progression zu AML (%)	χ^2	p
SLD	73 (10.4%)	69	10.2	0.003	2,7	15.2	0.004
MLD	475 (68.7%)	39			9,7		
Hypoplastisches MDS	143 (20.5%)	50			13.6		

Tab. 14: Patienten mit niedrigem Blastenanteil und histologischer Beurteilung der Zellularität (n=691) (Nachtkamp et al. 2024a)

Die histologische Beurteilung der Zellularität bei 691 Patienten verdeutlichte deutliche Unterschiede in der Prognose. Patienten mit unilinearer Dysplasie (SLD) (10,4%) hatten mit einem medianen Überleben von 69 Monaten und einer AML-Progressionsrate von 2,7% (χ^2 = 10,2, p = 0,003) die beste Prognose. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit multilinearer Dysplasie (MLD) (68,7%) ein deutlich schlechteres Überleben von 39 Monaten auf, während die Progressionsrate auf 9,7% anstieg. Patienten mit hypoplastischem MDS (20,5%) nahmen eine intermediäre Position ein, mit einem Überleben von 50 Monaten und einer Progressionsrate von 13,6%. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass morphologische Unterschiede wie die Dysplasiekategorie eine zentrale Rolle für die Prognose spielen.

Parameter	n (%)	Medianes Überleben	χ^2	p	Progression zu AML (%)	χ^2	p
SLD	78 (5.3%)	69	26,6	<0.00005	2,7	26,1	<0.00005
MLD	844 (58%)	45			14,7		
Hypoplastisches MDS	63 (7.6%)	50			14,3		
SF3B1	284 (19.5%)	73			10,4		
MDS del(5q)	234 (16.1%)	76			14,3		

Tab. 15: Patienten mit niedrigen Blasten und genetischen Karyotyp-Daten (n=1451) (Nachtkamp et al. 2024a)

Die Bewertung von 1451 Patienten mit banding-basierten Karyotypdaten hob die Bedeutung genetischer Marker für die Prognose hervor. Die Gruppe SLD (5,3%) wies erneut die beste Prognose auf, mit einem Überleben von 69 Monaten und einer Progressionsrate von 2,7% (χ^2 =

26,6, p < 0,00005). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit MLD (58%) ein kürzeres Überleben von 45 Monaten und eine Progressionsrate von 14,7% auf. Subgruppen mit spezifischen genetischen Aberrationen wie SF3B1-Mutationen (19,5%) hatten ein medianes Überleben von 73 Monaten und eine Progressionsrate von 10,4%, während Patienten mit MDS del(5q) (16,1%) mit einem Überleben von 76 Monaten und einer Progressionsrate von 14,3% eine günstige Prognose aufwiesen. Diese Ergebnisse unterstreichen die positiven prognostischen Auswirkungen bestimmter genetischer Marker wie del(5q) und SF3B1.
Die Analyse zeigt eine klare Heterogenität zwischen den Subgruppen, wobei Blastenanteil, Fibrose, Dysplasie und genetische Marker als zentrale Faktoren für das Überleben und die AML-Progression identifiziert wurden. Patienten mit niedrigen Blasten und günstigen genetischen Merkmalen wie, del(5q) oder SF3B1 wiesen die besten Prognosen auf.

Von dem Model ausgewählten Variablen	**χ^2**	**p**	**RR**
Mutiertes TP53	11.1	0.001	2.98
Präsenz von multlinearen Dysplasien	3.8	0.048	1.5

Tab. 16: Multivariate Analysen in Bezug auf das Gesamtüberleben 1. (Nachtkamp et al. 2024)

Folgende Variablen sind in das Model eingegangenen: Blastenanteil, Zellulärität, Fibrose, Karyotyp gemäß IPSS-R, TP53-Mutationsstatus, Vorliegen einer mehrlinigen Dysplasie sowie Zellzahlen.
Nur Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose Informationen zu allen beschriebenen Variablen vorlagen, sind in die Analyse mit eingegangen (n=141).

Von dem Model ausgewählten Variablen	**χ^2**	**p**	**RR**
Mutiertes TP53	13.97	<0.0005	2.1
Knochenmarksblasten (%) (*cont. variable*)	11.4	0.001	1.1
Karyotyp gemäß IPSSR	10.2	0.001	1.3

Tab. 17: Multivariate Analysen in Bezug auf das Gesamtüberleben 2. (Nachtkamp et al. 2024)

Folgende Variablen sind in das Model eingegangenen: medulläre Blastenanteil, Karyotyp gemäß IPSS-R, TP53-Mutationsstatus und das Vorliegen einer mehrlinigen Dysplasie.
Nur Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose Informationen zu allen beschriebenen Variablen vorlagen, sind in die Analyse mit eingegangen (n=412)

Um unabhängige prognostische Faktoren zu identifizieren, wurde bei 141 Patienten mit vollständigen Angaben zu Blastenanteil, Zellulärität, Fibrose, Karyotyp, TP53-Mutationsstatus, Dysplasie und Zellzahlen eine multivariate Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt ((Tab. 16.) Ergänzend erfolgte eine multivariate Analyse bei 412 Patienten mit vorliegenden Daten zu Blastenanteil, Karyotyp nach IPSS-R, TP53-Mutationsstatus und mehrliniger Dysplasie, um die relative Bedeutung dieser Variablen für das Gesamtüberleben zu untersuchen (Tab 17.).
Die Ergebnisse dieser Analysen lassen sich wie folgt interpretieren:
In der ersten Analyse (Tab. 16.) wurden nur Patienten einbezogen, bei denen umfassende Informationen zu medullären Blasten, Zellularität, Fibrose, Karyotyp nach IPSS-R, TP53-

Mutationsstatus, dem Vorliegen einer mehrlinigen Dysplasie sowie Zellzahlen bei der Diagnosestellung vorlagen. Dabei erwies sich der TP53-Mutationsstatus als der wichtigste unabhängige prognostische Faktor. Der Chi-Quadrat-Wert (χ^2) von 11,1 und der hochsignifikante p-Wert von 0,001 zeigen, dass diese Mutation stark mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert ist. Das relative Risiko (RR) für Patienten mit einer TP53-Mutation beträgt 2,98, was bedeutet, dass das Risiko eines schlechteren Überlebens bei diesen Patienten fast dreimal so hoch ist wie bei Patienten ohne diese Mutation. Zusätzlich zeigte sich, dass das Vorliegen einer mehrlinigen Dysplasie ebenfalls eine signifikante Rolle spielt. Mit einem χ^2–Wert von 3,8 und einem p-Wert von 0,048 war die Assoziation zwar weniger stark, jedoch immer noch signifikant. Das relative Risiko von 1,5 deutet darauf hin, dass Patienten mit mehrliniger Dysplasie ein um 50% erhöhtes Risiko für ein schlechteres Überleben haben.

Die zweite Analyse (Tab. 17.) umfasste eine größere Kohorte mit 412 Patienten, bei denen Informationen zu medullären Blasten, Karyotyp nach IPSS-R, TP53-Mutationsstatus und mehrliniger Dysplasie vorlagen. Auch hier wurde die TP53-Mutation als stärkster unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Mit einem χ^2 von 13,97 und einem p-Wert von weniger als 0,0005 war die Assoziation statistisch hochsignifikant. Das relative Risiko von 2,1 zeigt, dass das Vorhandensein einer TP53-Mutation das Risiko eines schlechteren Überlebens mehr als verdoppelt. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der Prozentsatz der medullären Blasten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Mit einem χ^2 Wert von 11,4 und einem p-Wert von 0,001 war der Blastenanteil ein gradueller Faktor, bei dem jede Erhöhung des Anteils das Risiko für ein schlechteres Überleben um 10% steigerte. Auch der Karyotyp nach IPSS-R zeigte sich als signifikanter Prognosefaktor mit einem Chi-Quadrat-Wert von 10,2, einem p-Wert von 0,001 und einem relativen Risiko von 1,3. Dies bedeutet, dass ein ungünstiger Karyotyp das Risiko eines schlechteren Überlebens um 30% erhöht.
Die sehr niedrigen p-Werte in beiden Analysen belegen die statistische Signifikanz der Ergebnisse und unterstreichen die prognostische Relevanz der untersuchten Variablen. Besonders auffällig ist die zentrale Rolle der TP53-Mutation, die in beiden Kohorten als der stärkste unabhängige Prädiktor für ein schlechteres Überleben identifiziert wurde. Die hohe relative Risikozahl verdeutlicht den negativen Einfluss dieser Mutation. Der medulläre Blastenanteil, ein kontinuierlicher Faktor, weist auf die Bedeutung gradueller Veränderungen hin, während der Karyotyp ein ebenfalls wichtiger Prädiktor für die Prognose ist. Das Vorliegen einer mehrlinigen Dysplasie zeigte eine moderate, jedoch signifikante Assoziation mit dem Überleben, insbesondere in der kleineren Kohorte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der TP53-Mutationsstatus, der Blastenanteil im Knochenmark und der Karyotyp nach IPSS-R zentrale Faktoren bei der Prognoseabschätzung von MDS-Patienten sind. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, diese Parameter in die Risikostratifikation und die Therapieplanung einzubeziehen. Insbesondere die TP53-Mutation erweist sich wiederholt als stärkster negativer Prognosefaktor und sollte daher in klinischen Entscheidungen besonders berücksichtigt werden.

3.5 Überleben

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurde das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) sowie die kumulative Inzidenz einer AML-Evolution bei Patienten mit erhöhtem Blastenanteil analysiert. Hierfür wurden Kaplan–Meier-Kurven erstellt, die den zeitlichen Verlauf dieser Endpunkte veranschaulichen.

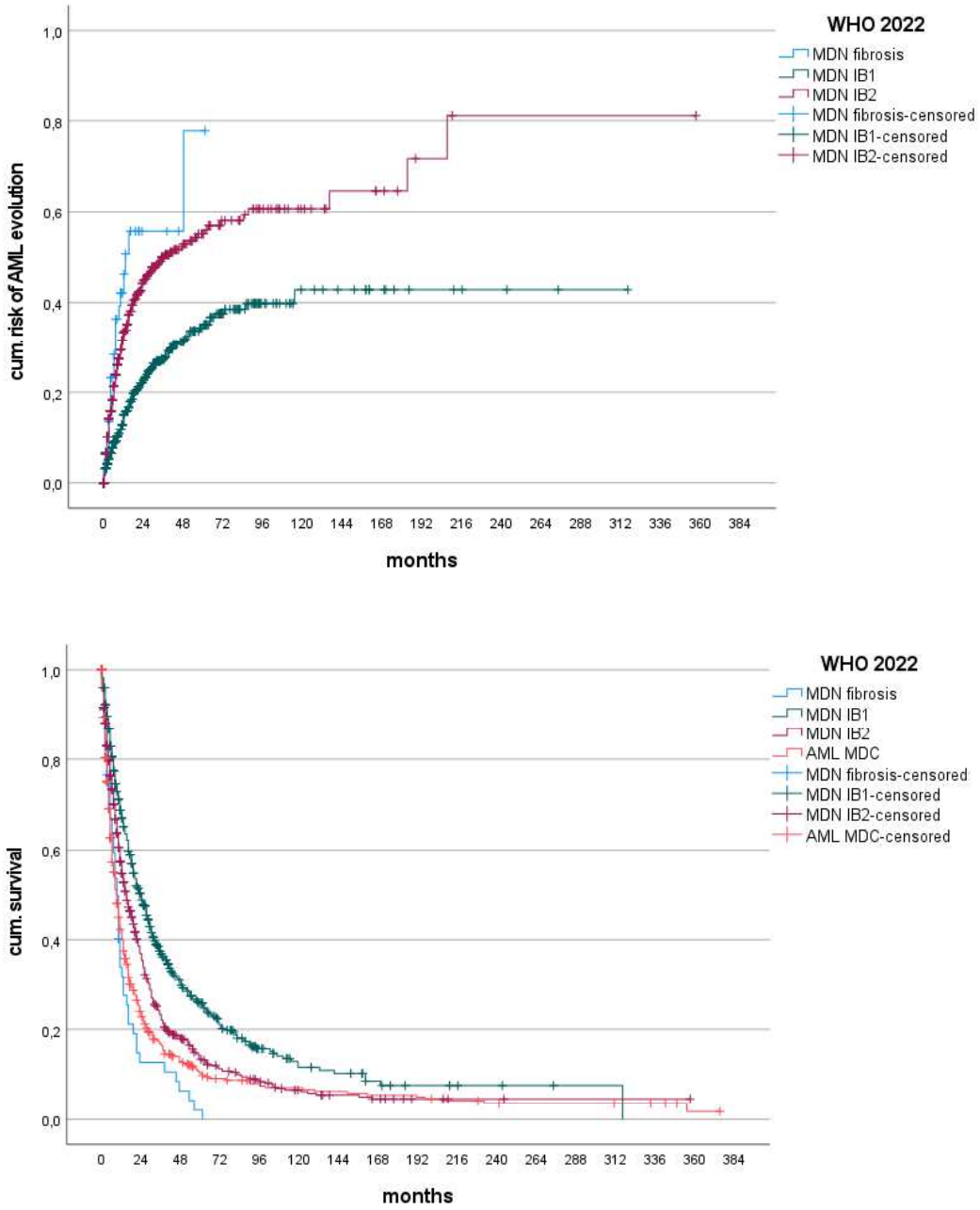

Abb. 2: Gesamtüberleben und kumulative AML-Evolution von Patienten mit erhöhten Blastenanteil (Nachtkamp et al. 2024a)

MDN-f zeigt das höchste Risiko für eine AML-Evolution, wobei das Risiko bereits innerhalb der ersten 100 Monate ein kumulatives Risiko von etwa 80% erreicht. Ebenso zeigt diese

Kategorie die schlechteste Überlebensprognose, mit einem sehr schnellen Rückgang des Überlebens innerhalb der ersten 50 Monate.

Zusätzlich wurde eine Gruppe mit AML MDC in die Gesamtüberlebensgrafik aufgenommen, um auf die ähnlich schlechte Prognose wie bei MDS-f hinzuweisen.

Die Daten zeigen eine klare Differenzierung zwischen den Patientengruppen hinsichtlich des Risikos einer AML-Evolution und des kumulativen Überlebens. Patienten mit MDS-f tragen ein erheblich höheres Risiko für eine AML-Evolution und haben zugleich eine deutlich schlechtere Überlebensprognose. Im Vergleich dazu haben Patienten mit MDS IB1 die beste Prognose, sowohl im Hinblick auf das Überleben als auch auf das Risiko einer AML-Progression. MDS IB2 liegt intermediär zwischen diesen beiden Extremen.

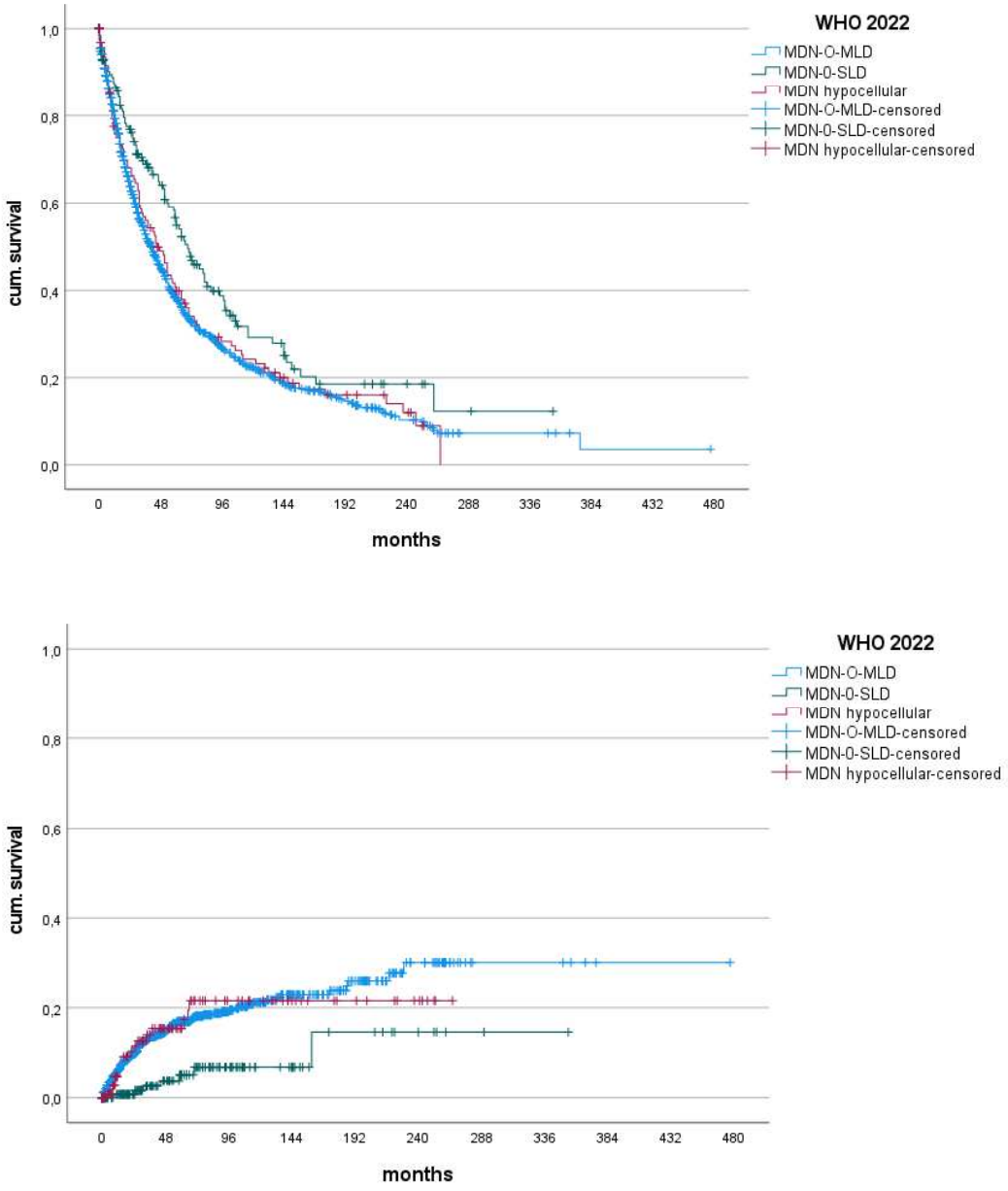

Abb. 3: Gesamtüberleben und kumulative AML-Evolution von Patienten mit niedrigen Blasten (SLD, MLD, hypoplastisches MDS (p=0.006, 0.002) (Nachtkamp et al. 2024a)

Mittels Kaplan–Meier-Analysen wurden das Gesamtüberleben sowie die kumulative Inzidenz einer AML-Evolution bei Patienten mit niedrigem Blastenanteil (SLD, MLD, hypoplastisches MDS) untersucht; hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen (p = 0,006 bzw. p = 0,002) (Abb. 3.).

Der hypozelluläre Subtyp scheint mit einer deutlich schlechteren Gesamtprognose verbunden zu sein, obwohl das Überleben in den ersten Monaten bei allen Gruppen ähnlich hoch ist.

Das mediane Überleben unterscheidet sich deutlich zwischen den Gruppen, wobei MDS SLD die beste und MDS hypozellulär die schlechteste Prognose aufweist. Dies zeigt, dass Faktoren wie Hypozellularität einen starken Einfluss auf die Mortalität haben, unabhängig vom AML-Risiko.

MDS MLD zeigt eine sehr hohe Transformationstendenz in eine AML. MDS hypozellulär weist hingegen ein deutlich geringeres Transformationsrisiko auf.

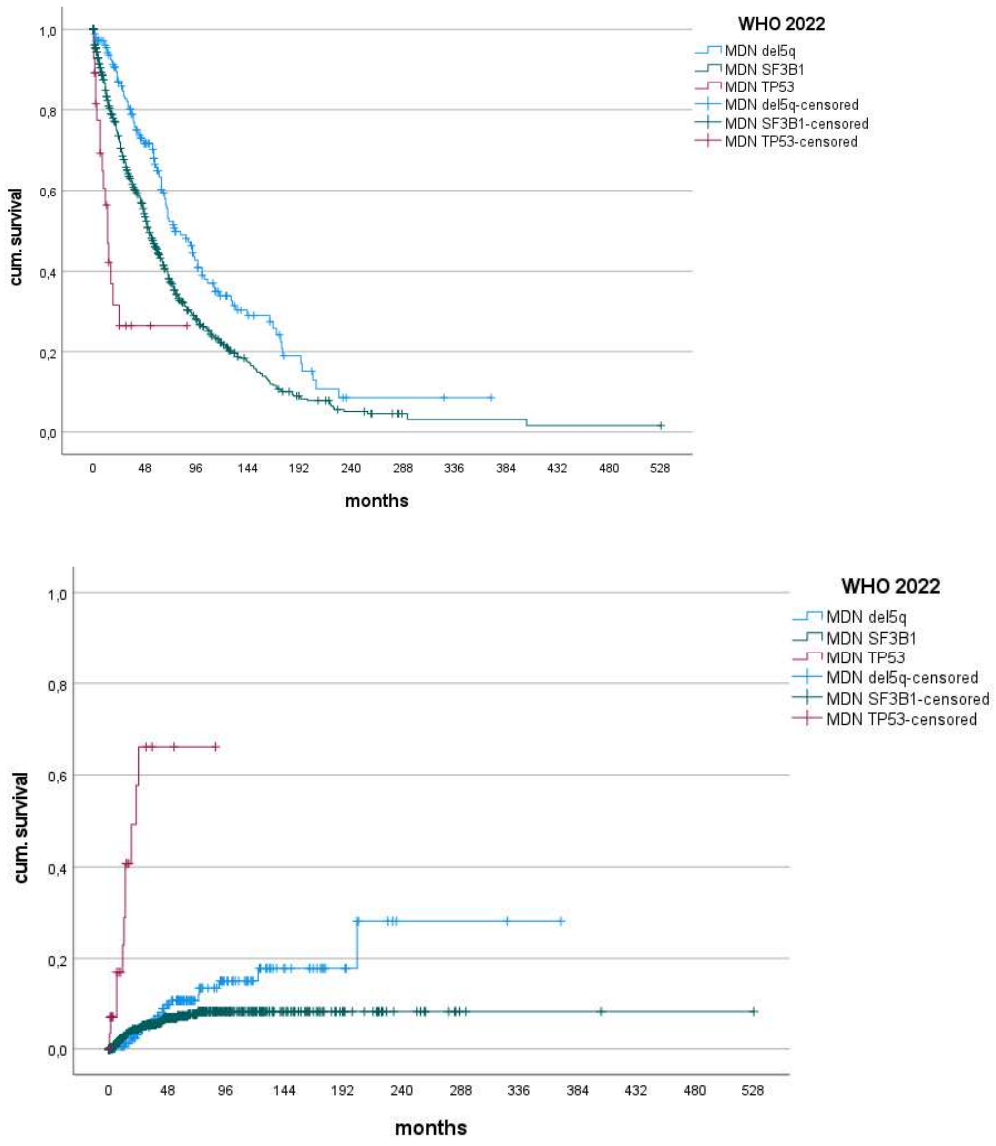

Abb. 4: kumulative Überleben und das Risiko einer AML-Transformation von Patienten mit myelodysplastischen Neoplasien (MDN) basierend auf den genetischen Subtypen gemäß WHO-Klassifikation 2022: MDN del(5q), MDN SF3B1 und MDN TP53 (Nachtkamp et al. 2024a)

Abbildung 4. zeigt das kumulative Überleben sowie das Risiko einer AML-Transformation bei Patienten mit myelodysplastischen Neoplasien (MDN), stratifiziert nach genetisch definierten Subtypen gemäß WHO-Klassifikation 2022 (MDN del(5q), MDN SF3B1 und MDN TP53)
Patienten mit MDN del(5q) weisen in der Grafik die beste Überlebensprognose auf, mit einer langsam abfallenden Kurve und einer medianen Überlebenszeit von über 10 Jahren. MDN SF3B1 zeigt ein intermediäres Überleben, wobei die Überlebenskurve zwischen del(5q) und TP53 liegt. Die Patienten mit TP53-Mutationen haben die schlechteste Prognose, mit einer steil abfallenden Kurve und einer medianen Überlebenszeit von weniger als 2 Jahren. Beim kumulativen Risiko einer AML-Transformation zeigt MDN TP53 die höchste Wahrscheinlichkeit für einen AML-Übergang, wobei die Kurve in den ersten 2 Jahren rasch ansteigt. MDN del(5q) zeigt ein sehr niedriges AML-Risiko mit einer flach verlaufenden Kurve, während MDN SF3B1 ein moderates Risiko mit einer allmählich ansteigenden Kurve zeigt.

4. Ergebnisse ICC

4.1 Verteilungen

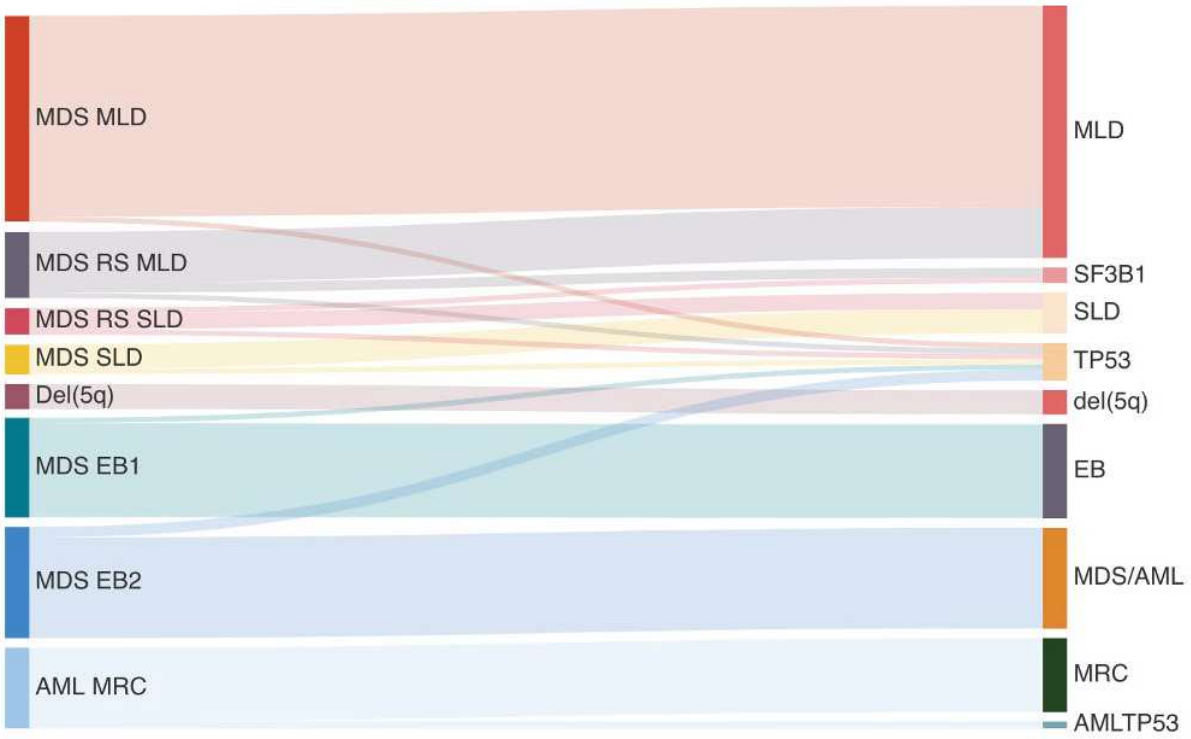

Abb. 5: Neuzuordnung der Patienten der WHO-2016- zur ICC-Klassifikation (Nachtkamp et al. 2024a)

Die Grafik 5. illustriert die Verteilung der Subtypen myelodysplastischer Syndrome der WHO 2016 Klassifikation und deren Übergänge innerhalb der ICC. Der größte Anteil der Patienten wird durch MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS MLD) dargestellt, was den größten Block in der linken Hälfte der Grafik ausmacht. Ein erheblicher Teil dieser Gruppe bleibt in der Äquivalenzkategorie der ICC. Ein kleinerer Anteil zweigt sich in die genetische TP53 Subgruppe ab.

Die Subgruppe MDS RS MLD ist kleiner und wird zum größten Teil der MLD-Kategorie zugeführt, verteilt sich teilweise aber auch auf genetische Kategorien, insbesondere MDS SF3B1. Ein kleiner Teil konnte hier ebenfalls der neuen TP53 Kategorie zugeordnet werden. Auch MDS RS SLD, eine kleinere Kohorte, weist eine ähnliche Verteilung auf und gelangt aus der ringsiderblastischen Kategorie in die NOS SLD Kategorie über. Die älteren ringsideroblastischen und SF3B1 mutiereten Kategorein werden größtenteils aufgelöst und in die lowblast Kategorien umgeführt.

MDS SLD, das MDS mit einlinearer Dysplasie umfasst, wird hauptsächlich in ihre equivalenz-Gruppe verteilt, weist aber auch eine Verbindung zu der genetischen TP53 Subgruppe, jedoch mit einem insgesamt geringen Anteil.

MDS mit erhöhten Blasten (MDS EB1 und EB2) macht einen bedeutenden Anteil aus. Ein relevanter Teil von MDS EB1 fließt in MDS EB über, und aus der Kategorie MDS EB2 entwickelt sich zu MDS/AML Besonders auffällig ist, dass bislang jede Kategorie hauptsächlich ihrer Äquivalenz-Kategorie entsprach und einige wenige in die neue genetische TP53 Unterkategorie zugeordnet werden konnten.
Die genetischen Kategorie MDS del(5q) bleibt überwiegend stabil in seiner Kategorie.
AML MRC bleibt hauptsächlich als MRC-Gruppe erhalten, jedoch spaltet auch sie sich in eine AML TP53 Gruppe, was den Schwerpunkt dieser neuen Subkategorie und die Bedeutung der TP53 Mutation in myelodysplastischen Syndromen widerspiegelt.
Insgesamt ist in dieser Grafik besonders die Aufteilung der gesamten Kategorien in die TP53 Kategorie auffällig, die nicht auf Blasten basierend ist. Abgesehen von der neuen TP53 Kategorie und der Tatsache, dass Ringsideroblasten ihre diagnostischen Fähigkeiten in der ICC verlieren, bleiben die meisten ICC-Gruppen ihren WHO 2016 Äquivalenten erhalten.

4.2 Demografische und klinische Merkmale

Parameter	Alle Typen	NOS mit SLD	NOS mit MLD	MDS EB	MDS/AML
	5700 (100%)	378 (6.6%)	2360 (41.2%)	878 (15.3%)	932 (16.6%)
Geschlecht m/w (%)	56/44	51/49	57/43	60/40	58/42
Post-zytotoxisches MDS (%)	6.2	4.2	4.7	5.1	7.3
Alter bei Diagnose (Median, Spannweite)	71 (13-104)	72 (16-91)	72 (13-100)	70 (20-104)	70 (16-96)
Hb g/dl (Median, Spannweite)	9.4 (0-17.5)	9.5 (3.4-15.9)	9.5 (0-16.6)	9.6 (2.6-17.5)	9.3 (3.1-16.1)
Thrombozyten x 1,000/µl (Median, Spannweite)	116 (1-1540)	186 (5-709)	138 (0-1540)	101 (1-1408)	80 (3-1121)
Leukozyten x 1,000/µl (Median, Spannweite)	3.7 (0.1-269)	4.8 (1-19)	4 (3.2-68)	3.3 (0-109)	2.9 (0.2-268)
ANC x 1,000/µl (Median, Spannweite)	1.8 (0.1-229)	2.7 (0.2-52)	2.2 (0-92.3)	1.4 (0.8-12)	1.2 (0-51)
Monozyten/µl (Median, Spannweite)	182 (0-32648)	295 (0-3078)	207 (0-4774)	156 (0-4200)	111 (0-3060)
Periphere Blasten (%) (Median, Spannweite)	0 (0-19)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-8)	1 (0-19)
Vorhandensein peripherer Blasten (%)	21.1	6.6	6.2	36.3	50.4
Knochenmarksblasten (%) (Median, Spannweite)	4 (0-95)	2 (0-4)	2 (0-4)	7 (0-9)	14 (0-19)
Vorhandensein von Ringsideroblasten (%)	25.4	59.2	21.9	30.3	35.8
SF3B1 Mutation (%)	44.6	0	0	26.2	13
Ringsideroblasten (%) (Median, Spannweite)	0 (0-99)	15 (0-97)	0 (0-99)	0 (0-96)	0 (0-85)
Vorhandensein von Auerstäbchen (%)	3.6	0	0	0.2	10.1
abnormaler Karyotyp %	54.3	36.7	45.5	57.8	54.5
Komplexer Karyotyp %	16.8	5.4	12.2	15.4	22.8
Vohandensein von isoliertem del(5q) (%)	8.5	0	0	6.4	2.7
Vorhandensein von TP53 Mutation (%)	21.9	0	0	1.2	0
Chromosomale Kategorie nach IPSS-R (vl/low/int/high/vh) (%)	4/59/19/6/14	6/61/18/2/4	6/57/20/7/9	3/30/5/16/46	2/51/19/6/21
Prozentsatz des AML-Übergangs (%)	20.4	4.7	10.9	20.7	31.6
Kumulative AML-Evolution nach 2 und 5 Jahren (%)	15/29	3/7	10/16	24/37	44/54
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (Spannweite)	30 (0-528)	68 (0-528)	41 (0-520)	22 (0-316)	14 (0-405)

Tab. 18 Detaillierte Patientencharakteristika gemäß der ICC (morphologische Gruppen)

Tabelle 18. bieten eine umfassende Übersicht über die klinischen, hämatologischen und genetischen Merkmale verschiedener Subtypen von myelodysplastischen Syndromen (MDS), wie sie in der ICC 2022 definiert sind. Sie umfasst insgesamt 5.700 Patienten, die auf unterschiedliche Subtypen verteilt wurden. Im Folgenden werden die wichtigsten Merkmale und Unterschiede zwischen den Subtypen zusammengefasst.

Die größte Gruppe stellt NOS mit MLD mit einem Anteil von 41,2% dar, während NOS mit SLD mit 6,6% einen kleinen Anteil einnimmt. Im Hinblick auf das Geschlechterverhältnis dominieren in fast allen Subgruppen männliche Patienten, mit der Ausnahme von NOS mit SLD, wo das Verhältnis nahezu gleich ist. Eine markante Verschiebung zeigt sich in MDS/AML, wo der Anteil männlicher Patienten auf 58% steigt, während MDS EB mit 60% den höchsten männlichen Anteil aufweist.

Das Alter bei der Diagnose ist homogen, mit Medianwerten zwischen 70 und 72 Jahren. NOS mit SLD liegt dabei leicht am oberen Ende dieses Bereichs, was auf eine etwas ältere Patientengruppe hindeutet. Hinsichtlich der Hämoglobinwerte ist über die Subgruppen hinweg ein ähnlicher Median von etwa 9,4 bis 9,6 g/dl zu beobachten. Ein auffälliger Ausreißer ist jedoch MDS EB, dessen Medianwert bei 9,6 g/dl liegt, während MDS/AML mit 9,3 g/dl eine leichte Abnahme aufweist, die mit dem fortschreitenden Krankheitsverlauf korrelieren könnte.

Die Thrombozytenzahl zeigt erhebliche Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Während NOS mit SLD mit einem Medianwert von 186 x 1.000/µl die höchste Thrombozytenzahl aufweist, sind die Werte in MDS/AML mit einem Median von 80 x 1.000/µl erheblich niedriger. Dieser Unterschied könnte auf die zunehmende Knochenmarkdysfunktion und die Verschlechterung des hämatopoetischen Systems in fortgeschrittenen Krankheitsstadien hinweisen. Ein ähnlicher Trend ist bei den Leukozytenwerten zu beobachten, bei denen NOS mit SLD mit einem Median von 4,8 x 1.000/µl den höchsten Wert erreicht, während "MDS/AML" mit 2,9 x 1.000/µl den niedrigsten Wert aufweist.

Die absolute Neutrophilenzahl (ANC) spiegelt dieses Muster wider. NOS mit SLD weist die höchsten Werte mit einem Median von 2,7 x 1.000/µl auf, während MDS/AML mit 1,2 x 1.000/µl eine deutliche Abnahme zeigt. Diese Werte verdeutlichen die progressive Neutropenie, die bei fortschreitenden MDS-Subtypen häufig auftritt. Bei den Monozytenzahlen zeigt sich eine ähnliche Tendenz. NOS mit SLD hat den höchsten Medianwert von 295/µl, während MDS/AML mit 111/µl die niedrigsten Werte erreicht, was auf die zelluläre Erschöpfung und die Dysfunktion des Knochenmarks in diesen Gruppen hindeutet.

Betrachtet man die peripheren Blasten, so zeigt NOS mit SLD kaum Nachweise mit einem Median von 0 % und einer sehr geringen Präsenz in der Subgruppe. Im Gegensatz dazu steigt die Präsenz peripherer Blasten in MDS EB und MDS/AML signifikant an, wobei letztere

Gruppe die höchste Präsenzrate von 50,4% aufweist. Dies ist auch in der mittleren Anzahl medullärer Blasten sichtbar, die in MDS EB und MDS/AML mit 7% bzw. 14% deutlich erhöht ist.

Die Anwesenheit von Ringsideroblasten (RS) zeigt ebenfalls Variationen zwischen den Gruppen. Während NOS mit SLD eine hohe Prävalenz von 59,2% aufweist, nimmt dieser Wert in MDS/AML auf 35,8% ab und ist bei Patienten mit NOS MLD bei nur ungefähr 22%. Das Vorhandensein von SF3B1-Mutationen ist in diesen Gruppen gering, steigt jedoch in den spezifisch genetisch definierten Subtypen signifikant an. Ein weiteres bemerkenswertes Merkmal ist das Vorkommen abnormaler Karyotypen, das bei NOS mit SLD moderat bleibt (ca. 37%), aber in MDS EB und MDS/AML mit 57,8% und 54,5% besonders auffällt.

Schließlich ist die Gesamtüberlebenszeit ein weiterer entscheidender Indikator. Während NOS mit SLD mit einer medianen Überlebenszeit von 68 Monaten die günstigste Prognose aufweist, sinkt diese bei MDS EB auf 22 Monate und erreicht in MDS/AML mit 14 Monaten den niedrigsten Wert. Diese Daten verdeutlichen die progressiv schlechteren Prognosen bei fortgeschrittenen Subtypen und untermauern die klinische Bedeutung der Differenzierung zwischen den Gruppen.

Parameter	Alle Typen	MDS mit SF3B1	MDS del(5q)	MDS mit TP53	MDS/AML mit TP53
	5700 (100%)	123 (2.2%)	234 (4.1%)	59 (1.1%)	36 (0.6%)
Geschlecht m/w (%)	56/44	57/43	30/70	55/45	67/33
Post-zytotoxisches MDS (%)	6.2	1.6	4.3	8.1	11.1
Alter bei Diagnose (Median, Spannweite)	71 (13-104)	68 (30-85)	69 (21-90)	69 (29-85)	69 (19-95)
Hb g/dl (Median, Spannweite)	9.4 (0-17.5)	9.6 (6.5-13.5)	9 (4.5-13.3)	9.9 (6.7-13.3)	8.9 (6-12.5)
Thrombozyten x 1,000/µl (Median, Spannweite)	116 (1-1540)	248 (12-444)	252 (7-843)	97 (19-742)	71 (6-354)
Leukozyten x 1,000/µl (Median, Spannweite)	3.7 (0.1-269)	4.8 (0.5-75)	4 (1.4-150)	3 (1.2-12.2)	3.3 (1.3-22.1)
ANC x 1,000/µl (Median, Spannweite)	1.8 (0.1-229)	2.4 (0.3-59)	2.1 (0.4-13.5)	1.2 (1-4.4)	1.4 (0.8-12)
Monozyten/µl (Median, Spannweite)	182 (0-32648)	360 (0.4-1748)	213 (0-1050)	168 (0-620)	296 (0-848)
Periphere Blasten (%) (Median, Spannweite)	0 (0-19)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-5)	2.5 (0-10)
Vorhandensein peripherer Blasten (%)	21.1	13.1	9.8	34.6	93.7
Knochenmarksblasten (%) (Median, Spannweite)	4 (0-95)	2 (0-4)	2 (0-4)	4 (0-9)	15 (5-19)

Vorhandensein von Ringsideroblasten (%)	25.4	93.3	33	52.6	66.7
SF3B1 Mutation (%)	44.6	100	40	29.2	40
Ringsideroblasten (%) (Median, Spannweite)	0 (0-99)	20 (0-99)	0 (0-90)	5 (0-80)	8 (0-26)
Vorhandensein von Auerstäbchen (%)	3.6	0	0	0	9.1
abnormaler Karyotyp %	54.3	20.2	100	77.4	91.7
Komplexer Karyotyp %	16.8	1.9	0	54.8	77.8
Vohandensein von isoliertem del(5q) (%)	8.5	0	100	1.6	5.6
Vorhandensein von TP53 Mutation (%)	21.9	0	23.5	100	100
Chromosomale Kategorie nach IPSS-R (vl/low/int/high/vh) (%)	4/59/19/6/14	0/81/11/5/4	0/100/0/0/0	14/66/2/54/22	7/15
Prozentsatz des AML-Übergangs (%)	20.4	3.9	11.2	25.8	36.1
Kumulative AML-Evolution nach 2 und 5 Jahren (%)	15/29	3/5	5/14	29/34	56/56
Medianes Gesamtüberleben in Monaten (Spannweite)	30 (0-528)	126 (0-258)	75 (0-370)	24 (0-116)	16 (0-76)

Tab. 19 Detaillierte Patientencharakteristika gemäß der ICC (genetischen Gruppen)

Die Tabelle 19. gibt eine detaillierte Übersicht über verschiedene Parameter der Subgruppen der myelodysplastischen Syndrome (MDS), die genetisch definiert sind. Hervorzuheben ist, dass MDS/AML mit TP53 mit einem Anteil von nur 0,6% die kleinste Kohorte darstellt, was die Seltenheit dieses genetisch spezifischen Subtyps verdeutlicht. In Bezug auf das Geschlechterverhältnis weist die Subgruppe MDS mit del(5q) eine ausgeprägte Dominanz weiblicher Patienten auf (70 % weiblich vs. 30 % männlich). Dieses Muster steht im Gegensatz zu den übrigen MDS-Subgruppen, in denen männliche Patienten überwiegen. Besonders auffällig ist die Verteilung in MDS/AML mit TP53, wo der Anteil männlicher Patienten mit 67% am höchsten ist.

Das mediane Alter bei der Diagnose variiert zwischen den Gruppen nur geringfügig, wobei MDS mit SF3B1 mit einem Median von 68 Jahren die jüngste Subgruppe darstellt, während die übrigen Subtypen bei 69 Jahren liegen. Im Hinblick auf den Hämoglobinwert zeigt MDS del(5q) mit 9 g/dl den niedrigsten Medianwert, während MDS mit TP53 mit 9,9 g/dl den höchsten Wert erreicht, was möglicherweise auf Unterschiede in der Krankheitsdynamik hinweist. Die Thrombozytenwerte zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. MDS mit SF3B1 und MDS del(5q) weisen mit Medianwerten von 248 x 1.000/µl und 252 x 1.000/µl die höchsten Werte auf, während MDS/AML mit TP53 mit 71 x 1.000/µl den niedrigsten Wert aufweist, was auf eine fortgeschrittene Knochenmarkdysfunktion hinweisen könnte.

Die Leukozytenwerte sind bei MDS del(5q) und MDS mit SF3B1 mit Medianwerten von 4 x 1.000/µl und 4,8 x 1.000/µl erhöht, während MDS/AML mit TP53 mit einem Median von 3 x 1.000/µl niedrigere Werte aufweist. Dieses Muster wiederholt sich bei der absoluten Neutrophilenzahl (ANC), wobei MDS del(5q) und MDS mit SF3B1 höhere Werte zeigen, während MDS/AML mit TP53 eine deutliche Reduktion aufweist. Bei den Monozytenzahlen zeigt "MDS mit SF3B1" den höchsten Medianwert von 360/µl, was deutlich über den anderen Gruppen liegt. Im Gegensatz dazu zeigt MDS/AML mit TP53 mit einem Medianwert von 296/µl eine Reduktion, die jedoch nicht so ausgeprägt ist wie bei anderen fortgeschrittenen Subtypen.

Periphere Blasten sind in den einzelnen Gruppen unterschiedlich stark präsent. In MDS mit SF3B1 und MDS del(5q) liegt der Medianwert bei 0%, was eine geringere Blastenlast reflektiert, während in MDS/AML mit TP53 der Medianwert auf 2,5% ansteigt, was den fortgeschrittenen Krankheitsverlauf dieser Subgruppe verdeutlicht. Ein vergleichbares Muster zeigt sich bei der medullären Blastenlast. In der Subgruppe MDS/AML mit TP53 liegt der Median bei 15 % und damit deutlich höher als in den übrigen Gruppen.

Die Anwesenheit von Ringsideroblasten ist in MDS mit SF3B1 mit 93,3% (erwartungsgemäß) am höchsten, während MDS del(5q) und MDS/AML mit TP53 niedrigere Prävalenzraten von 33% bzw. 66,7% zeigen. SF3B1-Mutationen sind in MDS mit SF3B1 mit 100% am häufigsten vertreten, während andere Subgruppen wie MDS del(5q) und MDS mit TP53 mit 40% und 29,2% deutlich niedrigere Prävalenzraten aufweisen.

Bei den abnormalen Karyotypen ist auffällig, dass "MDS del(5q)" mit 100% den höchsten Anteil hat, während MDS mit SF3B1 mit 20,2% die niedrigste Prävalenz abnormaler Karyotypen zeigt.

Hinsichtlich der medianen Gesamtüberlebenszeit zeigt sich ein starkes Gefälle. MDS mit SF3B1 weist mit 126 Monaten die beste Prognose auf, während MDS/AML mit TP53 mit 16 Monaten das kürzeste Überleben aufweist. Diese Daten verdeutlichen die gravierenden Unterschiede in der Prognose und im Krankheitsverlauf zwischen den genetisch definierten Subtypen und unterstreichen die Bedeutung der molekularen Klassifikation bei MDS.

4.3 Überleben

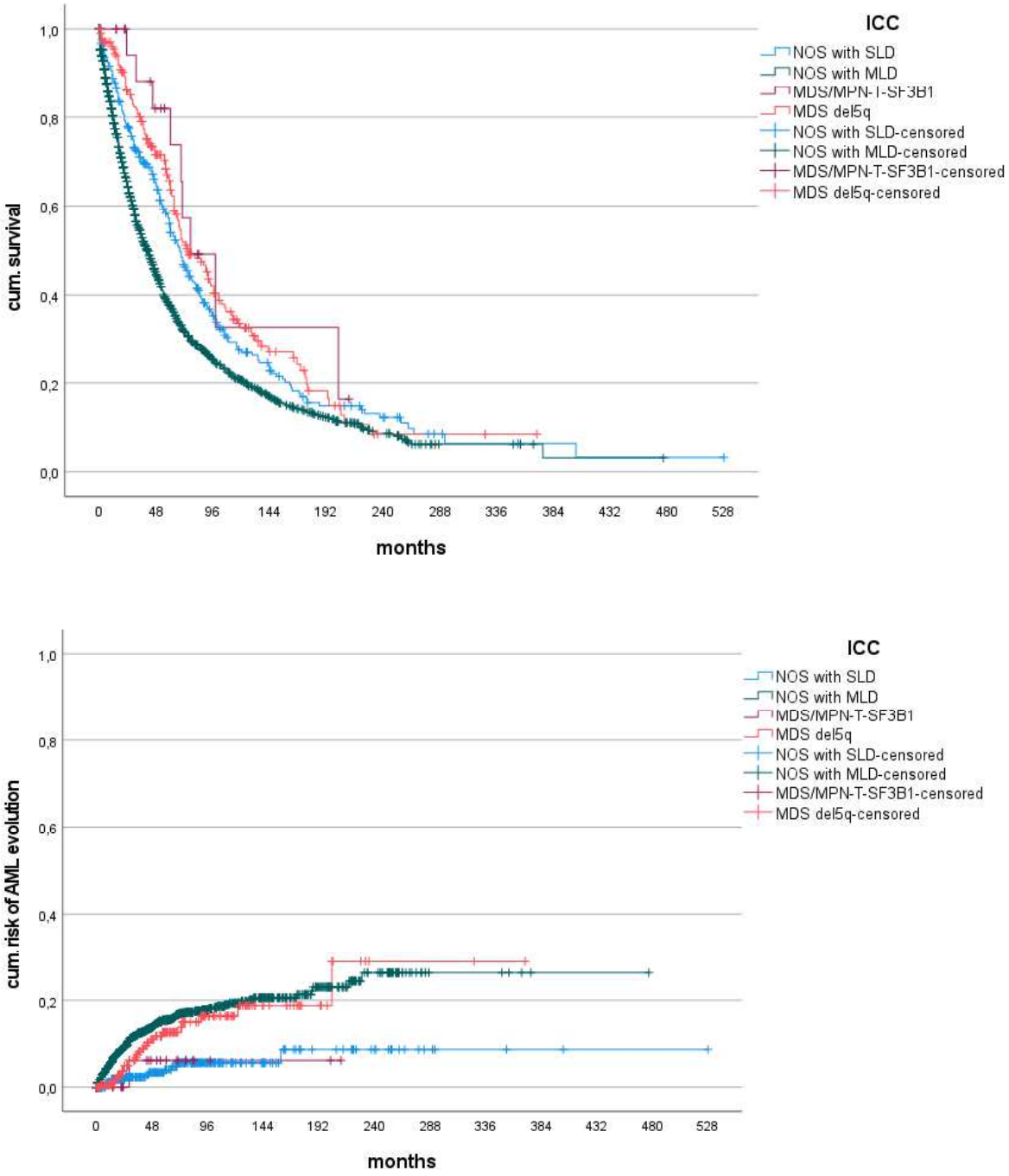

Abb. 6: Gesamtüberleben und kumulatives Risiko einer AML-Transformation bei Patienten mit < 5 % Blasten im Knochenmark (p < 0,00005; < 0,00005) (Nachtkamp et al. 2024a)

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 6.) zeigen den Einfluss der ICC-Klassifikation auf das Gesamtüberleben sowie auf das kumulative Risiko einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) bei Patientinnen und Patienten mit einem Knochenmarkblastenanteil von <5% an.

Im Gesamtüberleben zeigen sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen ($p<0.00005$). Patientinnen und Patienten mit MDS mit isolierter del(5q) weisen die günstigste Prognose auf und erreichen im Median ein deutlich verlängertes Überleben im Vergleich zu den übrigen Entitäten. Auch für MDS/MPN mit SF3B1-Mutation zeigt sich eine günstige Prognose. Allerdings verlaufen die Überlebenskurven unterhalb jener der Subgruppe MDS-del(5q). Patienten mit MDS NOS SLD zeigen eine intermediäre Prognose, während diejenigen mit MLD eine signifikant ungünstigere Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Dies unterstreicht die prognostische Relevanz der morphologischen Dysplasieausprägung innerhalb der ICC-Klassifikation. Insgesamt verdeutlicht die Analyse, dass die genetisch definierten Entitäten, MDS mit del(5q), MDS SF3B1-mutiert, klar von den morphologisch basierten Subgruppen abzugrenzen sind und in der klinischen Praxis eine differenzierte Risikostratifizierung erlauben.

Das AML-Progressionsrisiko zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen ($p<0.00005$). Am niedrigsten ist das Risiko bei MDS mit isolierter del(5q), das sich über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg auf ein Niveau von unter 10% stabilisiert. Ein intermediäres Risiko weisen Patienten mit MDS/MPN-T SF3B1 auf, deren Progressionsrate im Verlauf bei etwa 15–20% liegt. Im Gegensatz dazu zeigen MDS-NOS MLD sowie MDS-del(5q), ohne günstige genetische Zusatzkonstellationen, ein deutlich erhöhtes kumulatives Risiko, das im Langzeitverlauf bis zu 30–35% erreichen kann. Besonders auffällig ist, dass Patienten mit MLD nicht nur ein kürzeres Überleben, sondern auch ein höheres Progressionsrisiko haben, was die negative prognostische Bedeutung dieser Subgruppe weiter verstärkt.

Es lässt sich demnach feststellen, dass die ICC-Klassifikation bei MDS mit <5% Blasten eine klare Trennung prognostisch relevanter Entitäten ermöglicht. Während genetisch definierte Subgruppen wie MDS-del(5q) oder MDS/MPN-SF3B1 günstige Verlaufsformen mit verlängertem Überleben und niedriger Progressionsrate darstellen, sind Patienten mit morphologisch definierten MDS-Subgruppen, insbesondere mit multilineärer Dysplasie, durch signifikant ungünstigere klinische Verläufe charakterisiert.

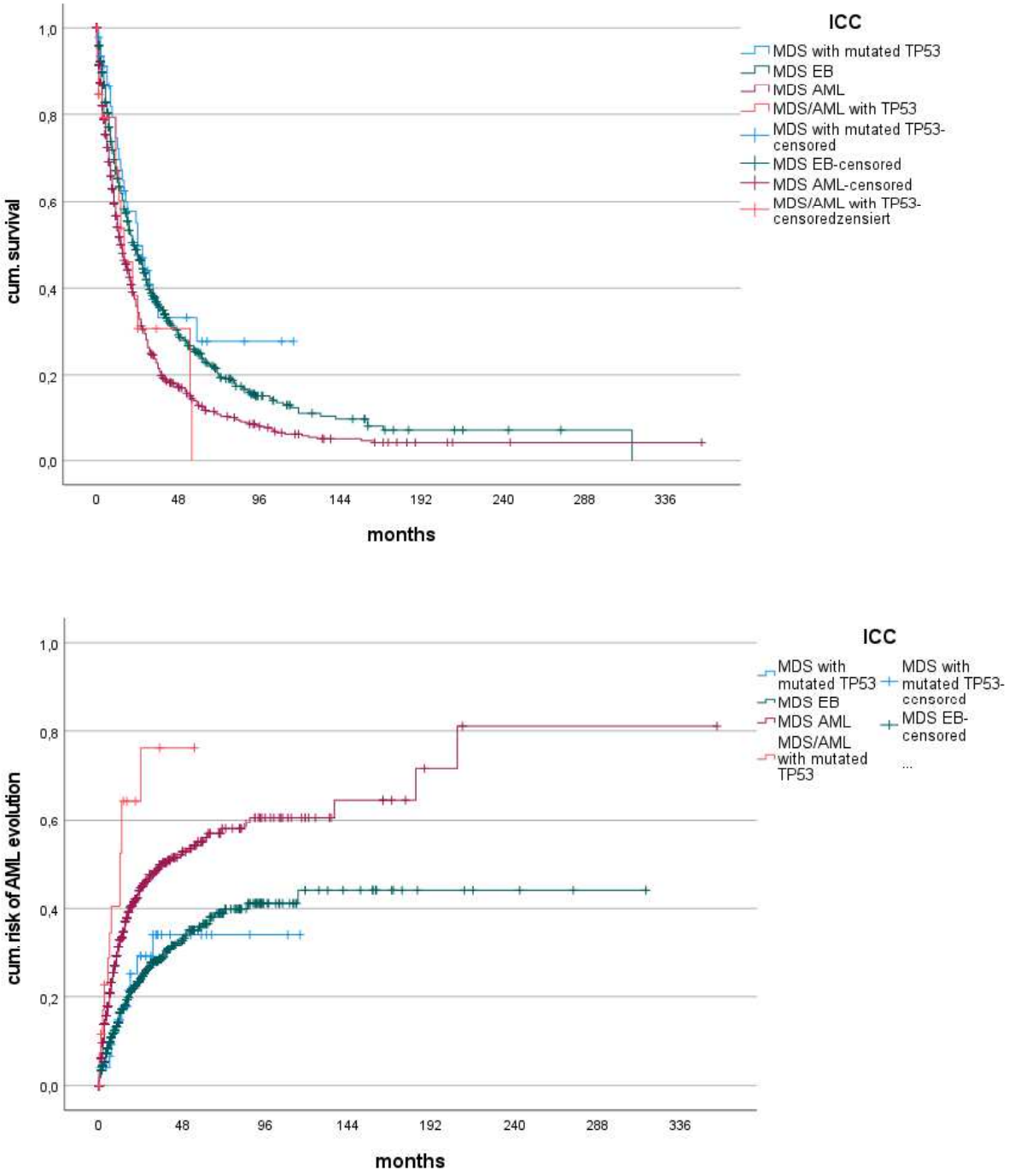

Abb. 7: Gesamtüberleben und kumulatives Risiko einer AML-Transformation bei Patienten mit mehr als 4% Blasten im Knochenmark (p < 0,00005; < 0,00005) (Nachtkamp et al. 2024a)

Die Kaplan-Meier-Analysen in Abbildung 7. verdeutlichen, dass die ICC-Klassifikation auch bei Patientinnen und Patienten mit einem Knochenmarkblastenanteil von >4% eine klare prognostische Differenzierung erlaubt. Sowohl das Gesamtüberleben (overall survival, OS) als auch das kumulative Risiko einer Progression in eine AML unterscheiden sich hochsignifikant zwischen den betrachteten Subgruppen (p<0.00005 für beide Endpunkte).

Im Gesamtüberleben zeigt sich, dass Patientinnen und Patienten mit MDS/AML mit TP53-Mutation die mit Abstand ungünstigste Prognose aufweisen. Ihre

Überlebenswahrscheinlichkeit fällt bereits innerhalb der ersten Monate nach Diagnose steil ab, und die mediane Überlebenszeit liegt deutlich unter jener der übrigen Subgruppen. Auch Patientinnen und Patienten mit klassischer MDS-AML haben ein stark verkürztes Überleben, wenngleich etwas günstiger als die TP53-mutierte Gruppe. Im Vergleich hierzu ist das Überleben bei MDS mit Excess Blasts (EB) signifikant länger, jedoch weiterhin limitiert. Relativ günstiger stellt sich das Überleben bei MDS mit TP53-Mutation ohne AML-Transformation dar, welche zwar schlechter ist als bei MDS-EB, aber deutlich besser als bei MDS/AML mit TP53-Mutation. Insgesamt belegt dies die außerordentlich negative prognostische Bedeutung von TP53-Mutationen, insbesondere wenn diese in Kombination mit erhöhten medullären Blasten auftreten.

Das AML-Progressionsrisiko zeigt eine klare Differenzierung zwischen den einzelnen Entitäten. Am höchsten ist das kumulative Risiko für Patientinnen und Patienten mit MDS/AML mit TP53-Mutation, das bereits früh einen steilen Anstieg nimmt und im Langzeitverlauf Werte von über 80% erreicht. Auch die Gruppe der MDS-AML weist eine sehr hohe Progressionsrate auf, die sich bei etwa 70% stabilisiert. Patienten mit MDS-EB zeigen eine intermediäre Progressionsdynamik, wobei sich das Risiko im Verlauf bei etwa 50–60% stagniert. Am niedrigsten ist das AML-Progressionsrisiko bei MDS mit TP53-Mutation ohne erhöhte Blasten, das sich über die Beobachtungszeit hinweg auf etwa 30–35% beschränkt. Bemerkenswert ist, dass diese Gruppe zwar eine relevante Progressionsgefahr aufweist, jedoch im Vergleich zur TP53-mutierten MDS/AML ein deutlich günstigeres Langzeitprofil zeigt.

Im Ergebnis verdeutlichen die Analysen, dass bei Patientinnen und Patienten mit >4% Blasten der Krankheitsverlauf entscheidend durch die ICC-Klassifikation geprägt wird. Besonders TP53-mutierte MDS/AML sind mit einer schlechten Prognose sowohl hinsichtlich des Überlebens als auch der AML-Progression assoziiert und stellen somit die Hochrisikogruppe innerhalb dieser Kohorte dar. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer differenzierten molekularen und morphologischen Diagnostik sowie einer frühzeitigen, aggressiven Therapiestrategie in dieser Subgruppe.

5. Diskussion

Die Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (MDS) hat sich seit der Erstbeschreibung durch die FAB-Gruppe im Jahr 1982 erheblich weiterentwickelt. Die FAB-Klassifikation beruhte auf der morphologischen Beurteilung von Knochenmarkausstrichen und unterschied anhand des Blastenanteils, des Nachweises von Auerstäbchen und des Ausmaßes an Ringsideroblasten die Subtypen RA, RARS, RAEB, RAEB-T und CMML. Mit einem AML-Grenzwert von 30% Blasten stellte sie erstmals ein international akzeptiertes Diagnoseinstrument dar, das sich trotz geringer Fallzahlen als prognostisch bedeutsam erwies (Bennett et al. 1982). Limitierend war jedoch die fehlende Berücksichtigung von Dysplasien in verschiedenen Zellreihen, von Blutzellwerten sowie von zytogenetischen Veränderungen, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht systematisch verfügbar waren. Im Verlauf der 1990er Jahre zeigte sich die Heterogenität insbesondere der RAEB-Gruppe sowie die häufige Präsenz multilineärer Dysplasien, was die Schwächen dieser Klassifikation offenbarte (Strupp et al. 2003; Sanz et al. 1989; Germing et al. 2000b; Germing et al. 2006a).

Die WHO-Klassifikation 2001 griff diese Kritikpunkte auf und markierte den Übergang zu einer umfassenderen Systematik. Sie senkte den AML-Grenzwert auf 20% Blasten, womit die RAEB-T entfiel, und gliederte CMML aufgrund ihres dysplastisch-proliferativen Charakters in die Gruppe der Überlappungssyndrome ein. Zudem wurden neue Kategorien eingeführt: RCMD als Abbildung multilineärer Dysplasien, MDS-U als Auffangkategorie für nicht eindeutig zuordenbare Fälle sowie „MDS mit isolierter del(5q)“ als erste genetisch definierte Entität. Diese Änderungen sollten morphologische und genetische Befunde integrieren und die prognostische Trennschärfe erhöhen (Jaffe et al. 2001).

Die WHO-Revision 2008 verfeinerte diese Einteilung weiter. RAEB wurde nun präzisiert, indem RAEB-1 bereits bei 2–4% peripheren Blasten diagnostiziert werden konnte, während Auerstäbchen und höhere Blastenanteile zur Einstufung als RAEB-2 führten. Zudem wurde die Untergruppe RCMD-RS zunächst von RCMD unterschieden, später aber wieder mit dieser zusammengeführt, da sich kein wesentlicher prognostischer Unterschied zeigte. Die Gruppe MDS-U wurde ausgebaut, um auch Fälle mit typischer Zytogenetik bei unzureichender Dysplasie morphologisch zu erfassen. Ferner wurde RARS-T als eigenständige Entität den MDS/MPN-Überlappungen zugeordnet, was die zunehmende Bedeutung biologischer Mischbilder widerspiegelte. Damit legte die WHO 2008 besonderen Wert auf eine genauere Abbildung von Blastenlast, Dysplasiemustern und Überlappungssyndromen (Vardiman et al. 2008).

Die WHO-Revision 2016 stellte schließlich den ersten systematischen Schritt zur Integration molekularer Marker dar. RAEB wurde in MDS-EB-1 und EB-2 umbenannt, die RCMD erneut

nach dem Ringsideroblastenanteil differenziert, und die SF3B1-Mutation als diagnostisches Kriterium etabliert. Bereits ≥5% Ringsideroblasten reichten bei Vorliegen der Mutation für die Diagnose eines RS-assoziierten MDS, womit erstmals eine somatische Mutation Eingang in die Klassifikation fand. Zudem wurde die Definition von MDS mit isolierter del(5q) erweitert, indem eine zusätzliche Aberration außer −7/7q- zugelassen wurde, und die CMML anhand des Blastenanteils in drei Subgruppen unterteilt. Insgesamt verlagerte die WHO 2016 den Schwerpunkt von Blutwerten hin zur Knochenmarkmorphologie und genetischen Charakterisierung, wodurch eine präzisere diagnostische und prognostische Einteilung erreicht wurde (Arber et al. 2016).

Die Einführung der WHO 2022 und der ICC-Klassifikation markiert einen entscheidenden Schritt in der Weiterentwicklung der diagnostischen Einordnung myelodysplastischer Neoplasien (MDS). Beide Systeme verfolgen das Ziel, die biologische und klinische Heterogenität dieser Erkrankungen differenzierter zu erfassen und Patienten in prognostisch sowie therapeutisch relevante Subgruppen einzuteilen.

Die Analyse von mehr als 5700 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register ermöglicht eine differenzierte Validierung der WHO-2022-Klassifikation im Vergleich zur WHO-2016. Darüber hinaus erlaubt der direkte Vergleich von WHO-2022 und ICC eine präzise Bewertung der jeweiligen Stärken und Limitationen beider Systeme.

Gemäß unserer Analyse aus dem Düsseldorfer MDS-Register bietet die vorgeschlagene WHO-2022-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (MDS), die im Vergleich zu älteren WHO-Klassifikationen komplexere diagnostische Verfahren erfordert, eine äußerst wertvolle Aktualisierung morphologisch oder genetisch definierter MDS-Typen mit prognostischer Relevanz. Die wesentliche Neuerung dieser Klassifikation, nämlich die Aufteilung in genetisch versus morphologisch definierte MDS-Typen, reflektiert die ausgeprägte Heterogenität der Erkrankung, die mit jedem neu eingesetzten molekularen Diagnostikverfahren deutlicher hervortritt. Obwohl etablierte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen existieren, wie beispielsweise zwischen der 5q-Deletion und mononukleären Megakaryozyten oder zwischen SF3B1-Mutationen und Ringsideroblasten, ist es nicht möglich, allein anhand morphologischer Befunde zuverlässig auf den genetischen Hintergrund zu schließen oder den Krankheitsverlauf zu prognostizieren.

Die erstmalige Definition eines rein molekular definierten MDS-Typs, des MDS-biTP53, basiert nicht auf einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation, sondern ausschließlich auf prognostischen Erwägungen, da diese Gruppe die ungünstigste Prognose aufweist, was unter anderem auf das hohe Progressionsrisiko zur akuten Leukämie zurückzuführen ist. Klinisch ist diese genetische Subgruppe daher gerechtfertigt. Um Patienten mit biallelischen TP53-

Veränderungen zu identifizieren, ist stets eine chromosomale Analyse erforderlich, vorzugsweise ergänzt durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Entscheidend ist jedoch, dass biallelische TP53-Alterationen nur mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) sicher erkannt werden können. Auch ohne NGS werden diese Patienten in der Regel als Hoch- oder Sehr-hoch-Risiko-MDS eingestuft, da sie komplexe Karyotypen und erhöhte Blasten im Knochenmark aufweisen. Einige Fälle mit copy number-neutralen TP53-Veränderungen könnten trotz konventioneller Karyotypisierung, FISH und Mutationsscreening unentdeckt bleiben, sodass keine belastbare Aussage zur genauen Häufigkeit von MDS-biTP53 getroffen werden kann (Siddon et al 2023).

Der MDS-del(5q)-Subtyp wurde in der WHO-2022-Klassifikation im Wesentlichen beibehalten, jedoch im Hinblick auf begleitende TP53- oder SF3B1-Mutationen präzisiert. Patienten mit MDS-del(5q) und monoallelischer TP53-Mutation könnten ein erhöhtes AML-Risiko aufweisen, was in unserem Kollektiv von 5700 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register aufgrund geringer Fallzahlen nicht bestätigt werden konnte. Patienten mit del(5q) und gleichzeitiger SF3B1-Mutation zeigen meist Ringsideroblasten diese Kombination beeinflusst weder das Ansprechen auf Lenalidomid noch das Progressionsrisiko. Da die del(5q)-Deletion für die Klassifikation als relevanter angesehen wird als die SF3B1-Mutation, ergibt sich hier eine Hierarchie genetischer Läsionen, die gerechtfertigt erscheint, da del(5q) den Krankheitsverlauf maßgeblich dominiert. Innerhalb dieser Gruppe könnte eine Unterform mit zusätzlicher JAK2-Mutation definiert werden, da diese Patienten klinische Überschneidungen mit myeloproliferativen Neoplasien aufweisen. Die WHO-Arbeitsgruppe hat keine weiteren rein genetisch definierten MDS-Subtypen eingeführt, sondern morphologisch definierte Typen weiterentwickelt.

Neu eingeführt wurde MDS mit Fibrose, welche überwiegend Patienten aus den ehemaligen Gruppen MDS-EB1 und -EB2 umfasst und durch ein jüngeres Erkrankungsalter, einen höheren Männeranteil sowie ausgeprägte Zytopenien charakterisiert ist. Aufgrund häufiger Splenomegalie und dem Auftreten von Erythroblasten im peripheren Blut erinnert es teilweise an ein myeloproliferatives Syndrom (Verhoef et al. 2023). Die Prognose ist aufgrund der schweren hämatopoetischen Insuffizienz ungünstig, was in mehreren Studien konsistent belegt wurde und auch durch unsere Daten untermauert wird (Jain et al. 2022; Della Porta et al. 2011; Groarke et al. 2016). Die Diagnose erfordert zwingend eine Knochenmarkstanze zur Beurteilung des Fibrosegrades II–III (Hasserjian et al. 2023).

Ein weiterer Grund für die histopathologische Untersuchung des Knochenmarks bei Diagnosestellung ist die Erkennung von hypozellulärem MDS. Studien zeigten, dass die Bestimmung der Hypozellularität mittels Zytomorphologie der histologischen Beurteilung

einer ausreichend großen Biopsie unterlegen ist (Nachtkamp et al. 2024b). Hypozelluläres MDS ist bislang nicht mit bestimmten zytogenetischen oder molekularen Aberrationen assoziiert, wird jedoch aufgrund der klinischen Beobachtung einer relativ günstigen Prognose und des Ansprechens auf immunsuppressive Therapien als eigenständige Entität anerkannt (Yue et al. 2007; Durrani et al. 2019; Stahl et al. 2018).

Die beiden histopathologischen Merkmale, Fibrose und Hypozellularität, stellen keine übergeordneten Kriterien dar. Werden beispielsweise sowohl eine Fibrose als auch eine biallelische TP53-Mutation nachgewiesen, wird die Diagnose als MDS-biTP53 gestellt. Ebenso wird bei Patienten mit hypozellulärem MDS und zusätzlicher SF3B1-Mutation oder del(5q) die jeweilige genetisch definierte Entität diagnostiziert. Somit ist eine Überschneidung von genetisch und morphologisch definierten Subtypen unvermeidbar, und die WHO-Klassifikation impliziert eine Hierarchie der folgenden Kriterien (Nachtkamp et al. 2024a):

1. die biallelische TP53-Mutation
2. medullären Blastenanteil zur Einteilung in MDS-IB1, -IB2 oder MDS mit niedrigem Blastenanteil
3. del(5q)
4. SF3B1-Mutationen

Für Patienten mit niedrigem Blastenanteil und SF3B1-Mutation gilt: Liegt zusätzlich del(5q), eine Chromosom-7-Veränderung oder ein komplex aberranter Karyotyp vor, überwiegen diese Befunde hierarchisch, sodass eine Diagnose als SF3B1-mutiertes MDS ausgeschlossen ist und die Zuweisung zu MDS-LB (morphologisch definiert) erfolgt. Analog gilt dies für del(5q)-Patienten mit komplexem Karyotyp oder Monosomie 7. Diese Beispiele verdeutlichen, dass genetisch und morphologisch definierte MDS-Typen nicht strikt voneinander trennbar sind.

Eine Änderung der WHO-2022-Klassifikation ist der Wegfall der Gruppe MDS-U. Ebenso ist die Pancytopenie kein definierendes Kriterium mehr für MDS mit niedrigem Blastenanteil. Obwohl 1% periphere Blasten (Knipp et al. 2007) und Pancytopenie (Maassen et al. 2012) mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert sind, ist ihre Seltenheit ausreichend, um sie als Diagnosekriterium zu streichen. MDS-U ohne Dysplasiezeichen, aber mit klonaler Zytogenetik, wird nun als CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) klassifiziert. Die WHO behält die Unterscheidung von single- und multilineage Dysplasie bei MDS mit niedrigem Blastenanteil optional bei, streicht sie jedoch bei SF3B1-mutierten Fällen, da sie keinen prognostischen Unterschied zeigten (Farrukh et al. 2024).

AML mit myelodysplasieassoziierten Veränderungen (AML-MRC), Nachfolger der RAEB-T-Kategorie, unterscheidet sich prognostisch von MDS-IB2, was die Beibehaltung der 20 %-Grenze für AML rechtfertigt (Kaivers et al. 2022). Unsere Validierung zeigt, dass die WHO-2022-Klassifikation homogene Patientengruppen definiert. Fehlen Mutationsergebnisse oder Histologie, können einzelne Patienten jedoch nicht korrekt zugeordnet werden. Insgesamt erscheint die WHO-Klassifikation als praktikabel, robust und klinisch gut anwendbar.

Auch die ICC-Klassifikation definiert prognostisch klar unterscheidbare Subtypen, teilt jedoch MDS/AML zusätzlich nach TP53-Status ein. Obwohl TP53 hier als definierender Parameter genutzt wird, liefern auch Mutationen anderer Gene wie RUNX1 oder ASXL1 prognostische Subgruppen. Die ICC führt MDS/AML (10–19% Blasten) als „Übergangsgruppe“ ein, ähnlich der früheren RAEB-T-Kategorie, was jedoch die Gefahr birgt, Patienten unnötig AML-ähnlichen Therapien zuzuführen. Daher wäre es sinnvoll weiterhin die 20%-Blasten-Grenze zur AML-Definition zu nutzen.

Ein weiterer Unterschied betrifft die Rolle der Ringsideroblasten. Während die WHO 2022 weiterhin morphologische Kriterien wie den Anteil der Ringsideroblasten berücksichtigt, ordnet die ICC diese allein der genetischen Kategorie MDS-SF3B1 zu. Die alleinige Abhängigkeit von der SF3B1-Mutation erscheint problematisch, da Ringsideroblasten nicht nur Surrogatmarker, sondern auch eigenständige prognostische Relevanz besitzen. In Tab. 19 wird deutlich, dass bei Patienten der ICC-Gruppe MDS SF3B1 zu 93% ebenfalls Ringsideroblasten nachgewiesen werden konnten und daher der Ausschluss der Ringsideroblasten aus der ICC SF3B1 Mutationsgruppe nicht sinnvoll ist. Dies konnte bereits in mehreren Studien aus dem Jahren 2011/15 festgestellt werden (Malcovati et al. 2015; Papaemmanuil et al. 2011). Durch den Ausschluss der morphologischen Kategorie verzichtet die ICC somit auf eine klinisch leicht zugängliche und prognostisch relevante Information.

Ein Nachteil der ICC ist der Verzicht auf histopathologische Informationen zu Zellgehalt und Fibrose. Die WHO-2022-Klassifikation berücksichtigt diese wichtigen prognostischen Merkmale mit MDS-h und MDS-F, auch wenn diese teils schwer von aplastischer Anämie oder primärer Myelofibrose abzugrenzen sind, da sich wie in Abb. 2. und Abb. 3. darstellen lässt sich das mediane Überleben und der AML-Übergang in beiden Kategorien deutlich von anderen Gruppen unterscheiden lässt. In Tabelle 10. zeigt bei Patienten mit MDS Fibrose ein medianes Überleben von lediglich 10 Monaten bei einer AML-Progression von 35%. Damit ist diese Entität prognostisch äußerst ungünstig und stellt eine klar abgrenzbare Hochrisikogruppe dar.

Tab. 10. wird ebenfalls deutlich, dass diese Patienten des Types MDS Hypozellulär im Median mit 51 Monaten länger überleben als MLD-Patienten (42 Monate). Damit bildet das hypozelluläre MDS eine eigenständige Entität mit therapeutischer Konsequenz, z. B. im Hinblick auf immunsuppressive Therapieansätze.

Die prognostische Bedeutung von TP53-Mutationen ist in beiden aktuellen Klassifikationssystemen hervorgehoben, wird jedoch unterschiedlich operationalisiert. ICC fasst TP53-veränderte Patienten in zwei Entitäten zusammen: MDS mit TP53 sowie MDS/AML mit TP53. Letztere reflektiert Fälle mit erhöhter Blastenanzahl, die zwar noch nicht die Schwelle einer AML überschreiten, jedoch klinisch durch einen besonders aggressiven Verlauf charakterisiert sind. Die WHO 2022 hingegen unterscheidet nicht nach Blastenanzahl, sondern definiert mit MDS-biTP53 eine molekulargenetisch klar abgegrenzte Entität, die auf einer biallelischen Inaktivierung des TP53-Lokus basiert. Die Analysen zeigen, dass Patienten mit TP53-Mutationen insgesamt eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen, was sich sowohl in der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit als auch im Risiko einer AML-Evolution widerspiegelt (Tab. 9. Und Tab. 19.). Bei genauerer Betrachtung der TP53-mutierten Fälle zeigt sich eine ausgeprägte Heterogenität. Während die ICC alle TP53-mutierten MDS-Fälle unter einer gemeinsamen Entität zusammenfasst („MDS mit TP53“), verdeutlichen die Daten, dass insbesondere Patienten mit bialleler TP53-Inaktivierung eine ungünstige Prognose haben. In dieser Subgruppe finden sich gemeinsam mit der MDS Fibrose die niedrigsten Überlebensraten. Damit spiegeln unsere Daten die konzeptionelle Unterscheidung der WHO 2022 wider, welche mit der Einführung der Kategorie MDS-biTP53 erstmals die besondere prognostische Relevanz der biallelischen TP53-Inaktivierung hervorhebt. Diese Einteilung trägt der biologischen Realität besser Rechnung als die vereinfachte ICC-Definition, die zwar klinisch praktikabel ist, jedoch die prognostische Heterogenität innerhalb der TP53-mutierten Subgruppen verwischt.

Trotz dieser Unterschiede lassen sich zwischen WHO 2022 und ICC auch zahlreiche Gemeinsamkeiten feststellen. Beide Systeme orientieren sich zum großen Teil an der zuvor erschienenen WHO 2016 Klassifikation und führen die genetisch definierten Kategorien wie MDS mit SF3B1 oder isolierte del(5q) weiter. Ebenfalls betonen beide neuen Klassifikationssysteme, anders als zuvor die WHO 2016 Klassifikation, die prognostische Bedeutung von TP53-Mutationen und widmen ihr eine eigene Gruppierung in der neuen Klassifikation. Auch die Blastenanzahl bleibt in beiden Klassifikationen ein zentrales prognostisches Kriterium und die Blastengrenzen bleiben erhalten.

Die Frage, ob eine Fusion beider Klassifikationen sinnvoll wäre, lässt sich differenziert beantworten. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre eine integrative Klassifikation, die sowohl molekulare als auch morphologische Kriterien berücksichtigt, durchaus wünschenswert. Sowohl die WHO 2022 als auch die ICC definieren genetisch klar abgrenzbare Subgruppen wie TP53-mutiert.

Aus klinischer Sicht hätte eine Fusion klare Vorteile. Sie würde eine differenzierte Risikostratifizierung ermöglichen, die molekulare Hochrisikogruppen präzise erfasst und gleichzeitig Sondergruppen berücksichtigt, die unmittelbare Konsequenzen für Therapieentscheidungen haben. So könnte beispielsweise das Vorliegen einer Fibrose die Indikation zur allogenen Transplantation verstärken, während das hypozelluläre MDS die Option einer immunsuppressiven Therapie eröffnet. Molekulare Marker wiederum steuern zunehmend zielgerichtete Therapien, etwa TP53-gerichtete Substanzen oder Lenalidomid bei del5q-assoziierten Erkrankungen (Tab. 11.).

Eine vollständige Zusammenführung birgt jedoch die Gefahr erhöhter Komplexität und Redundanz. Schon heute zeigen die multivariaten Analysen in Tabelle 17., dass molekulare Marker wie TP53 und der Blastenanteil die stärksten unabhängigen Prognosefaktoren darstellen, während morphologische Kategorien wie SLD vs. MLD von untergeordneter Bedeutung sind. Dennoch bleibt es essenziell, die prognostisch hoch relevanten Sondergruppen Fibrose und Hypozellulär in einer Klassifikation zu erhalten. Eine moderne, konsensbasierte Klassifikation müsste daher eine klare Hierarchie etablieren.

Es lässt sich feststellen, dass die ICC größere Subgruppen mit klarer prognostischer Separation schafft, jedoch klinisch bedeutende Entitäten vernachlässigt und mit der Kategorie MDS/AML eine biologisch unscharfe Zwischenstufe einführt. Die WHO 2022 ist zwar morphologisch heterogener, berücksichtigt jedoch zwei signifikant prognostisch relevante Subgruppen Fibrose und Hypozellulär sowie den morphologischen Marker der Ringsideroblasten.

Die Analyse von 5700 Patienten aus dem Düsseldorfer MDS-Register zeigt, dass beide Klassifikationen genetisch und morphologisch gut definierte Subtypen mit klar unterschiedlicher Prognose umfassen. Die WHO-2022-Klassifikation erscheint etwas präziser, insbesondere durch die Integration histopathologischer Subtypen, deren molekulare Hintergründe noch weiter untersucht werden sollten. Die Koexistenz zweier konkurrierender Klassifikationen erschwert klinische Studien und deren Vergleichbarkeit. Da die Unterschiede gering sind, stellt sich eine Fusion als sinnvoll vor, die die Stärken beider Systeme vereint. Eine zusammengeführte Klassifikation könnte die Forschung zu MDS erheblich fördern und die Vergleichbarkeit zukünftiger klinischer Studien verbessern.

Quellenverzeichnis

Ak, M.A. et al. (2022) 'The Clinical Efficacy of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Retrospective Multi-center Real-Life Study', Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 38(2), pp. 299–308. Available at: https://doi.org/10.1007/s12288-021-01458-1.

Arber, D.A. et al. (2016) 'The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia', Blood, 127(20), pp. 2391–2405. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544.

Arber, D.A. et al. (2022) 'International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data', Blood, 140(11), pp. 1200–1228. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.2022015850.

Auer, J. (1906) 'Some Hitherto undescribed structures found in the large lymphocytes of a case of acute leukaemia.'- ProQuest. Available at: https://www.proquest.com/openview/4092d8372d691ffe462a8993847d53c8/1?pq-origsite=gscholar&cbl=41361.The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924) Philadelphia Bd. 131, Ausg. 6.

Aul, C., et al.(1998) 'Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes', Haematologica, 83(1), pp. 71–86.

Aul, C., et al. (1995) 'Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes', Leukemia & Lymphoma, 16(3–4), pp. 247–262. Available at: https://doi.org/10.3109/10428199509049764.

Begemann, H. et al. (eds) (1978) Blut und Blutkrankheiten: Teil 6 Leukämien. Berlin, Heidelberg: Springer. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-642-66388-8.

Bejar, R., et al. (2011) 'Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes', Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 29(5), pp. 504–515. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.1175.

Bennett, J.M., et al.(1976): Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group - Google Scholar. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x British Journal of HaematologyVolume 33, Issue 4 pp. 451-458

Bennett, J.M. et al. (1994) 'The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group', British Journal of Haematology, 87(4), pp. 746–754. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb06734.x.

Bernard, E. et al. (2020) 'Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes', Nature Medicine, 26(10), pp. 1549–1556. Available at: https://doi.org/10.1038/s41591-020-1008-z.

Bewersdorf, J.P. and Zeidan, A.M. (2020) 'Management of higher risk myelodysplastic syndromes after hypomethylating agents failure: are we about to exit the black hole?', Expert Review of Hematology, 13(10), pp. 1131–1142. Available at: https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1819233.

Bowen, D.T. (2013) 'Occupational and environmental etiology of MDS', Best Practice & Research. Clinical Haematology, 26(4), pp. 319–326. Available at: https://doi.org/10.1016/j.beha.2013.09.002.

Bruehl, F.K. et al. (2023) 'The new WHO and ICC classification systems for myelodysplastic syndromes and their impact on the clinical laboratory', Journal of Hematopathology, 16(2), pp. 65–71. Available at: https://doi.org/10.1007/s12308-023-00538-7.

Brunning, R.D. et al. (2001) 'WHO histological classification of myelodysplastic syndromes', World Health Organization Classification of Tumours – Pathology & Genetics – Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Edited by Elaine S. Jaffe et al. IARC Press Lyon (2001); pp. 61-73.

Brunning, R.D. et al. (2008) 'Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview', World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Edited by

Steven H. Swerdlow et al. International Agency for Research on Cancer Lyon (2008); pp 87-93.

Cazzola, M., et al. (2013) 'The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance', Blood, 122(25), pp. 4021–4034. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-381665.

Cutler, C.S. et al. (2004) 'A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome', Blood, 104(2), pp. 579–585. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0338.

Della Porta, M.G. and Malcovati, L. (2011) 'Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis', Haematologica, 96(2), pp. 180–183. Available at: https://doi.org/10.3324/haematol.2010.039875.

Durrani, J. and Maciejewski, J.P. (2019) 'Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome', Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2019(1), pp. 97–104. Available at: https://doi.org/10.1182/hematology.2019000019.

Farrukh, F. et al. (2024a) 'Prognostic impact of SF3B1 mutation and multilineage dysplasia in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts: a Mayo Clinic study of 170 informative cases', Haematologica, 109(8), pp. 2525–2532. Available at: https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284719.

Fattizzo, B. et al. (2021) 'Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome?', Cancers, 13(1), p. 132. Available at: https://doi.org/10.3390/cancers13010132.

Fenaux, P. et al. (2009) 'Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study', The Lancet. Oncology, 10(3), pp. 223–232. Available at: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8.

Fenaux, P. et al. (2019) 'Assessment of Longer-Term Efficacy and Safety in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled MEDALIST Trial of Luspatercept to Treat Anemia in Patients (Pts) with Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very

Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions', Blood, 134(Supplement_1), p. 841. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2019-123064.

Fenton, R.A. and Dobson, J.G. (1993) 'Hypoxia enhances isoproterenol-induced increase in heart interstitial adenosine, depressing beta-adrenergic contractile responses', Circulation research, 72(3), pp. 571–578. Available at: https://doi.org/10.1161/01.res.72.3.571.

Garand, R. et al. (1992) 'Heterogeneity of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA)', Leukemia Research, 16(5), pp. 463–468. Available at: https://doi.org/10.1016/0145-2126(92)90171-3.

Gattermann, N. (2008) 'Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload', International Journal of Hematology, 88(1), pp. 24–29. Available at: https://doi.org/10.1007/s12185-008-0118-z.

Gattermann, N., et al. 1990) 'Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA)', British Journal of Haematology, 74(1), pp. 45–52. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1990.tb02536.x.

Gattermann, N. and Rachmilewitz, E.A. (2011) 'Iron overload in MDS—pathophysiology, diagnosis, and complications', Annals of Hematology, 90(1), pp. 1–10. Available at: https://doi.org/10.1007/s00277-010-1091-1.

Germing, U. et al. (2001) „Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie". Das Deutsche Ärzteblatt September 2001; 98(36):A-2272-8

Germing, U. et al. (2006) 'Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes', Haematologica, 91(12), pp. 1596–1604.

Germing, U. et al. (2012) 'Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study', Leukemia, 26(6), pp. 1286–1292. Available at: https://doi.org/10.1038/leu.2011.391.

Germing, U. et al. (2013) 'Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis, Prognosis, and Treatment', Deutsches Ärzteblatt International, 110(46), pp. 783–790. Available at: https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0783.

Germing U. et al. (2001) 'Myelodysplastische Syndrome: Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie', Deutsches Ärzteblatt, 98(36), p. 7728-.

Giagounidis, A. a. N. et al. (2004) 'Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31', Leukemia, 18(1), pp. 113–119. Available at: https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403189.

Götze, K. et al. (2010) 'Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group', Annals of Hematology, 89(9), pp. 841–850. Available at: https://doi.org/10.1007/s00277-010-1015-0.

Greenberg, P.L. et al. (2012b) 'Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes', Blood, 120(12), pp. 2454–2465. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489.

Groarke, E.M. et al. (2016) 'The Role of Marrow Fibrosis in the Prognosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: a Single Center Retrospective Study', Blood, 128(22), p. 5524. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5524.5524.

Haferlach, T. et al. (2014) 'Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes', Leukemia, 28(2), pp. 241–247. Available at: https://doi.org/10.1038/leu.2013.336.

Harada, N., N. (1951) 'HISTOCHEMICAL STUDIES ON AUER BODY', The Nagoya Journal of medical science Vol. 14., p. 129-132

Hasserjian, R.P., et al. (2016) 'Myelodysplastic syndroms: Overview', World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Edited by Steven H. Swerdlow et al. International Agency for Research on Cancer Lyon (2016); pp 101-108.

Hasserjian, R.P., et al. (2023) ‘Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes’, Blood, 142(26), pp. 2247–2257. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.2023020078.

Hoffbrand, A.V., et al. (2012) ‘How I treat transfusional iron overload’, Blood, 120(18), pp. 3657–3669. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-370098.

Jain, A.G. et al. (2022) ‘Myelodysplastic Syndromes with Bone Marrow Fibrosis: An Update’, Annals of Laboratory Medicine, 42(3), pp. 299–305. Available at: https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.3.299.

Kaivers, J. et al. (2022) ‘The WHO 2016 diagnostic criteria for Acute Myeloid leukemia with myelodysplasia related changes (AML-MRC) produce a very heterogeneous entity: A retrospective analysis of the FAB subtype RAEB-T’, Leukemia Research, 112, p. 106757. Available at: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106757.

Khanna, V. et al. (2022) ‘Characterization of Clinical, Molecular, and Prognostic Features of the W.H.O. 2022 Classification System for Myelodysplastic Neoplasms (MDS)’, Blood, 140(Supplement 1), pp. 6955–6957. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2022-165841.

Khoury, J.D. et al. (2022) ‘The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms’, Leukemia, 36(7), pp. 1703–1719. Available at: https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1.

Knipp, S. et al. (2008) ‘Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome’, Leukemia Research, 32(1), pp. 33–37. Available at: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.02.021.

Komrokji, R.S. et al. (2020) ‘Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the Medalist Study’, Blood, 136(Supplement 1), pp. 13–15. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2020-137232.

Kröger, N. et al. (2011) 'Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis', Haematologica, 96(2), pp. 291–297. Available at: https://doi.org/10.3324/haematol.2010.031229.

Kröger, N. et al. (2013) 'Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings', Leukemia, 27(3), pp. 604–609. Available at: https://doi.org/10.1038/leu.2012.210.

Kuendgen, A. et al. (2021) 'Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification-an approach to classification of patients with t-MDS. ' Leukemia vol. 35(3), pp. 835-849. Available at: https://doi:10.1038/s41375-020-0917-7

List, A. et al. (2006) 'Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion', New England Journal of Medicine, 355(14), pp. 1456–1465. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMoa061292.

Löffler, H. and Rastetter, J. (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. Berlin, Heidelberg: Springer. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-662-05877-0.

Maassen, A. et al. (2013) 'Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts', Leukemia Research, 37(1), pp. 64–70. Available at: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.09.021.

Malcovati, L. et al. (2015a) 'SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts', Blood, 126(2), pp. 233–241. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-633537.

Mallo, M. et al. (2011) 'Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q', Leukemia, 25(1), pp. 110–120. Available at: https://doi.org/10.1038/leu.2010.231.

Margolskee, E. et al. (2017) 'Myelodysplastic Syndrome, Unclassifiable (MDS-U) With 1% Blasts Is a Distinct Subgroup of MDS-U With a Poor Prognosis', American Journal of Clinical Pathology, 148(1), pp. 49–57. Available at: https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx043.

McManus, P.M. (2005) „Classification of myeloid neoplasms: a comparative review“, Veterinary Clinical Pathology, 34(3), S. 189–212. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2005.tb00042.x.

Medyouf, H. (2017) ‘The microenvironment in human myeloid malignancies: emerging concepts and therapeutic implications’, Blood, 129(12), pp. 1617–1626. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-696070.

Molina, A. et al. (2022) ‘Epidemiologic evaluation of clinical outcomes in ethnic minorities with myelodysplastic syndromes’, Leukemia Research, 119, p. 106907. Available at: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2022.106907.

Mossner, M. et al. (2016) ‘Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS)’, Leukemia, 30(9), pp. 1956–1959. Available at: https://doi.org/10.1038/leu.2016.111.

Nachtkamp, K. et al. (2024b) ‘Comparison of cytomorphology and histomorphology in myelodysplastic syndromes’, Frontiers in Oncology, 14, p. 1359115. Available at: https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1359115.

Nachtkamp, et al. (2020) ‘Myelodysplastische Syndrome: Diagnostik und Therapie’, TumorDiagnostik & Therapie, 41(10), pp. 702–708. Available at: https://doi.org/10.1055/a-1301-1422.

Nachtkamp, K. et al. (2024a) „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, 38(2), S. 442–445. Available at: https://doi.org/10.1038/s41375-024-02157-2.

Neukirchen, J. et al. (2011) ‘Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry’, Leukemia Research, 35(12), pp. 1591–1596. Available at: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.06.001.

Oliva, E.N. et al. (2023) ‘Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia: Interim Results of a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial (EQOL-MDS)’, Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 41(28), pp. 4486–4496. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02699.

Pagliuca, S. et al. (2021) ‘Molecular Targeted Therapy in Myelodysplastic Syndromes: New Options for Tailored Treatments’, Cancers, 13(4), p. 784. Available at: https://doi.org/10.3390/cancers13040784.

Papaemmanuil, E. et al. (2011) ‘Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts’, The New England Journal of Medicine, 365(15), pp. 1384–1395. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103283.

Park, H.S. et al. (2022) ‘The new diagnostic criteria for myelodysplasia-related acute myeloid leukemia is useful for predicting clinical outcome: comparison of the 4th and 5th World Health Organization classifications’, Annals of Hematology, 101(12), pp. 2645–2654. Available at: https://doi.org/10.1007/s00277-022-05002-7.

Park, H.S. (2024) ‘What is new in acute myeloid leukemia classification?’, Blood Research, 59(1), p. 15. Available at: https://doi.org/10.1007/s44313-024-00016-8.

Platzbecker, U. (2019a) ‘Treatment of MDS’, Blood, 133(10), pp. 1096–1107. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844696.

Porta, M.G.D. and Malcovati, L. (2011) ‘Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis’, Haematologica, 96(2), pp. 180–183. Available at: https://doi.org/10.3324/haematol.2010.039875.

Rindi, G. et al. (2022) „Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms“, Endocrine Pathology, 33(1), S. 115–154. Available at: https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2.

Sans-Sabrafen, J. et al. (1992) ‘Myelodysplastic syndromes and malignant solid tumors: analysis of 21 cases’, American Journal of Hematology, 41(1), pp. 1–4. Available at: https://doi.org/10.1002/ajh.2830410102.

Sanz, G.F. et al. (1989) 'Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients', Blood, 74(1), pp. 395–408.

Sekeres, M.A. et al. (2017) 'Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117', Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 35(24), pp. 2745–2753. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2510.

Sekeres, M.A. and Cutler, C. (2014) 'How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes', Blood, 123(6), pp. 829–836. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-496935.

Siddon, A.J. and Weinberg, O.K. (2023) 'Diagnosis and Classification of Myelodysplastic Syndromes with Mutated TP53', Clinics in Laboratory Medicine, 43(4), pp. 607–614. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cll.2023.07.004.

Spitzer, T.R. (2000) 'Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant Strategies and the Role of Mixed Chimerism', The Oncologist, 5(3), pp. 215–223. Available at: https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-3-215.

Stahl, M. et al. (2018) 'The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort', Blood Advances, 2(14), pp. 1765–1772. Available at: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019414.

Steensma, D.P. et al. (2015) 'Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes', Blood, 126(1), pp. 9–16. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-631747.

Tefferi, A. et al. (1989) 'Chronic myelomonocytic leukemia: natural history and prognostic determinants', Mayo Clinic Proceedings, 64(10), pp. 1246–1254. Available at: https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61287-7.

Tinsley-Vance, S.M. et al. (2023) ‘Sex disparities in myelodysplastic syndromes: genotype, phenotype, and outcomes’, Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 23(5), pp. 355–359. Available at: https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.01.007.

Vallespí, T. et al. (1998) ‘Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes’, Haematologica, 83(3), pp. 258–275.

Vardiman, J.W. et al. (2009) ‘The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes’, Blood, 114(5), pp. 937–951. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262.

Vardiman, J.W., et al. (2002) ‘The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms’, Blood, 100(7), pp. 2292–2302. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1199.

Verhoef, G.E. et al. (1991) ‘Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis: a myelodysplastic disorder with proliferative features’, Annals of Hematology, 63(5), pp. 235–241. Available at: https://doi.org/10.1007/BF01698371.

Wang, C. and Sallman, D.A. (2023) ‘Current Therapeutic Landscape in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes’, Current Treatment Options in Oncology, 24(5), pp. 387–408. Available at: https://doi.org/10.1007/s11864-023-01062-7.

Wang, H. et al. (2023) ‘Targeting p53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy’, Signal Transduction and Targeted Therapy, 8(1), p. 92. Available at: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1.

Weinberg, O.K. et al. (2023) „The International Consensus Classification of acute myeloid leukemia“, Virchows Archiv: An International Journal of Pathology, 482(1), S. 27–37. Available at: https://doi.org/10.1007/s00428-022-03430-4.

de Witte, T. et al. (2017) ‘Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel’, Blood, 129(13), pp. 1753–1762. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-724500.

Wu, J. et al. (2023) ‘Comparison of the 2022 ICC and Who Classification Systems of Myelodysplastic Neoplasms’, Blood, 142(Supplement 1), p. 1875. Available at: https://doi.org/10.1182/blood-2023-184604.

Xiao, W. et al. (2024) ‘A practical approach on the classifications of myeloid neoplasms and acute leukemia: WHO and ICC’, Journal of Hematology & Oncology, 17(1), p. 56. Available at: https://doi.org/10.1186/s13045-024-01571-4.

Yue, G. et al. (2008) ‘Hypocellularity in myelodysplastic syndrome is an independent factor which predicts a favorable outcome’, Leukemia Research, 32(4), pp. 553–558. Available at: https://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.08.006.

Zeidan, A.M. et al. (2022) ‘Prospective comparison of outcomes with azacitidine and decitabine in patients with AML ineligible for intensive chemotherapy’, Blood, 140(3), pp. 285–289. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.2022015832.

Mein herzlichster Dank gilt Professor Dr. Germing. Ihre stetige Unterstützung, Geduld und Ihr unermüdliches Engagement haben diese Arbeit erst möglich gemacht. Ich habe von Ihrer Expertise, Ihrem Engagement und Ihrer inspirierenden Art unendlich viel gelernt. Ich bin zutiefst dankbar, einen so weisen, hilfsbereiten und zugleich großherzigen Betreuer gehabt zu haben. Vielen Dank für alles.