

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

Klinische und biologische Charakteristika von Patienten mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien

Dissertation

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

Vorgelegt von
Anna Maria Sztatelman
2026

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

gez.:

Dekan/in:	Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter/in:	Prof. Dr. med. Ulrich Germing
Zweitgutachter/in:	Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Für Jadzia

Teile dieser Arbeit wurden als Abstract im Rahmen der *Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2025* veröffentlicht:

Sztatelman A., Kündgen A., Strupp C., Kasprzak A., Schulz F., Hildebrandt B., Betz B., Dietrich S., Nachtkamp K., Gattermann N., Germing U. „Oligomonocytic-CMML vs. “classical” CMML: Differences in hematologic features and prognosis“, *Oncology Research and Treatment*, Vol. 48, Suppl. 2, 2025

Zusammenfassung deutsch

Die WHO22-Klassifikation für myeloische Neoplasien modifiziert die Definition der myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN), besonders der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML), durch die Herabsetzung der Monozytenzahl auf 500/ μ l bei vorliegendem Klonalitätsnachweis (aberranten Karyotypen oder somatische Mutation).

In dieser Arbeit wurden die Unterschiede zwischen Patienten mit einer CMML und einer Monozytenzahl >1000/ μ l (C-CMML), einer CMML mit 500–999 Monozyten/ μ l mit Klonalitätsnachweis (O-CMML), sowie einem MDS mit 500–999 Monozyten/ μ l ohne Klonalitätsnachweis (MDSmono) untersucht, um zu evaluieren, ob die O-CMML sich hinsichtlich hämatologischer Charakteristika und Prognose anders verhält.

Die retrospektive Analyse basiert auf Patientendaten aus dem Düsseldorfer MDS-Register (Zeitraum 1982–2024), wobei Informationen hinsichtlich des Überlebens bis zum 31.12.2024 gesammelt wurden. Die Arbeit reklassifiziert Patienten WHO22-Empfehlung und analysiert die vorliegenden Daten hinsichtlich des Überlebens mittels der Kaplan-Meier-Methode, weitere Charakteristika mittels t-Test.

In die Analyse wurden 1.164 Patienten eingeschlossen, welche bei Erstdiagnose > 500 Monozyten/ μ l aufwiesen. Diese Gruppe besteht aus 977 Patienten (84%) mit einer CMML nach WHO22-Definition. Unter diesen Patienten wurden 625 (64%) mit einer C-CMML diagnostiziert, 352 Patienten (36%) wurden mit einer O-CMML diagnostiziert. 187 Patienten wurde bei fehlenden Klonalitätsnachweis mit > 500 Monozyten/ μ l als *MDSmono* betitelt.

Die Analyse stellt signifikante Unterschiede zwischen C-CMML, O-CMML und MDSmono hinsichtlich Alter (> 70 Jahre in 60%, 50%, 58%) (jeweils $p < 0,01$), Hämoglobin (10.6, 9.7, 9.8 g/dl) (C-CMML vs. andere Typen $p < 0,005$), WBC (20.000, 6900, 9000/ μ l) (C-CMML vs. andere Typen $p < 0,01$), sowie Thrombozyten (178000, 212000, 224000/ μ) (C-CMML vs. andere Typen $p < 0,005$) dar. Das mediane Überleben der C-CMML ist 25 Monate, 62 Monate bei der O-CMML und 36 Monate bei MDSmono ($p < 0,001$). Die kumulative Inzidenz eines AML-Übergangs ist 23% bei der C-CMML, 21% bei der O-CMML und 18% bei MDSmono ($p = 0,036$). Die Analyse zeigt Unterschied hinsichtlich hämatologischer Charakteristika, sowie Prognose zwischen Patienten mit einer C-CMML, O-CMML und MDSmono auf. Es ist zu empfehlen, in der Zukunft eine Unterscheidung zwischen der klassischen CMML und der O-CMML zu treffen.

Zusammenfassung englisch

The WHO2022 classification of myeloid malignancies modified the myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN), especially the chronic myelomonocytic leukemia (CMML), by lowering the monocyte cutoff value to 500/ μ l in cases with proven clonality by karyotyping or somatic mutations.

Here we examine the differences between patients with CMML and monocytes >1000/ μ l (classical CMML), CMML defined by monocytes of 500-999/ μ l plus clonal markers (oligomonocytic CMML) (O-CMML), and MDS with monocytes of 500-999/ μ l without proven clonality (MDSmono), in order to evaluate if O-CMML behaves differently with regard to hematological characteristics and prognosis.

This retrospective analysis is based on patient data from the Düsseldorf MDS-Registry between 1982 and 2024. We reclassified the patients following the WHO2022 proposals. Patients were followed up to December 31st, 2024. We analyzed the data by comparing survival using the Kaplan Meier method, and compared laboratory findings by using t-tests.

1.164 patients were entered into the analysis fitting the criterion of a monocyte count >500/ μ l. This group comprised 977 patients (84%) with CMML diagnosed according to WHO 2022 definition. Among these, 625 (64%) were diagnosed with a classical CMML (>1000/ μ l monocytes), while 352 (36%) were classified as O-CMML. 187 patients did not fit the criterion of clonality and were classified as MDSmono with monocytes of 500-999/ μ l.

Our analysis showed a significant difference between classical CMML, O-CMML, and MDSmono with regard to age (>70 years in 60%, 50%, 58%) (each $p < 0.01$), hemoglobin (10.6, 9.7, 9.8 g/dl) (classical CMML vs other types $p < 0.005$), WBC (20.000, 6900, 9000/ μ l) (classical CMML vs other types $p < 0.01$), platelets (178000, 212000, 224000/ μ l) (classical CMML vs other types $p < 0.005$).

Median survival of classical CMML was 25 months, as compared to 62 months in O CMML and 36 months in MDSmono ($p < 0.001$). Percentage of AML evolution was 23% in classical CMML, 21% in O-CMML, and 18% in MDSmono ($p = 0.036$).

Our analysis showed differences with regard to blood counts and prognosis between patients with classical CMML, O-CMML and MDSmono. It appears that in future classifications a distinction should be made between classical CMML and O-CMML.

Abkürzungsverzeichnis

aCML	atypische chronische myeloische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	absolute neutrophile count, absolute Neutrophilenzahl
ASXL1	Additional Sex Combs-Like 1
CBL	Casitas B-lineage Lymphoma
C-CMML	klassische chronische myelomonozytäre Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMML	Chronisch myelomonozytäre Leukämie
CPSS	CMML-specific Prognostic Scoring System
CPSS-mol	CMML-specific Prognostic Scoring System-molecular
DMNT3A	DNA (Cytosin-5) -Methyltransferase 3A
EK	Erythrozytenkonzentrat
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
Hb	Hämoglobin
HMA	Hypomethylierende Agenzien
IPSS-mol	International Prognostic Scoring System-Revised-molecular
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-Revised
JAK2	Januskinase 2
JMML	juvenile chronische myelomonozytäre Leukämie
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
LDH	Laktatdehydrogenase
MD-CMML	myelodysplastische Form der Chronischen myelomonozytären Leukämie
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDN	Myelodysplastischen Neoplasien
MDN-IB1	MDS mit erhöhten Blasten-1
MDN-IB2	MDS mit erhöhten Blasten-2
MDN-RS	MDS mit nachgewiesenen Ringsideroblasten
MDN-RS-MLD	MDS mit nachgewiesenen Ringsideroblasten und multi lineage dysplasia

MDN-RS-SLD	MDS mit nachgewiesenen Ringsideroblasten und single lineage dysplasia
MDN-0-MLD	MDS mit niedrigen Blasten und multi lineage dysplasia
MDN-0-SLD	MDS mit niedrigen Blasten und single lineage dysplasia
MDS/MPN	Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien
MDS/MPN-NOS	nicht näher spezifizierte MDS/MPN
MDS/MPN-RS-T	MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose
mOS	mediane overall survival, medianes Gesamtüberleben
MP-CMML	myeloproliferative Form der Chronischen myelomonozytären Leukämie
MPN	Myeloproliferativen Neoplasien
NGS	Next Generation Sequencing
NRAS	Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog
n.s.	nicht signifikant
O-CMML	oligomonozytäre CMML
OS	overall survival, Gesamtüberleben
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
SETBP1	SET binding protein 1
SF3B1	Splicing factor 3B subunit 1
SRSF2	Serin/Arginin-reicher Splicing-Faktor 2
TET2	Tet-Methylcytosin-Dioxygenase
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 MYELOYDYSPLASTISCHE/MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIE	1
1.2. DIAGNOSEKRITERIEN NACH WHO 2022	1
1.2.1 CMML	1
1.2.2. MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose	2
1.3 EPIDEMIOLOGIE.....	3
1.4. KLINIK	3
1.5. RISIKOFAKTOREN	4
1.6 DIAGNOSTIK BEI ERSTDIAGNOSE	4
1.7. AKTUELLE EINTEILUNG DER CMML NACH WHO22.....	4
1.8. KRANKHEITSVERLAUF UND THERAPIEMÖGLICHKEITEN.....	5
1.9. PROGNOSESCORES	6
1.9.1 IPSS-R.....	6
1.9.2 IPSS-mol.....	6
1.9.3 CPSS.....	6
1.9.4 CPSS-mol	8
1.10 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE DER ARBEIT	9
2. MATERIAL UND METHODEN	11
2.1 PATIENTENKOHORTE	11
2.2 STATISTIK	12
2.3. ETHIKVOTUM	13
3. ERGEBNISSE	14
3.1. UNIVARIANTE ANALYSEN.....	14
3.1.1. Analyse von Geschlecht, Alter und Laborparametern bei Erstdiagnose	14
3.1.2. Prüfung der statistischen Signifikanz der deskriptiven Variablen	18
3.1.3 Univariate Analysen der Klonalitätsnachweise.....	21
3.1.4. Vergleich der Mutationshäufigkeit somatischer Mutationen bei C-CMML und O-CMML	22
3.1.5 Univariate Analyse der Therapiekategorien für Patienten mit einer CMML.....	23
3.1.6 Univariate Analyse der Laborparameter, des Überlebens und des Übergangs in eine AML der oligomonozytären CMML im Vergleich zu MDSmono	25
3.2. BERECHNUNG DES MEDIANEN ÜBERLEBENS UND DER KUMULATIVEN AML-INZIDENZ NACH KAPLAN-MEIER-METHODE.....	28
3.2.1. Tabellarische Darstellung der Gesamtkohorte.....	28
3.2.2 Tabellarische Darstellung für O-CMML und MDSmono	30
3.2.3. Graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven	32
3.3. MULTIVARIANTE COX-REGRESSION VON ALTER, GESCHLECHT UND PARAMETERN BEI ERSTDIAGNOSE	39
3.4. UNIVARIANTE COX-REGRESSION VON MUTATIONSNACHWEISEN UND HOCHRISIKO-KARYOTYPEN BEI CMML	41
3.5 MULTIVARIANTE COX-REGRESSION CPSS-MOL RELEVANTER SOMATISCHER MUTATIONEN UND HOCHRISIKO-KARYOTYPEN	41
4. DISKUSSION	43
4.1. BEZUG ZUR FRAGESTELLUNG	43
4.2. DIE OLIGOMONOZYTÄRE CMML (O-CMML) ALS SUBFORM DER CHRONISCHEN MYELOMONOZYTÄREN LEUKÄMIE	43
4.2.1 Unterschiede im Labor bei Erstdiagnose	43
4.2.2. Molekulargenetisches Verhalten der oligomonozytären CMML.....	43
4.2.3. Unterschiede im Erkrankungsalter und mögliche Auswirkungen auf die Prognose.....	45
4.2.4. Identifizierte Risikofaktoren der oligomonozytären CMML	46
4.2.5 Schlussfolgerung	47
4.3. UNTERSCHIEDE BEZÜGLICH DER PROGNOSE DER MDS/MPN-RS-T NACH LABOR UND KLONALITÄTSNACHWEIS	47
4.4. UNTERSCHIEDE DER OLIGOMONOZYTÄREN MDS-FORMEN IB1 UND IB2.....	48

4.5. <i>FAZIT</i>	49
5. LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	50

1. Einleitung

Im folgenden Kapitel werden die in dieser Arbeit untersuchten Krankheitsentitäten näher erläutert, sowie dazugehörige Diagnosekriterien und Prognosescore erklärt.

1.1 Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien

Als Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN) wird durch die WHO-Klassifikation 2022 eine Gruppe hämatologischer Erkrankungen definiert, welche sowohl Eigenschaften der Myelodysplastischen Neoplasien (MDN), wie auch der Myeloproliferativen Neoplasien (MPN) aufweist. Typische Gemeinsamkeiten beider Gruppen sind die auftretenden Zytopenien, sowie ein möglicher lebensbedrohlicher Progress in eine Akute myeloische Leukämie (AML).

Zu der Gruppe der MDS/MPN gehörig werden die Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), die MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose, sowie die nicht näher spezifizierten MDS/MPN (MDS/MPN-NOS) gezählt. Ebenfalls zu dieser Gruppe zählen kann man die atypische chronische myeloische Leukämie (aCML), sowie die juvenile chronische myelomonozytäre Leukämie (JMML).

In dieser Arbeit werde ich mich mit den beiden erstgenannten Erkrankungen, der CMML und dem MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose, beschäftigen.

1.2. Diagnosekriterien nach WHO 2022

Zum genaueren Verständnis der Subformen der CMML werden die aktuellen Diagnosekriterien nach WHO 2022 beleuchtet, sowie Änderungen in der aktuellen Klassifikation erläutert.

1.2.1 CMML

Durch die WHO-Klassifikation 2022 für myeloische Neoplasien wurden die oben genannten Entitäten zur Gruppe der MDS/MPN zusammengefasst. Gleichzeitig wurden die Diagnosekriterien für die CMML maßgeblich reformiert. [1]

Dabei werden zwingend-erforderlichen Kriterien von unterstützenden Diagnosekriterien unterschieden. Für die Diagnose einer CMML müssen die zwingend-erforderlichen Kriterien erfüllt sein. Bei einer Monozytenzahl $> 1000/\mu\text{l}$ muss ein unterstützendes Kriterium erfüllt sein, bei einer Monozytenzahl $500 - 999/\mu\text{l}$ sind es zwei. Dabei sind die zwingend erforderlichen Kriterien in *Tabelle 1: zwingend erforderliche Diagnosekriterien zur*

Diagnose einer CMML dargestellt, die unterstützenden Kriterien für eine CMML werden in Tabelle 2: Unterstützende Kriterien zur Diagnosestellung einer CMML dargestellt.

Zwingend erforderliche Diagnosekriterien
Persistierende Monozytose im peripheren Blut (Mindestens 500/ μ l (absolut) oder >10% (relativ))
Ausschluss einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) (Blasten < 20%)
Ausschluss einer Chronischen Myeloischen Leukämie (CML), sowie anderen Myeloproliferativen Neoplasien
Ausschluss von myeloischen/lymphatischen Neoplasien mit Tyrosinkinase-Fusionen

Tabelle 1: zwingend erforderliche Diagnosekriterien zur Diagnose einer CMML

Unterstützende Kriterien
Dysplasie mind. 1 myeloischen Zellreihe
Nachweis einer abnormalen Zyto- oder Molekulargenetik
Abnormale Monozytenpopulation in der Durchflusszytometrie aus dem peripheren Blut

Tabelle 2: Unterstützende Kriterien zur Diagnosestellung einer CMML

Eine der wichtigsten Neuerungen unter diesen Kriterien ist das Herabsetzen der notwendigen Monozytenzahl im peripheren Blut zur Diagnosestellung von 1000/ μ l auf 500/ μ l (bei entsprechendem Vorliegen unterstützender Kriterien). Die Subgruppe, welche mit 500 – 999 Monozyten/ μ l als CMML klassifiziert wurde, wird als *oligomonozytäre CMML* (O-CMML) betitelt [2] und ist ebenfalls Gegenstand aktueller Diskussionen ob und inwiefern sie eine eigenständige Entität abbilden sollte.

1.2.2. MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose

Durch die WHO-Klassifikation 2022 in MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T) umbenannt, wurde die Entität zuvor als MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose betitelt.

Wegweisend für diese Entität ist die im Namen beschriebene Thrombozytose (definiert als Thrombozytenanzahl > 450.000/ μ l), sowie das Vorliegen von Ringsideroblasten. Ringsideroblasten beschreiben Vorläuferzellen (Blasten) der Zelllinie der Erythrozyten, welche ringförmige Eiseneinlagerungen bei mikroskopischer Betrachtung und Anfärbung aufweisen.

Die starke Assoziation mit einer Mutation des Splicing factor 3B subunit 1-Gens (SF3B1-Gens) spiegelt sich ebenfalls in den Diagnosekriterien für die MDS/MPN-RS-T wider. [1] Die vollständige Auflistung der Diagnosekriterien für die MDS/MPN-RS-T wird in *Tabelle 3: Diagnosekriterien der MDS/MPN-RS-T nach WHO-Klassifikation 2022* dargestellt.

Persistierende Thrombozytose	Thrombozyten > 450.000/ μ l
Blastenzahl	<1% im peripheren Blut <5% im Knochenmark
Ringsideroblasten	>15% Ringsideroblasten bzw. >5% Ringsideroblasten bei Vorhandensein einer SF3B1-Mutation
Dysplasiezeichen	Anämie mit dysplastischer ineffektiver Erythropoese

Tabelle 3: Diagnosekriterien der MDS/MPN-RS-T nach WHO-Klassifikation 2022

1.3 Epidemiologie

Die MDS/MPN zählen zu den seltenen hämatologischen Erkrankungen. Jährlich erkranken geschätzt ca. 1/100.000 Einwohnern in Deutschland [3], weltweit wird die Inzidenz auf 3/100.000 geschätzt [4]. Dabei beziehen sich die Statistiken auf die Inzidenz der CMML, da diese den größten Anteil der MDS/MPN ausmacht. Das mediane Erkrankungsalter beträgt ca. 75 Jahre. Somit gelten die MDS/MPN als Erkrankung des älteren Menschen.

1.4. Klinik

Betroffene Patienten klagen meist über symptomatische Folgen einer insuffizienten Hämatopoese, wie Müdigkeit, Blutungsneigung oder auch eine Infektneigung. Wie bei allen malignen Erkrankungen ist auch das Vorliegen konstitutioneller Symptome (Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust) möglich.

Sollte eine hohe Anzahl an Monozyten vorliegen, sind Aszites, sowie Pleura- und Perikardergüsse möglich. Gefürchtet wird hier vor allem ein Leukostasesyndrom, bei welchem es durch sehr hohe Leukozytenzahlen zu Mikrozirkulationsstörungen kommt.

Bei ca. 25% der CMML-Patienten tritt eine Splenomegalie auf.

Bei den MDS/MPN-RS-T stehen vor allem Symptome im Vordergrund, welche durch die Thrombozytose hervorgerufen werden. Dazu zählen Thromboembolien, aber auch Mikrozirkulationsstörungen, welche sich unter anderem in Kopfschmerzen und Palpitationen präsentieren können. [5]

1.5. Risikofaktoren

Ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen des Knochenmarks lässt sich auch für die MDS/MPN der Umgang mit organischen Lösungsmitteln als Risikofaktor identifizieren. Ebenso gelten eine vorherige Chemotherapie, Radioiodtherapie, sowie eine durchgeführte Strahlentherapie zu den Risikofaktoren [6].

1.6 Diagnostik bei Erstdiagnose

Besteht ein klinischer Verdacht auf eine Erkrankung innerhalb des MDS/MPN-Kreises, so schließt sich einer ausführlichen Anamnese mit Evaluierung einer Berufskrankheit und einer gründlichen körperlichen Untersuchung die nähere Untersuchung des Blutes und des Knochenmarks an.

Zur optimalen Auswahl der Therapie und adäquaten Einteilung in die entsprechende prognostische Gruppe wird zunächst ein Differentialblutbild erstellt und Proben aus dem Knochenmark entnommen. Wegweisend im peripheren Blut ist die absolute Monozytenzahl, sowie gegebenenfalls das Vorliegen einer Thrombozytose.

Die entnommenen Proben aus dem Knochenmark werden zytomorphologisch und histologisch untersucht. Hierbei werden vor allem Dysplasiezeichen des Knochenmarks untersucht und die relative Blastenzahl erhoben. Mittels Eisenfärbung (Perls-Reaktion) und Esterase-Färbung kann der Verdacht auf eine CMML oder eine MDS/MPN-RS-T erhärtet werden. Zusätzlich kann eine Immunphänotypisierung beim Ausschluss einer sekundären Monozytose hilfreich sein, welche zwingend vor Diagnosestellung der CMML abgeklärt werden muss. [14]

Weitere genetische Untersuchungen mittels Next Generation Sequencing (NGS) eignen sich nicht nur zur optimalen Risikoklassifizierung, sondern nehmen in der WHO22-Klassifikation durch die Veränderung der Diagnosekriterien und stärkeren Einbezug somatischer Mutationen einen wachsenden Stellenwert ein.

1.7. Aktuelle Einteilung der CMML nach WHO22

Nach der neuen Klassifikation für hämatologische Neoplasien der WHO aus dem Jahr 2022 kann die CMML in zwei Subgruppen unterteilt werden. Beide Subgruppen werden mittels relativem Blastenanteils des Knochenmarks bzw. des peripheren Blutes unterschieden.

Die CMML 1 zeichnet sich durch einen relativen Blastenanteil von $\leq 4\%$ im peripheren Blut und/oder $\leq 9\%$ Blasten im Knochenmark aus. Die Diagnose einer CMML 1 schließt ein

Vorhandensein von Auerstäbchen im peripheren Blut und Knochenmark aus. Auerstäbchen bezeichnen kleine, stäbchenförmige, azurophile Granula, welche sich typischerweise bei verschiedenen MDS- sowie AML-Formen mikroskopisch nachweisen lassen.

Die CMML 2 wird durch einen relativen Blastenanteil von 10– 19% im Knochenmark und/oder 5 – 19% Blasten im peripheren Blut definiert. Vorhandene Auerstäbchen im Knochenmark widersprechen der Diagnose einer CMML nicht.

Bei einem Blastenanteil von 20% oder höher wird die Erkrankung als AML definiert.

Zusätzlich zur Einteilung nach relativer Blastenzahl lassen sich die CMML 1 und 2 ebenfalls in eine myeloproliferative (MP-CMML), wie auch eine myelodysplastische Form (MD-CMML) unterteilen. Die Grenze der Leukozytenzahl, welche beide Subformen voneinander trennt, beträgt 13.000 Leukozyten/ μ l.

1.8. Krankheitsverlauf und Therapiemöglichkeiten

Wie der Name der Erkrankung bereits suggeriert, ist die CMML eine chronische Erkrankung des Knochenmarks. Ebenso verlaufen andere Entitäten des MDS/MPN-Kreises chronisch.

Durch das bereits beschriebene hohe mediane Alter bei Erstdiagnose und potenziell vorhandene Komorbiditäten kann die Auswahl einer kurativen Therapie trotz prognostisch günstiger Verlaufsform eingeschränkt sein. Eine Assoziation mit autoimmunologischen Erkrankungen besteht und erschwert gegebenenfalls die Auswahl einer adäquaten Therapie. [7] Die Therapieentscheidung sollte immer im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der medizinischen Indikation und dem Patientenwunsch eruiert werden.

Je nach Vorerkrankungen, aktuellem Allgemeinzustand und genauer Krankheitsentität spannt sich die therapeutische Bandbreite von einer Therapie mittels watch-and-wait-Ansatz oder best supportive care-Ansatz über Chemotherapien in variabler Intensität bis zu einer allogenen Stammzelltransplantation.

Ein Progress der CMML (z.B. von Subtyp I in II oder von Subtyp II in AML) ist möglich.

Daher sollten unabhängig von der Therapieentscheidung regelmäßige Kontrollen des klinischen Status, des Differentialblutbilds, sowie der Knochenmarksmorphologie bei Verschlechterung erfolgen, um eine eventuelle Veränderung des Therapieziels frühzeitig besprechen zu können.

1.9. Prognosescores

1.9.1 IPSS-R

Das *International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R)* stellt ein Prognosesystem für hämatologische Erkrankungen, vorrangig für Myelodysplastische Neoplasien und die myelodysplastische Variante der CMML (MD-CMML), dar und wurde erstmals 2012 vorgestellt [8]. Aufgrund der langjährigen Zugehörigkeit der CMML zu den Myelodysplastischen Neoplasien werden entsprechende Patienten weiterhin mittels dieses Systems eingestuft. Das System dient zur Einschätzung des Gesamtüberlebens. Durch die Einordnung des Karyotypen, der relativen Blastenzahl, sowie Angaben des Hb-Wertes, des Thrombozyten-Wertes, sowie der Angabe der Neutrophilen Granulozyten, können Patienten in fünf verschiedene Prognoseklassen unterteilt werden (very low, low, intermediate, high, very high). Für jede dieser Prognosegruppen besteht ein unterschiedliches medianes Überleben.

1.9.2 IPSS-mol

Das *International Prognostic Scoring System-molecular (IPSS-mol)* etabliert sich 2022 als Erweiterung des IPSS-R [9]. Dabei wird das System um die mögliche Angabe von 31 somatische Mutationen ergänzt, welche in ihrer Zusammenschau ein genaueres Bild des Gesamtüberlebens zeichnen können.

Nachteilig für die retrospektive Datenanalyse mittels IPSS-mol sind fehlenden Angaben zum Mutationsstatus. Selten ist es möglich die Genauigkeit dieses Prognosesystems retrospektiv vollständig nutzen zu können. Mit der Ausweitung genetischer Panels und Etablierung solcher Panels in der Diagnostik bei Erstdiagnose sollte das IPSS-mol genauere Daten zukünftig ergänzen können.

1.9.3 CPSS

Zu einer genaueren Prognoseabschätzung wurde 2013 das *CMML-specific Prognostic Scoring System (CPSS)* als Prognosesystem für Patienten mit einer CMML etabliert. [10] Wie das IPSS-R und das IPSS-mol basiert auch das CPSS auf klinischen, morphologischen und genetischen Merkmalen. Neben der Einteilung in einen myelodysplastischen und myeloproliferativen Subtyp der CMML (cut-off: 13.000 Leukozyten/ μ l), werden auch der Transfusionsbedarf des Patienten (definiert als ≥ 2 Erythrozytenkonzentrate (EKs) alle 8 Wochen über 4 Monate), sowie der Blastenanteil im Knochenmark (cut-off: 5%) berücksichtigt.

Ebenso wie das IPSS-R und IPSS-mol berücksichtigt das CPSS auch zytogenetische Veränderungen, dargestellt mit weiteren Score-Kriterien in *Tabelle 4: Kriterien des CPSS mit entsprechenden Score-Punkten*.

Variable	Score-Punkte		
	0	1	2
WHO-Typ	CMML 1	CMML 2	
Leukozytenzahl		>13.000/ μ l	
Zytogenetik	Niedrig	Intermediär	Hoch
Transfusionsbedarf	nein	Ja	
Zytogenetische Veränderungen	Normal, -Y	Andere Anomalien	+8, komplexer Karyotyp und Anomalien von Chromosom 7

Tabelle 4: Kriterien des CPSS mit entsprechenden Score-Punkten

Zur Ermittlung der Punktzahl für ebendiese Veränderung wird der Patient zunächst in eine der drei bestehenden Risikogruppen kategorisiert (günstig, intermediär, hoch) (jeweils 0, 1, 2 Punkte), dargestellt in *Tabelle 5: Definition der Zytogenetischen Risikogruppen des CPSS*.

Niedrig	Normal, -Y
Intermediär	Andere Anomalien
Hoch	+8, komplexer Karyotyp und Anomalien von Chromosom 7

Tabelle 5: Definition der Zytogenetischen Risikogruppen des CPSS

Unter Berücksichtigung der genannten Merkmale ergibt sich eine Vergabe von Punkten, durch welche sich eine Separierung in Prognosegruppen ergibt. Unterschieden werden im CPSS vier Risikogruppen: niedrig, intermediär 1, intermediär 2 und hoch (bei jeweils 0, 1, 2, 3+ Punkten), dargestellt in *Tabelle 6: Einteilung der Prognosegruppen nach CPSS mit entsprechenden Punktzahlen*.

CPSS-Risikogruppen	Score-Punkte
Niedrig	0
Intermediär 1	1
Intermediär 2	2-3
Hoch	4-5

Tabelle 6: Einteilung der Prognosegruppen nach CPSS mit entsprechenden Punktzahlen

1.9.4 CPSS-mol

Analog zur Etablierung des IPSS-mol wird auch für das CMML-spezifische Prognosessystem eine Erweiterung berücksichtigt, eine erstmalige Beschreibung fand bereits 2016 statt. [11]

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Merkmalen, welche in das CPSS einfließen, berücksichtigt das CPSS-mol vier somatische Mutationen in folgenden Genen: ASXL1 (Additional Sex Combs-Like 1), RUNX1 (Runt-related transcription factor 1), NRAS (Neuroblastoma RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog) und SETBP1 (SET binding protein 1), näher dargestellt in *Tabelle 7: Prognosekriterien des Scores für genetischen Risikogruppen im CPSS-mol*.

Score-Punkte	Zytogenetische Risikogruppe	ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
0	Niedrig	unmutiert	unmutiert	unmutiert	unmutiert
1	Intermediär	mutiert	mutiert		mutiert
2	hoch			mutiert	

Tabelle 7: Prognosekriterien des Scores für genetischen Risikogruppen im CPSS-mol

Die Einteilung der zytogenetischen Risikogruppen im CPSS-mol erfolgt analog zur zytogenetischen Risikogruppeneinteilung des CPSS (s. *Tabelle 5: Definition der Zytogenetischen Risikogruppen des CPSS*).

Werden alle Score-Punkte, welche genetische Veränderungen betreffen, summiert, so ergibt sich der Genetische Score für Risikogruppen. Dieser lässt sich wiederum in vier Subgruppen klassifizieren (niedrig, intermediär 1, intermediär 2, hoch), dargestellt in *Tabelle 8: Einteilung des Genetischen Scores der Risikogruppen im CPSS-mol*.

Genetischer Score Risikogruppen	Score-Punkte
Niedrig	0
Intermediär 1	1
Intermediär 2	2
Hoch	≤ 3

Tabelle 8: Einteilung des Genetischen Scores der Risikogruppen im CPSS-mol

Die Einteilung des Genetischen Scores wird hingegen im finalen CPSS-mol benutzt, in welchem der Genetische Score in *Genetische Risikogruppe* umbenannt wird. Hier nun werden die finalen Scorepunkte vergeben, welche die sog. *molekularen Risikogruppen*

ausmachen, dargestellt in *Tabelle 9: Erhebung der Score-Punktzahl für die molekulare Risikogruppe im CPSS-mol.*

Score-Punkte	Genetische Risikogruppe	Relative Blastenzahl im Knochenmark	Leukozyten	Transfusionsbedarf (definiert als >2 EK alle 8 Wochen über 4 Monate)
0	Niedrig	<5%	<13.000/ μ l	Nein
1	Intermediär 1	$\leq$ 5%	$\leq$ 13.000/ μ l	Ja
2	Intermediär 2			
3	Hoch			

Tabelle 9: Erhebung der Score-Punktzahl für die molekulare Risikogruppe im CPSS-mol

Die Gesamtpunktzahl, welche für die jeweilige molekulare Risikogruppe im CPSS-mol ermittelt werden konnte, wird nun einer Bezeichnung für die jeweilige Gruppe zugeordnet, näher dargestellt in *Tabelle 10: Einteilung der CPSS-mol Risikogruppen nach Gesamtpunktzahl.*

CPSS-mol Risikogruppen	Score-Gesamtpunktzahl
Niedrig	0
Intermediär 1	1
Intermediär 2	2-3
Hoch	$\leq$ 4

Tabelle 10: Einteilung der CPSS-mol Risikogruppen nach Gesamtpunktzahl

1.10 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, inwiefern sich die Subgruppe der O-CMML von der „klassischen“ CMML (C-CMML) bezüglich medianen Überlebens, Erkrankungsalter, Geschlechterverteilung, Laborparametern und Risiko eines Übergangs in eine AML unterscheidet. Zusätzlich sollen diese Gruppen mit anderen MDS-Patienten verglichen werden, welche durch Monozytenzahlen > 500/ μ l gekennzeichnet sind, jedoch keinen Klonalitätsnachweis zeigen. Zusätzlich wird das mediane Überleben und das Risiko für einen AML-Übergang bei einer anderen Subgruppe der MDS/MPN untersucht, der MDS/MPN-RS-T. Patienten, welche ebenfalls mit einer AML und Monozyten > 500/ μ l diagnostiziert wurden, werden auf ihr medianes Überleben hin analysiert.

Die Nullhypothese, welche dieser Arbeit zugrunde liegt, ist, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei CMML-Subgruppen, welche zuvor beschrieben wurden, gibt. Eine weitere Nullhypothese, welche in dieser Arbeit untersucht werden soll, ist, dass es hinsichtlich der oben genannten Parameter keine Unterschiede zwischen Patienten mit einer CMML und anderen MDS-Formen, AML-Formen und MDS/MPN-RS-T gibt. Ebenfalls wird untersucht, inwiefern etwaige gefundene Unterschiede signifikant für das mediane Überleben sind.

Ziel dieser Analyse ist es, die Empfehlung oder Verwerfung einer möglichen Subgruppierung der oligomonozytären CMML in Abgrenzung zur „klassischen“ CMML aussprechen zu können. Dabei sollen nicht nur mögliche Prognoseunterschiede Relevanz finden, sondern auch mögliche Therapien an die unterschiedlichen klinischen und hämatologischen Charakteristika angepasst werden.

2. Material und Methoden

Zur besseren Einordnung der geschlussfolgerten Empfehlungen sollen im folgenden Kapitel die Materialien und Methoden detailliert dargestellt werden

2.1 Patientenkohorte

Die in dieser Arbeit analysierte Patientenkohorte entstammt dem in Düsseldorf ansässigen deutschen MDS-Register. Auswahlkriterien für die Aufnahme in die Kohorte sind hierbei die gesicherte Diagnose einer CMML, eine gesicherte MDS-Diagnose mit einer persistierenden Monozytose $> 500/\mu\text{l}$, die Diagnose einer MDS/MPN-RS-T, eine gesicherte MDS-Diagnose mit einer Thrombozytose (Thrombozytenzahl $> 450.000/\mu\text{l}$), sowie $> 15\%$ Ringsideroblasten im Knochenmark (alternativ 5% Ringsideroblasten im Knochenmark bei vorhandener SF3B1-Mutation), sowie eine gesicherte AML-Diagnose mit einem Nachweis von mindestens 500 Monozyten/ μl .

Zusätzlich werden die aus dem Register abgerufenen Daten mit retrospektiv erhobenen Daten aus dem medizinischen Dokumentationsprogramm Medico, den originalen Patientenakten der hämatologischen Klinik, sowie durch Informationen niedergelassener Hausärzte, Onkologen, sowie kooperierende Krankenhäuser, durch welche die entsprechenden Patienten betreut wurden, ergänzt.

Die Datenerhebung hat im Zeitraum von Mai 2024 bis Dezember 2024 stattgefunden. Der betrachtete Zeitraum erstreckt sich von 1982 bis Dezember 2024.

Bei der Erhebung der Daten liegt der Betrachtungsfokus vor allem auf laborchemischen, genetischen und histologischen Untersuchungen bei Erstdiagnose, eingesetzten Therapien, sowie auf möglichen Progressen im Verlauf. In diesem Rahmen werden besonders Parameter, welche in den CPSS einfließen (Blastenzahl, Leukozytenzahl, Zytogenetik, Transfusionsbedarf) genauer beleuchtet. Durch Anfragen bei den jeweiligen Einwohnermeldeämtern, Hausärzten, sowie externen Krankenhäusern konnten darüber hinaus Daten zum Überleben bzw. Versterben im Rahmen eines *follow-ups* in Erfahrung gebracht werden.

Die Kohorte setzt sich aus 1358 Patienten zusammen, wovon 63,1% männlich ($n=857$) und 36,9% weiblich ($n=501$) sind. Das Erstdiagnose-Datum konnte bei 99,4% ($n=1350$) festgestellt werden, mit welchem sich auch das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose bestimmen ließ. Dies lag in dieser Kohorte im Median bei 69,8 Jahren (57,9 – 81,7 Jahre). Nach Diagnosestellung lag das overall survival (OS) bei 32 Monaten (KI: 28 – 35 Monate).

Zur genaueren Darstellung von Unterschieden im Überleben und im Initiallabor wurden Patienten seit Beginn der Registeraufzeichnung eingeschlossen.

Bei 16,34% (n=222) der Patienten ist im Durchschnitt nach 11 Monaten (KI: 8,4 – 13,6 Monaten) die Erkrankung in eine sekundäre AML progressiert. Nach Abschluss der Datenerhebung sind 79,38% (n=1078) bereits verstorben, 11,19% (n=152) am Leben und bei 9,43% (n=128) konnte keine aktuelle Information zum Überleben eingeholt werden, sodass diese als *lost to follow up* gelistet wurden.

Die Kohorte besteht aus 977 Patienten mit einer gesicherten CMML, wovon 352 Patienten durch diese Arbeit als eine CMML nach WHO22-Kriterien als *oligomonozytäre CMML* (durch eine Monozytenzahl von 500 – 999/ μ l und einen Klonalitätsnachweis) identifiziert und umklassifiziert werden konnten.

13,7% (n=187) der Kohorte bestehen aus Patienten mit einer gesicherten Diagnose eines MDS und einer Monozytose (> 500 Monozyten/ μ l), bei denen jedoch kein Nachweis einer genetischen Aberration möglich gewesen ist.

5,2% (n=70) sind Patienten mit einer gesicherten Diagnose eines MDS/MPN-RS-T, welche die Diagnosekriterien nach WHO22 erfüllen.

Eine letzte Subgruppe wird von 9,1% (n=124) der Patienten gebildet, diese setzt sich aus Patienten mit einer AML-Diagnose zusammen, welche im Rahmen einer vorliegenden Monozytose ein Auswahlkriterium für diese Arbeit erfüllen.

2.2 Statistik

Die statistische Auswertung der für diese Arbeit erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics“ in der Version 29.0.

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik der gesammelten Daten erstellt. Univariate Analysen konnten zur genauen Beschreibung der Laborparameter bei Erstdiagnose, Alters, sowie der Verteilung des Geschlechts angefertigt werden.

Zur Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen in den jeweiligen Variablen wurden t-Tests, Pearson's Chi Quadrat-Tests, Kuskial-Wallis-Tests, sowie Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

Zur Abschätzung eines Zusammenhangs zwischen Überleben und Veränderung im Laborbild bei Erstdiagnose wurden die Daten multivariant mittels Cox-Regression analysiert.

Das mediane Überleben, sowie die kumulative Inzidenz des AML-Übergangs wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und graphisch dargestellt. Verglichen wurden hierbei „klassische“ CMML-Patienten mit O-CMML-Patienten. Aus der Gruppe der Patienten mit einer MDS-Diagnose und Monozytose wurden Patienten mit einem MDS-IB1 und IB2 gegen Patienten mit MDS-0-SLD, MDS-0-MLD und MDS mit Ringsideroblasten verglichen. Unter den Patienten mit MDS/MPN-RS-T wurden Patienten mit einer genetischen Aberration gegen Patienten ohne möglichen oder keinem Nachweis einer Aberration differenziert. In der Gruppe der AML-Patienten wurden die Patienten nach Monozytenzahl ($500 - 999/\mu\text{l}$, $>1000/\mu\text{l}$) und Vorhandensein einer genetischen Aberration eingeteilt. Die statistische Signifikanz dieser Ergebnisse wurde mittels log-Rank-Test geprüft.

Als Überlebenszeit wurde der Zeitraum zwischen Datum der Erstdiagnose bis zum Datum des Todes bzw. Datum des *follow-ups* definiert.

Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

2.3. Ethikvotum

Das „Projekt Deutsches MDS-Register“, in dessen Rahmen diese Dissertation entstand, erhielt von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf die Studiennummer 3973. Die Durchführung der im Zusammenhang mit dem MDS-Register durchgeführten Studien wurde von jener genehmigt.

3. Ergebnisse

3.1. Univariate Analysen

3.1.1. Analyse von Geschlecht, Alter und Laborparametern bei Erstdiagnose

	n	Männlich	Weiblich	Alter	Hb	Thrombozyten	Leukozyte n	Monozyten	ANC	LDH
Gruppe 1: CMML										
MD CMML 1, > 1000 Monos	290	190	100	70,63	10,5	185.000	6842	1962	3574	246
MP CMML 1, > 1000 Monos	202	127	75	70,67	10,6	190.000	35.000	6375	16890	310
MD CMML 2, > 1000 Monos	69	47	22	70,45	10,2	137.00	7108	2393	2888	328
MP CMML 2, > 1000 Monos	64	40	24	71,25	10,4	156.000	44.000	10.435	17.37	337
Gruppe 1a: Klassische CMML	625	404	221	70,69	10,4	114.000	10.800	2193	5009	237
MD CMML 1, 500 – 999 Monos	282	181	101	67,96	9,8	211.000	5882	703	6590	237
MP CMML 1, 500 – 999 Monos	27	19	8	69,47	9,2	363.000	18.700	763	11.233	299
MD CMML 2, 500 – 999 Monos	41	26	15	67,58	9,5	121.000	6000	764	3120	275
MP CMML 2, 500 – 999 Monos	2	2	0	72,5	10,0	170.000	18.050	805	2664	626
Gruppe 1b: O-CMML (kumulativ)	352	228	124	68,07	9,6	149.000	5800	690	3266	209
CMML (kumulativ)	977	632	345	69,79	10,2	191.000	15.000	3011	8021	271
Gruppe 2: MDS mit 500 – 999 Monozyten ohne klonalen Nachweis										
MDN-0-MLD	81	51	30	71,91	10,1	211.000	9203	712	4939	298
MDN-0-SLD	55	35	20	75,32	9,6	223.000	8109	750	4632	239
MDS IB1	22	13	9	65,37	10,1	318.000	8568	727	4545	560
MDS IB2	16	9	7	61,85	9,3	179.000	12.000	776	6750	263
MDS mit Ringsideroblasten	13	9	4	75,26	9,5	205.000	10.350	807	4589	307
MDS (kumulativ)	187	117	70	71,48	9,9	223.000	9100	737	4878	306
Gruppe 3: MDS/MPN-RS-T										
Gruppe 3a: MDS/MPN-RS-T ohne Klon	16	8	8	73,06	9,1	751.000	7231	252	2299	277
Gruppe 3b: MDS/MPN-RS-T mit Klon	54	25	29	72,08	8,9	620.000	8492	382	5342	217
MDS/MPN-RS-T (kumulativ)	70	33	37	72,33	9,0	650.000	8204	353	4774	229
Gruppe 4: AML										
Gruppe 4a: AML, > 1000 Monozyten	87	56	31	67,53	10,1	134.000	20.195	4749	10.178	375
Gruppe 4b: AML 500 – 999 Monos mit Klon	23	13	10	64,43	8,9	158.000	7472	732	3145	268
Gruppe 4c: AML 500 – 999 Monos ohne Klon	14	6	8	66,81	9,0	117.000	11.385	665	3556	275
AML (kumulativ)	124	75	49	66,91	9,7	137.000	16.900	3543	7996	343
Kohorte gesamt	1.358	857	501	71,6	9,9	130.000	7600	1028	3876	222

Tabelle 11: Geschlechteraufteilung der Kohorte, medianes Alter und Laborergebnisse bei Erstdiagnose

Zur Darstellung der deskriptiven Statistik dieser Arbeit wurde zunächst *Tabelle 1[^]: Geschlechteraufteilung der Kohorte, medianes Alter und Laborergebnisse bei Erstdiagnose* angefertigt.

Diese stellt die Geschlechterverteilung, das durchschnittliche Erkrankungsalter, sowie die Mittelwerte des kleinen Blutbildes mit zusätzlicher Angabe des *absolute neutrophile count* (ANC) und Laktatdehydrogenase (LDH) bei Erstdiagnose der gesamten Kohorte dar.

Wie bereits in *Kapitel 2: Methoden* beschrieben, gliedert sich die Kohorte in 4 Untergruppen. Untergruppe 1 wurde nochmalig geteilt in eine O-CMML-Gruppe, sowie eine Gruppe mit „klassischer“ CMML (C-CMML) um statistisch signifikante Veränderungen genauer detektieren zu können.

In der deskriptiven Darstellung der ersten Untergruppe ergaben sich einige Auffälligkeiten. Zunächst ist zu nennen, dass die Gruppe 1a (C-CMML) (n=625) eine deutlich größere Patientenanzahl aufweist als Gruppe 1b (O-CMML) (n=352). In der Betrachtung von Gruppe 1 (Patienten mit der Diagnose einer CMML) werden weitere Unterschiede zwischen Gruppe 1a (C-CMML) und Gruppe 1b (O-CMML) deutlich.

So ergibt sich eine ähnliche Geschlechterverteilung (64,6% vs. 64,7 % erkrankte Männer vs. 35,4 vs. 35,2% erkrankte Frauen). Es zeigt sich jedoch ein unterschiedliches Erkrankungsalter bei Erstdiagnose beim Vergleich von Gruppe 1a mit Gruppe 1b (70,69 vs. 68,07 Jahre). Somit sind Patienten in Gruppe 1b (Patienten mit der Diagnose einer O-CMML) jünger als Patienten in der Gruppe 1a. Ebenso ergibt sich für Gruppe 1b ein niedrigerer durchschnittlicher Hämoglobin-Wert (Hb-Wert) als für Gruppe 1a (9,6 vs. 10,4 g/dl). Bei der Betrachtung der medianen Leukozytenzahlen fällt auf, dass Gruppe 1a höhere durchschnittliche Leukozytenzahlen aufweist als Gruppe 1b (10.800 vs. 5800/ μ l). Entgegengesetzt verhält es sich mit der durchschnittlichen Thrombozytenzahl; hier lassen sich höhere Thrombozytenzahlen für Gruppe 1b im Vergleich zu Gruppe 1a beschreiben (149.000/ μ l vs. 114.000/ μ l). Durch die Separierung in eine oligomonozytäre Form und die „klassische“ Form der CMML unterscheiden sich ebenfalls die absoluten Monozytenzahlen zwischen Gruppe 1a und 1b (2193 vs. 690/ μ l). Im Gegensatz dazu zeigen sich nur minimale Schwankungen für die Variablen „ANC“ (5009 vs. 3266/ μ l) und „LDH“ (237 vs. 209 U/l) für Gruppe 1a und 1b.

Eine wichtige nennenswerte zusätzliche Auffälligkeit in diesem Vergleich stellt die deutlich niedrigere Thrombozytenzahl der Gruppe O-CMML 1 vom myeloproliferativen Subtyp („MP CMML 1, 500 – 999 Monos“) dar (363.000/ μ l).

Untergruppe 2 besteht aus Patienten mit einer gesicherten Diagnose eines MDS, welche über 500 Monozyten/ μ l bei Erstdiagnose aufweisen, sich aber durch fehlenden Nachweis einer genetischen Aberration nicht als oligomonozytäre CMML klassifizieren lassen. Untergruppe 2 dient primär als Vergleichsgruppe zu Untergruppe 1. In Untergruppe 2 ließen sich fünf Krankheitsentitäten voneinander unterscheiden: MDS mit niedrigen Blasten und single lineage dysplasia (MDS-0-SLD); MDS mit niedrigen Blasten und multi lineage dysplasia (MDS-0-MLD); MDS mit erhöhten Blasten-1 (MDS IB1); MDS mit erhöhten Blasten-2 (MDS IB2); MDS mit niedrigen Blasten und dem Nachweis von Ringsideroblasten (MDS mit Ringsideroblasten).

Im Vergleich von Gruppe 1 zu Gruppe 2 zeigen sich mehrere nennenswerte Auffälligkeiten. Zunächst genannt werden muss die unterschiedliche Gruppengröße zwischen Gruppe 1 (n=977) im Vergleich zu Gruppe 2 (n=187). Ähnlich wie im Vergleich von Gruppe 1a und 1b zeigt sich auch im Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 eine ähnliche Geschlechterverteilung (64,7% vs. 62,6 % erkrankte Männer; 35,3% vs. 37,4% erkrankte Frauen). Im Erkrankungsalter bei Erstdiagnose zeigte sich jedoch eine berichtenswerte Auffälligkeit; so sind Patienten aus Gruppe 1 im Durchschnitt jünger als Patienten der Gruppe 2 (69,79 vs. 71,48 Jahre). Ebenso unterscheiden sich im Durchschnitt alle angegebenen folgenden Laborparameter: Gruppe 2 zeigt einen niedrigeren Hb-Wert (9,9 vs. 10,2 g/dl), niedrigere Leukozytenzahlen (9100 vs. 15.000/ μ l), niedrigere Monozytenzahlen (737 vs. 3011/ μ l) und niedrigere ANC-Werte (4878 vs. 8021 U/l) als Gruppe 1. Gegensätzlich dazu stehen höhere Thrombozytenzahlen der Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 (223.000 vs. 191.000/ μ l).

Untergruppe 3 wird gebildet von Patienten, welche mit einem MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose nach WHO22 diagnostiziert wurden. Diese Gruppe wurde nochmals unterteilt nach Klonalitätsnachweis, sodass zwei Untergruppen (Gruppe 3a: ohne Klonalitätsnachweis, Gruppe 3b: mit Klonalitätsnachweis) miteinander verglichen werden können. Dabei ist Gruppe 3a deutlich kleiner (n=16) als Gruppe 3b (n=54). Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Vergleichen zeigt sich im Vergleich von Gruppe 3a zu 3b eine nahezu identische Geschlechterverteilung unter den Erkrankten (50% vs. 46,3% erkrankte Männer vs. 50% vs. 53,7 % erkrankte Frauen). Auffällig ist, dass Patienten ohne Klonalitätsnachweis in dieser Gruppe älter sind als Patienten mit einem Klonalitätsnachweis (73,06 vs. 72,08 Jahre). Minimale Unterschiede ergeben sich bei Betrachtung des Hb-Wertes zwischen Gruppe 3a und Gruppe 3b (9,1 vs. 8,9 g/dl). Eine nennenswerte Abweichung betrifft die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose; so ist diese deutlich größer bei Patienten

ohne einen Klonalitätsnachweis im Vergleich zu Patienten mit einem MDS/MPN mit SF3B1-Mutation und Thrombozytose mit Klonalitätsnachweis (751.000 vs. 620.000/ μ l). Ebenfalls zeigen sich Unterschiede der durchschnittlichen Laborparameter mit Ausschluss des LDH-Wertes. So weisen Patienten mit einem Klonalitätsnachweis höhere Leukozytenzahlen (8492 vs. 7231/ μ l), Monozytenzahlen (382 vs. 252/ μ l) und einen höheren ANC (5342 vs. 2299 I/U) auf.

Subgruppe 4 besteht aus Patienten mit der Diagnose einer AML nach WHO22. Eine weitere Aufteilung dieser Gruppe erfolgte analog zur Aufteilung der Gruppe 1 nach absoluter Monozytenzahl (cut-off: 1000/ μ l). Die Kohorte der oligomonozytären AML wurde nochmal mittels Klonalitätsnachweises voneinander separiert. Somit ergab sich eine Gruppe 4a, welche AML-Patienten mit einer Monozytenzahl von mind. 1000/ μ l umfasst (n=87), eine Gruppe 4b, welche AML-Patienten mit 500 – 999 Monozyten/ μ l und einem Klonalitätsnachweises einschloss (n=23), und eine Gruppe 4c, welche AML-Patienten mit 500 – 999 Monozyten/ μ l und ohne Klonalitätsnachweis darstellt (n=14). Gruppe 4a macht den größten Teil der AML-Patienten dieser Arbeit aus. Für die gesamte Gruppe 4 ergibt sich eine unterschiedliche Geschlechterverteilung (60,5% erkrankte Männer vs. 39,5% erkrankte Frauen).

Auffällig bezüglich des Erkrankungsalters bei Erstdiagnose ist, dass Patienten der Gruppe 4b im Median jünger sind (64,43 Jahre) als die verbliebenen Subgruppen (4a: 67,53 Jahre, 4c: 66,81 Jahre) und als kumulativ für alle AML-Patienten berechnet (66,91 Jahre).

Im Vergleich zur Berechnung für die gesamte Gruppe 4 zeigt Gruppe 4a einen leicht höheren Hb-Wert (10,1 vs. 9,7 g/dl). Bezüglich Thrombozytenzahl und LDH-Wert unterscheiden sich die Gruppen nahezu nicht. Gruppe 4a zeigt deutliche höher Leukozytenzahlen als die beiden verbliebenen Subgruppen (20.195/ μ l vs. 4b: 7472/ μ l vs. 4c: 11.385/ μ l) und als die Berechnung für Gruppe 4 (16.900/ μ l). Ähnlich verhält es sich mit den Monozytenzahlen bei Erstdiagnose (4a: 4749/ μ l vs. 4b: 732/ μ l vs. 4c: 665/ μ l, kumulativ: 3543/ μ l). Bei Betrachtung des ANC fällt auf, dass Gruppe 4b und 4c nahezu identische Werte aufweisen (3145/ μ l, 3556/ μ l), während Gruppe 4a sich sowohl von beiden Subgruppe durch einen höheren Wert (10.178/ μ l) als auch von der kumulativen Berechnung für Gruppe 4 (7996/ μ l) unterscheidet.

3.1.2. Prüfung der statistischen Signifikanz der deskriptiven Variablen

Variable	Tests	Vergleichsgruppe 0: O-CMML und C-CMML (n=977)	Vergleichsgruppe 1: O-CMML, C-CMML, AML mit 500 – 999 Monozyten/ μ l, AML mit > 1000 Monozyten (n=1064)	Vergleichsgruppe 2: MDS mit 500 – 999 Monozyten/ μ l ohne Klonalitätsnachweis (n=187)	Vergleichsgruppe 3: MDS/MPN-RS-T mit Klonalität, MDS-MPN-RS-T ohne Klonalität (n=70)	Vergleichsgruppe 4: AML mit > 1000 Monozyten/ μ l, AML mit 500 – 999 Monozyten/ μ l mit Klonalitätsnachweis, AML mit 500 – 999 Monozyten/ μ l ohne Klonalitätsnachweis (n=124)
Geschlecht	χ^2	p=1	$\chi^2=0,012$ p=0,947	$\chi^2=0,444$ p=0,505	$\chi^2=0,068$ p=0,794	$\chi^2=0,650$ p=0,420
Alter	Kruskal-Wallis mit p < 0,001					
	Mann-Whitney-U	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,953	p = 0,785
	t-Test	p = 0,002	p = 0,003	p < 0,001	p = 0,859	p = 0,854
Hb	Kruskal-Wallis mit p < 0,001					
	Mann-Whitney-U	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,961	p = 0,812	p = 0,699
	t-Test	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,384	p = 0,408	p = 0,882
Leukozyten	Kruskal-Wallis p < 0,001					
	Mann-Whitney-U	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,634	p = 0,643	p = 0,745
	t-Test	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,395	p = 0,395	p = 0,411
Thrombozyten	Kruskal-Wallis p < 0,001					
	Mann-Whitney-U	p = 0,003	p < 0,001	p = 0,738	p = 0,196	p = 0,165
	t-Test	p = 0,015	p = 0,005	p = 0,494	p = 0,157	p = 0,397
Monozyten	Kruskal-Wallis p < 0,001					
	Mann-Whitney-U	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,269	p = 0,054	p = 0,231
	t-Test	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,341	p = 0,035	p = 0,146
ANC	Kruskal-Wallis < 0,001					
	Mann-Whitney-U	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,539	p = 0,007	p = 0,917
	t-Test	p = 0,261	p = 0,251	p = 0,566	p = 0,40	p = 0,738
LDH	Kruskal-Wallis p < 0,001					
	Mann-Whitney-U	P = 0,002	P < 0,001	P = 0,594	P = 0,462	P = 0,611
	t-Test	P = 0,015	P < 0,001	P = 0,132	P = 0,096	P = 0,854

Tabelle 12: Testung der statistischen Signifikanz der Variablen der deskriptiven Statistik

Zur Einordnung der beschriebenen Unterschiede aus *Tabelle 11: Geschlechteraufteilung der Kohorte, medianes Alter und Laborergebnisse bei Erstdiagnose* wurden die jeweiligen Variablen statistisch getestet und die resultierenden Ergebnisse in *Tabelle 12: Testung der statistischen Signifikanz der Variablen der deskriptiven Statistik* dargestellt. Zur näheren Beschreibung der Einteilung in Vergleichsgruppen wurde diese genauer in *Tabelle 13: Einordnung der Untergruppen der Kohorte in Vergleichsgruppen* dargestellt.

Vergleichsgruppe	Parameter zum Einschluss
0	Diagnose einer O-CMML, Diagnose einer CMML
1	500 – 999 Monozyten/ μ l mit Klonalitätsnachweis, sowie > 1000 Monozyten/ μ l
2	Gesicherte MDS-Diagnose mit 500 – 999 Monozyten/ μ l ohne Klonalitätsnachweis
3	Gesicherte MDS/MPN-RS-T-Diagnose
4	Gesicherte AML-Diagnose mit 500 – 999 Monozyten/ μ l, sowie > 1000 Monozyten/ μ l

Tabelle 13: Einordnung der Untergruppen der Kohorte in Vergleichsgruppen

Vergleichsgruppe 0 beschreibt hierbei den Vergleich zwischen C-CMML und O-CMML. Vergleichsgruppe 1 vergleicht Patienten mit CMML und AML mit Monozyten > 1000/ μ l mit Patienten mit CMML und AML mit 500 – 999 Monozyten/ μ l. Vergleichsgruppe 2 vergleicht unter den MDS-Formen MDS IB1 und IB2 gegen MDS-0-MLD, MDS-0-SLD und MDS mit Ringsideroblasten. Vergleichsgruppe 4 vergleicht AML-Patienten mit > 1000/ μ l mit AML-Patienten mit 500 – 999 Monozyten/ μ l.

Die Variable „Geschlecht“ wurde mittels χ^2 -Test getestet. Statistisch signifikante Ergebnisse für diese Variable ergaben sich bei keiner Vergleichsgruppe.

Die folgenden Variablen wurden zunächst mittels Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz getestet. Zusätzlich folgte eine Testung mittels Mann-Whitney-U-Test und t-Test. Für alle getesteten Variablen ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis im Kruskal -Wallis-Test ($p < 0,001$).

Für die Variable „Alter“ sich für die Vergleichsgruppen 0,1 und 2 in der Testung mittels Mann-Whitney-U-Test ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$), für die Vergleichsgruppen 3 und 4 waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant ($p = 0,953$, $p = 0,785$). Im t-Test bestätigte sich die statistische Signifikanz der Vergleichsgruppen 0,1 und 2 ($p = 0,002$; $p = 0,003$; $p < 0,001$). Der t-Test für die Vergleichsgruppen 3 und 4 ergab kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,859$; $p = 0,854$). Somit lässt sich festhalten, dass die Variable „Alter“ ein relevanter Faktor in der Unterscheidung der Vergleichsgruppen ist.

Für die Variable Hämoglobin-Wert bei Erstdiagnose („Hb“) ergab sich für die Vergleichsgruppen 0 und 1 ein statistisch signifikantes Ergebnis im Mann-Whitney-U-Test (jeweils $p < 0,001$), wie auch im t-Test (jeweils $p < 0,001$). Für die übrigen Vergleichsgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test und im t-Test.

Für die Variable Leukozytenzahl bei Erstdiagnose („*Leukos*“) ergab sich analog zur Analyse der Variable „*Hb*“ für die Vergleichsgruppen 0 und 1 ein statistisch signifikantes Ergebnis im Mann-Whitney-U-Test (jeweils $p < 0,001$), wie auch im t-Test (jeweils $p < 0,001$). Für die übrigen Vergleichsgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test und im t-Test. Aus dieser Testung lässt sich schließen, dass neben dem Hb-Wert bei Erstdiagnose auch die Leukozytenzahl bei Erstdiagnose einen signifikanten Unterschied bei Patienten der Vergleichsgruppen 0 und 1 darstellt.

Die Testung der Variable für Thrombozytenanzahl bei Erstdiagnose („*Thrombos*“) ergab im Mann-Whitney-U-Test für die Vergleichsgruppen 0 und 1 abermals statistisch signifikante Ergebnisse ($p = 0,003$; $p < 0,001$), ebenso war der t-Test für beide Gruppen von statistischer Signifikanz ($p = 0,015$; $p = 0,005$). Für die verbliebenen Vergleichsgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test und im t-Test. Damit stellen sowohl Hb-Wert bei Erstdiagnose, die Leukozytenzahl bei Erstdiagnose und die Thrombozytenzahl bei Erstdiagnose einen signifikanten Unterschied in den Vergleichsgruppen dar.

Für Testung der Variable für Monozytenzahl bei Erstdiagnose („*Monos*“) ergaben sich im Mann-Whitney-U-Test für die Vergleichsgruppen 0 und 1 abermals statistisch signifikante Ergebnisse (jeweils $p < 0,001$), welche im t-Test bestätigt wurden (jeweils $p < 0,001$). Somit lässt sich ebenfalls ein Unterschied in der Monozytenanzahl bei Erstdiagnose in den Vergleichsgruppen 0 und 1 feststellen. Nicht signifikante Werte ergaben die jeweiligen Testungen der Vergleichsgruppe 2 und 4. In der Vergleichsgruppe 3 zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test ein nicht-signifikantes Ergebnis, welches knapp das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ überschritt ($p = 0,054$), während der t-Test ein eindeutig statistisch signifikantes Ergebnis zeigte ($p = 0,035$). Daraus schließen lässt sich, dass es insgesamt wahrscheinlich einen Unterschied in der Monozytenanzahl bei Erstdiagnose in der Vergleichsgruppe 3 gibt. Ein ähnliches Analysemuster zeigt sich in der Variable des *absolute neutrophile count* („*ANC*“). Hier ergab der Mann-Whitney-U-Test für die Vergleichsgruppe 0, 1 und 3 jeweils statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,007$), für die Vergleichsgruppen 2 und 4 ergaben sich hierbei jedoch nicht statistisch signifikante Ergebnisse ($p = 0,539$; $p = 0,917$). Für alle Vergleichsgruppen ergaben sich im t-Test keine signifikanten Ergebnisse. Bei Annahme einer Normalverteilung dieser Kohorte bei adäquater Kohortengröße wiegt das Ergebnis des t-Testes in diesem Fall stärker, sodass davon auszugehen ist, dass es keinen echten Unterschied im ANC-Wert in den einzelnen Vergleichsgruppen gibt.

Für die Variable „LDH“ ergaben sich im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikante Werte für die Vergleichsgruppe 0 und 1 ($p=0,002$; $p<0,001$). Für die übrigen Vergleichsgruppen ließen sich nicht-statistisch signifikante Ergebnisse berechnen. Die statistisch signifikanten Ergebnisse für Vergleichsgruppe 0 und 1 konnten im t-Test bestätigt werden ($p=0,015$; $p<0,001$), während sich die nicht statistisch signifikanten Ergebnisse der Vergleichsgruppen 2, 3 und 4 ebenfalls bestätigten.

3.1.3 Univariate Analysen der Klonalitätsnachweise

Klonalitätsnachweis 67,2% (n=730)							Kein Klonalitätsnachweis 32,8% (n= 357)
Aberranter Karyotyp: 63,4% (n=463)			mind. 1 Somatische Mutationen: 53,7% (n=392)		Aberranter Karyotyp + mind. 1 somatische Mutationen:		
CPSS niedrig: 10,2% (n=47)	CPSS intermediär: 30,0% (n=139)	CPSS hoch: 47,9% (n=222)	ASXL1-mutiert: 36,5% (n=143)	NRAS-mutiert: 10,2% (n=40)	RUNX1-mutiert: 18,3% (n=72)	SETBP1-mutiert: 3,1% (n=12)	

Tabelle 14: Klonalitätsnachweise der Vergleichsgruppe 1 (AML und CMML 500 – 999 + Klon, AML und CMML > 1000 Monozyten)

Für die Darstellung der Verteilung der Klonalitätsnachweise unter Patienten mit > 1000 Monozyten/ μ l, sowie Patienten mit 500 – 999 Monozyten/ μ l mit Klonalitätsnachweis wurde *Tabelle 14: Klonalitätsnachweise bei Vergleichsgruppe 1 (AML und CMML 500 – 999 + Klon, AML und CMML > 1000 Monozyten)* angefertigt. Hierbei lässt sich erkennen, dass bei 67,2% (n=730) der Gruppe ein Klonalitätsnachweis möglich war. Kein Klonalitätsnachweis war bei 357 Patienten (32,8%) der Vergleichsgruppe 1 möglich.

63,4% (n=463) der Patienten mit einem Klonalitätsnachweis in Vergleichsgruppe 1 hatten einen nachgewiesenen aberranten Karyotypen. Bei genauerer Betrachtung der Einteilung in verschiedene Prognosegruppen mittels CPSS fällt auf, dass der Karyotyp der meisten Patienten (47,9% (n=222)) in die Risikokategorie „hoch“ eingestuft werden konnte. Bei fast einem Drittel der Karyotypen aus Vergleichsgruppe 1 konnte die Aberration nach CPSS als „intermediär“ eingestuft werden. Bei etwa 10,2% (n=47) der Patienten konnte der nachgewiesene Karyotyp in der Risikoevaluation des CPSS als „niedrig“ beschrieben werden.

Bei 53,7% der Patienten (n=392) war der Nachweis von mindestens einer somatischen Mutation möglich. Die für die Prognosebestimmung der CMML notwendigen Mutationen wurden hierbei nach Häufigkeit weiter aufgeschlüsselt. So war bei 143 Patienten (36,5%) der Nachweis einer ASXL1-Mutation möglich. Bei 10,2% (n=40) der Patienten wurde eine Mutation im NRAS-Gen nachgewiesen. Eine RUNX1-Mutation wurde bei 18,3% (n=72)

der Patienten nachgewiesen. Bei 12 Patienten (3,1%) wurde eine SETBP1-Mutation nachgewiesen.

Eine Kombination aus aberrantem Karyotypen und mindestens einer somatischen Mutation in der Vergleichsgruppe 1 konnte bei 143 Patienten (19,6%) nachgewiesen werden.

3.1.4. Vergleich der Mutationshäufigkeit somatischer Mutationen bei C-CMML und O-CMML

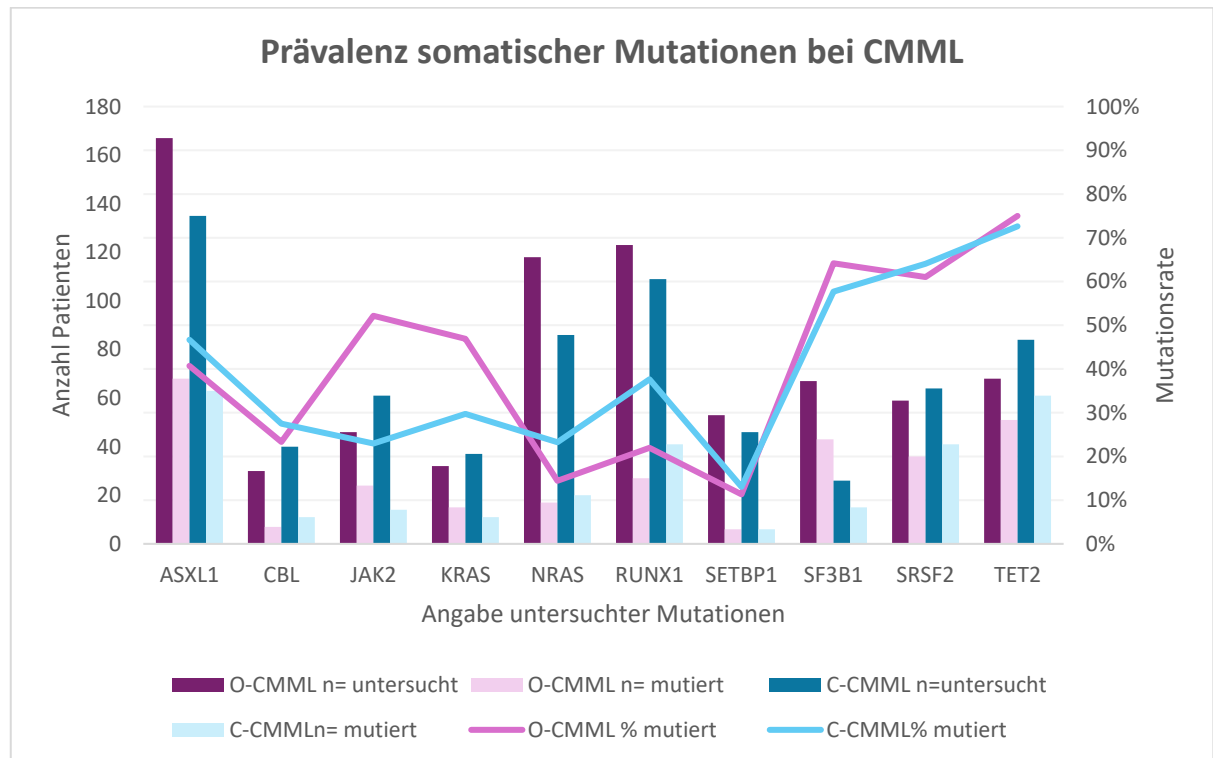


Abb. 1: Prävalenz ausgewählter somatischer Mutationen bei CMML

Zur näheren Darstellung der Unterschiede der Prävalenz somatischer Mutationen nach CPSS bei der C-CMML und O-CMML wurde *Abb. 1: Prävalenz ausgewählter somatischer Mutationen bei CMML* angefertigt. Hierbei beschränkt sich der Vergleich auf 977 CMML-Patienten, zu welchen eingeschränkte Informationen über den Nachweis somatischer Mutationen vorliegen. Betrachtet werden vier somatische Mutationen, welche durch ihre Gewichtung im CPSS als Prognosescore für die CMML an Bedeutung erlangen: ASXL1, NRAS, RUNX1, SETBP1, sowie weitere typische Mutationen bei CMML-Patienten, beispielsweise im RAS-Pathway (KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), CBL (Casitas B-Lineage Lymphoma Proto-Oncogene)), im TET2-Gen (Tet-Methylcytosin-Dioxygenase 2-Gen), im JAK2-Gen (Januskinase 2-Gen) sowie im SFSR2-Gen (Serine/arginine-rich splicing factor 2-Gen) und SF3B1-Gen.

Bei näherer Betrachtung zeigen sich trotz unterschiedlicher Gruppengröße überwiegend ähnliche absolute Mutationsnachweise aller analysierten Mutationen. Eine Besonderheit zeigt sich bei RUNX1, hier konnten absolut mehr Mutationen bei Patienten mit einer C-CMML nachgewiesen werden (41 vs. 27 Erkrankte), bei näherer Betrachtung ergibt sich ebenfalls ein höherer relativer Mutationsnachweis in Bezug auf alle untersuchten C-CMML-Patienten.

Bei den Mutationen im KRAS- und JAK2-Gen ist nennenswert, dass in der Gruppe der O-CMML-Patienten ein relativ häufigerer Nachweis der Mutationen gelungen ist im Vergleich zur Gruppe der C-CMML-Patienten (JAK2: 52% vs. 23%, KRAS: 47% vs. 30%).

Unterschiede bei Betrachtung der relativen Prävalenz lassen sich bei Mutationen im RUNX1-Gen ausmachen: Hierbei stellt sich im Vergleich von Patienten mit einer O-CMML mit Patienten mit einer C-CMML eine deutlich höhere relative Mutationsrate dar (38 % vs. 22%).

Ebenso gelang ein häufigerer absoluter Mutationsnachweis für Mutationen im SF3B1-Gen bei Patienten mit einer O-CMML (43 vs. 26 Erkrankte), in Betrachtung der relativen Mutationshäufigkeiten ist eine ähnliche Verteilung bei O-CMML und C-CMML erkennbar (64% vs. 58%).

Bei Mutationen im TET2-Gen überwiegt im absoluten Vergleich die Mutationshäufigkeit bei C-CMML (61 vs. 51 Erkrankte), betrachtet man jedoch die relativen Verhältnisse, gleichen sich die relativen Häufigkeiten aneinander an (O-CMML: 75% vs. C-CMML: 73%).

3.1.5 Univariate Analyse der Therapiekategorien für Patienten mit einer CMML

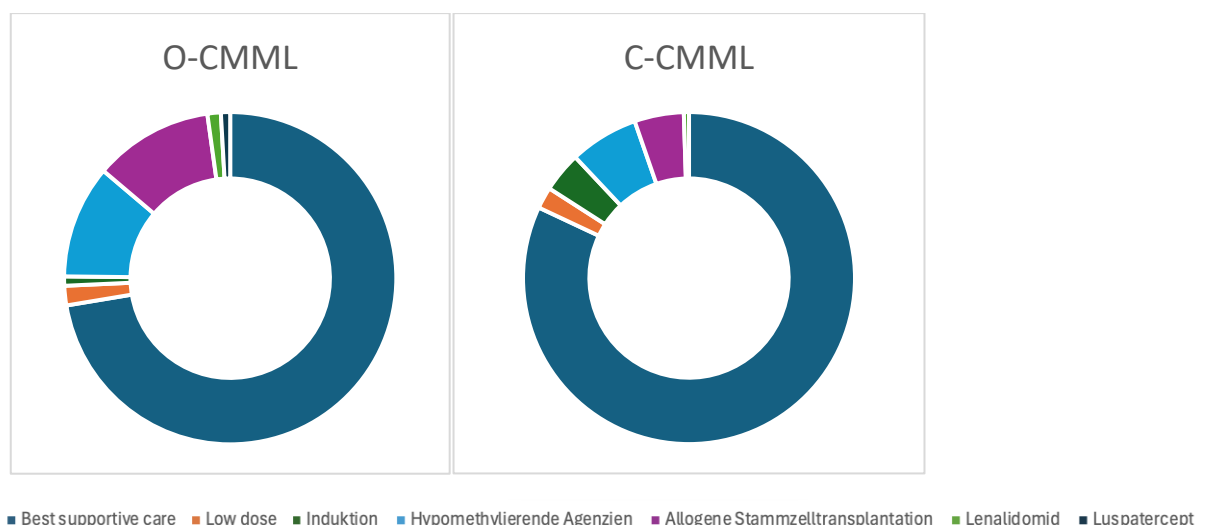


Abb. 2: Angabe der relativen Häufigkeiten der Therapiekategorien bei Patienten mit einer oligomonozytären CMML (O-CMML) im Vergleich zu Patienten mit einer CMML mit > 1000 Monozyten/ μ l

Abb. 2: Angabe der relativen Häufigkeiten der Therapiekategorien bei Patienten mit einer oligomonozytären CMML (O-CMML) im Vergleich zu Patienten mit einer CMML mit > 1000 Monozyten/ μ l stellt die Verteilung der relativen Häufigkeit in der Variable „Therapiekategorien“ dar. Dabei wurden die verschiedenen Kategorien in mehrere Gruppen zusammengefasst. Unter „*best supportive care*“ wurden nicht-kurative Therapieoptionen zusammengefasst, welche vorrangig einer Symptomkontrolle dienen, beispielsweise Transfusionen, antibiotische Therapien, sowie Therapien mit Wachstumsfaktoren (z.B. granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)). Chemotherapeutische Maßnahmen wurden in die Kategorien „*low-dose-Therapie*“ und in die hochdosierte „*Induktions-Chemotherapie*“ aufgeteilt. Hypomethylierende Agenzien (HMA) bilden eine eigene Kategorie, ebenso wie Patienten, welche sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben. Gesondert aufgeführt wurden Patienten, welche eine Therapie mit Lenalidomid (immunmodulatorische Therapie) oder Luspatercept (rekombinante Fusionsprotein-Therapie) erhalten haben.

Verglichen werden Patienten mit einer O-CMML gegen Patienten mit einer „klassischen“ CMML. Beide Gruppen erhalten überwiegend eine Therapie nach dem Prinzip der *best supportive care* (C-CMML: 81,9%, O-CMML 72,3%), wobei der Anteil dieser Population in der Gruppe der „klassischen“ CMML deutlich überwiegt. Patienten mit einer „klassischen“ CMML erhalten häufiger eine Chemotherapie als die Gruppe der O-CMML (*low dose* 1,9%, 2,1%; *Induktion* 0,9%, 3,9%).

Patienten mit einer O-CMML werden häufiger mit hypomethylierenden Agenzien behandelt (11,6%, 4,8%) und erhalten häufiger eine allogene Stammzelltransplantation (11,6%, 4,8%). Desweiteren werden Patienten mit einer O-CMML häufiger mit Lenalidomid (1,3%, 0,5%) und Luspatercept (0,9%, 0%) behandelt.

3.1.6 Univariate Analyse der Laborparameter, des Überlebens und des Übergangs in eine AML der oligomonozytären CMML im Vergleich zu MDSmono

	n	Männlich	Weiblich	Alter	Hb	Thrombos	Leukos	Monozyten	ANC	LDH
MDN-0-MLD	81	51	30	71,91	10,1	211.000	9203	712	4939	298
O-CMML, nach WHO16 MDS-MLD	93	66	27	71,91	9,9	200.000	8073	720	4401	292
MDN-0-SLD	55	35	20	75,32	9,6	223.000	8109	750	4632	239
O-CMML, nach WHO16 MDS-SLD	113	76	37	69	9,7	202.000	6076	720	11.181	222
MDS IB1	22	13	9	65,37	10,1	318.000	8568	727	4545	560
O-CMML, nach WHO16 MDS-EB1	36	23	13	65	9,9	207.000	7538	728	3919	234
MDS IB2	16	9	7	61,85	9,3	179.000	12.006	776	6750	263
O-CMML, nach WHO16 MDS-EB2	31	17	14	63,3	9,8	103.000	5362	736	4347	274
MDS mit Ringsideroblasten	13	9	4	75,26	9,5	205.000	10.356	807	4589	307
O-CMML, nach WHO16 MDS RS SLD, MDS RS MLD	51	29	22	66,6	9,4	269.000	7640	679	4579	247

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der oligomonozytären CMML (O-CMML) (unterteilt nach ursprünglichen MDS-Diagnosen nach WHO16) im Vergleich zu MDSmono

Zur Darstellung der deskriptiven Statistik der O-CMML und MDSmono wurde *Tabelle 15: Deskriptive Statistik der oligomonozytären CMML (O-CMML) (unterteilt nach ursprünglichen MDS-Diagnosen nach WHO16) im Vergleich zu MDSmono* angefertigt. Diese dient dem genaueren Vergleich beider Gruppen, verglichen werden hierbei die bereits in 3.1.1. aufgeführten Variablen. Zum genaueren Vergleich wurde die Gruppe der oligomonozytären CMML in fünf Subgruppen aufgeteilt. Hierfür wurde die vorherige Betrachtung der Krankheitsentität nach früherer WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 herangezogen (soweit vorhanden), sodass diese mit den in dieser Arbeit besprochenen MDS-Entitäten verglichen werden können.

Im Vergleich der MDN-0-MLD-Gruppe mit den entsprechenden O-CMML-Fällen ergibt sich eine geringgradig unterschiedliche Geschlechterverteilung (Männlich 63% vs. 71%, weiblich: 37% vs. 29%) mit einer dennoch deutlichen Dominanz der betroffenen Männer. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose ist identisch (jeweils 71,91), durchschnittliche Thrombozytenwerte bei Erstdiagnose (211.000/ μ l vs. 200.000/ μ l), durchschnittliche Monozytenwerte bei Erstdiagnose (712/ μ l vs. 720/ μ l), durchschnittliche LDH-Werte bei Erstdiagnose (298 U/I vs. 292 U/I) unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen nicht maßgeblich.

Unterschiede weisen die Parameter „Hb“, „Leukos“ (Leukozytenzahl), sowie „ANC“ auf. Hierbei weisen Patienten mit einem MDN-0-MLD einen höheren durchschnittlichen Hb-Wert bei Erstdiagnose auf als Patienten der O-CMML-Gruppe, welche nach WHO16 noch

in eine gemeinsame Kategorie gezählt wurden (10,1 g/dl vs. 9,9 g/dl). Eine ähnliche Tendenz lässt sich für den Parameter „*Leukos*“ (Leukozytenzahl bei Erstdiagnose) erkennen: Hier weisen Patienten mit einem MDN-0-MLD ebenfalls höhere Werte auf als die Vergleichsgruppe der jeweiligen O-CMML-Patienten (9203/ μ l vs. 8073/ μ l). Auch bei dem Parameter „*ANC*“ (Absolute Neutrophilenzahl bei Erstdiagnose) setzt sich dieser Trend fort. So zeigt sich auch hier für die Patienten mit MDN-0-MLD ein höherer Durchschnittswert als für die hier zu vergleichenden Patienten mit einer O-CMML (4939/ μ l vs. 4401/ μ l).

Für den Vergleich der Gruppe MDN-0-SLD mit den zugehörigen O-CMML-Patienten (nach WHO16 noch MDS-SLD) ergeben sich folgende Unterschiede: Es ergeben sich leichte Abweichung in der Geschlechterverteilung (männlich: 63,3% vs. 67,2%; weiblich: 36,7% vs. 32,7%), gleichbleibend ist der deutlich größere Anteil an erkrankten Männern. Bei der Betrachtung des medianen Erkrankungsalters fällt ein deutlich jüngeres medianes Erkrankungsalter der vergleichbaren O-CMML-Gruppe auf (69 vs. 75,32 Jahre). Der durchschnittliche Hb-Wert (9,6 vs. 9,7 g/dl), der durchschnittliche Thrombozyten-Wert (223.000/ μ l vs. 202.000/ μ l), sowie die durchschnittliche Monozytenzahl (750/ μ l vs. 720/ μ l) und der durchschnittliche LDH-Wert (239 U/l vs. 222 U/l) unterscheiden sich nicht maßgeblich voneinander.

Bei genauerer Betrachtung fallen deutlich höhere Leukozyten-Werte der MDN-0-MLD-Gruppe im Vergleich zur Gruppe der O-CMML auf (8109/ μ l vs. 6076/ μ l). Gegensätzlich hierzu verhalten sich die erhöhten Werte der absoluten Neutrophilenzahl der O-CMML im Vergleich zur Gruppe der MDN-0-MLD (4632/ μ l vs. 11.181/ μ l).

Im Vergleich der Patienten mit MDS-IB1 mit Patienten einer O-CMML, welche nach WHO16 dieselbe MDS-Diagnose bekommen haben, fällt ebenfalls ein diskreter Unterschied in der genauen Geschlechterverteilung auf (männlich: 59,1% vs. 63,9%, weiblich: 40,9% vs. 36,1%). Dabei setzt sich der Trend der überwiegend erkrankten männlichen Patienten unabhängig der genauen Entität fort. Das mediane Erkrankungsalter (65,37 Jahre vs. 65 Jahre), der durchschnittliche Hb-Wert bei Erstdiagnose (10,1 g/dl vs. 9,9 g/dl) sowie die Monozytenzahl bei Erstdiagnose (727/ μ l vs. 728/ μ l) zeigen nahezu keine Unterschiede.

Für die verbliebenen Parameter ergeben sich für die Patienten mit MDS-IB1 im Vergleich zu den O-CMML-Patienten jeweils höhere Thrombozytenwerte (318.000/ μ l vs. 207.000/ μ l), höhere Leukozytenwerte (8568/ μ l vs. 7538/ μ l), höhere durchschnittliche absolute Neutrophilenwerte (4545/ μ l vs. 3919/ μ l), sowie höhere durchschnittliche LDH-Werte (560 U/l vs. 234 U/l).

Bei dem Vergleich der Patientin mit MDS EB2 mit den nach WHO22-Klassifikation neudefinierten Patienten mit einer O-CMML zeigt sich ein überwiegender Anteil an erkrankten männlichen Patienten (56,25% vs. 53,83%) im Gegensatz zu weiblichen Erkrankten (43,75 vs. 45,17%) mit ebenfalls diskreten Unterschieden in der genauen Geschlechterverteilung. In weiterer Betrachtung ergibt sich für Patienten mit der Diagnose einer oligomonozytären CMML ein höheres medianes Erkrankungsalter (63,3 vs. 61,85 Jahre), ein höherer medianer Hb-Wert (9,8 vs. 9,3 g/dl), sowie niedrigere mediane Thrombozytenwerte (103.000 vs. 179.000/ μ l). Keine nennenswerten Unterschiede ergeben sich bei den medianen Monozytenzahlen bei Erstdiagnose (736 vs. 776/ μ l), sowie bei den medianen LDH-Werten bei Erstdiagnose (274 vs. 263 U/l).

Auffallend in diesem Vergleich ist die niedrigere mediane Leukozytenzahl der Patienten mit O-CMML (5362 vs. 12.006/ μ l), sowie niedrigere ANC-Werte der O-CMML-Patienten (4347 vs. 6750/ μ l).

Zuletzt wurden Patienten mit den Subformen eines MDS-RS-SLD und MDS-RS-MLD mit korrespondierenden Patienten aus der Gruppe der oligomonozytären CMML verglichen.

Hierbei ergibt sich erneut ein überwiegender Anteil an männlichen Erkrankten (69,2 vs. 56,8%), wobei dieser Anteil bei den MDS-Patienten deutlich größer ist. Korrespondierend erkranken weniger Frauen in beiden Entitäten (30,8% vs. 43,2%), hierbei ist der Anteil der erkrankten Frauen in der Gruppe der O-CMML entsprechend größer.

Bei der Betrachtung dieser Subgruppe der O-CMML fällt auf, dass diese im Vergleich zu ihrer korrespondierenden MDS-Gruppe im Median bei Erstdiagnose jünger ist (66,6 vs. 75,26 Jahre). Ebenfalls fällt eine höhere mediane Thrombozytenzahl (269.000 vs. 205.000/ μ l) bei niedrigeren medianen Leukozytenzahlen auf (7640 vs. 10.356/ μ l). Auch ist die mediane Monozytenzahl der Patienten mit O-CMML niedriger (679 vs. 807/ μ l).

Keine nennenswerten Unterschiede zeigen sich bei dem medianen Hb-Wert der O-CMML im Vergleich zur korrespondierenden MDS-Gruppe (9,4 vs. 9,5 g/dl), sowie im Vergleich der ANC-Werte (4579 vs. 4589/ μ l) und der LDH-Werte (247 vs. 307 U/l).

3.2. Berechnung des medianen Überlebens und der kumulativen AML-Inzidenz nach Kaplan-Meier-Methode

3.2.1. Tabellarische Darstellung der Gesamtkohorte

	Med. overall survival (mOS) (Monate)	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 24 Monaten	Kumulative AML-Inzidenz nach 60 Monate	p
Gruppe 1: CMML	29	<0,001			0,043
Gruppe 1a: „klassische CMML“	25		22,6%	30,8%	
MD CMML 1, > 1000 Monos	25		3,9%	7,4%	
MP CMML 1, > 1000 Monos	24		4,9%	10,5%	
MD CMML 2, > 1000 Monos	19		16,9%	66,2%	
MP CMML 2, > 1000 Monos	16		66,2%	31,6%	
Gruppe 1b: O-CMML	62		17,3%	25%	
MD CMML 1, 500 – 999 Monos	48		4,5%	11,3%	
MP CMML 1, 500 – 999 Monos	50		53,1%	53,1%	
MD CMML 2, 500 – 999 Monos	33		37,6%	37,6%	
MP CMML 2, 500 – 999 Monos	19		100%	100%	
Gruppe 2: MDS, 500 – 999 Monozyten	36	0,254	4,5%	10,6%	< 0,001
MDN-0-MLD	43		8,4%	11,8%	
MDN-0-SLD	36		10,5%	40,4%	
MDS IB1	15		62,7%	62,7%	
MDS IB2	24		100%	100%	
MDS mit Ringsideroblasten	48		12,5%	12,5%	
Gruppe 3: MDS/MPN-RS-T	53	0,006			0,593
MDS/MPN-RS-T mit Klon	46		-	-	
MDS/MPN-RS-T ohne Klon	77		14,3%	14,3%	
Gruppe 4: AML	15	0,535			
AML > 1000 Monozyten	17		-	-	
AML 500 – 999 Monos mit Klon	12		-	-	
AML 500 – 999 Monos ohne Klon	12		-	-	

Tabelle 16: Medianes Überleben und kumulative AML-Inzidenzen (nach 24 und 60 Monaten)

Zur Betrachtung des medianen Überlebens (*mediane overall survival, mOS*) und der kumulativen AML-Inzidenz (jeweils angegeben nach 24 und 60 Monaten nach Erstdiagnose) wurde *Tabelle 16: Medianes Überleben und kumulative AML-Inzidenzen (nach 24 und 60 Monaten)* erstellt.

Dargestellt werden die bereits beschriebenen vier Untergruppen mit nochmaligen, bereits erörterten Subgruppierungen. Zu jeder angegebenen Berechnung wird zusätzlich der p-Wert angegeben.

In der kumulativen Berechnung für Gruppe 1 ergab sich ein mOS von 29 Monaten. Eine Angabe zu AML-Inzidenzen war hierbei nicht möglich. In den Subgruppen 1a und 1b ergaben sich jeweils für Gruppe 1a ein mOS von 25 Monaten und für Gruppe 1b ein mOS von 62 Monaten. Somit haben Patienten mit der Diagnose einer O-CMML durchschnittlich ein statistisch signifikantes ($p < 0,001$) längeres medianes Überleben als Patienten mit einer C-CMML. Eine Besonderheit unter den Patienten mit einer O-CMML stellt die Gruppe der O-CMML 2 vom myeloproliferativen Typ („MP CMML 2, 500 – 999 Monos“) dar, welche mit einem mOS von 19 Monaten deutlich unter dem durchschnittlichen medianen Überleben der Gruppe liegt.

Für Gruppe 1a ließ sich eine kumulative AML-Inzidenz von 22,6% nach 24 Monaten eruieren, die kumulative AML-Inzidenz nach 60 Monaten beträgt 30,8%. Für Gruppe 1b beträgt die AML-Inzidenz nach 24 Monaten 17,3% und nach 60 Monaten 25%. Alle genannten Angaben zu AML-Inzidenzen der Gruppe 1 sind statistisch signifikant ($p = 0,043$). Auch bei den jeweiligen AML-Inzidenzen zeigt die Gruppe der O-CMML 2 vom myeloproliferativen Typ („MP CMML 2, 500 – 999 Monos“) mit 100% Inzidenzrate zum AML-Übergang nach 24 und 60 Monaten eine starke Abweichung zur durchschnittlichen Inzidenz der Gruppe 1b.

Für Gruppe 2 lässt sich ein mOS von 36 Monaten angeben, welches jedoch keine statistische Signifikanz aufweist ($p = 0,254$). Statistisch signifikant ($p < 0,001$) sind jedoch die kumulativen AML-Inzidenzen der Gruppe 2 mit jeweils 4,5% nach 24 Monaten und 10,6% nach 60 Monaten.

Für Gruppe 3 lässt sich ein mOS von 54 Monaten angeben, welches jedoch keine statistische Signifikanz aufweist ($p = 0,291$). Gruppe 3a weist mit 46 Monaten ein deutlich niedrigeres mOS als Gruppe 3b (77 Monate) auf, dieser Unterschied ist jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant ($p = 0,291$). Für Gruppe 3b lässt sich eine AML-Inzidenz von 14,3% nach jeweils 24 und 60 Monaten angeben, diese Angabe ist jedoch nicht von statistischer Signifikanz ($p = 0,593$).

Für Gruppe 4 lassen sich ebenfalls Angaben zum mOS machen, welche ebenfalls nicht statistisch signifikant sind ($p = 0,535$). So lässt sich für die gesamte Gruppe 4 ein mOS von 15 Monaten angeben, für Gruppe 4a 17 Monaten. Für Gruppe 4b und 4c konnte ein mOS von 12 Monaten angegeben werden.

3.2.2 Tabellarische Darstellung für O-CMML und MDSmono

	Med. overall survival (months)	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 24 Monaten	Kumulative AML-Inzidenz nach 60 Monate	p
MDN-0-MLD	43	0,254	8,4%	11,8%	< 0,001
O-CMML, nach WHO16 MDS-MLD	54	0,021	10,6%	34,5%	0,009
MDN-0-SLD	36	0,254	10,5%	40,4%	< 0,001
O-CMML, nach WHO16 MDS-SLD	67	0,021	8,6%	17,6%	0,009
MDS IB1	15	0,254	62,7%	62,7%	< 0,001
O-CMML, nach WHO16 MDS-EB1	37	0,021	23,8%	23,8%	0,009
MDS IB2	24	0,254	100%	100%	< 0,001
O-CMML, nach WHO16 MDS-EB2	30	0,021	43,7%	43,7%	0,009
MDS mit Ringsideroblasten	48	0,254	12,5%	12,5%	< 0,001
O-CMML, nach WHO16 MDS RS SLD, MDS RS MLD	103	0,021	11,2%	26%	0,009

Tabelle 17: Medianes Überleben und kumulative AML-Inzidenzen der O-CMML (unterteilt nach ursprünglichen MDS-Diagnosen nach WHO16) und MDSmono

Zur Darstellung eines näheren Vergleiches der medianen Überlebenszeit, sowie der kumulativen AML-Inzidenz nach 24 und 60 Monaten zwischen Patienten mit einer nach WHO22 definierten oligomonozytären CMML und Patienten, welche durch einen fehlenden Klonalitätsnachweis in dieser Arbeit als MDSmono betitelt wurden wurde *Tabelle 1: Medianes Überleben und kumulative AML-Inzidenzen der O-CMML (unterteilt nach ursprünglichen MDS-Diagnosen nach WHO16) und MDSmono* angefertigt.

Hierbei wird die Einteilung der O-CMML aus *Tabelle 15: Deskriptive Statistik der oligomonozytären CMML (O-CMML) (unterteilt nach ursprünglichen MDS-Diagnosen nach WHO16) im Vergleich zu MDSmono* fortgeführt und der Vergleich mit den jeweiligen MDS-Entitäten um die genannten Überlebensparameter erweitert.

Der Vergleich zum medianen Überleben (*mediane overall survival, mOS*) bietet nur eingeschränkte Aussagekraft, da die Überlebenszeitberechnung der Patienten statistisch signifikant ist ($p=0,021$), die Berechnungen zur Überlebenszeit der Gruppe MDSmono jedoch nicht ($p=0,254$). Der Vergleich der kumulativen AML-Inzidenzen nach 24 und 60 Monaten ist für beide Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,001$, $p=0,009$).

Bei der Betrachtung der ersten Subgruppe, O-CMML-Patienten mit einer MDS-MLD-Diagnose nach WHO16, im Vergleich zu MDN-0-MLD-Patienten nach WHO22 ergibt sich ein längeres medianes Überleben für die O-CMML-Patienten (54 vs. 43 Monate), sowie eine höhere kumulative AML-Inzidenz nach 24 Monaten (10,6% vs. 8,4%), sowie nach 60 Monaten (34,5% vs. 11,8%).

Ein ebenfalls längeres medianes Überleben lässt sich bei der zweiten Subgruppe, O-CMML-Patienten mit einer MDS-SLD-Diagnose nach WHO16, im Vergleich zu MDN-0-SLD-Patienten nach WHO22 beobachten (67 vs. 36 Monate). Hierbei fällt eine deutlich niedrigere AML-Inzidenz der Patienten mit O-CMML nach 24 Monaten (8,6% vs. 10,5%), sowie nach 60 Monaten (17,6% vs. 40,4%) auf.

Ein längeres medianes Überleben lässt sich ebenfalls im Vergleich der O-CMML-Patienten mit MDS-EB1-Diagnose nach WHO16 mit MDS-IB1-Patienten nach WHO22 feststellen (37 vs. 15 Monate), ebenso bei O-CMML-Patienten mit MDS-EB2 nach WHO16 im Vergleich zu Patienten mit der ebendieser MDS-Entität nach WHO22 (30 vs. 24 Monate), sowie im Vergleich der Patienten mit einer O-CMML, welche nach WHO16 als MDS-RS-SLD oder MDS-RS-MLD klassifiziert worden waren, mit MDS-Patienten mit Nachweis von Ringsideroblasten (103 vs. 48 Monate).

Für die Subgruppen der O-CMML-Patienten mit Diagnose eines MDS-EB1 und MDS-EB2 nach WHO16 ergibt sich im Vergleich mit den jeweiligen MDS-Patienten nach WHO22 eine niedrigere kumulative AML-Inzidenz nach 24 Monaten (EB1: 23,8% vs. 62,7%; EB2: 43,7% vs. 100%), sowie nach 60 Monaten (EB1: 23,8% vs. 62,7%; EB2: 43,7% vs. 100%). Im Vergleich der O-CMML-Patienten, welche nach WHO16 als MDS-RS-SLD oder MDS-RS-MLD klassifiziert worden waren, mit MDS-Patienten mit Nachweis von Ringsiderblasten ergibt sich eine niedrigere kumulative AML-Inzidenz nach 24 Monaten (11,2% vs. 12,5%), jedoch eine höhere AML-Inzidenz nach 60 Monaten (26% vs. 12,5%).

3.2.3. Graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Kurven

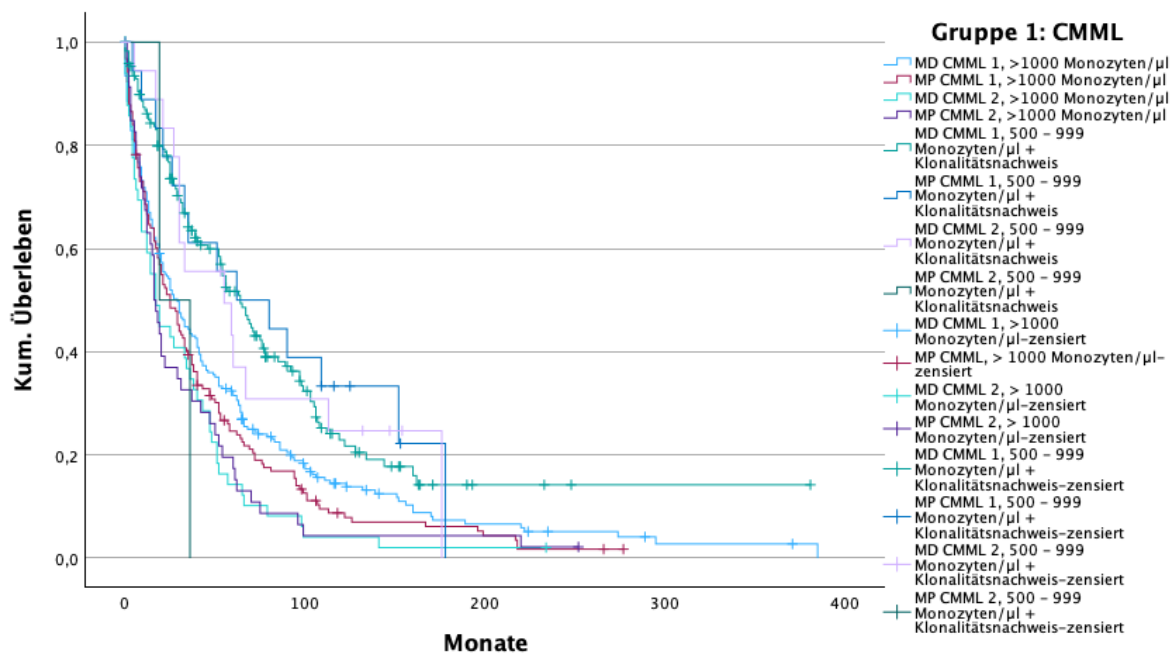


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 0 (O-CMML und „klassische“ CMML), $p < 0,001$

Zur graphischen Darstellung des Überlebens nach Erstdiagnose einer CMML wurde *Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 0 (O-CMML und „klassische“ CMML)*, $p < 0,001$ angefertigt. Dargestellt ist eine Kaplan-Meier-Kurve für Patienten mit einer CMML, aufgeteilt nach Monozytenzahl und relativer Blastenzahl. Insgesamt wurden hierbei 690 Patienten beobachtet. Der Beobachtungszeitraum betrug 385 Monate. Die Berechnung des Überlebens nach Kaplan-Meier-Methode der *Abb.3* ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Besonders auffällig in dieser Darstellung ist das niedrige Überleben der Subgruppen „MP CMML 2, > 1000 Monozyten/ μ l“ (mOS= 16 Monate), „MP CMML 2 500 – 999 Monozyten“ und „MP CMML 2 > 1000 Monozyten/ μ l“ (mOS jeweils 19 Monate). Das günstigste dargestellte Überleben zeigt die Subgruppe „MP CMML 1, 500 – 999 Monozyten“ (mOS= 50 Monate).

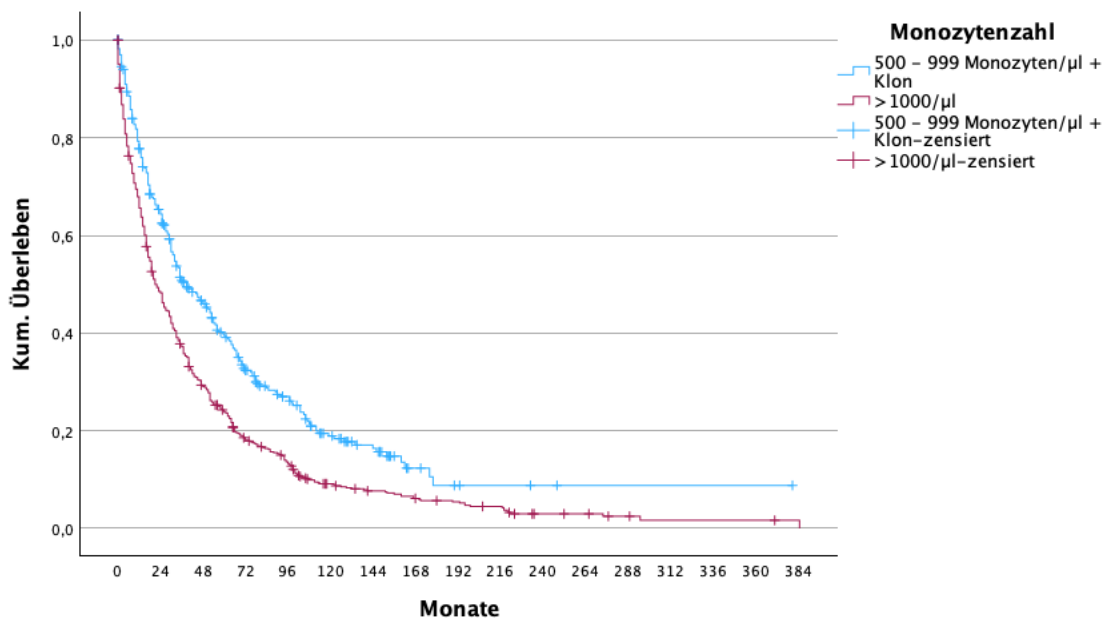


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 1, $p < 0,001$

Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 1, $p < 0,001$ stellt vergleichend das Überleben der Patienten mit einer CMML und AML > 1000 Monozyten/μl zum Überleben der Patienten mit einer CMML und AML mit 500 – 999 Monozyten/μl (und entsprechende Klonalitätsnachweis) dar. Hierbei wird das Überleben von 959 Patienten dargestellt. Der Beobachtungszeitraum beträgt 384 Monate ab Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Berechnung des Überlebens nach Kaplan-Meier-Methode der Abb.4 ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Auffällig ist eine ähnliche Dynamik in der Reduktion des Überlebens mit einem deutlich besseren Überleben der Subgruppe „500 – 999 Monozyten/μl mit Klon“.

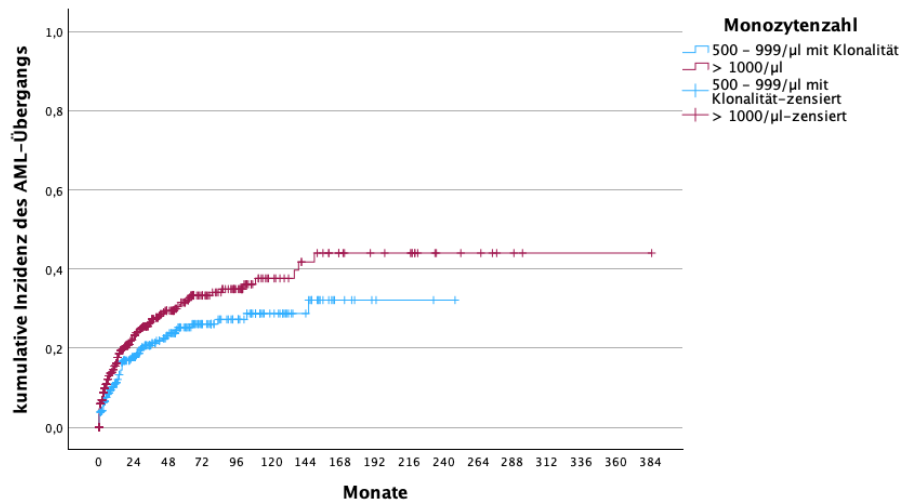


Abb. 5: Kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 1, $p=0,036$

Zur Darstellung des Risikos eines Progresses der Grunderkrankung (hier: CMML) in eine AML wurde *Abb. 5: Kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 1, $p=0,036$* für Patienten mit einer CMML und AML > 1000 Monozyten/ μ l im Vergleich zu Patienten mit einer CMML und AML mit $500 - 999$ Monozyten/ μ l (und entsprechende Klonalitätsnachweis) angefertigt. Der Beobachtungszeitraum beträgt 384 Monate, beobachtet wurden 894 Patienten. Als Endpunkt wurde das Auftreten einer AML-Diagnose definiert. Die dargestellte kumulative Inzidenzfunktion in *Abb. 5* ist statistisch signifikant ($p=0,036$). Auffällig ist eine ähnliche Dynamik im Progressgeschehen, hierbei nennenswert sind 66 AML-Transformationen (21%) in der Gruppe „ $500 - 999$ Monozyten/ μ l“ ($n=314$) im Vergleich zu 141 AML-Transformationen (24,3%) in der Gruppe „ $> 1000/\mu$ l“ ($n=580$).

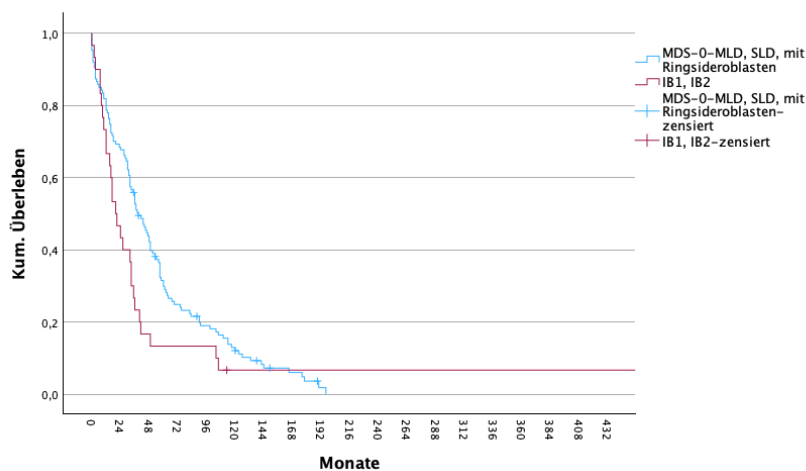


Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 2, p =nicht signifikant (n.s.)

Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 2, p =nicht signifikant ($n.s.$) dient der graphischen Darstellung des Überlebens der Patienten mit MDS-Formen (Vergleichsgruppe 2), und wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Hierbei werden die Subformen MDS-0-SLD, MDS-0-MLD und MDS mit Ringsideroblasten mit den Subformen MDS-IB1 und MDS-IB2 hinsichtlich ihres Überlebens verglichen. Betrachtet werden hierbei 159 Patienten, der Beobachtungszeitraum beträgt 432 Monate. Die Berechnung nach Kaplan-Meier der in Abb. 6 dargestellten Kohorte ist nicht statistisch signifikant ($p=0,068$). Auffällig in der graphischen Darstellung ist jedoch ein deutlich schlechteres Überleben der Gruppe „MDS IB1 + IB2“ (mOS= 20 Monate) im Vergleich zur Subgruppe „MDS-0-SLD, MDS-0-MLD, MDS mit Ringsideroblasten“ (mOS= 39 Monate).

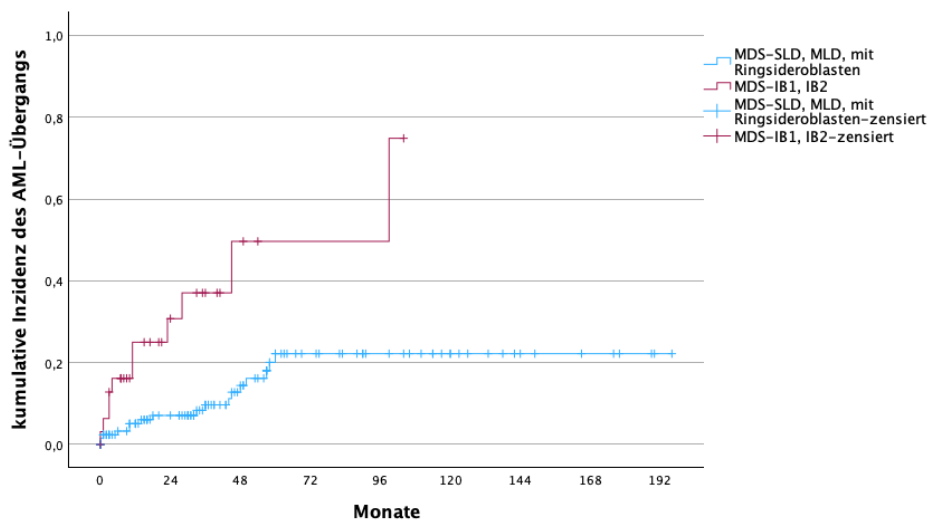


Abb. 7: Kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 2, $p < 0,001$

Zur graphischen Darstellung der Häufigkeit der AML-Übergänge der Vergleichsgruppe 2 (MDS-0-SLD, MDS-0-MLD, MDS mit Ringsideroblasten vs. MDS-IB1 und MDS-IB2) wurde *Abb. 7: Kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 2*, $p < 0,001$ erstellt. Dabei werden 161 Patienten im einem Beobachtungszeitraum von 192 Monaten beobachtet. Die Berechnungen nach der Kaplan-Meier-Methode, welche *Abb. 7* zugrunde liegen, sind statistisch signifikant ($p < 0,001$). Zusammenfassend lässt sich eine kumulative Inzidenz für die Subgruppe „MDS-0-SLD, MDS-0-MLD, MDS-Ringsideroblasten“ ($n=129$) von 13,2% angeben, im Vergleich dazu lässt sich die kumulative AML-Inzidenz der Subgruppe „MDS-IB1 und MDS-IB2“ ($n=32$) beschreiben mit 34,4% ($n=11$).

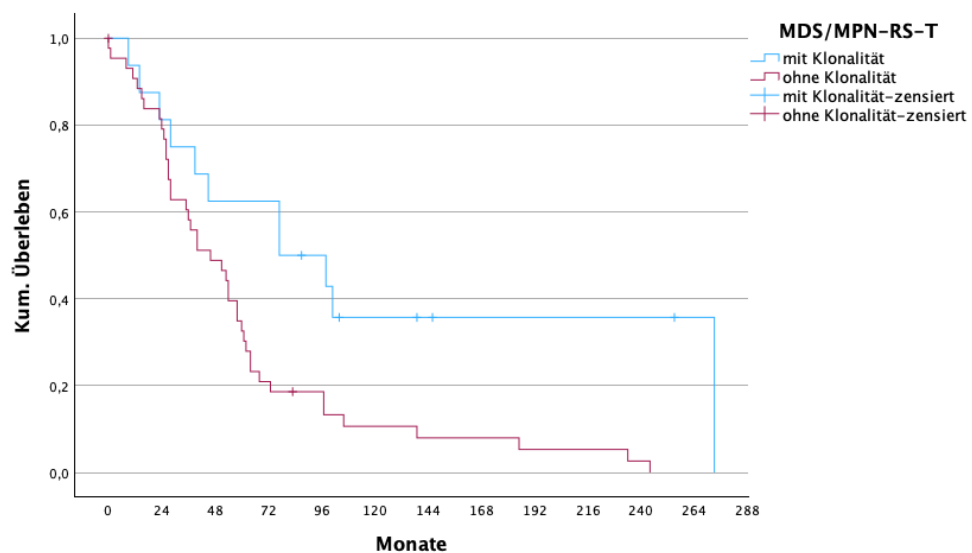


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 3, $p=0,006$

Zur Darstellung des Überlebens der Patienten mit der Diagnose eines MDS/MPN-RS-T wurde *Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 3*, $p=0,006$ angefertigt. Hierbei werden 13 Patienten mit der entsprechenden Diagnose in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne einen Klonalitätsnachweis aufgeteilt und über einen Zeitraum von 288 Monaten hinsichtlich ihres Überlebens untersucht. Die Berechnung nach der Kaplan-Meier-Methode, welche *Abb. 8* zugrunde liegt, ist statistisch signifikant ($p= 0,006$). Auffallend ist ein schlechteres Überleben der Kohorte ohne Klonalitätsnachweis (mOS= 46 Monate) im Vergleich zur Subgruppe mit Klonalitätsnachweis (mOS= 77 Monate).

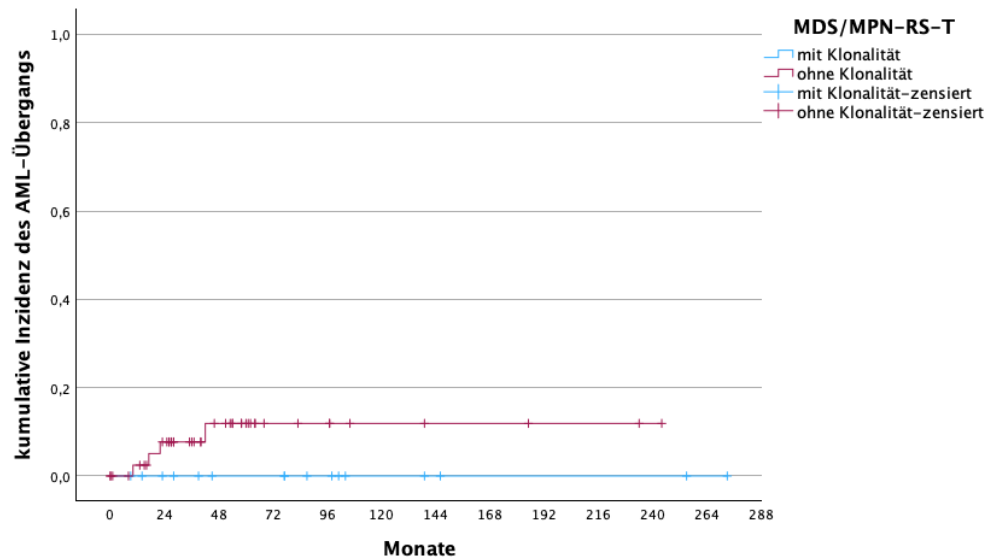


Abb. 9: *kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 3, $p=n.s.$*

Um die Häufigkeiten der Progression in eine AML bei Patienten mit einer MDS/MPN-RS-T mit Klonalität im Vergleich zu Patienten mit gleicher Diagnose aber ohne Klonalitätsnachweis graphisch darzustellen wurde *Abb. 9: kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 3, $p=n.s.$* angefertigt. Dabei wurden 61 Patienten in einem Zeitraum von 268 Monaten hinsichtlich einer Transformation in eine AML beobachtet. Die Berechnung der kumulativen Inzidenzfunktion für die Vergleichsgruppe 3 ist hierbei nicht statistisch signifikant ($p=0,202$). Als nennenswerte Auffälligkeit lässt sich eine nach 48 Monaten konstante kumulative Inzidenz des AML-Übergangs der Subgruppe „ohne Klonalität“ bei insgesamt 4 AML-Transformationen (8,9%) vermerken, wobei die Subgruppe „mit Klonalität“ eine durchgehende kumulative Inzidenz von 0% über den gesamten Beobachtungszeitraum vermerkt.

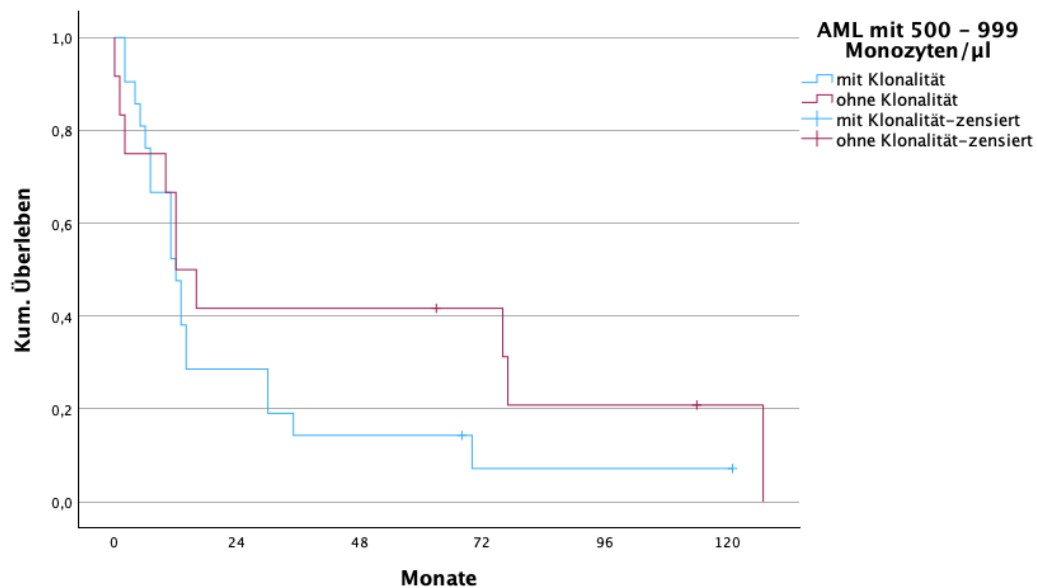


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der AML-Patienten mit einer Monozytenzahl von 500 – 999/ μ l, $p=n.s.$

Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der AML-Patienten mit einer Monozytenzahl von 500 – 999/ μ l, $p=n.s.$ stellt graphisch das Überleben von Patienten mit einer gesicherten oligomonozytären AML-Diagnose dar. Verglichen werden hierbei Patienten mit einem Klonalitätsnachweis mit Patienten ohne einen Klonalitätsnachweis. Betrachtet werden hierbei 33 Patienten über einen Zeitraum von 127 Monaten. Die Berechnung nach Kaplan-Meier-Methode, welche Abb. 10 zugrunde liegt, ist nicht statistisch signifikant ($p=0,235$). Das *mediane overall survival* beträgt für beide Gruppen 12 Monate.

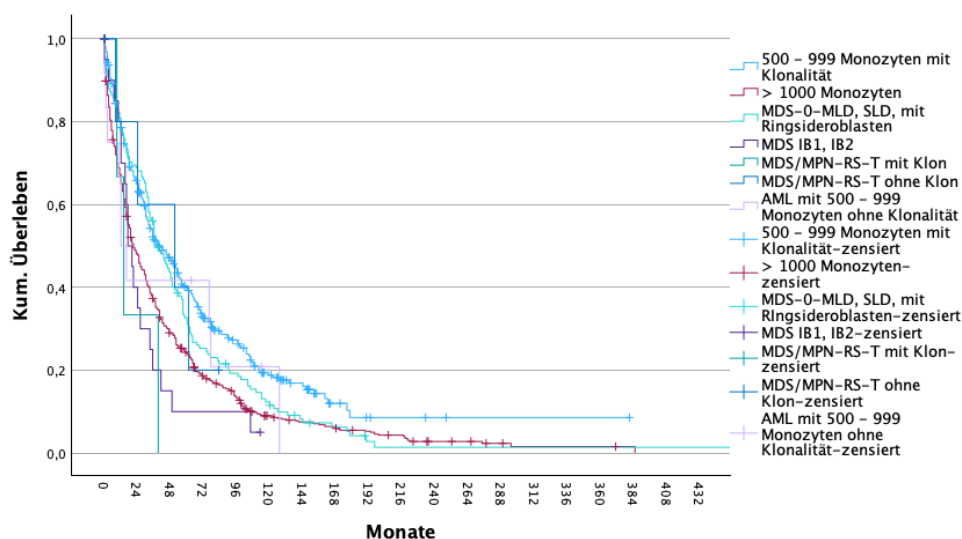


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Vergleichsgruppen, $p < 0,001$

Zur kumulativen Darstellung des Überlebens aller Vergleichsgruppen wurde *Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für alle Vergleichsgruppen, $p < 0,001$* angefertigt, hierbei wird das Überleben von 1219 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 458 Monaten dargestellt. Die Berechnungen zum Überleben aller Vergleichsgruppen sind statistisch signifikant ($p < 0,001$). Auffallend hierbei ist das günstige mediane Überleben der Subgruppe „MDS/MPN-RS-T mit Klon“ (mOS= 77 Monate). Im Vergleich dazu weist die Subgruppe „MDS IB1 + IB2“ ein schlechteres medianes Überleben auf (mOS= 17 Monate). Das längste Überleben weist die Subgruppe „MDN-0-SLD, MDN-0-MLD, MDN mit Ringsideroblasten“ auf (440 Monate).

3.3. Multivariate Cox-Regression von Alter, Geschlecht und Parametern bei Erstdiagnose

Variable	Sig. (p-Wert)	HR	95%-KI für HR
Alter > 70 (vs. < 70)	<0,001	2,614	1,914 – 3,568
Männlich (vs. weiblich)	0,720		
Abnormaler Karyotyp (vs. normaler Karyotyp)	0,743		
Hb-Wert < 10 (vs. >10)	0,759		
Leukozyten > 13.000 (vs. < 13.000)	0,322		
Thrombozyten > 450.000 / μ l (vs. < 450.000)	0,246		
LDH > 250 (vs. < 250)	0,334		
ANC > 5000 (vs. <5000)	0,954		
Übergang in eine AML (vs. kein Übergang)	0,003	1,719	1,202 – 2,459
Diagnose einer CMML 1 (vs. 2, Diagnose nach WHO22)	<0,001	1,419	1,153 – 1,747
Diagnose einer oligomonozytären CMML (vs. einer „klassischen“ CMML, cut-off: 1000 Monozyten/ μ l)	<0,001	1,833	1,516 – 2,216

Tabelle 18: Multivariate Cox-Regression für die Variablen der deskriptiven statistischen Beschreibung und den Übergang in eine AML; HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall

Zur Darstellung der multivarianten Zusammenhänge zwischen Überleben und den einzelnen Variablen wurde eine Cox-Regression durchgeführt, deren Ergebnisse in *Tabelle 18: Multivariate Cox-Regression für die Variablen der deskriptiven statistischen Beschreibung und den Übergang in eine AML; HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall* dargestellt werden. Beschrieben werden die Variablen „Alter“ (cut-off: 70 Jahre), „Geschlecht“

(männlich vs. weiblich), „Karyotyp“ (abnormal vs. normal), „Hb“ (cut-off 10 g/dl), „Leukozyten“ (cut-off: 13.000/ μ l), „Thrombozyten“ (cut-off 450.000/ μ l), „LDH“ (cut-off 250 I/U), „ANC“ (cut-off 5000/ μ l), sowie „Übergang in eine AML“ (vs. kein Übergang), „Diagnose einer CMML 1 (vs. 2, Diagnose nach WHO22)“ und „Diagnose einer oligomonozytären CMML (vs. einer „klassischen“ CMML, cut-off: 1000 Monozyten/ μ l)“. Hierbei zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse für die Variable „Alter“ ($p < 0,001$), sowie „Übergang in eine AML“ ($p = 0,003$). Das Hazard Ratio beträgt für die Variable „Alter“ 2,614 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,914 – 3,568. Patienten, welches das 70. Lebensjahr überschritten haben, zeigen somit ein doppelt so hohes Risiko für einen Exitus letalis als Patienten unter 70 Jahren.

Für die Variable „Übergang in eine AML“ beträgt das Hazard Ratio 1,719 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,202 – 2,459. Patienten, welche einen Progress in eine AML erleben, haben somit ein 1,7-fach höheres Risiko zu versterben als Patienten, welche einen solchen Progress nicht durchmachen.

Bei Betrachtung der Variable „Diagnose einer CMML 1 (vs. 2, Diagnose nach WHO22)“ ergibt sich ein statistisch signifikantes ($p < 0,001$) höheres assoziiertes Mortalitätsrisiko (HR: 1,419, 95%-KI: 1,153 – 1,747) bei der Diagnose einer CMML 2 nach WHO22 im Vergleich zur Diagnose einer CMML 1.

Für die Variable „Diagnose einer oligomonozytären CMML (vs. einer „klassischen“ CMML, cut-off: 1000 Monozyten/ μ l)“ ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikantes ($p < 0,001$) höheres assoziiertes Mortalitätsrisiko (HR: 1,833, 95%-KI: 1,516 – 2,216) mit einer Monozytenzahl über 1000/ μ l bei Erstdiagnose einer CMML.

3.4. Univariate Cox-Regression von Mutationsnachweisen und Hochrisiko-Karyotypen bei CMML

Mutation	Signifikanz	HR	95% KI für HR
ASXL1	0,036	1,339	1,020 – 1,758
CBL	0,297	0,703	0,363 – 1,362
JAK2	0,061	0,636	0,396 – 1,022
KRAS	0,545	0,838	0,473 – 1,485
NRAS	0,080	1,456	0,956 – 2,218
RUNX1	0,311	1,188	0,851 – 1,659
SETBP1	0,859	0,937	0,461 – 1,908
SF3B1	0,472	0,811	0,459 – 1,433
SRSF2	0,913	1,024	0,667 – 1,573
TET2	0,194	0,757	0,498 – 1,152
Karyotyp nach CPSS in zytogenetischer Risikogruppe „hoch“ (+8, komplexer Karyotyp und Anomalien von Chromosom 7)	<0,001	1,672	1,396 – 2,002

Tabelle 19: Univariate Cox-Regression ausgewählter somatischer Mutationen und bei CMML, HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall

Zur Einschätzung des Einflusses der häufigsten bei einer CMML vorliegenden Mutationen auf das Überleben wurde *Tabelle 19: Univariate Cox-Regression ausgewählter somatischer Mutationen bei CMML, HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall* angefertigt. Eine statistisch signifikanter negativer Einfluss auf das Überleben konnte bei Mutationen im ASXL1-Gen ($p=0,036$; HR= 1,339, 95%-KI: 1,020 – 1,758), sowie bei Vorliegen eines Karyotypen, welcher nach CPSS in der Einteilung in zytogenetische Risikogruppen als „hoch“ eingestuft wird (+8, komplexer Karyotyp und Anomalien von Chromosom 7) ($p < 0,001$, HR: 1,672, 95%-KI: 1,396 – 2,002) nachgewiesen werden.

Alle übrigen getesteten somatischen Mutationen (CBL, JAK2, KRAS, NRAS, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2) haben keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität in der Kohorte der Patienten mit CMML in der univariaten Testung.

3.5 Multivariate Cox-Regression CPSS-mol relevanter somatischer Mutationen und Hochrisiko-Karyotypen

Mutation	Signifikanz	HR	95%-KI für HR
ASXL1	0,632	1,111	0,722 – 1,709
NRAS	0,136	1,527	0,875 – 2,663
RUNX1	0,278	1,304	0,808 – 2,105
Karyotyp nach CPSS in zytogenetischer Risikogruppe „hoch“ (+8, komplexer Karyotyp und Anomalien von Chromosom 7)	0,012	1,824	1,141 – 2,917

Tabelle 20: Multivariate Cox-Regression CPSS-mol relevanter somatischer Mutationen und Hochrisiko-Karyotypen, HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall

In der weiteren Testung eines möglichen Einflusses der genetischen Veränderungen bei CMML wurden somatischen Mutationen, welche in den CPSS-mol eingeschlossen wurde, sowie Karyotypen, welche nach CPSS in die zytogenetische Risikogruppe „hoch“ eingestuft werden, multivariant getestet. Eine nähere Darstellung erfolgt mittels *Tabelle 20: Multivariate Cox-Regression CPSS-mol relevanter somatischer Mutationen und Hochrisiko-Karyotypen*, HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall.

Hierbei bestätigt sich der statistisch signifikante Einfluss des aberranten Karyotypen auf das Gesamtüberleben ($p=0,012$, HR: 1,824, 95%-KI: 1,141 – 2,917).

Für die übrigen getesteten somatischen Mutationen (ASXL1, NRAS, RUNX1) ergibt sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$).

4. Diskussion

4.1. Bezug zur Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, zu eruieren, inwieweit sich die Subgruppe der O-CMML von der „klassischen“ CMML (C-CMML) bezüglich medianen Überlebens, Erkrankungsalter, Geschlechterverteilung, Laborparametern und Risiko eines Übergangs in eine AML unterscheidet. Die Nullhypothese, welche in dieser Arbeit untersucht wird, ist, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den oben beschriebenen zwei CMML-Subgruppen gibt. Zusätzlich ist es Ziel dieser Analyse die Empfehlung oder Verwerfung einer möglichen Subgruppierung der oligomonozytären CMML in Abgrenzung zur „klassischen“ CMML auszusprechen.

4.2. Die oligomonozytäre CMML (O-CMML) als Subform der chronischen myelomonozytären Leukämie

4.2.1 Unterschiede im Labor bei Erstdiagnose

Bei der Betrachtung der O-CMML im Kontext der gesamten CMML-Entität zeigen sich wie in 3.1.1. *Analyse von Geschlecht, Alter und Laborparametern bei Erstdiagnose* beschrieben ein jüngeres Erkrankungsalter bei Erstdiagnose, ebenso niedrigere Hämoglobin-Werte, niedrigere Leukozytenwerte und höhere Thrombozytenwerte. In der in 3.1.2. *Prüfung der statistischen Signifikanz der deskriptiven Variablen* durchgeführten Prüfung der beschriebenen Variablen wurde für den Vergleich von Patienten mit einer O-CMML zu Patienten mit einer C-CMML eine statistische Signifikanz für alle getesteten Variablen nachgewiesen. Eine ähnliche, 2024 durchgeführte Analyse einer größeren CMML-Kohorte bestätigt die tendenziell niedrigeren Leukozytenzahlen, und betont hierbei ein klinisches Erscheinungsbild, welches eher myelodysplastischen Neoplasien als myeloproliferativen Neoplasien ähnelt (niedrigere Leukozyten-, sowie Monozytenwerte). Trotz dessen wird weiterhin eine Zugehörigkeit zu den MDS/MPN-Overlap-Syndromen aufgrund klinischer und genetischer Merkmale angestrebt. [12]

4.2.2. Molekulargenetisches Verhalten der oligomonozytären CMML

Bei der Betrachtung der genetischen Veränderung fiel in 3.1.3 *Univariate Analysen der Klonalitätsnachweise* fällt ein überwiegender Nachweis von genetischen Aberrationen auf, welcher ein wichtiges Differenzierungsmerkmal der klonalen Monozytose in Abgrenzung zur reaktiven Monozytose bei Diagnosestellung einer CMML bildet. [13] Dementsprechend sollte zur weiteren Differenzierung einer detektierten Monozytose weitere Diagnostik in

Form von morphologischen Begutachtungen, Durchflusszytometrie, sowie einer Zusammenschau des gesamten Mutationsprofils erfolgen. [14] Nennenswert ist ein gehäufte aberranter Karyotyp, welcher nach CPSS-mol in die Risikostufe „hoch“ kategorisiert wird, ebenso konnte bei über der Hälfte der Patienten eine für das CPSS relevante somatische Mutation nachgewiesen werden. Genauer wurden die Unterschiede der Nachweise somatischer Mutationen in 3.1.4. *Vergleich der Mutationshäufigkeit somatischer Mutationen bei C-CMML und O-CMML* beleuchtet, wobei hier eine Mutation im ASXL1-Gen als häufigste somatische Mutation der O-CMML und der C-CMML hervortrat. Hierbei ist nennenswert, dass die ASXL1-Mutation bezogen auf die Anzahl der getesteten Patienten der jeweiligen Gruppe häufiger bei Patienten mit einer O-CMML als bei Patienten mit einer C-CMML auftrat, sowie als negativer Einfluss auf das mediane Überleben gesehen werden kann. [15] Als zweithäufigste Mutation der O-CMML zeigte sich in der Analyse die TET2-Mutation. Zusammen mit Mutationen im TET2-Gen, sowie im SRSF2-Gen bildet die ASXL1-Mutation ein für die CMML typisches Cluster. Hierbei beschreibt Baumgartner et. al eine Häufung MDS-typischer somatischer Mutationen wie Mutationen von SF3B1, sowie DNMT3A-Gen (DNA (Cytosin-5)-Methyltransferase 3A-Gen) bei Patienten mit einer oligomonozytären CMML. [12] Dies spräche für eine Platzierung der oligomonozytären CMML am myelodysplastischen Ende der MDS/MPN-Overlap-Syndrome. Gleichzeitig weist die CMML ein vom MDS-Spektrum differenziert anzusehendes Mutationsprofil [16] auf, welches die Umklassifikation von oligomonozytären MDS-Entitäten zu oligomonozytären CMML-Formen stützt. [17] Somit bildet die oligomonozytäre CMML eine intermediäre Übergangsform zwischen MDS-Formen mit einer Monozytose und der CMML nach WHO16. [18] Nennenswert ist ebenfalls die Beobachtung von Mutationen im TET2-Gen bei Patienten mit MDS als möglicher prognostischer Marker für den Übergang in eine CMML. [19] Neben TET2 gilt auch eine Mutation im SF3B1-Gen als prognostisch günstiger, wobei diese Subgruppe ebenfalls mit niedrigeren Risikoeinstufungen im CPSS bzw. IPSS-R assoziiert ist. Hierbei nennenswert ist die höhere kumulative AML-Inzidenz der CMML-Gruppe im Bezug auf Patienten mit MDS-SF3B1, was wiederum die Sonderstellung der CMML als MDS/MPN weiter unterstreicht. [20] Ebenfalls lassen sich seltener Mutationen im RAS-Pathway nachweisen, welche typischerweise bei myeloproliferativen Formen der CMML detektiert werden können. [21] Ein solcher Nachweis einer Mutation im RAS-Pathway wird mit einer Progressionsneigung assoziiert [22], weswegen das genauere Progressionsverhalten der O-CMML weiterhin untersucht werden sollte.

Nachgewiesene Mutationen sollten jedoch nicht isoliert betrachtet werden, sondern vielmehr in Zusammenschau miteinander. So konnten bereits verschiedene Mutationskombinationen als Risikoprofile identifiziert werden. [23]

Neben der ständig wachsenden Bedeutung der genetischen Marker hämatologischer Neoplasien, sollte eine Betrachtung der Morphologie nicht außer Acht gelassen werden, da höhere Dysplasiegrade analog zu Myelodysplastischen Neoplasien mit einem schlechteren Überleben und einer höheren Progressionsrate in eine AML assoziiert sind. [24]

4.2.3. Unterschiede im Erkrankungsalter und mögliche Auswirkungen auf die Prognose

Bei der Betrachtung der verschiedenen Therapieoptionen für Patienten mit einer CMML in *3.1.5 Univariate Analyse der Therapiekategorien für Patienten mit einer CMML* ergab sich für beide Gruppen eine überwiegende Behandlung nach dem Prinzip der *best supportive care (BSC)*. Dies kann zum einen auf das bei Erstdiagnose fortgeschrittene Alter zurückzuführen sein, jedoch können auch eventuelle Komorbiditäten zu einer eingeschränkten Durchführbarkeit einer zytostatischen Therapie führen. Unter diesem Aspekt könnte sich die höhere Rate an durchgeführten zytostatischen Therapien unterschiedlicher Intensität, sowie allogenen Stammzelltransplantationen bei Patienten mit einer oligomonozytären CMML erklären.

Die stärkste Evidenz für eine getrennte Betrachtung beider Entitäten bietet das deutlich längere mediane Überleben (62 Monate vs. 25 Monate), näher dargestellt in *Tabelle 16: Medianes Überleben und kumulative AML-Inzidenzen (nach 24 und 60 Monaten)*. Ähnliche Nachweise über das bessere Überleben der oligomonozytären CMML konnten ebenfalls in anderen Zentren erbracht werden. [18]

Dieser Überlebensvorteil kann auf das jüngere Erkrankungsalter und die damit niedrigere Wahrscheinlichkeit von Komorbiditäten zurückgeführt werden, welche durch einen besseren Allgemeinzustand bei Erstdiagnose eine zytostatische Therapie erlauben und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein längeres Überleben erwirken kann. Genauere Betrachtungen dieses Umstandes gilt es in folgenden Arbeiten weiter zu betrachten.

Ebenfalls kann diskutiert werden, inwieweit das verschiedene molekulargenetische Mutationsverhalten und die verbundene Assoziation mit dysplastischen statt proliferativen Verläufen der oligomonozytären CMML sich günstig auf das Überleben auswirkt. [21,2] So unterstützt der häufigere Nachweis einer TET2-Mutation in dieser Kohorte den möglichen

günstigen Effekt auf das mediane Überleben der Patienten mit oligomonozytären CMML [25], welcher bei multiplen Mutationen auf dem TET2-Gen bestehen bleibt [26].

Gleichzeitig besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben der oligomonozytären CMML bei Betrachtung der Kategorisierung nach WHO16, zu welchem Zeitpunkt alle oligomonozytären CMML-Patienten mit einer Entität des MDS-Spektrums diagnostiziert wurden, im Vergleich mit den entsprechenden MDS-Entitäten nach WHO22-Klassifikation. Vergleichbare Analysen haben nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht stattgefunden, bisher wurden Patientenfälle einzeln aufgeschlüsselt und kumulativ auf ihr medianes Überleben hin analysiert. [27]

Zusätzlich lässt sich bei Patienten mit einer oligomonozytären CMML eine statistisch signifikant niedrigere kumulative Inzidenz eines Übergangs in eine Akute myeloische Leukämie sowohl nach 24 Monaten als auch nach 60 Monaten nachweisen, näher dargestellt in *Abb. 5: Kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 1, $p=0,036$* . Dieses Ergebnis zeigt sich kompartibel gegenüber ähnlichen Ergebnissen aus aktuellen Arbeiten, in welchen die oligomonozytäre CMML ein längeres AML-freies Überleben zeigt. [15] In der Zusammenschau der gesamten Überlebenszeit zeigt sich eine niedrigere kumulative AML-Inzidenz, ebenfalls dargestellt in *Abb. 5: Kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 1, $p=0,036$* . Durch die Betrachtung der gesamten Erkrankungsdauer kann eine Aussage über AML-Progression somit zuverlässiger getroffen werden als mit den Momentaufnahmen nach 24 und 60 Monaten Erkrankungsdauer.

Zusammenfassend kann die oligomonozytäre CMML, sollte sich die Hypothese einer Vorläuferläsion erhärten, nicht als benigne Form einer CMML angesehen werden, sondern als frühe Entität mit realem Progressionsrisiko. [25]

4.2.4. Identifizierte Risikofaktoren der oligomonozytären CMML

In der Identifikation von Risikofaktoren, welche mit erhöhter Mortalität bei CMML-Patienten assoziiert sind, fielen drei Variablen auf: In der Variable „Alter“ ist ein Erkrankungsalter von über 70 Jahren mit einer erhöhten Mortalität bei CMML assoziiert. [28] Bei CMML-Patienten, bei welchen ein Progress ihrer Erkrankung in eine AML nachgewiesen werden konnte, wurde in dieser Arbeit ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen. Außerdem konnten ein relativer Monozytenanteil $> 19\%$ im peripheren Blut, die Mutation des ASXL1-Gens, sowie der Nachweis von mehr als drei Mutationen mit einem

schnelleren Progress in eine klassische CMML, sowie einem schlechteren Überleben assoziiert werden. [15] Ein negativer Einfluss der ASXL1-Mutation auf das Überleben konnte in der univarianten Cox-Regression nachgewiesen werden. In der multivarianten Cox-Regression mit anderen für das CPSS-mol relevanten somatischen Mutationen, sowie den Hochrisiko-Karyotypen verschwand dieser Effekt. Dies spricht dafür, dass der beobachtete Effekt von ASXL1 durch andere molekulare oder klinische Kovariablen erklärbar ist und keinen alleinigen Risikofaktor darstellt, welcher in dieser Arbeit bestätigt werden konnte.

Der negative Einfluss eines nach CPSS-mol als „hoch“ in der zytogenetischen Risikogruppe klassifizierten Karyotypen auf das Überleben konnte statistisch signifikant sowohl in der univarianten, als auch in der multivarianten Cox-Regression in dieser Arbeit belegt werden. Ebenfalls konnte in dieser Arbeit eine erhöhte Blastenzahl (Nachweis von 10% - 19% im Knochenmark, 5% -19% im peripheren Blut, entsprechend einer Diagnose der CMML 2 nach WHO22), sowie eine Monozytenzahl über 1000/ μ l bei Erstdiagnose einer CMML (entsprechend einer „klassischen“ CMML (C-CMML)) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert werden.

4.2.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der erörterten Unterschiede, sowie in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur sagen, dass die oligomonozytäre CMML als eigenständige Subform der CMML angesehen werden sollte und die Absenkungen der notwendigen Monozytenzahl von 1000/ μ l auf 500/ μ l bei gleichzeitigem Nachweis einer genetischen Aberration durch die WHO im Jahr 2022 gerechtfertigt war.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse lässt sich die Hypothese, dass die oligomonozytäre CMML eine Vorläuferläsion der „klassischen“ CMML ist, [12, 17] weiter bekräftigen.

Demnach sollte in weiteren Arbeiten das genauere Progressverhalten der neu-identifizierten oligomonozytären CMML-Patienten untersucht werden, sodass auf dieser Grundlage aktuelle Risikostratifizierungen und Therapiekonzepte weiter angepasst werden können.

4.3. Unterschiede bezüglich der Prognose der MDS/MPN-RS-T nach Labor und Klonalitätsnachweis

Bei der Betrachtung einer deutlich selteneren Entität des MDS/MPN-Spektrums, der MDS/MPN-RS-T, konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem

Klonalitätsnachweis ein besseres Überleben zeigten als Patienten ohne Klonalitätsnachweis, näher dargestellt in *Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 3, $p=0,006$* . Trotz Seltenheit der Krankheitsentität und entsprechend geringer Kohortengröße, welche durch die WHO22-Klassifikation und entsprechende Änderung der Diagnosekriterien einer CMML noch weiter abnimmt, wie es ähnlich bei der Umklassifizierung von MDS zu CMML zu beobachten ist [29], ist der Überlebensvorteil statistisch signifikant. Erklären lässt sich dies mit einer unvollständigen Datenlage bezüglich molekulargenetischer Befunde bei den gesammelten Patientendaten im Düsseldorfer MDS-Register vor Etablierung molekulargenetischer Diagnostik. Demnach sollte, trotz statistischer Signifikanz, der Unterschied im Überleben bei MDS/MPN-RS-T-Patienten zukünftig mit vollständigen Daten bezüglich Molekulargenetik erneut geprüft werden. Interessanterweise konnte eine isolierte SF3B1-Mutation in dieser Entität bereits als prognostisch günstiger Faktor identifiziert werden. [30]

Bei Analysen einer größeren Kohorte dieser Entität konnten neben dem relativen Verhältnis von Ringsideroblasten im Knochenmark ($<15\%$) auch ein Erkrankungsalter von über 65 Jahren, sowie eine schlechtere Zytogenetik (IPSS-R intermediate/poor/very poor) und eine extreme Thrombozytose (Thrombozytenzahl $> 800.000/\mu\text{l}$) mit einem schlechteren Überleben assoziiert werden. [31]

4.4. Unterschiede der oligomonozytären MDS-Formen IB1 und IB2

Bei Betrachtung der Vergleichsgruppe zur oligomonozytären CMML, den oligomonozytären MDS-Entitäten, zeigten sich ebenfalls interessante Unterschiede. Ein Unterschied im medianen Überleben konnte statistisch nicht-signifikant nachgewiesen werden, der Unterschied in der höheren kumulativen AML-Inzidenz nach 24 und 60 Monaten ist jedoch statistisch signifikant. Bereits in vergangenen Arbeiten konnte das bessere mediane Überleben, sowie die niedrigere kumulative AML-Inzidenz der MDS-IB1 im Vergleich zu MDS-IB2 beschrieben werden. [16]

Vergleicht man beide Entitäten zusammen gegen die restlichen oligomonozytären MDS-Formen, so sind MDS-EB1 und EB2 mit einem kürzeren medianen Überleben sowie mit einer höheren kumulativen AML-Inzidenz assoziiert (*Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum medianen Überleben der Vergleichsgruppe 2, $p=n.s.$, Abb. 7: Kumulative Inzidenzfunktion zum AML-Übergang der Vergleichsgruppe 2, $p < 0,001$*).

Ähnliche Ergebnisse konnten bereits in früheren Arbeiten, welche mit der Einteilung nach WHO16 arbeiteten, beschrieben werden. [32]

Schlussfolgernd lässt sich für die MDS-Entitäten dieser Arbeit betonen, dass das Risiko für einen AML-Progress bei steigender Blastenzahl steigt und mit einem schlechteren medianen Überleben assoziiert ist.

4.5. Fazit

In Zusammenschau der dargestellten und diskutierten Ergebnisse lässt sich sagen, dass die Entscheidung der WHO aus dem Jahr 2022, Patienten mit einer Monozytose bei MDS und vorliegenden genetischen Aberrationen als oligomonozytäre Form der CMML anzuerkennen unterstützt werden kann. Ebenfalls kann eine deutliche Empfehlung zur separaten Betrachtung der oligomonozytären Form der chronischen myelomonozytären Leukämie als Subform der CMML ausgesprochen werden. Diese Empfehlung stützt sich auf die Analyse einer Kohorte von 977 Patienten und stellt Unterschiede im Labor bei Erstdiagnose, medianem Überleben und kumulativen Inzidenzen der Übergänge in eine Akute myeloische Leukämie dar. Vor allem das jüngere Erkrankungsalter, damit verbundene intensivere Therapiemöglichkeiten, sowie Unterschiede in der Molekulargenetik stellen relevante Differenzierungen in der Betrachtung der O-CMML im Kontext der gesamten Entität dar. Inwiefern eine oligomonozytäre Form als Vorläuferläsion der klassischen CMML zu betrachten ist, gilt es in weiteren Analysen bezüglich des Progressverhaltens näher zu erörtern. Ein starkes Indiz für diese Hypothese stellt die in dieser Arbeit hervorgehobene ähnliche Molekulargenetik beider Entitäten dar, welche auf einen gemeinsamen Ursprung beider Entitäten hindeutet.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Khoury JD et al., A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913.
- 2 Zhao, H.G., Should oligomonocytic CMML be classified as an independent disease entity? *British Journal of Haematology*, 2024. 204(3): p. 749-750.
- 3 Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C et al.: Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 35:1591-1596, 2011. DOI:10.1016/j.leukres.2011.06.001
- 4 Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S, Cargo C, Patmore R. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol*. 2016 Jun;42:186-98. doi:
- 5 Ganser. A. Chronische myelomonozytäre Leukämie; Sonstige MDS/MPN: aCML, JMML, MDS/MPN-RS-T, MDS/MPN-U. In: Kreuzer, KA., Hrsg. *Referenz Hämatologie*. 1.Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 358 - 367
- 6 Germing U., Blum S. , Lübbert M., Metzgeroth G., Platzbecker U., Pfeilstöcker, M., Chronische Myelomonozytäre Leukämie. *Onkopedia-Leitlinie*. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Version vom 09.06.2025, verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myelomonozytaere-leukaemie-cmml/@@guideline/html/index.html#litID0ERXAG>
- 7 Hadjadj, J., Michel, M., Chauveheid, M.-P., Godeau, B., Papo, T. and Sacre, K. (2014), Immune thrombocytopenia in chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*, 93: 521-526. <https://doi.org/10.1111/ejh.12393>
- 8 Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22740453; PMCID: PMC4425443.

- 9 Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, Devlin SM, Creignou M, Pinel P, Monnier L, Gundem G, Medina-Martinez JS, Domenico D, Jädersten M, Germing U, Sanz G, van de Loosdrecht AA, Kosmider O, Follo MY, Thol F, Zamora L, Pinheiro RF, Pellagatti A, Elias HK, Haase D, Ganster C, Ades L, Tobiasson M, Palomo L, Della Porta MG, Takaori-Kondo A, Ishikawa T, Chiba S, Kasahara S, Miyazaki Y, Viale A, Huberman K, Fenaux P, Belickova M, Savona MR, Klimek VM, Santos FPS, Boulwood J, Kotsianidis I, Santini V, Solé F, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Ohyashiki K, Finelli C, Voso MT, Shih LY, Fontenay M, Jansen JH, Cervera J, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Malcovati L, Cazzola M, Ogawa S, Hellström-Lindberg E, Papaemmanuil E. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid.* 2022 Jul;1(7):EVIDoa2200008. doi: 10.1056/EVIDoa2200008. Epub 2022 Jun 12. PMID: 38319256.
- 10 Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, Nomdedeu B, Arenillas L, Luño E, Xicoy B, Amigo ML, Valcarcel D, Nachtkamp K, Ambaglio I, Hildebrandt B, Lorenzo I, Cazzola M, Sanz G. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2013 Apr 11;121(15):3005-15. doi: 10.1182/blood-2012-08-452938. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23372164.
- 11 Chiara Elena, Anna Galli, Esperanza Such, Manja Meggendorfer, Ulrich Germing, Ettore Rizzo, Jose Cervera, Elisabetta Molteni, Annette Fasan, Esther Schuler, Ilaria Ambaglio, Maria Lopez-Pavia, Silvia Zibellini, Andrea Kuendgen, Erica Travaglino, Reyes Sancho-Tello, Silvia Catricalà, Ana I. Vicente, Torsten Haferlach, Claudia Haferlach, Guillermo F. Sanz, Luca Malcovati, Mario Cazzola; Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2016; 128 (10): 1408–1417. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-714030>
- 12 Francis Baumgartner, Constance Baer, Stefanos Bamopoulos, Edward Ayoub, Marietta Truger, Manja Meggendorfer, Miriam Lenk, Gregor Hoermann, Stephan Hutter, Heiko Müller, Wencke Walter, Martha-Lena Müller, Niroshan Nadarajah, Piers Blombery, Ulrich Keller, Wolfgang Kern, Claudia Haferlach, Torsten Haferlach; Comparing malignant monocytosis across the updated WHO and ICC classifications of 2022. *Blood* 2024; 143 (12): 1139–1156. doi:

- 13 Patnaik MM. How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2022 Jul 1;107(7):1503-1517. doi: 10.3324/haematol.2021.279500. PMID: 35236051; PMCID: PMC9244829.
- 14 Nachtkamp K, Schulz F, Gattermann N, Germing U. Clinical management of CMML-State of the art. *Br J Haematol*. 2025 Aug;207(2):350-364. doi: 10.1111/bjh.20213. Epub 2025 Jun 24. PMID: 40556336; PMCID: PMC12378909.
- 15 Calvo X, Roman-Bravo D, Garcia-Gisbert N, Rodriguez-Sevilla JJ, Garcia-Avila S, Florensa L, Gibert J, Fernández-Rodríguez C, Salido M, Puiggros A, Espinet B, Colomo L, Bellosillo B, Ferrer A, Arenillas L. Outcomes and molecular profile of oligomonocytic CMML support its consideration as the first stage in the CMML continuum. *Blood Adv*. 2022 Jul 12;6(13):3921-3931. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007359. PMID: 35709473; PMCID: PMC9278296.
- 16 Lee, WH., Lin, CC., Tsai, CH. et al. Comparison of the 2022 world health organization classification and international consensus classification in myelodysplastic syndromes/neoplasms. *Blood Cancer J*. 14, 57 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01031-9>
- 17 Calvo X. Should we give oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia a higher prominence in the next WHO Classification of Haematolymphoid Tumors? *Leukemia*. 2023 Jan;37(1):250-251. doi: 10.1038/s41375-022-01760-5. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36385279.
- 18 Clifford M, Csizmar, Anuya A, Natsu, Rashmi Kanagal-Shamanna, Kelly S. Chien, Danielle Hammond, Sanam Loghavi, Alexandre Bazinet, Terra L. Lasho, Christy Finke, Aref Al-Kali, Hassan B Alkhateeb, Naseema Gangat, Abhishek A. Mangaonkar, Antoine N. Saliba, Ayalew Tefferi, Guillermo Garcia-Manero, Hagop Kantarjian, Guillermo Montalban-Bravo, Mrinal M. Patnaik; Comparative Analysis of Oligomonocytic CMML with Myelodysplastic and Myeloproliferative CMML Subtypes: A Study of 849 Molecularly-Annotated Patients. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 6747. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-209126>
- 19 Quang VT, Podvin B, Desterke C, Tarfi S, Barathon Q, Badaoui B, Freynet N, Parinet V, Leclerc M, Maury S, Solary E, Selimoglu-Buet D, Duployez N, Wagner-Ballon O, Sloma I. TET2 mutational status affects myelodysplastic syndrome evolution to chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2023 Nov 1;108(11):3135-3141. doi: 10.3324/haematol.2022.282528. PMID: 37102610; PMCID: PMC10620562.

- 20 Xicoy B, Pomares H, Morgades M, Germing U, Arnan M, Tormo M, Palomo L, Orna E, Della Porta M, Schulz F, Díaz-Beya M, Esteban A, Molero A, Lanino L, Avendaño A, Hernández F, Roldan V, Ubezio M, Pineda A, Díez-Campelo M, Zamora L. Chronic myelomonocytic leukemia with ring sideroblasts/SF3B1 mutation presents with low monocyte count and resembles myelodysplastic syndromes with-RS/SF3B1 mutation in terms of phenotype and prognosis. *Front Oncol*. 2024 Jul 1;14:1385987. doi: 10.3389/fonc.2024.1385987. PMID: 39011475; PMCID: PMC11246989.
- 21 Castaño-Díez S, Pomares H, Esteban D, Guijarro F, Jiménez-Vicente C, Zugasti I, Álamo JR, Mayayo VT, López-Guerra M, de la Fuente C, Charry P, Cortés-Bullich A, Bataller Á, Maluquer C, Colomer D, Rozman M, Arnan M, Xicoy B, Esteve J, Díaz-Beyá M. Characteristics and long-term outcome in a large series of chronic myelomonocytic leukaemia patients including 104 formerly referred to as oligomonocytic. *Br J Haematol*. 2024 Mar;204(3):892-897. doi: 10.1111/bjh.19217. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38013238.
- 22 Carr, R.M., Vorobyev, D., Lasho, T. et al. RAS mutations drive proliferative chronic myelomonocytic leukemia via a KMT2A-PLK1 axis. *Nat Commun* 12, 2901 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23186-w>
- 23 Jian J, Qiao Y, Li Y, Guo Y, Ma H, Liu B. Mutations in chronic myelomonocytic leukemia and their prognostic relevance. *Clin Transl Oncol*. 2021 Sep;23(9):1731-1742. doi: 10.1007/s12094-021-02585-x. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33861431.
- 24 Xavier Calvo, David Román, Nieves Garcia Garcia-Gisbert, Concepción Fernández-Rodriguez, Marta Salido, Anna Puiggros, Blanca Espinet, Sara Garcia-Avila, Félix López Cadenas, Abora Rial-Villavecchia, Luis Colomo, Lourdes Florensa, Ana Ferrer, Leonor Arenillas; Clinical Outcomes and Mutational Profile Associated with Dysmyelopoiesis in Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 3226. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-185591>
- 25 Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2024 Jun;99(6):1142-1165. doi: 10.1002/ajh.27271. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38450850; PMCID: PMC11096042.
- 26 Coltro, G., Mangaonkar, A.A., Lasho, T.L. et al. Clinical, molecular, and prognostic correlates of number, type, and functional localization of TET2 mutations in chronic myelomonocytic leukemia (CMML)—a study of 1084 patients. *Leukemia* 34, 1407–1421 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0690-7>

- 27 Xavier Calvo, Nieves Garcia-Gisbert, Ivonne Parraga, Joan Gibert, Lourdes Florensa, Marcio Andrade-Campos, Brayan Merchan, Sara Garcia-Avila, Sara Montesdeoca, Concepción Fernández-Rodríguez, Marta Salido, Anna Puiggros, Blanca Espinet, Luís Colomo, David Roman-Bravo, Beatriz Bellosillo, Ana Ferrer, Leonor Arenillas; Oligomonocytic and overt chronic myelomonocytic leukemia show similar clinical, genomic, and immunophenotypic features. *Blood Adv* 2020; 4 (20): 5285–5296. doi:
- 28 Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2018 Jun;93(6):824-840. doi: 10.1002/ajh.25104. PMID: 29878489; PMCID: PMC5995129.
- 29 Vandana Baloda, Raniah Al Amri, Pranav P. Patwardhan, Sara A. Monaghan, Erika M. Moore, Bryan Rea, Miroslav Djokic, Nidhi Aggarwal, Grant C. Bullock, Yen-Chun Liu, Svetlana Yatsenko, Nathanael G. Bailey, Myeloid Neoplasms With Oligomonocytosis Exhibit Heterogenous Pathologic and Genetic Features, *Modern Pathology*, Volume 38, Issue 10, 2025, 100823, ISSN 0893-3952, <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2025.100823>.
- 30 Broséus, J., Alpermann, T., Wulfert, M. et al. Age, JAK2V617F and SF3B1 mutations are the main predicting factors for survival in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. *Leukemia* 27, 1826–1831 (2013). <https://doi.org/10.1038/leu.2013.120>
- 31 Li F, Qin T, Li B, Qu S, Pan L, Zhang P, Sun Q, Cai W, Gao Q, Jiao M, Li J, Ai X, Ma J, Gale RP, Xu Z, Xiao Z. Predicting survival in patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with SF3B1 mutation and thrombocytosis. *Leukemia*. 2024 Jun;38(6):1334-1341. doi: 10.1038/s41375-024-02262-2. Epub 2024 May 7. PMID: 38714876; PMCID: PMC11147759.
- 32 Hou, HA., Tsai, CH., Lin, CC. et al. Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer Journal* 8, 39 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0074-7>

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Germing für die Überlassung des Promotionsthemas, sowie für die stetig hervorragende Betreuung bedanken.

Bei Frau Dr. Kasprzak und Herrn Prof. Dr. Gattermann möchte ich mich für die Korrekturen bei der Erstellung des Abstracts bedanken.

Größten Dank möchte ich meinen Freunden und meiner Familie aussprechen, welche mir in Höhen und Tiefen dieser Arbeit und im Studium stets zur Seite standen.

Vor allem möchte ich mich bei meinem Bruder und meiner Mutter bedanken, von denen ich schon in Kindheitstagen gelernt habe, wie wichtig es ist, seinen eigenen Weg zu gehen.

Danke.