

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Haas)

**Prospektive Validierung der WHO – Klassifikation
für myelodysplastische Syndrome
und
Analyse der prognostischen Aussagekraft
dynamischer Prognosefaktoren**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Shadi Isa
2007

Meinen Eltern und meinem Großvater

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Germing
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Borkhardt

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	
	Grundlagen der Myelodysplastischen Syndrome.....	5
	1.1.2 Definition.....	5
	1.1.3 Epidemiologie.....	5
	1.1.4 Diagnostik.....	7
	1.1.5 Ätiologie.....	6
	1.2. Klassifikation.....	8
	2.1 FAB – Klassifikation.....	8
	2.2 WHO – Klassifikation.....	9
	2.3 tabellarischer Vergleich zwischen FAB - Klassifikation und WHO – Klassifikaton.....	12
	1.3. Prognoseparameter und Prognosescores.....	13
	1.3.1 Prognoseparameter.....	13
	1.3.2 Prognosescores.....	14
	1.3.2.1 DUS.....	15
	1.3.2.2 IPSS.....	16
	1.3.2.3 IPSS - LDH.....	17
	1.3.2.4 WPSS.....	18
II.	Fragestellung.....	19
III.	Methoden.....	20
	3.1 Patienten.....	20
	3.2 Dokumentation / MDS – Register.....	21
	3.3 Diagnostik und morphologische Untersuchungen.....	23
	3.4 Statistische Methoden.....	24
	3.5 Zytogenetische Analysen.....	25
IV.	Ergebnisse.....	27
	4.1 Prospektive Validierung der WHO Klassifikation für MDS (Teil A)	
	4.1.1 Patientengut.....	28
	4.1.2 AML-Risiko.....	32
	4.1.3 Überleben.....	34
	4.1.4 Univariate Analyse der Prognosefaktoren.....	36
	4.1.4.1 Karyotypen.....	36
	4.1.4.2 Alter.....	37
	4.1.4.3 Hämatologisch, klinisch-chemische & morphologische Prognosefaktoren.....	37
	4.1.4.4 Transfusionsbedarf.....	38

4.1.4.5 Prognoscores.....	39
4.1.4.5.1 Düsseldorf-Score.....	39
4.1.4.5.2 International Prognostic Scoring System.....	40
4.1.4.5.3 International Prognostic Scoring System plus LDH.....	41
4.1.5 Multivariate Analyse.....	43
4.1.5.1 Überleben / AML – Übergang.....	44
4.1.6 Kumulatives Überleben der WHO-Subtypen unter Berücksichtigung der zytogenetischen Risikogruppen.....	45

4.2 Analyse der progn. Aussagekraft dynamischer Prognosefaktoren (Teil B)

4.2.1 Patientengut.....	50
4.2.2 WPSS Patientengut.....	53
4.2.3 Hämatologisch und zytogenetische Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten.....	56
4.2.4 Prognoscores zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung.....	57
4.2.4.1 Düsseldorf-Score.....	57
4.2.4.2 International Prognostic Scoring System.....	57
4.2.5 Veränderung der Prognoscores im Verlauf.....	59
4.2.5.1 Düsseldorf Score.....	59
4.2.5.2 International Prognostic Scoring System.....	62
4.2.6 Zeitabstand zwischen initialer Risikokategorisierung und Progress.....	64
4.2.7 Vergleich IPSS-/ Düsseldorf Score.....	65
4.2.8 Überleben und AML-Übergang nicht zeitabhängig bei Erstdiagnose.....	70
4.2.8.1 Überleben nach WHO-Subtypen.....	71
4.2.8.2 Überleben nach Düsseldorf-Scores.....	73
4.2.8.3 Überleben nach International Prognostic Scoring System.....	74
4.2.8.4 Überleben nach WPSS.....	75
4.2.8.5 AML-Übergang nach WHO-Subtypen.....	76
4.2.8.6 AML-Übergang nach Düsseldorf-Score.....	78
4.2.8.7 AML-Übergang nach International Prognostic Scoring System.....	79
4.2.8.8 AML-Übergang nach WPSS.....	80
4.2.9 Überleben zeitabhängig an verschiedenen Zeitpunkten.....	82
4.2.9.1 Überleben nach Düsseldorf-Score.....	83
4.2.9.2 Überleben nach International Prognostic Scoring System.....	84
4.2.9.3 Überleben nach WPSS.....	85
4.2.10 Vergleich kumulatives Überleben zeitabhängig vs. Zeitunabhängig.....	87

V. Diskussion.....88

5.1 Prospektive Validierung der WHO Klassifikation für MDS (Teil A).....	88
5.2 Analyse der progn. Aussagekraft dynamischer Prognosefaktoren (Teil B).....	97

VI. Zusammenfassung.....100

VII. Literaturverzeichnis.....101

I EINLEITUNG

1. Grundlagen der Myelodysplastische Syndrome

1.1.1 Definition

Die Myelodysplastischen Syndrome (MDS) sind heterogene erworbene klonale Stammzellerkrankungen, die durch Reifungs- und Funktionsdefekte hämatopoetischer Zellen gekennzeichnet sind. Leitbefund ist eine periphere Zytopenie (Mono-, Bi-, oder Panzytopenie) bei normo- oder hyperzellulärem Knochenmark [GERMING 2002]. Ein gehäufte Übergang in akute Leukämien wird beobachtet. Die Häufigkeitsverteilung bei MDS ist ähnlich häufig wie bei myeloische Leukämien [AUL 1992].

1.1.2 Epidemiologie

Verschiedene statistische Erhebungen haben gezeigt, dass es sich bei dem Myelodysplastischen Syndrom um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt. Sicher ist eine starke Altersbindung mit einem medianen Erkrankungsalter von circa 70 Jahren und ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts [AUL 1992, SANZ 1992, GREENBERG 1997]. Es wurde auch von Patienten im Alter von 2 Jahren berichtet [TUNCER1992].

Im höheren Lebensalter stellen Myelodysplastische Syndrome die häufigsten hämatologischen Erkrankungen dar [AUL; GATTERMANN; GERMING 1992]. Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 4-13/100.000 pro Jahr. Bei über 60 jährigen liegt die Inzidenz bei 20-50/100.000 pro Jahr [AUL 1998, GERMING 2003]. Die bisher ermittelte Inzidenz von MDS, wurden in einer grossen Studie anhand von circa 10000 jährlich diagnostizierten Fällen von MDS bestätigt [MA 2007]. In 86% der Fälle waren die Patienten, bei einem Median von 76 Jahren, älter als 60 Jahre. Wie in den schon zitierten Studien konnte auch hier gezeigt werden, dass Männer eine signifikant höhere Inzidenz hatten als Frauen (4,5 zu 2,7/100.000 pro Jahr).

1.1.3 Ätiologie

Ätiologisch ist zwischen einem primären und sekundärem (therapieassoziiertem) Myelodysplastischen Syndrom zu differenzieren. In der von Singh et al [SINGH 2007] durchgeführten Studie wurde die prognostische Aussagekraft der WHO-Klassifikation, sowie der zytogenetischen Klassifikation nach International Prognostic Scoring System (IPSS), auf die therapieassoziierten MDS (t-MDS) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Überleben signifikant auch bei t-MDS mit der zytogenetischen Einteilung nach IPSS korreliert, wohingegen es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens bei Einteilung nach WHO (World-Health- Organisation) Klassifikation gibt.

Ist eine auslösende Ursache nicht zu beobachten, bezeichnet man diese Erkrankungen als primäre Myelodysplastische Syndrome. Dies trifft für die Mehrzahl der Patienten zu. Das Risiko zur Entwicklung sekundärer Myelodysplastischer Syndrome kann bei Exposition mit myelotoxischen Stoffen steigen, dazu gehören organische Lösungsmittel (Benzol, Toluene, Xylene, Chloramphenicol), Schwermetalle, Abgase, Zigarettenrauch, Herbizide, Pestizide, Düngemitteln oder eine vorausgegangene Therapie mit Zytostatika, Radiotherapie oder Radiochemotherapie [NISSE 1995, RIGOLIN 1998, WEST1995].

1.1.4 Diagnostik

Für die Diagnose eines Myelodysplastischen Syndroms müssen folgende Grundvoraussetzungen erfüllt sein, der Nachweis einer peripheren Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen und der zytomorphologische Nachweis dysplastischer Veränderungen der Hämatopoese. Die unten dargestellte Auflistung (Tabelle 1) zeigt Krankheiten und Knochenmarkstörungen, die differential-diagnostisch zu MDS in Erwägung gezogen werden müssen [BENETT 1982, GERMING 2002].

Klinische Symptome infolge der Zytopenie wie Anämiesymptome, Infekte, Blutungsneigung stehen im Vordergrund. Bei Diagnosestellung hat der Großteil der Patienten bis auf Anämiesymptome keine spezifischen Krankheitsmerkmale [GERMING 2002]. Ein Großteil der Patienten fällt erst bei Routineblutbilduntersuchungen auf. Zur weiteren Diagnostik gehört eine Knochenmarkshistologie zur Abschätzung der Zellularität und zum Nachweis einer Fibrose und eine Chromosomenanalyse, deren Ergebnis entscheidenden Einfluss auf die Wahl der Therapie hat und zur Abschätzung der Prognose dient [BENETT 1982, BENETT 2000].

akute myeloische Leukämie chronische myeloproliferative Erkrankungen (CML, Polyzythämie vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose) aplastische Anämie paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Knochenmarkkarzinose Vitamin B12- oder Folsäuremangel Hypersplenismus idiopathische thrombozytopenische Purpura kongenitale dyserythropoetische Anämien chronisch inflammatorische Erkrankungen Acquired Immune Deficiency Syndrome
--

Tabelle 1: Differentialdiagnostische Krankheiten/Knochenmarkstörungen zu MDS [GERMING 2002]

1.2. Klassifikation

1.2.1 French-American-British Klassifikation

Schon in den frühen 70 Jahren fanden die ersten Arbeiten an einer French – American – British (FAB) Klassifikation unter der Leitung einer französisch – amerikanisch – britischen Kooperation statt. Die Arbeit führte zur Veröffentlichung FAB Klassifikation [BENETT 1982], die es ermöglichte MDS eindeutig von AML zu differenzieren.

Die FAB - Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome basiert auf dem Blastenanteil im Knochenmark (<5% bis 30%) und dem Blastenanteil im Blut. Das Vorhandensein von Auerstäbchen, Ringsideroblasten und Monozyten ist ebenfalls maßgeblich für die FAB - Einteilung der MDS.

MDS-Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	andere Kriterien
Refraktäre Anämie <i>RA</i>	<5%	<1%	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten <i>RARS</i>	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten <i>RAEB</i>	5-19%	<5%	
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation <i>RAEB-T</i>	20-29%	<20%	Auerstäbchen möglich
Chronische myelomonozytäre Leukämie <i>CMML</i>	<20%	<5%	>1000 Monozyten/ μ l im Blut

Tabelle 2: FAB – Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome

1.2.2 WHO Klassifikation

Die FAB Klassifikation weist bezüglich der MDS Einteilung einige Schwächen auf. So werden keine zytogenetischen Befunde in Betracht gezogen. Die 5q- Anomalie, die eine eigene MDS Gruppierung darstellt [MATHEW 1993], wird in der FAB Klassifikation nicht berücksichtigt. Auch das Vorhandensein der chronische myelo - monozytären Leukämie (CMML) in der FAB Klassifikation erscheint problematisch, da die CMML die Eigenschaften eines MDS und einer myeloproliferativen Erkrankung vereint [VARDIMAN 2001]. Außerdem zeigte sich, dass sich innerhalb bestimmter Gruppierungen (RAEB, RARS) unterschiedliche Krankheitsverläufe und Prognosen ergaben. Es fiel zudem auf, dass es notwendig erschien, innerhalb eines Subtyps zu unterscheiden, ob eine multilineare Dysplasie oder eine alleinige Dysplasie der Erythropoese vorliegt. Dies führte dazu, dass schon 1990 erste Vorschläge aufkamen die RARS (FAB) in zwei Subtypen aufzuteilen, die reine sideroblastische Anämie und die sideroblastische Anämie mit multilinearen Dysplasien [GATTERMANN 1990]. Die genannten Schwächen der FAB Klassifikation führten dazu, dass 1997 eine Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ins Leben gerufen wurde, um die Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome zu überarbeiten.

1999 wurde von der Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation eine neue Unterteilung der myelodysplastischen Syndrome vorgestellt, die neben dem Blastenanteil im Knochenmark und Blut auch zytogenetische Befunde und das Ausmaß der Dysplasien berücksichtigte [HARRIS 1999, BENETT 2000].

Wesentliche Neuerung in der WHO Klassifikation war, dass die 5q- Anomalie mit günstiger Prognose als eigenständiger MDS Subtyp in die Klassifikation aufgenommen worden ist. Da Patienten mit einem Blastenanteil zwischen 20% – 30% ähnliche Verläufe aufwiesen wie eine AML, wurde der Schwellenwert für den Übergang in eine AML auf einen medullären Blastenanteil auf 20% herabgesetzt [GERMING 2000, GIAGOUNIDIS 2003]. Dies führte dazu dass die RAEB-T aus der Klassifikation fiel und somit der AML zugeteilt wurde. Der Nachweis von Auerstäbchen gilt nicht mehr als Kriterium für die Definition einer AML bzw. RAEB-T.

Die Gruppe der RAEB wurde entsprechend dem medullären und peripheren Blastenanteil in zwei Gruppen RAEB Typ I (medulläre Blasten 5 - 9%) und RAEB Typ II (medulläre Blasten 11 - 19%) aufgeteilt. Diese Veränderung wurde vorgenommen, weil Patienten mit niedrigerem Blastenanteil eine bessere Prognose aufwiesen. Nach neuer WHO Klassifikation wurde die CMML nicht mehr den Myelodysplastischen Syndromen zugeordnet, sondern fiel nun der Gruppe der myeloproliferativen / myeloproliferativen Syndromen zu. Außerdem wurde in der WHO - Klassifikation nun die unterschiedlichen Krankheitsverläufe bei Patienten mit multilinearen Dysplasien und ohne multilineare Dysplasien berücksichtigt, so dass die refraktäre Anämie (RA) in eine refraktäre Anämie (RA) und in eine refraktäre Anämie mit multilinearen Dysplasien (RCMD) aufgeteilt worden ist. Entsprechend wurde auch bei der refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) zwischen einer RARS mit multilinearen Dysplasien (RSCMD) und ohne multilinearen Dysplasien (RARS) differenziert. Letztendlich wurde noch eine Gruppe der unklassifizierten Myelodysplastischen Syndrome (MDS-U) eingeführt, hierbei handelt es sich um einen Subtyp, der nicht eindeutig als RA, RARS, RSCMD, RCMD klassifiziert werden kann, weil keine Dyserythropoese vorliegt. Beim unklassifizierten Myelodysplastischen Syndrom sind die Blasten sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut nicht erhöht.

MDS-Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	andere Kriterien
Refraktäre Anämie ohne multilineäre Dysplasie <i>RA</i>	<5%	<1%	
RA mit multilineären Dysplasien <i>RCMD</i>	<5%	<1%	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten ohne multilineäre Dysplasien <i>RARS</i>	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten mit multilineären Dysplasien <i>RSCMD</i>	<5%	<1%	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten <i>RAEB I</i>	5-10%	<5%	
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten <i>RAEB II</i>	11-20%	<20%	z.T. Auerstäbchen
Unklassifizierte Myelodysplastische Syndrome <i>MDS-U</i>	<5%	<1%	
5q-Syndrom	<5%	<5%	Isolierte 5q-Anomalie in mindestens 3 Metaphasen

Tabelle 3: WHO – Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

1.2.3 Tabellarischer Vergleich zwischen FAB-Klassifikation und WHO-Klassifikation

FAB Klassifikation (1982)	WHO Klassifikation (2000)		
Refraktäre Anämie RA	Refraktäre Anämie RA	5q- Syndrom	Unklassifizierte Myelodysplastische Syndrome MDS-U
	Refraktäre Anämie mit multilinearer Dysplasie RCMD		
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und ohne multilinearer Dysplasie RARS		
	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und mit multilinearer Dysplasie RSCMD		
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten RAEB	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten Typ 1 RAEB Typ 1		
	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten Typ 2 RAEB Typ 2		
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation <i>RAEB-T</i>	Akute myeloische Leukämie mit multilinearer Dysplasie aus einem Myelodysplastischen Syndrom		
Chronische myelo-monozytäre Leukämie <i>CMML</i>	Myeloproliferative Erkrankung/Myelodysplastische Syndrome		

Tabelle 4: Gegenüberstellung von FAB- und WHO- Klassifikation

1.3 Prognoseparameter und Prognosescores

1.3.1 Prognoseparameter

Die Prognose bei den Myelodysplastischen Syndromen unterscheidet sich von Patient zu Patient zum Teil erheblich. Verschiedene Prognosefaktoren, neben den verschiedenen WHO-/FAB-Klassifikationen, tragen zur Risikoabschätzung bei. Anhand der Prognosefaktoren können Aussagen über die Überlebenszeit und das Risiko eines Leukämieüberganges getroffen werden. Auch tragen die Prognosefaktoren entscheidend zur Therapieentscheidung bei. Man unterscheidet zwischen klinischen, hämatologischen, morphologischen und zytogenetischen Prognosefaktoren.

Zu den klinischen Prognosefaktoren gehören Alter, Anämien, Infektionen, Blutungen, Körpertemperatur und der Allgemeinzustand. Hohes Alter, Hepatomegalie, Splenomegalie, Lymphknotenvergrößerung, Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber und ein herabgesetzter Allgemeinzustand sind Zeichen für eine herabgesetzte Überlebenszeit [GERMING 2002].

Die zu beobachtenden hämatologischen Prognosefaktoren sind LDH - Wert, Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit. Eine erhöhte LDH, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit sind mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden [GERMING 2002]. Ein erhöhter Übergang in eine Leukämie ist bei Leukozytopenie, Leukozytose, Thrombozytopenie und erhöhter Laktatdehydrogenase zu beobachten [GERMING 2002].

Bei den morphologischen Parametern trägt der Nachweis von Blasten im peripheren Blut entscheidend dazu bei, eine Aussage für die Überlebenszeit und den Übergang in eine Leukämie treffen zu können. Ein Nachweis von Blasten im peripheren Blut geht mit einer verkürzten Überlebenszeit und einem erhöhten Leukämieübergang einher (Blastennachweis im peripheren Blut: Überleben im Median 8 Monate, Leukämieübergang bei 32%; kein Blastennachweis: Überleben im Median 26 Monate, Leukämieübergang bei 12%) [GERMING 2002].

Ergebnisse zytogenetischer Untersuchungen lassen sich in Risikogruppen einteilen. Anhand der aufgestellten Gruppierung lassen sich Aussagen bezüglich des Risikos einer Transformation in eine akute myeloische Leukämie und der Überlebenszeiten treffen. Die Hochrisikogruppe besteht aus Patienten mit komplexen Aberrationen, Veränderungen am Chromosom 7 und Karyotypen mit mehr als 3 Aberrationen. Patienten mit 5q-, 20q- und -y werden in einer Niedrigrisikogruppe zusammengefasst. Alle anderen Befunde finden sich in einer intermediären Gruppe wieder. [GREENBERG 1997]

1.3.2 Prognosescores

Scoring Systeme erlauben mittels Zusammenfassung prognostisch bedeutsamer Einzelfaktoren unter Berücksichtigung der mathematischen Wichtung eine Risikoabschätzung von Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen. In diese Prognosescores fließen hämatologische, klinische und zytogenetische Prognoseparameter ein. Beim WHO - Klassifikation Based Prognostic Scoring System (WPSS) Score ist daneben noch die Transfusionsbedürftigkeit und die WHO - Klassifikation von entscheidender Bedeutung [MALCOVATI 2005]. Man unterscheidet daneben noch weitere Prognosescores, wie zum Beispiel das meist verwendete International prognostic scoring system (IPSS) [GREENBERG 1997] und den Düsseldorf – Score (DUS) [AUL 1992]. Das International Prognostic Scoring System (IPSS) kann durch die Berücksichtigung der Laktatdehydrogenase als zusätzlicher Parameter verfeinert werden [GERMING 2005].

1.3.2.1 Düsseldorf – Score (DUS)

Der Düsseldorf-Score bedient sich neben hämatologischer Kriterien (Hämoglobinwert und Thrombozytenwert) und der Blasten im Knochenmark noch der Laktatdehydrogenase (LDH), die auch als Einzelwert eine hohe prognostische Aussagekraft über AML - Übergang und Überleben erlaubt. Durch die Aufteilung des Düsseldorf-Scores in 3 Risikogruppen kann eine prognostische Aussage für alle Myelodysplastische Syndrome bezüglich Leukämieübergang und Überleben getroffen werden [AUL 1992, GERMING 2005].

		Punkte
Hämoglobin	<9g/dl	1
Thrombozyten	<100.000/ μ l	1
Knochenmarkblasten	> 5 %	1
LDH	Erhöht	1
Risikogruppen	Risikopunkte	
Niedriges Risiko	0	
Intermediäres Risiko	1-2	
Hohes Risiko	3-4	

Tabelle 5: Düsseldorf Score (DUS)

1.3.2.2 International Prognostic Scoring System (IPSS)

Ziel des International Prognostic Scoring System (IPSS) ist es eine genaue Definition von zytogenetischen Risikogruppen im Verhältnis zu der Anzahl der Zytopenien und des Blastenanteils im Knochenmark zu erstellen. Er basiert auf den Grundlagen und Erfahrungen, die mit anderen Scores gemacht worden sind. Es fließen in den Scores hämatologische Kriterien (Anzahl der Zytopenien), der medulläre Blastenanteil und zytogenetische Befunde der Patienten mit Myelodysplastischen Syndrome ein.

Man teilt den Score in vier verschiedene Risikogruppen auf, die signifikante Unterschiede bei den Überlebenszeiten und AML - Übergängen zeigen [GREENBERG 1997].

Punkte	0	0,5	1	1,5	2
(1) Anzahl der Zytopenien	0/1	2/3			
(2) Zytogenetische Risikogruppe	niedrig	mittel	hoch		
Blastenanteil im Knochenmark	< 5 %	5 – 10 %		11 – 20%	>20 %
Risikogruppen Niedriges Risiko Intermediäres Risiko I Intermediäres Risiko II Hohes Risiko	Risikopunkte 0 0,5-1 1,5-2 ≥2,5				
(1) Thrombozyten < 100.000/µl Hämoglobin < 10g/dl Granulozyten < 1800/µl					
(2) niedriges Risiko: normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -y mittleres Risiko: alle anderen Anomalien hohes Risiko: komplexe Karyotypanomalien, <3 Anomalien, Chromosom 7-Defekte					

Tabelle 6: International Prognostic Scoring System (IPSS)

1.3.2.3 International Prognostic Scoring System (IPSS) plus LDH

Um der starken prognostische Aussagekraft der Laktatdehydrogenase gerecht zu werden, die sich sowohl als Einzelwert und auch als Faktor im Düsseldorf widerspiegelt, hat man den IPSS Score verfeinert, indem die einzelnen Risikogruppen noch mal nach normalen Laktatdehydrogenase - Wert (A) und LDH - Erhöhung (B) mit einem Grenzwert von 240 U/l aufgeteilt worden sind. Dies ermöglicht eine präzisere Aussage zum Leukämieübergang, Überleben und ist eine Hilfe bei der klinischen Entscheidungsfindung [GERMING 2005].

1.3.2.4 WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS)

Das WHO - Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) schließt als Variablen die WHO-Klassifikation, die zytogenetische Risikogruppierung nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) und die Transfusionsbedürftigkeit ein [MALCOVATI 2005]. In Studien hat sich herausgestellt, dass diese drei Variablen als Einzelwerte eine wesentliche Aussagekraft zum Überleben und zum Leukämieübergang erlauben [MALCOVATI 2007]. Man teilt das WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS) in 5 Risikogruppen ein, die eine signifikante Aussage zum Überleben und zum Risiko eines Leukämieüberganges ermöglichen [MALCOVATI 2007].

Punkte	0	1	2	3
WHO-Klassifikation	RA, RARS, 5q-	RCMD, RSCMD	RAEB-Typ 1	RAEB-Typ 2
Zytogenetische Risikogruppe (1)	niedrig	mittel	hoch	
Transfusionsbedürftigkeit	keine	regelmäßig		
Risikogruppe	Risikopunkte			
Sehr niedriges Risiko	0			
Niedriges Risiko	1			
Intermediäres Risiko	2			
Hohes Risiko	3-4			
Sehr hohes Risiko	5-6			
(1) niedriges Risiko: normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -y mittleres Risiko: alle anderen Anomalien hohes Risiko: komplexe Karyotypanomalien, <3 Anomalien, Chromosom 7-Defekte				

Tabelle 7: WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS)

II FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wird die Validität der WHO – Klassifikation des Myelodysplastischen Syndroms in einer prospektiven Studie untersucht. Hierzu stehen die Daten von 1095 Patienten mit Myelodysplastischen Syndrom aus dem MDS – Register der Universität Düsseldorf im Zeitraum vom 01.November 1999 bis zum 31.Dezember 2004 zur Verfügung. Nachdem eine retrospektive Studie an 1600 Patienten mit Myelodysplastischen Syndrom [GERMING 2000] und andere kleinere retrospektive Studien [LORAND-METZE 2004, LEE 2003, NOSSLINGER 2001, MALCOVATI 2005] bereits die prognostische Relevanz der WHO Klassifikation bestätigt beziehungsweise zum Teil bestätigt haben, wird in der vorliegenden Arbeit die prospektive Aussagekraft der WHO – Klassifikation bezüglich AML - Übergang und Überleben untersucht [GERMING 2006].

Der zweite Teil der Arbeit untersucht die prognostische Aussagekraft dynamischer Prognosescores in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung unter Berücksichtigung variabler Veränderung während des Erkrankungszeitraumes. Bei den hierbei untersuchten Prognosescores handelt es sich um den Düsseldorf – Score (DUS), das International Prognostic Scoring System (IPSS) und das WHO-Classification Based Prognostic Scoring System (WPSS).

III METHODEN

3.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden für die prospektive Studie die Daten von 1095 Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen aus dem Düsseldorfer MDS – Register ausgewertet. Patienten bei denen eine eine weitergehende Therapie durchgeführt worden ist, wurden exkludiert. Es wurden nur Patienten analysiert, die ausschließlich mit "best supportive care" (Transfusionen, Antibiotika etc.) behandelt worden sind. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01. November 1999 bis zum Tod, beziehungsweise bis zum 31. Dezember 2004. Zur Nachbeobachtung der Patienten mit MDS bei beiden Teilen der Arbeit dienten verschiedene Quellen, zum einen wurde die Behandlung der Patienten in der Ambulanz und auf den Stationen der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinischen Immunologie der Universitätsklinik dokumentiert und verfolgt, führte dies nicht zum Erfolg, wurden niedergelassene Allgemeinärzte und Hämatologen und letztendlich auch die Einwohnermeldeämter am Wohnort der Patienten kontaktiert. Patienten deren Daten nicht aktualisiert werden konnten wurden als „lost – to – follow – up“ klassifiziert.

Für die Auswertung der dynamischen Prognosescores wurden für die Untersuchung der IPSS – und den DUS – Score die Daten von 315 Patienten ausgewertet. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum 14. August 2006 oder bis zum Tod.

Um die prognostische Aussagekraft der beiden Scores zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung untersuchen zu können, wurden die Patientendaten aufgeteilt. Änderte sich der Prognose - Scores im Verlauf der Erkrankung nicht, wurde der gesamte Zeitraum als ein Intervall betrachtet. Falls sich der Prognose – Score jedoch verändert hatte, wurden der Beobachtungszeitraum je nach Häufigkeit der Progression bzw. Regression der Prognosescores in mindestens zwei Intervalle aufgeteilt, so dass eine Aussage darüber getroffen werden konnte, wie hoch die prognostische Aussagekraft der Prognosescores für das Überleben zu jedem Zeitpunkt der Score Ermittlung im Verlauf der Erkrankung ist.

Durch die Aufteilung der 315 Patientendaten in mehrere Intervalle ergaben sich für den IPSS – Score 775 Beobachtungsintervalle und für den DUS – Score 744 Beobachtungszeiträume. Dieselbe Methode zur Datenaufteilung in verschiedene

Intervalle wurde auch beim WPSS – Score angewendet. Hier erschloss sich der Beobachtungszeitraum bis zum 30. Juni 2005.

Die 70 untersuchten Patienten, deren WPSS Score erhoben werden konnte, wurden durch die schon beschriebene Aufteilung in Intervalle in 147 Beobachtungszeiträume aufgeteilt. Nur 17% der Patienten im Düsseldorf MDS – Register leben im Einzugsgebiet der Stadt Düsseldorf, die Patienten mit diagnostiziertem Myelodysplastischen Syndrom rekrutierten sich aus verschiedenen Teilen Deutschlands überwiegend aus dem Rheinland. Die relative Inzidenz der einzelnen MDS – Subtypen in dieser Studie wurde möglicherweise dadurch beeinflusst, dass sich bestimmte Patientenkollektive an der Universität Düsseldorf wegen der hier durchgeführten Studien konzentrierten.

3.2 Dokumentation / MDS – Register

Die Datenerhebung erfolgte anhand des MDS – Registers der Universität Düsseldorf. Das Register besteht aus standardisierten Dokumentationsbögen und aus einer SPSS - gestützten Datenbank. Beide Archive ergänzen sich und bilden neben dem Knochenmarksregister der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, der Krankenakten des Zentral- und Ambulanzarchivs der Medizinisch – Neurologisch – Radiologischen Universitätsklinik der Heinrich – Heine – Universität die Hauptquelle für die Datenerhebung.

Die Dokumentationsbögen des MDS – Registers beinhalten Daten über die einzelnen Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom. Den Dokumentationsbögen sind Informationen zu den einzelnen Patienten, wie Patientendaten, Erstdiagnosedatum, Zeitpunkte der Knochenmarksdiagnostik, Entstehung, Verlauf (Zeitpunkt des Leukämieübergangs, Progression), WHO – Klassifikation, FAB – Klassifikation, epidemiologische, morphologische, hämatologische und zytogenetische Daten, Informationen zur Therapie und das definitive Schicksal der Patienten zu entnehmen. Die Daten auf den Dokumentationsbögen festgehaltenen Daten sind Teil des elektronischen MDS – Registers, welches noch weitere Informationen (Erythropoetingabe, Transfusionsbedürftigkeit, IPSS – Score, DUS – Score, WPSS - Score etc.) enthält. Da die Daten, sowohl für die Prospektive Studie der WHO – Klassifikation als auch für die Untersuchung der prognostischen Aussagekraft der dynamischen Prognosescores,

zu verschiedenen Zeitpunkten einer erneuten Knochenmarkspunktion nicht vollständig vorhanden waren, mussten die vorhandenen Datenbanken vervollständigt werden. Dazu dienten die schon zu Beginn erwähnten Archive als Quelle, das Zentral- und Ambulanzarchiv der Universitätsklinik der Heinrich – Heine – Universität und das Knochenmarksregister der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinischen Immunologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Falls diese Quellen nicht ausreichten, wurde auf die Daten peripherer Krankenhäuser zurückgegriffen, auch wurden Niedergelassene Allgemeinärzte und Hämatologen kontaktiert, bei denen die Patienten betreut worden sind. Mit Hilfe des elektronischen SPSS gestützten MDS – Registers, das durch die Datenrecherche, der für die Analysen notwendigen Patientendaten, vervollständigt worden ist, ließen sich die statistischen und epidemiologischen Untersuchungen erheben.

3.3 Diagnostik und morphologische Untersuchungen

Bei der Diagnostik wurden alle Blut- und Knochenmarksausstriche von denselben Untersuchern (Prof. U. Germing und/oder Prof. C. Aul) beurteilt, um eine einheitliche Befundung zu erhalten. Die morphologische Diagnose wurde anhand der FAB - [BENETT 1982] und der WHO – Klassifikation [JAFFE 2001] gestellt. Im Differentialblutbild wurden 100 Zellen ausgezählt, um die Blastenzahl und Anzeichen einer Dysplasie im peripheren Blutbild zu bestimmen. Es wurden mindestens 500 durch Yamshidi – Punktion gewonnene kernhaltige Knochenmarkszellen zur Bestimmung der Blastenzahl im Knochenmark und zur Diagnosestellung eines Myelodysplastischen Syndroms nach WHO – Klassifikation ausgezählt. Eine Blastenzahl im Knochenmark von über 30% wurde als akute myeloische Leukämie (AML) definiert [JAFFE 2001]. Eine Dysplasie der Granulopoese wurde diagnostiziert wenn mindestens 10% der Zellen Zeichen einer Dysplasie (Pseudo – Pelger Zellen, Hypergranulation von Myelozyten und Promyelozyten) aufwiesen. Die Zellen der Granulopoese wurden auf einen Defekt der Leukozytenperoxidase (Myeloperoxidase) hin untersucht. Zur zytochemischen Lokalisierung der Myeloperoxidase wurde Benzidin verwandt (SIGMA). Ein partieller Myeloperoxidase – Defekt wurde diagnostiziert, wenn 10 von 100 der reifen Granulozyten eine negative oder minimale Reaktion zeigten. Atypische Vorstufen der Erythropoese wurden unter anderem mittels Perjodsäure – Schiff – Färbung (PAS – Färbung) diagnostiziert. Die Berliner – Blau – Färbung diente zum Nachweis sideroblastischer Störungen der Erythropoese. Mindestens 60 % der Erythroblasten mussten Eisengranula aufweisen, um einen erhöhten Sideroblastenteil festzulegen. Als Ringsideroblasten wurden Sideroblasten mit perinukleärer Ablagerung von mindestens 10 Sideringranula definiert. Eine Dysplasie der Megakaryopoese wurde diagnostiziert, wenn unter 25 Megakaryozyten mindestens 10 Mikromegakaryozyten, mononukleäre Megakaryozyten oder ein Nachweis von multiplen Kernsegmenten vorgelegen haben. Diese Definition wurde gewählt, obwohl sie sich von dem WHO – Vorschlag unterscheidet, um identische Bedingungen wie bei der retrospektiven Studie zu haben [GERMING 2000].

3.4 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten diente das Computer gestützte Programmsystem SPSS (statistical packet for social sciences) [NORMAN, NIE 19983]. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit Hilfe des von KAPLAN & MEIER 1958 aufgestellten Verfahren geschätzt. Ausschließlich der Todeszeitpunkt kam zur Auswertung. Sowohl Patienten die zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebten, als auch Patienten deren Daten nicht mehr aktualisiert werden konnten und als „lost-to-follow-up klassifiziert wurden, wurden zensiert. Nicht - parametrische Testverfahren nach Mantel-Cox und Breslow [COX 1972] wurden zur Überprüfung der Güte der Überlebensverteilungen herangezogen, das Signifikanzniveau wurde als $p=0,05$ angegeben.

Die Übertretungswahrscheinlichkeiten bei einer als $p=0,05$ definierten Signifikanzniveaus sind als „p-Werte“ definiert. Häufigkeitsunterschiede zwischen qualitativen Variablen wurde mittels χ^2 -Methode (Vierfelder-Tafel) und Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Parameter, die bei Diagnosestellung erhoben worden sind und einen signifikanten Einfluss in der univarianten Analyse auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, wurden mittels „proportional-hazard-Regressionsmodell“ quantifiziert.

3. 5 Zytogenetische Analysen

Die zytogenetischen Untersuchungen am Knochenmark wurden von Frau Dr. rer. nat. HILDEBRANDT im Labor des Instituts für Humangenetik der Heinrich – Heine - Universität Düsseldorf durchgeführt. Abhängig von der Menge des Ausgangsmaterials wurden vier Kulturen angesetzt, pro Kultur war eine Zellzahl von $10 - 20 \times 10^6$ notwendig. Es wurden je zwei Kulturen mit einer Kulturzeit von 24 Stunden angesetzt, wobei einmal RMPI als Kulturmedium und bei der zweiten Kultur Chromosomenmedium M als Kulturmedium diente. Die anderen beiden Kulturen wurden ebenfalls mit denselben Kulturmedien angesetzt, nur wurde hierbei eine Kulturzeit von 48- oder 72 Stunden ausgewählt. Das Ausgangsmaterial (5-10ml Knochenmark) wurde zunächst bei Gewinnung mit Heparin Novo (5000 IE Natrium – Heparin und maximal 1 mg Natriumdisulfid/ml antikoaguliert, danach mehrfach mit RMPI – Medium gewaschen. Anschließend nach der Waschung betrug die dem Kulturmedium zugesetzte Menge an Zellen $1-2 \times 10^6$. Die Aufarbeitung der Zellen, die in RMPI mit 20% FKS und 1% Glutamin kultiviert wurden, erfolgte nach ROONEY & CZEPULKOWSKI (1992). Die Ausbildung der Mitosespindel und die Arretierung der wachsenden Zellen in der Metaphase erfolgte durch die Behandlung von 60-120 Minuten mit Colcemid ($1\mu\text{g}/10\text{ ml}$). Danach folgte eine 25 Minuten lange Hypotoniebehandlung mit Hepes – Puffer bzw. mit zehn Minuten KCL (5ml 0,075 M KCL = 0,56%) bei Raumtemperatur. Zur Fixierung der Zellen wurden 5 ml Ibrahimov's Lösung (5 ml Essigsäure auf 95 ml H₂O) zugegeben und danach Fixativ (3 g KCL, 0,2 g Ethylenglycoltetracit, 4,8 g Hepes – Puffer; pH 7,4) bei 37 °C im Wasserbad. Die Sedimente wurden im gequollenen Zustand mit Fixativ (Methanol – Essigsäure – Gemisch im Verhältnis 3:1) fixiert. Nach der Fixierung erfolgt eine mindestens 60 Minuten lange Ruhephase bei -20 °C.

Danach wurden die Sedimente zwei- bis fünfmal mit Fixativ gewaschen, gefolgt von einer 60 Minuten langen Ruhepause und weiteren Fixierungen. Die Kulturansätze wurden auf feuchte Objektträger getropft und anschließend durch den Bunsenbrenner gezogen, um die Spreitung zu optimieren. Nach Alterung von 16 Stunden bei 60 °C wurden die Präparate GTG – gebändert (G – bands by trypsin using Giemsa Seabright, M (1972)). Zur Auswertung waren mindestens zwei Auswerter notwendig, die sich der Hilfe eines Karyotypisierungssystems bedienen. Es wurde versucht 20 Metaphasen zu untersuchen.

Für die Analyse war ein Minimum von 10 Metaphasen notwendig. Untersuchungen die weniger als 10 Metaphasen zu Tage brachten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Das Median bei vergangenen Analysen lag bei 21 Metaphasen. Zur Definierung klonaler Chromosomenaberrationen war der Nachweis von wenigstens 2 Zellen mit identischen Rerrangement oder Extrachromosomen bzw. von wenigstens 3 Zellen mit dem Fehlen desselben Chromosoms notwendig. Komplexe chromosomale Aberrationen sind durch die Beteiligung von mindestens 3 Chromosomen beschrieben worden [MOREL 1993]. Die Nomenklatur für Internationale Humane Zytogenetik diente als Leitfaden zur Beschreibung der Karyotypen [MITELMAN 1995]. Die Karyotypen wurden nach dem Vorschlag des International Prognostic Scoring System (IPSS) klassifiziert. Zur Niedrigrisikogruppe werden 5q-, 20q -y und ein normaler Karyotyp gezählt, die Hochrisikogruppe setzt sich aus komplexen Aberrationen, Aberrationen des Chromosom 7 und Karyotypen mit mehr als 3 Anomalien. Alle übrigen Karyotypen werden in die Gruppe des mittleren Risikos eingestuft [GREENBERG 1997].

IV ERGEBNISSE

Die Darstellung der Ergebnisse wird im Folgenden streng nach den beiden Fragestellungen getrennt erläutert. Im ersten Teil (Teil A), werden die Ergebnisse der Prospektiven Validierung des WHO Vorschlags zur Klassifikation Myelodysplastischer Syndrome dargestellt. Der zweite Teil (Teil B) befasst sich mit den Ergebnissen bezüglich der prognostischen Aussagekraft dynamischer Prognosescores zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung

IV Ergebnisse

4.1 Prospektive Validierung der WHO Klassifikation für MDS (Teil A)

4.1.1 Patientengut

Für diese prospektive Analyse wurden 1095 Patienten im Zeitraum von November 1999 bis zum Dezember 2004 untersucht. In diesem Patientenkollektiv sind nach der FAB Klassifikation 428 (39%) Patienten mit refraktärer Anämie (RA). Diese Gruppe wurde bezüglich der WHO Klassifikation in eine refraktäre Anämie (RA) bei 21% (n=89), eine refraktäre Anämie mit multilinearen Dysplasien (RCMD) bei 68% (n=293) und ein 5q- Syndrom bei 11% (n=46) der Fälle unterteilt.

Der Anteil der Patienten mit refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) lag nach der FAB Klassifikation bei 16% (n=176), davon sind nach WHO - Klassifikation 18% (n=31) als refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten ohne multilinearen Dysplasien (RARS), 79% (n=139) als refraktäre Anämien mit Ringsideroblasten und mit multilinearen Dysplasien (RSCMD), sowie 3% (n=6) als 5q- Syndrom klassifiziert worden. Die Gruppe der refraktären Anämie mit Exzess von Blasten (RAEB) nach FAB machen 24% (n=267) der Fälle aus, diese wurden nach WHO – Klassifikation in 132 (49%) Fälle mit refraktärer Anämie mit Exzess von Blasten Typ I (RAEB I) und 135 (51%) Fälle mit refraktärer Anämie mit Exzess von Blasten Typ II (RAEB II) aufgeteilt. Zusätzlich wurden 14 (13%) Patienten, die in der FAB – Klassifikation als refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation (RAEB – T) klassifiziert waren, nun nach WHO – Klassifikation der refraktären Anämie mit Exzess von Blasten Typ II (RAEB II) zugeordnet, da sie weniger als 20 % medulläre Blasten, aber mehr als 10 % periphere Blasten oder Auerstäbchen aufwiesen. Die restliche 88% (n=98) der RAEB – T nach FAB – Klassifikation wurden nun nach WHO – Klassifikation als akute myeloische Leukämie klassifiziert, diese wurden in der Analyse beibehalten, um einen direkten Vergleich mit den RAEB –T (FAB), die nun als RAEB II (WHO) klassifiziert worden sind, machen zu können. Refraktäre Anämien mit Exzess von Blasten in Transformation (RAEB – T) nach FAB mit mehr als 20% medullärer Blasten wurden nicht den myelodysplastischen Syndromen zugeordnet und wurden als akute myeloische Leukämie (AML) bezeichnet, deren Anteil beträgt 88% (n=98). Auch wurden die 112 Fälle (n=10%) der chronische myelo-monozytären Leukämien in Anlehnung an die WHO – Klassifikation nicht mehr zu den myelodysplastischen Syndromen gezählt (Tabelle 8).

Das mediane Alter aller Patienten lag bei 70 Jahren (Bereich 17 – 96). Die Anzahl der Zytopenien, periphere und medulläre Blastenzahl und die Aktivität der Laktatdehydrogenase waren bei der refraktären Anämie am niedrigsten und stiegen bei weiter fortgeschrittenen Typen der Myelodysplastischen Syndrome an.

Bei der refraktären Anämie (mit Ringsideroblasten) lagen bei 11% (0%) drei, bei 26% (11%) zwei, bei 52% (63%) eine und bei 11% (26%) keine Zytopenien vor. Die refraktäre Anämie mit multilinearen Dysplasien ohne Ringsideroblasten (mit Ringsideroblasten) teilten sich bezüglich der Zytopenien wie folgt auf 17% (15%) keine, 42% (47%) eine, 26% (33%) zwei und 15% (5%) auf. Das 5q- Syndrom wies bei 3 Zytopenien bei 5%, 2 Zytopenien bei 23%, eine Zytopenie bei 59% und keine Zytopenien bei 13 % der Fälle auf. Am höchsten bei den myelodysplastischen Syndromen war die Anzahl der Zytopenien bei den refraktären Anämien mit Blastenzexzess, drei Zytopenien traten bei 22% (30%) der refraktären Anämien mit Blastenzexzess Typ I (Typ II), zwei bei 46% (37%), eine bei 21% (26%) und keine Zytopenie bei 11% (7%) auf.

Die periphere Blastenzahl betrug im Median bei allen WHO Gruppen 0, wobei der Bereich bei RA, RARS, RCMD, RSCMD und 5q- Syndrom zwischen 0 und 1 lag. Die RAEB I bzw. RAEB II wiesen einen Bereich von 0 bis 8 bzw. 0-15 auf.

Die Laktatdehydrogenase betrug bei der refraktären Anämie (mit Ringsideroblasten) 212 U/L (160U/L) bei einem Bereich von 106-1551 U/L (109-354U/L), bei der refraktäre Anämie mit multilinearen Dysplasien (mit Ringsideroblasten) belief sich der Median der Laktatdehydrogenase auf 204 U/L (188.5 U/L), Bereich 75 – 2500 U/L (90 – 599 U/L). Das 5q- Syndrom hatte einen Median von 181.5 U/L , der Bereich lag zwischen 103 – 369 U/L. Den höchsten Median verzeichnete die refraktäre Anämie mit Blastenzexzess Typ II (Typ I) mit 230 U/L (221U/L) in einem Bereich von 45 – 1112 U/L (82 – 584 U/L) (Tabelle 9).

FAB n (%)	WHO	n (%)
Refraktäre Anämie (RA) 428 (39%)	Refraktäre Anämie (RA)	89 (21%)
	Refraktäre Anämie mit Dysplasien (RCMD)	293 (68%)
	5q- Syndrom	46 (11%)
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) 176 (16%)	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten ohne multilinearen Dysplasien (RARS)	31 (18%)
	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten mit multilinearen Dysplasien (RSCMD)	139 (79%)
	5q- Syndrom	6 (3%)
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (RAEB) 267 (24%)	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten Typ I (RAEB I)	132 (49%)
	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten Typ II (RAEB II)	135 (51%)
Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation (RAEB-T) 112 (10%)	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten Typ II (RAEB II)	14 (13%)
	Akute myeloische Leukämie (AML)	98 (88%)
Chronische myelo-monozytäre Leukämie (CMML) 112 (10%)	Myelodysplastische / Myeloproliferative Erkrankungen	

Tabelle 8 : Vergleich zwischen FAB und WHO Diagnosen

	RA	RARS	RCMD	RSCMD	RAEB I	RAEB II	MDS del(5q)	AML (RAEB-T)
Patientenzahl (%)	89	31	293	139	142	149	52	98
Geschlecht								
Männlich	42	16	172	70	90	84	17	55
Weiblich	47	15	121	69	42	65	35	43
Alter								
Median	69	73	71	72	68	68	65	70
Bereich	19 - 90	45 - 86	17 - 94	31 - 93	34 - 105	27 - 93	32 - 87	29-91
Hämoglobin g/dl								
Median	8,7	9,15	9,3	8,7	9,1	9,2	9,2	9,0
Bereich	3,4 - 13,3	5,9 - 11,7	4,1 - 16,9	2,2 - 13,8	2,7 - 16,9	4,8 - 14,5	3 -11,9	5,2-15,2
Leukozyten /µl								
Median	5000	5800	4200	4400	3000	2800	4400	2700
Bereich	900 - 3200	3400-15100	500-36200	900-20300	900-17800	700-139000	1900-12610	800-139000
Granulozyten/µl								
Median	2990	3032,5	2376	2183	1493,5	899	2685	800
Bereich	327-18144	1400-10541	50-20272	160-17255	40-10854	38-88960	1064-9290	30-87000
Thrombozyten/µl								
Median	164	334	120,5	207	79	73	303	55
Bereich	2 - 1190	60 - 718	5 - 1900	5 - 2101	6 - 1408	5 - 630	14,5 - 1540	3-448
LDH U/l								
Median	212	160	204	188,5	221	230	181,5	237
Bereich	106 - 1551	109 - 354	75 - 2500	90 - 599	82 - 584	45 - 1112	103 - 369	102-875
Anzahl peripherer Zytopenien nach IPSS (%)								
0	11	26	17	15	11	7	13	1
1	52	63	42	47	21	26	59	24
2	26	11	26	33	46	37	23	34
3	11	0	15	5	22	30	5	41
Periphere Blasten								
Median	0	0	0	0	0	0	0	0
Bereich	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 8	0 - 15	0 - 1	0-29
Medulläre Blasten								
Median	1	1	1	1	8	15	2	25
Bereich	0 - 5	0 - 3	0 - 5	0 - 5	1 - 10	1 - 20	0 - 5	20-29
Abnormale Karyotypen (%)	53	25	49	56	61	62	100	72
Chromosomale Risikogruppen (%)								
0	68	88	70	62	60	58	100	44
0,5	18	12	14	16	15	16	0	13
1	14	0	16	22	25	26	0	43
IPSS (%)								
0	20	60	29	41	0	0	70	0
1	70	40	59	45	64	8	30	0
2	10	0	12	14	34	55	0	7
3	0	0	0	0	2	37	0	93
DUS (%)								
0	11	30	21	22	0	0	29	0
1	82	70	73	74	65	42	68	42
2	7	0	6	4	35	58	3	58
AML (%)	1	0	10	8	16	32,2	15,7	75

Tabelle 9 : Hämatologische, zytogenetische und klinische Parameter nach WHO-Klassifikation

4.1.2 AML-Risiko

AML – Risiko (2 – Jahreswahrscheinlichkeit)

Das kumulative Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln, stieg bei fortgeschrittenen Typen der Myelodysplastischen Syndrome stark an. Die kumulative 2 - Jahres Wahrscheinlichkeit eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln, lag bei den refraktären Anämie (RA) und den refraktären Anämien mit Ringsideroblasten (RARS) bei 0%. Ein unwesentlich höheres Risiko hatte das 5q- Syndrom mit 2%. Die refraktären Anämien mit multilineären Dysplasien (RCMD) und die refraktären Anämien mit multilineären Dysplasien und Ringsideroblasten (RARS) hatten ein höheres Risiko (6% und 5%) eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Patienten mit einer refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) hatten ein 9% Risiko eine akute myeloische Leukämie innerhalb von zwei Jahren zu entwickeln, im Vergleich dazu hatten Patienten mit einer refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) ein Risiko von 23% und 68% bei den Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML, RAEB-T) (Tabelle 10, Abbildung 1).

AML – Risiko (5 – Jahreswahrscheinlichkeit)

Bei Patienten mit refraktärer Anämie (RA) und refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) lag das 5 – Jahres – Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln bei weniger als 2% (RA 0%, RARS 2%). Patienten mit refraktärer Anämie mit multilineären Dysplasien ohne bzw. mit Ringsideroblasten hatten eine kumulative 5 – Jahreswahrscheinlichkeit von 12% bzw. 9% eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Auch Patienten mit einem 5q- Syndrom hatten ein ähnliche hohes Risiko (8%) für den Progress ihrer Erkrankung zu einer akuten myeloischen Leukämie. Bei Patienten mit einer refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) hatten ein Risiko von 11% eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln, Patienten mit einer refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) hatten ein Risiko von 40% und im Vergleich dazu hatten Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie nach WHO (nach FAB RAEB – T) ein Risiko von 84% innerhalb von 5 Jahren eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln (Tabelle 10, Abbildung 1).

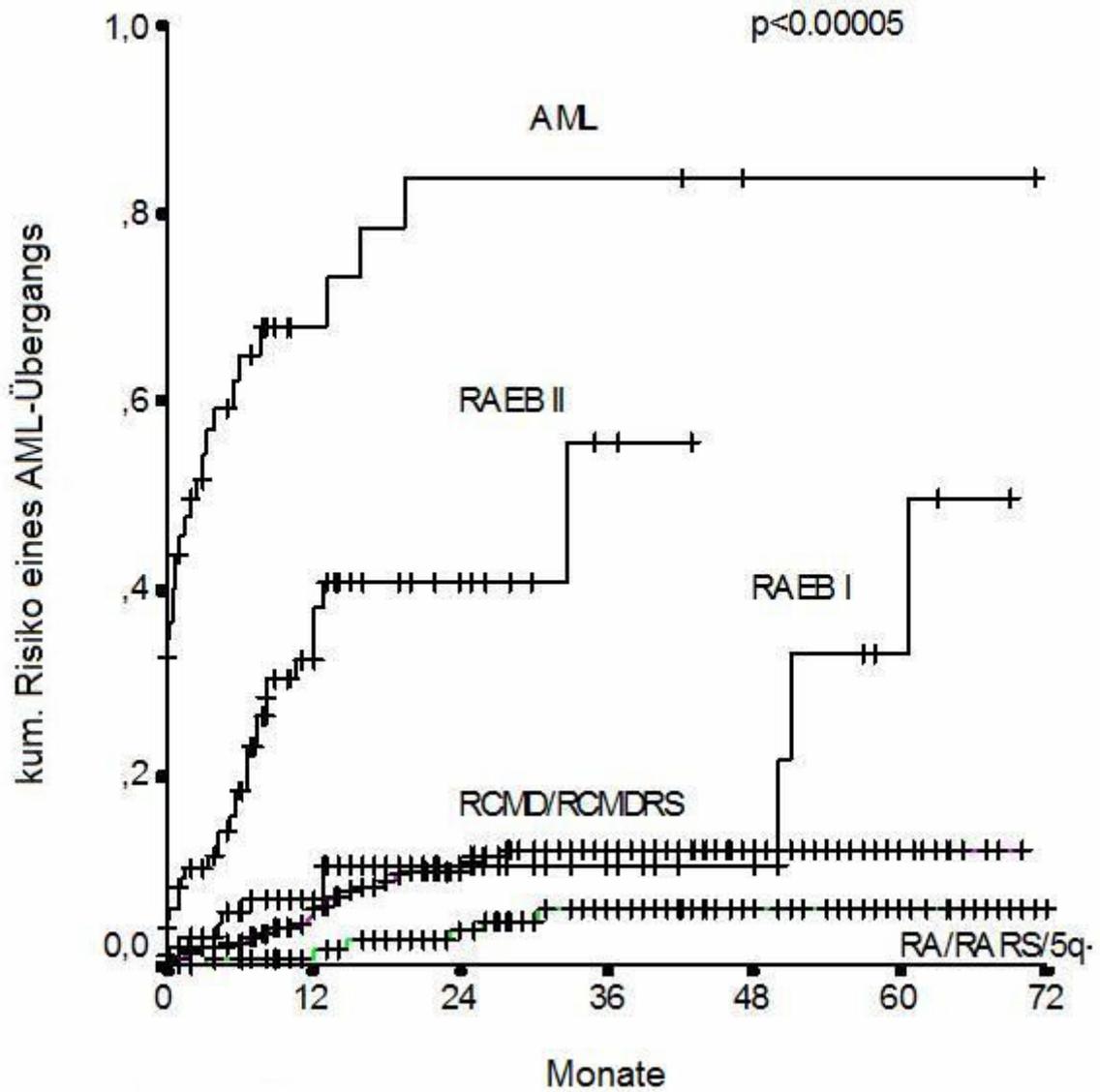


Abbildung 1: kumulative Wahrscheinlichkeit des AML-Übergangs bei verschiedenen MDS Subtypen

4.1.3 Überleben

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes starben in dem beobachteten Patientenkollektiv 26 der Patienten mit einer refraktären Anämie (RA, 30%), 8 der Patienten mit einer refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS, 26%), 117 der Patienten mit einer refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien ohne Ringsideroblasten (RCMD, 40%), 58 der Patienten mit einer refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien und mit Ringsideroblasten (RSCMD, 42%), 23 der Patienten mit einem 5q- Syndrom (45%), 57 der Patienten mit refraktärer Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I, 43%) und 77 der Patienten mit refraktärer Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II, 52%).

Die mediane Überlebensrate in Monaten wurde bei den Patienten mit refraktärer Anämie (RA) und refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) nicht erreicht. Wohingegen die mediane Überlebensrate bei der refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien ohne Ringsideroblasten (RCMD) 31 Monate, bei der refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien mit Ringsideroblasten (RSCMD) 28 Monate und bei dem 5q- Syndrom 40 Monate betrug. Bei fortgeschritteneren myelodysplastischen Syndromen, wie die refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) war 27 Monate und bei der refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) 12 Monate. Die Vormals als RAEB – T (FAB) hatten eine mediane Überlebensrate von 7 Monaten ($p=0,005$) (Tabelle 10, Abbildung 2).

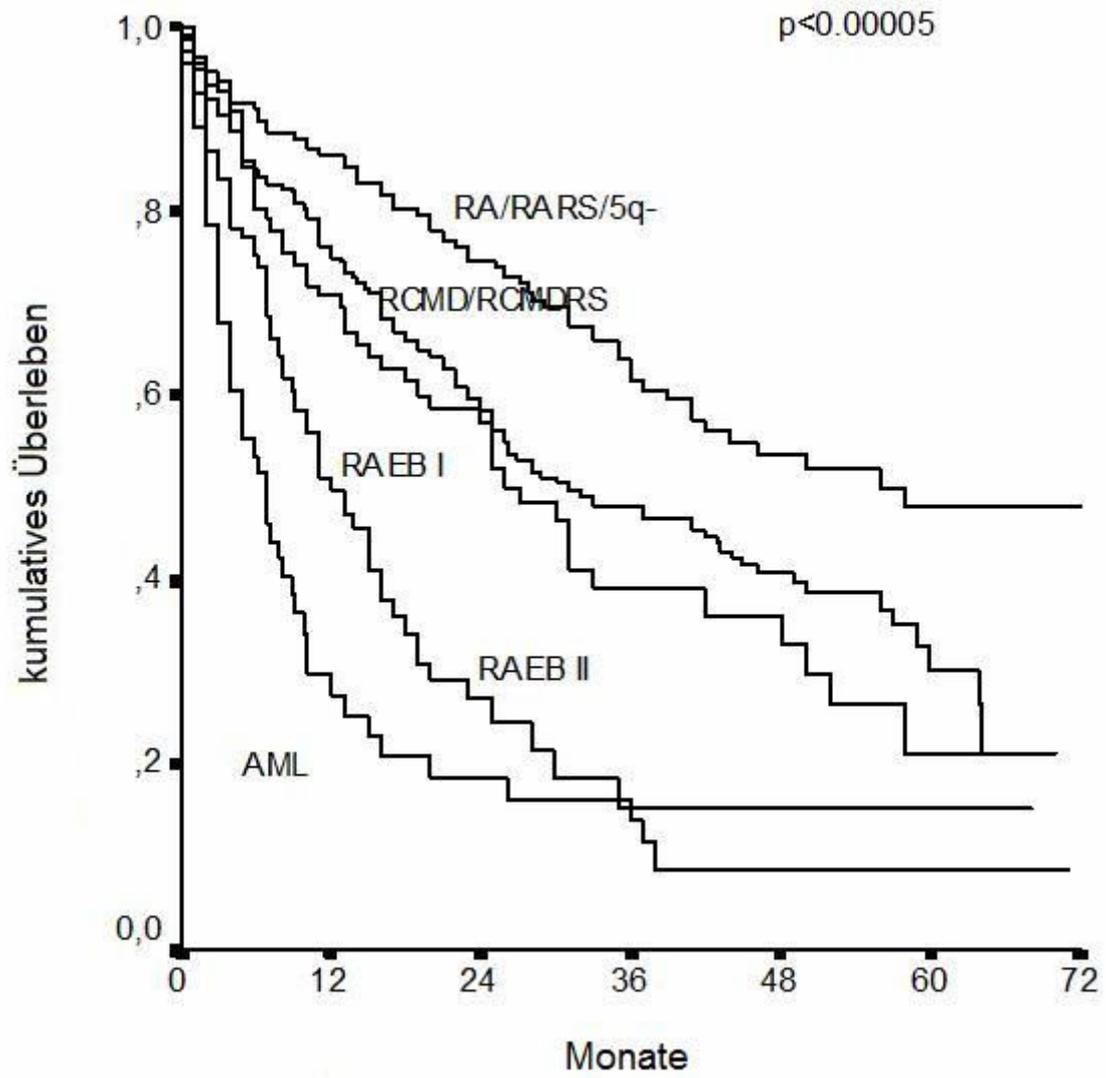


Abbildung 2: Überleben der MDS – Subtypen nach WHO – Klassifikation

4.1.4 Univariate Analyse der Prognosefaktoren

Neben der WHO – Klassifikation als Prognoseparameter wurden in dieser Analyse auch weitere Prognosefaktoren untersucht. Wie erwartet zeigte sich bei den einzelnen Faktoren, wie Karyotyp, Alter, Anzahl der Zytopenien, einzelne hämatologische, klinisch – chemische und morphologische Parameter, Prognosescores und die Anzahl der Transfusionen eine prognostische Aussagekraft bezüglich der Überlebenszeit und des Risikos eines AML – Überganges (Tabelle 10).

4.1.4.1 Karyotypen

Abnormale Karyotypen waren bei den Patienten mit einer refraktären Anämie (RA) bei 53% vertreten, bei Patienten mit einer refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) hatten 25% eine chromosomale Abberation. Im Vergleich dazu 49% bei der refraktären Anämie mit multilineärer Dysplasie (RCMD) und 56 % bei der refraktären Anämie mit multilineärer Dysplasie und mit Ringsideroblasten (RSCMD). Bei der refraktären Anämie mit Blastenexzess (RAEB I, RAEB II) gab es keinen Unterschied zwischen Typ I und Typ II (61% und 62%). Die Karyotypen lassen sich nach dem IPSS in verschiedene Risikogruppen einteilen. Bei höhergradigen MDS – Subtypen waren zytogenetische Risikogruppen mit hohem bis mittelgradigem Risiko stärker vertreten (5q- Syndrom: niedrig 100%, mittel 0%, niedrig 0%; RA: niedrig 68%, mittel 18%, niedrig 14%; RARS: niedrig 88%, mittel 12%, niedrig 0%; RCMD: niedrig 70%, mittel 14%, niedrig 16%; RSCMD: niedrig 62%, mittel 16%, niedrig 22%; RAEB I: niedrig 60%, mittel 15%, niedrig 25%; RAEB II: niedrig 58%, mittel 16%, niedrig 25%; RAEB – T (FAB): niedrig 44%, mittel 13%, niedrig 43%). Die mediane Überlebenszeit bei Patienten deren chromosomale Aberration in eine niedrige zytogenetische Risikogruppe (68%) eingestuft worden ist, betrug 52 Monate. Das 2 Jahres AML – Risiko betrug hier 12% (5 Jahres – AML – Risiko 15%). Bei mittlerer zytogenetischer Risikogruppe (15%) betrug die mediane Überlebenszeit 30 Monate, das 2 – Jahres – AML – Risiko 18% (42% 5 – Jahres – AML – Risiko). Patienten mit einem Karyotypen in einer hohen zytogenetischen Risikogruppe (17%) hatten eine mediane Überlebensrate von 11 Monaten, bei einem 44% Risiko eine AML innerhalb von 2 Jahren zu entwickeln (innerhalb von 5 Jahren 56%) (Tabelle 10).

4.1.4.2 Alter

Patienten die jünger als 60 Jahre (17%) waren erreichten das mediane Überlebensalter nicht, die die älter als 60 Jahren (83%) waren, hatten ein medianes Überleben von 25 Monaten bei einem 13% bzw. 19% Risiko innerhalb von 2 bzw. 5 Jahren eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln (Tabelle 10).

4.1.4.3 Hämatologische, klinisch–chemische & morphologische Prognosefaktoren

Die Anzahl der Zytopenien hat einen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit und auf das Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Bei keiner Zytopenie (15% der Fälle) wurde die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit nicht erreicht, lag eine Zytopenie (40%) vor, betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 35 Monaten, bei zwei Zytopenien (30%) 20 Monate und bei drei Zytopenien (15%) 12 Monate. Auch das Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln stieg mit der Anzahl an Zytopenien. Die 2 (5) - Jahreswahrscheinlichkeit eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln betrug bei Patienten mit keiner Zytopenie 2% (6%), bei einer Zytopenie 7% (11%), bei zwei Zytopenien 16% (22%) und bei drei Zytopenien 30% (32%). Betrachtet man die hämatologischen Prognosefaktoren einzeln (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten) ergeben sich ebenfalls signifikante Aussagen zum medianen Überleben und zum kumulativen Risiko eine AML zu entwickeln. Die Daten sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Patienten mit einer erhöhten Laktatdehydrogenase (37%) hatte im Vergleich zu Patienten mit normalen Werten (63%) eine kürzere Überlebenszeit, 14 Monate bei erhöhter Laktatdehydrogenase und 31 Monate bei normaler Laktatdehydrogenaseaktivität. Das Risiko eine akute myeloische Leukämie innerhalb von zwei Jahren (fünf Jahren) zu entwickeln lag bei normaler Laktatdehydrogenase bei 11% (14%) und bei erhöhter bei 20% (26%).

Waren periphere Blasten (bei 11% der Fälle) vorhanden, lag die mediane Überlebenszeit bei 12 Monaten, wenn jedoch keine peripheren Blasten vorlagen (89%), war die mediane Überlebenszeit 36 Monate. Das AML – Risiko innerhalb von

zwei Jahren (fünf – Jahren) eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln, liegt bei Nachweis von peripheren Blasten bei 12% (15%), liegen keine peripheren Blasten vor beträgt das Risiko für die Erkrankung in eine akute myeloische Leukämie überzugehen bei 23% (26%).

Der medulläre Blastenanteil ist ebenfalls wie erwartet ein signifikanter Prognosefaktor für die mediane Überlebensrate und für das Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Bei einem medullären Blastenanteil von <5%, wie dies bei 69% der Fälle der Fall ist (< 10% Blasten, 85% der Fälle), liegt die mediane Überlebensrate bei 41 Monaten (37 Monate bei <10% Blasten). Bei einem Blastenanteil >5%, 31% der Fälle ($\geq 10\%$ bei 15% der Fälle), liegt die mediane Überlebensrate bei 18 Monaten (12 Monaten bei $\geq 10\%$). Das Risiko innerhalb von zwei Jahren (fünf Jahre) eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln, liegt bei einem Blastenanteil von <5% bei 8% (11% bei 5 Jahren), bei einem Blastenanteil von <10% bei 6% (13% bei 5 Jahren). Bei einem Blastenanteil von >5% besteht ein 2 - Jahres Risiko von 24% (43% bei 5 Jahren) eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln, im Vergleich dazu hatte die Erkrankung bei Patienten mit einem Blastenanteil von $\geq 10\%$ ein 41% 2 Jahresrisiko und ein 55% Risiko innerhalb von 5 Jahren eine akute myeloische Leukämie überzugehen (Tabelle 10).

4.1.4.4 Transfusionsbedarf

Hatten Patienten einen Transfusionsbedarf bei der Erstdiagnose (51%) des myelodysplastischen Syndroms lag das mediane Überleben bei 20 Monaten, war jedoch kein Transfusionsbedarf (48%) gegeben, hatten die Patienten eine signifikant höhere mediane Überlebensrate von 46 Monaten. Es kann keine signifikante Aussage zum Risiko eines Überganges in eine akute myeloische Leukämie in Bezug auf den Transfusionsbedarf getroffen werden. Die prognostische Aussagefähigkeit des Transfusionsbedarfs bei Erstdiagnose war bei allen WHO – Subtypen, außer bei der refraktären Anämie (RA) / refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) / 5q-Syndrom, mit einer schlechteren Prognose verbunden (Tabelle 10).

4.1.4.5 Prognosescores

4.1.4.5.1 Düsseldorf – Score (DUS)

Das vorliegende Patientenkollektiv wurde auch die prognostische Aussagekraft des Düsseldorf – Score, IPSS und IPSS – LDH getestet. Mit Hilfe aller drei Prognosescores war es möglich das gesamte Patientenkollektiv, sowie die einzelnen WHO – Subtypen, in signifikante Risikogruppen zu unterteilen. Es muss berücksichtigt werden, dass in die Analyse des Gesamtkollektivs zusätzlich zu den MDS Patienten nach WHO – Klassifikation auch die Patienten mit chronische myelomonozytärer Leukämie (CMML) und refraktärer Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB – T) mit eingegangen sind, die nach FAB – Klassifikation noch zu den myelodysplastischen Syndromen gezählt worden sind.

Der Düsseldorf – Score wird in drei Risikogruppen unterteilt, im untersuchten Patientenkollektiv fielen 13% der Fälle in die niedrig Risikogruppe, 66% in die mittlere Risikogruppe und 21% in die hohe Risikogruppe. Das mediane Überleben bei den Patienten in der niedrigen Risikogruppe betrug 59 Monate, im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebensrate bei den Patienten in der mittleren und hohen Risikogruppe 30 bzw. 11 Monate. Auch bei dem Übergang in eine akute myeloische Leukämie fielen sowohl beim 2 - Jahres Risiko als auch beim 5 - Jahres Risiko eindeutige Unterschiede auf. So betrug das 2 - Jahres Risiko als auch das 5 - Jahres Risiko in der Niedrigrisikogruppe 0 %, wohingegen in der mittleren Risikogruppe das 2 - Jahres Risiko 10% (14% innerhalb von 5 Jahren) und in der hohen Risikogruppe das Risiko innerhalb von 2 Jahren eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln 33% (38% innerhalb von 5 Jahren) betrug (Tabelle 10).

4.1.4.5.2 International Prognostic Scoring System (IPSS)

Die Aufteilung des IPSS erfolgt in 4 Risikogruppen, niedriges Risiko (25% der Fälle), intermediäres Risiko I (41%), intermediäres Risiko II (19%) und hohes Risiko (15%). Das mediane Lebensalter schlüsselt sich für die verschiedenen Risikogruppen wie folgt auf, bei Patienten mit einer niedrigen Risikoklassifizierung nach dem IPSS wurde das mediane Überlebensalter nicht erreicht, bei dem intermediären Risiko I beträgt das mediane Überleben 31 Monate und 21 Monate bei intermediärem Risiko II. Patienten mit hohem Risiko nach IPSS hatten dahingegen eine mediane Überlebenszeit von 8 Monaten ($p=0,00005$). Mit hoher Signifikanz ($p=0,00005$) konnte auch das Risiko eines Überganges in eine akute myeloische Leukämie anhand des IPSS vorhergesagt werden. So betrug das Risiko innerhalb von zwei Jahren eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln bei Patienten in der Niedrigrisikogruppe 4% (6% innerhalb von 5 Jahren), in der intermediären Risikogruppe I 4% (14% innerhalb von 5 Jahren), in der intermediären Risikogruppe II 28% (40% innerhalb von 5 Jahren) und in Gruppe mit hohem Risiko liegt die Wahrscheinlichkeit eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln bei 76% (94% innerhalb von 5 Jahren) (Tabelle 10).

4.1.4.5.3 International Prognostic Scoring System (IPSS) plus LDH

Bei der Berücksichtigung der Aktivität der Laktatdehydrogenase innerhalb des IPSS, werden die einzelnen IPSS Risikogruppen je nach erhöhtem oder normalem Laktatdehydrogenasespiegel noch mal in a (normal) und b (erhöht) Untergruppen aufgespalten. Das mediane Überleben in der Niedrigrisikogruppe a (73%) wird nicht erreicht, die Niedrigrisikogruppe b (27%) erreicht ein medianes Überleben von 36 Monaten ($p=0,01$). Die Gruppe mit intermediären Risiko Ia (72%) hat eine mediane Überlebensrate von 31 Monaten, wohingegen die Patienten in der intermediäre Risikogruppe Ib (29%) nur 18 Monate erreichen. Bei der intermediären Risikogruppe IIa (55%) und IIb (45%) erhält man keine signifikante Aussage bezüglich der medianen Überlebensrate (IIa 23 Monate und IIb 25 Monate). Bei einer Eingruppierung in die Gruppe mit hohem Risiko und normaler Laktatdehydrogenaseaktivität (37%) beträgt das mediane Überleben 15 Monate, ist die Laktatdehydrogenase jedoch erhöht (62%), liegt das mediane Überleben bei nur 5 Monaten ($p=0,0002$). Zum Risiko des Übergangs in eine akute myeloische Leukämie konnten bei keiner der Risikogruppe signifikante Aussagen getroffen werden (Tabelle 10).

Variable	%	Medianes Überleben /Monaten	log-rank	P	Kumulative AML Entwicklung (%)		log-rank	p
					2 Jahre	5 Jahre		
WHO-Typen								
RA	10	n.r.	114,37	<0,00005	0	2	93.3	<0,00005
RARS	3	n.r.			0	0		
RCMD	31	31			6	12		
RSCMD	15	28			5	9		
RAEB I	13	27			9	11		
RAEB II	14	12			23	40		
5q-	6	40			2	8		
RAEB T	8	7			68	84		
Geschlecht								
Männlich	51	22	20,52	<0,00005	13	18	1.08	n.s.
Weiblich	49	41			12	16		
Alter								
<60	17	n.r.	31,34	<0,00005	5	8	11.0	0.0009
>60	83	25			13	19		
Hämoglobin (g/dl)								
<10	66	23	13,87	0,0002	6	11	2.15	n.s.
>10	34	41			13	14		
<8	24	19	8,5	0,0035	11	14	0.01	n.s.
>8	76	31			13	14		
Thrombozyten/µl								
<100.000	42	17	35,32	<0,00005	7	10	28.7	<0,00005
>100.000	58	41			21	27		
Leukozyten/µl								
<2500	23	16	10,98	0,0009	19	27	15.6	0,0001
>2500	77	31			10	14		
Granulozyten/µl								
<1800	36	21	8,91	0,0028	10	12	14.3	0,0002
≥1800	64	33			17	24		
Anzahl der Zytopenien nach IPSS								
1	15	n.r.	45,21	<0,00005	2	6	36.4	<0,00005
2	40	35			7	11		
3	30	20			16	22		
3	15	12			30	32		
Transfusionsbedarf bei Diagnose								
Nein	48	46	19,65	<0,00005	12	33	1.78	n.s.
Ja	51	20			18	28		
Medulläre Blasten								
<5%	69	41	26,23	<0,00005	8	11	38,38	<0,00005
>5%	31	18			24	43		
Medulläre Blasten								
<10%	85	37	41,50	<0,00005	6	13	81,24	<0,00005
≥10%	15	12			41	55		
LDH (U/l)								
Normal	63	31	22,30	<0,00005	11	14	10.6	0.0011
Erhöht	37	14			20	26		
Periphere Blasten (%)								
Ja	11	12	19,55	<0,00005	12	15	3.4	n.s.
Nein	89	36			23	26		
Chromosomale Risikogruppe								
Niedrig	68	52	58,31	<0,00005	12	15	42.4	<0,00005
Mittel	15	30			18	42		
Hoch	17	11			44	56		
AML Progress								
Ja	15	14	56,99	<0,00005				
Nein	85	37						
IPSS								
Niedrig	25	n.r.	75,33	<0,00005	4	6	175.0	<0,00005
Intermediär I	41	31			4	14		
Intermediär II	119	21			28	40		
Hoch	15	8			76	94		
Düsseldorf-Score								
Niedrig	13	59	93,59	<0,00005	0	0	58.9	<0,00005
Intermediär	66	31			10	14		
Hoch	21	9			33	38		
IPSS-LDH								
Niedrig a	73	n.r.	6.25	0.01	7	7	0.05	n.s.
Niedrig b	27	36			5	10		
Intermediär I a	71	31	4.7	0.02	7	11	0.03	n.s.
Intermediär I b	29	18			9	25		
Intermediär II a	55	23	0.03	n.s.	76	94	1.2	n.s.
Intermediär II b	45	25			68	68		
Hoch a	37	15	19.83	0.0002	60	75	1.35	n.s.
Hoch b	62	5			90	100		

Tabelle 10: Univariate Analyse prognostischer Faktoren

4.1.5 Multivariate Analyse

Um eine Aussage über den relativen Prognosewert verschiedener WHO – Subtypen (RA/RARS/5q- vs. RCMD/RSCMD vs. RAEB I vs. RAEB II) treffen zu können, wurde das „proportional – hazard – Regressionsmodell“ verwendet. Anhand der Regressionsanalyse konnte dargestellt werden, dass das Risiko von 1, welches für die refraktäre Anämie, die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und das 5q-Syndrom (RA/RARS/5q-) festgelegt worden ist, auf 1.62 für die refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien und für multilineären Dysplasien mit Ringsideroblasten (RCMD/RSCMD), auf 1.97 für die refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) und bis auf 3.64 für die refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) ansteigt. Gleiches konnte auch für das kumulative Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln beobachtet werden. Hier stieg das Risiko von 1, welches für die refraktäre Anämie, die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und das 5q- Syndrom (RA/RARS/5q-) festgelegt worden ist, auf 2.51 für die refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien und für multilineären Dysplasien mit Ringsideroblasten (RCMD/RSCMD), auf 3.71 für die refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) und bis auf 15.34 für die refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II).

4.1.5 Überleben und AML – Übergang

Die multivariate Regressionsanalyse trug dazu bei, prognostische Parameter für das Überleben und für einen AML – Übergang zu identifizieren. Hierbei stellte sich heraus, dass der Karyotyp und der WHO – Typ die wichtigsten Parameter für das Überleben (Karyotyp: hohe zytogenetische Risikogruppe $\chi^2=14.01$, $p<0.00005$; WHO – Typ: $\chi^2=9.01$, $p=0.003$) (Tabelle 11a) und einen AML – Übergang (Karyotyp: hohe zytogenetische Risikogruppe $\chi^2=15.0$, $p<0.00005$; WHO – Typ: $\chi^2=38.2$, $p<0.00005$) waren (Tabelle 11b). Dies spiegelt die multilineäre Dysplasie, aber auch den medullären Blastenanteil wieder, die beide als Parameter zur Definition der WHO – Typen verwendet werden. Auch stellte sich anhand der Regressionsanalyse heraus, dass mittels eines Thrombozytenwert von kleiner $100.000/\mu\text{l}$ eine prognostische Aussage zum Überleben getroffen werden konnte ($\chi^2=5.1$, $p=0.02$). Andere Parameter, die in der univariaten Analyse eine prognostische Aussage erlaubten, hielten der multivariaten Regressionanalyse nicht stand.

Parameter	χ^2	p
Hohe zytogenetische Risikogruppe	14.01	<0.00005
WHO Typ	9.01	0.003
Thrombozyten <100.000/ μl	5.1	0.02

Tabelle 11 a: Prognostische Parameter für das Überleben

Parameter	χ^2	p
Hohe zytogenetische Risikogruppe	15.0	<0.00005
WHO Typ	38.2	<0.00005

Tabelle 11 b: Prognostische Parameter für die AML – Progression

4.1.6 Kumulatives Überleben der WHO – Subtypen unter Berücksichtigung der zytogenetischen Risikogruppe

Nachdem sich herausgestellt hatte, dass ein Karyotyp einer hohen zytogenetischen Risikogruppe auch nach der multivariaten Regressionsanalyse eine hohe prognostische Aussagefähigkeit bezüglich eines Überganges in eine akute myeloische Leukämie und des Überlebens erlaubt, sollte nun untersucht werden, inwieweit sich eine hohe zytogenetische Risikogruppe innerhalb einzelner WHO – Typen auf das Überleben auswirkt. Hierzu wurden Kaplan – Meier Überlebenskurven für refraktäre Anämie mit und ohne Ringsideroblasten (RA/RARS), refraktäre Anämien mit multilineären Dysplasien mit und ohne Ringsideroblasten (RCMD/RSCMD), refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I und Typ II (RAEB I und RAEB II) und für akute myeloische Leukämie nach WHO – Klassifikation (vormals refraktäre Anämien mit Blastenexzess in Transformation (RAEB – T) nach FAB – Klassifikation) erstellt. Die niedrige zytogenetische Risikogruppe wurde mit der intermediären zytogenetischen Risikogruppe zusammengefasst, um sie der hohen zytogenetischen Risikogruppe gegenüber zu stellen.

Hierbei stellte sich heraus, dass für alle WHO – Typen, außer für RA/RARS, eine hohe zytogenetische Risikogruppe mit einer schlechteren Prognose für das Überleben darstellt (Abbildungen 3-6).

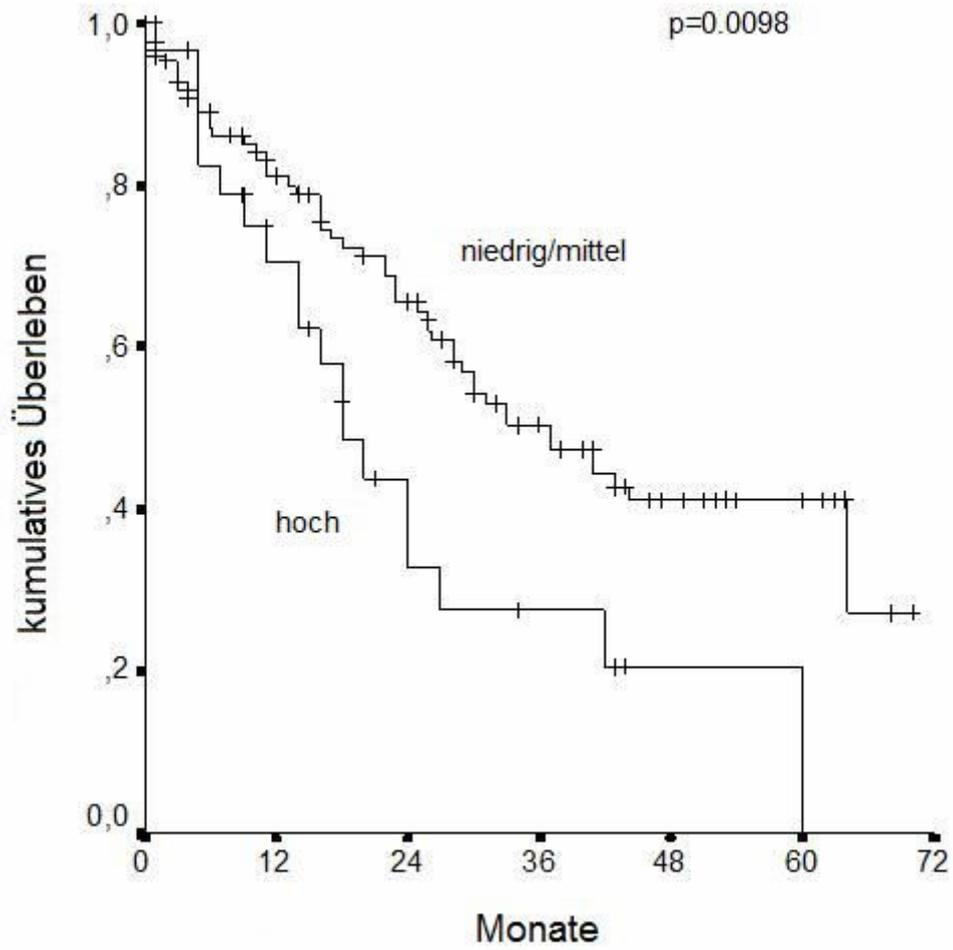


Abbildung 3: RCMD/RCMDSRS: niedrige/mittlere zytogenetische Risikogruppe versus hohe zytogenetische Risikogruppe

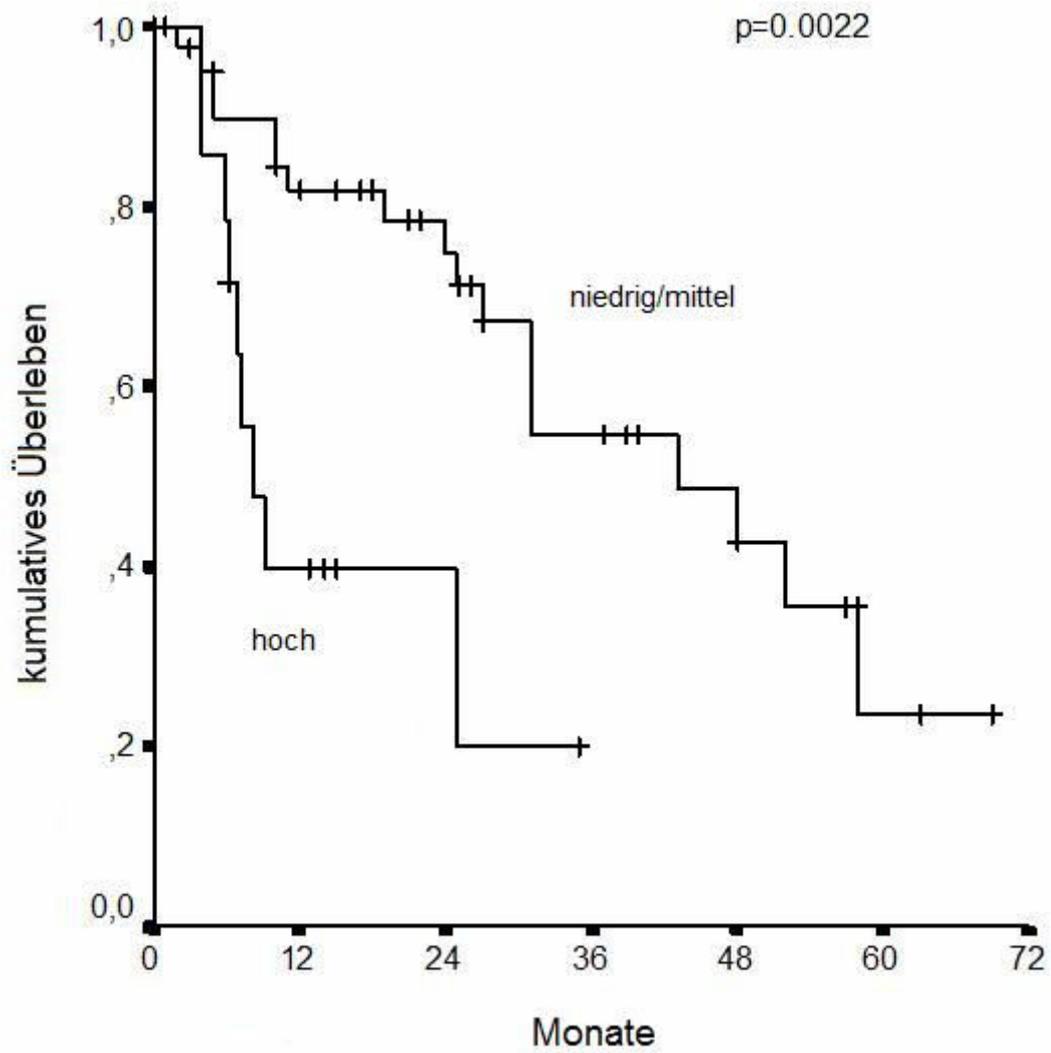


Abbildung 4: RAEB I: niedrige/mittlere zytogenetische Risikogruppe versus hohe zytogenetische Risikogruppe

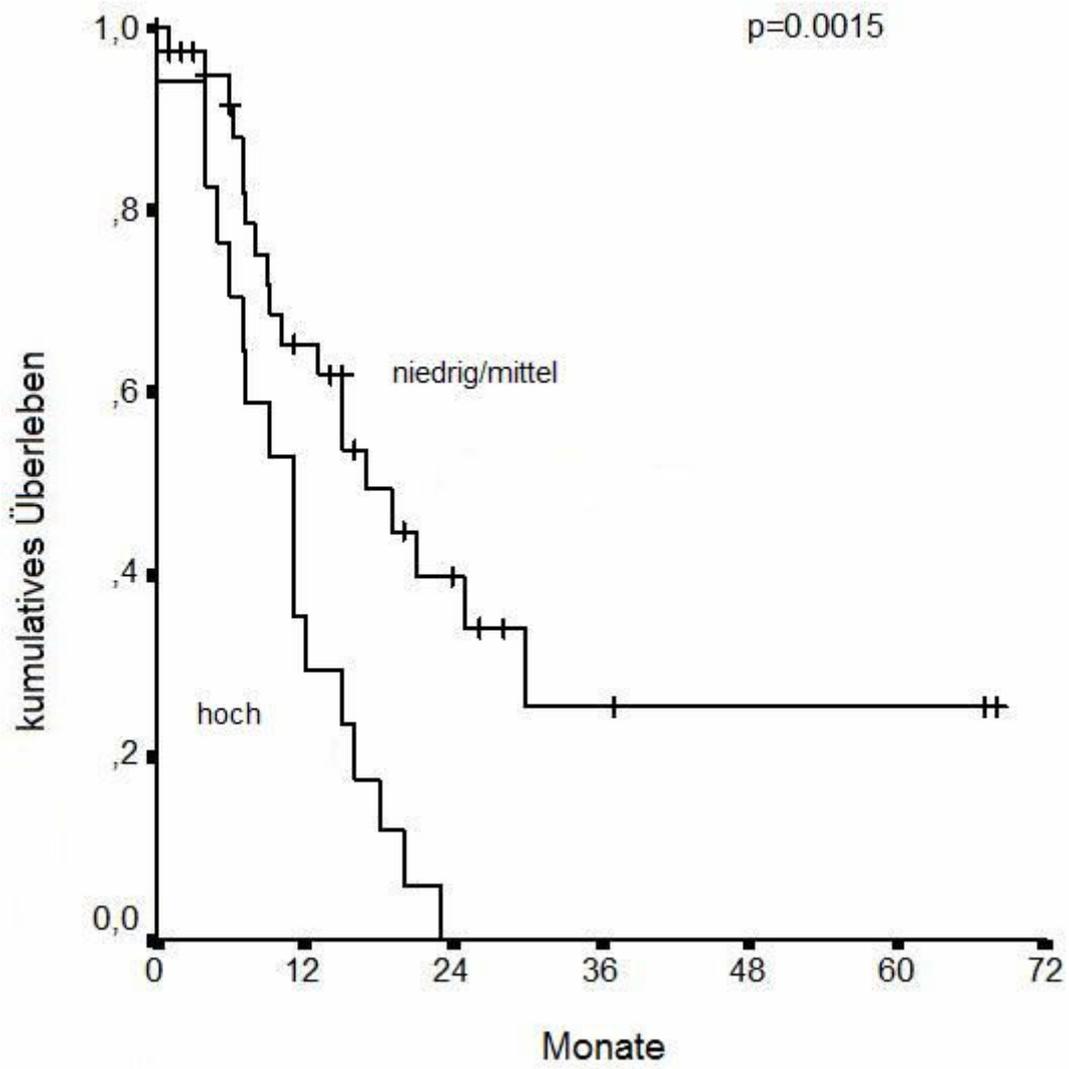


Abbildung 5: RAEB II: niedrige/mittlere zytogenetische Risikogruppe versus hohe zytogenetische Risikogruppe

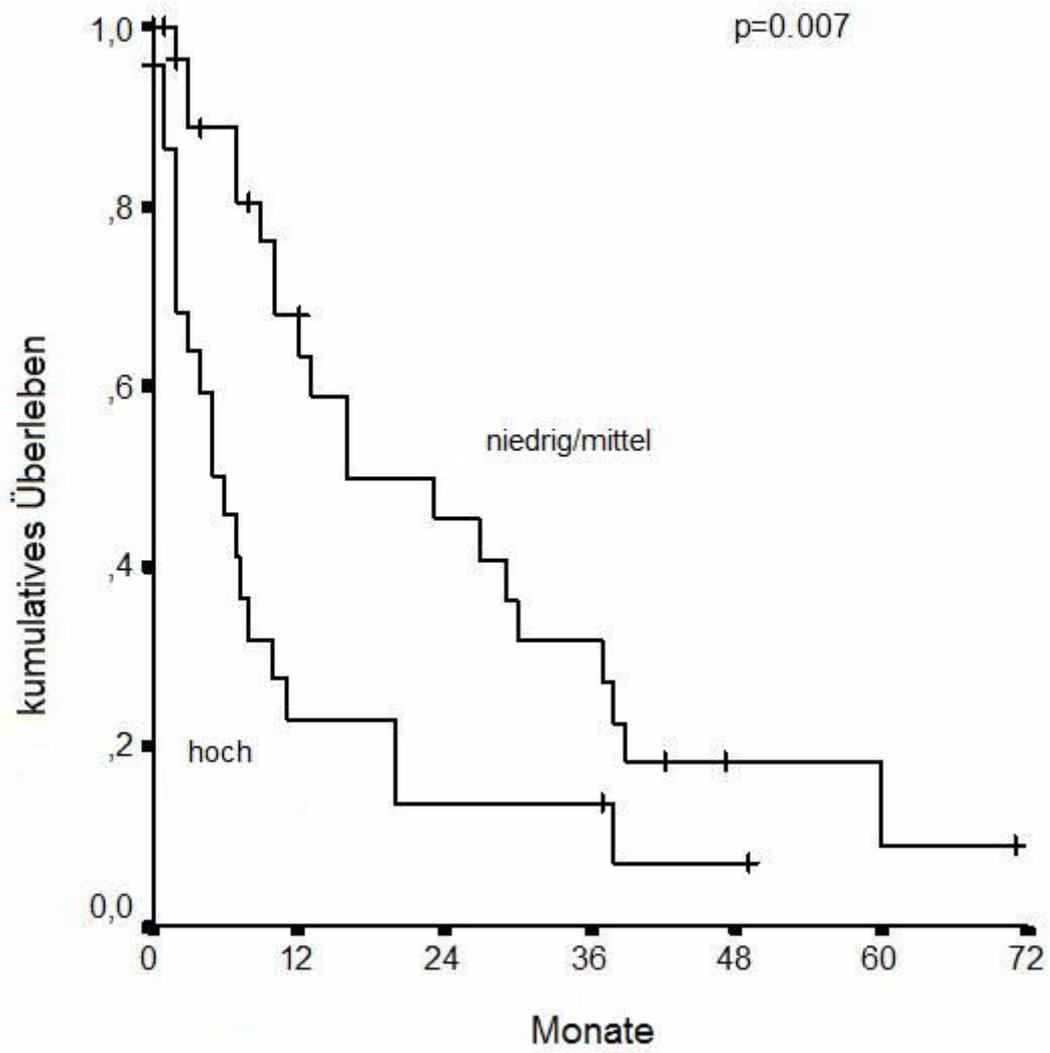


Abbildung 6: AML (RAEB-T): niedrige/mittlere zytogenetische Risikogruppe versus hohe zytogenetische Risikogruppe

4.2 Analyse der progn. Aussagekraft dynamischer Prognosefaktoren (Teil B)

4.2.1 Patientengut

Im zweiten Teil dieser Analyse werden die dynamischen Prognosescores zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung untersucht. Die genauen Analysemethoden sind im Methodenteil der Arbeit erläutert.

Das behandelte Patientenkollektiv ist kleiner als in der prospektiven Studie, da weniger Patienten die Kriterien erfüllten, um in das Kollektiv aufgenommen zu werden. So mussten die Patienten mindestens ein follow up der Karyotypen aufweisen, um in das Kollektiv zu fallen. Dies war der Fall bei 315 Patienten, die in die Analyse des International Prognostic Scoring System fielen, diese wurden zwischen 1993 und 2005 an der Heinrich – Heine – Universität karyotypisiert.

Auf dieses Patientengut wurde in einem weiteren Schritt der Düsseldorf Score zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung bestimmt. Diese Zeitpunkte sowohl für das IPSS und den Düsseldorf – Score waren immer an das Datum der zytogenetischen Untersuchung angelehnt. Aus diesem Kollektiv befanden sich 16 Patienten (5%) aus der Gruppe der refraktären Anämien (RA), 9 Patienten (3%) aus der Gruppe der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), 72 Patienten (23%) wurden als refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien (RCMD) und als refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien und Ringsideroblasten (RSCMD) 33 (10%) klassifiziert. Refraktäre Anämien mit Blastenexzess Typ I und Typ II (RAEB I, RAEB II) waren mit 14% (n=44) und 15% (n=46) vertreten. Das 5q- Syndrom wurde bei 14 Patienten (4%) festgestellt.

Die chronische myelo - monozytäre Anämie Typ I und Typ II (CMML I: n=27, 9% CMML II: n=4, 13%) und die refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB – T), die nach neuer WHO – Klassifikation [BENETT 2000] nicht mehr zu den myelodysplastischen Syndromen gezählt werden, wurden in dieser Analyse trotzdem mit berücksichtigt, um auch hier die Anwendbarkeit der dynamischen Prognosescores zu verschiedenen Zeitpunkten der Untersuchung zu kontrollieren (Tabelle 12).

Das IPSS bei Erstdiagnose konnte bei 228 Patienten bei Erstdiagnose angewendet werden, die Verteilung auf die Risikogruppen fiel folgendermaßen aus, 20 Patienten (9%) fielen in die Gruppe mit niedrigem Risiko, 42% (n=96) in die intermediäre Risikogruppe I und 22% (n=51) in die intermediäre Risikogruppe II. 61 Patienten (27%) waren in der hohen Risikogruppe nach IPSS vertreten (Tabelle 13). Der Düsseldorf – Score ließ sich am ersten Verlaufsbeobachtungszeitraum bei 237 Patienten anwenden. 27 (11%) wurden der Niedrigrisikogruppe zugeordnet. Ein mittleres Risiko nach Düsseldorf – Score wiesen 152 Patienten (64%) auf. 25% (n=58) fielen in die höchste Risikogruppe nach Düsseldorf – Score (Tabelle 14).

WHO Subtypen	Patienten-Zahl (%)	Geschlecht (M/F)	Hämoglobin g/dL	Leukozyten / μ L	Thrombozyten / μ L	LDH U/L	Zytogenetische Risikogruppe (%) (niedrig/mittel/hoch)
RA	16 (5%)	7/9	10.0 (7.2 – 15)	4350 (1900-91100)	97.5 (13-552)	169.5 (91-992)	5/7/4 (31/44/25)
RARS	9 (3%)	5/4	8,5 (6.1-11.7)	4250 (1300-11400)	220.5 (104-424)	147 (120-254)	4/3/2 (44/33/3)
RCMD	72 (23%)	49/23	9.1 (5.1 – 15.2)	3000 (200-21100)	85.0 (3-1700)	184 (74-2495)	29/23/17 (42/33/25)
RCMD-RS	33 (10%)	19/14	9.3 (6.1-13.1)	4300 (900-93600)	149 (4-1333)	207 (121-497)	9/11/13 (27/33/40)
RAEB-1	44 (14%)	32/12	9.9 (6.2-13.9)	2900 (400-43900)	72 (7-296)	188 (91-563)	18/13/11 (43/31/26)
RAEB-2	46 (15%)	30/16	9.3 (5.4-13.6)	2050 (700-42000)	58 (7-309)	220 (130-1014)	13/14/18 (29/31/40)
MDS del(5q)	14 (4%)	3/11	8.0 (5.9-11.8)	3750 (1600-7400)	260 (57-904)	181 (127-222)	14/0/0 (100/0/0)
CMML I	27 (9%)	20/7	12.1 (7.1-14.7)	9600 (300-15300)	73 (4-328)	205.5 (80-808)	14/6/7 (52/22/26)
CMML II	4 (13%)	3/1	9.2 (8.1-13.8)	10700 (4500-22200)	375 (14-379)	166 (136-196)	1/1/2 (25/25/50)
RAEB - T	49 (16%)	23/26	9.3 (5.8-14.8)	3700 (1200-40100)	52.5 (6-286)	226 (78-1007)	18/14/17 (37/29/35)

Tabelle 12: Hämatologische, zytogenetische und klinische Parameter nach WHO – Subtypen

IPSS-Risikogruppen	Patienten-Zahl (%)	Geschlecht (M/F)	Hämoglobin g/dL	Leukozyten / μ L	Thrombozyten / μ L	LDH U/L	Zytogenetische Risikogruppe (%) (niedrig/mittel/hoch)
Niedriges Risiko	20 (9%)	11/9	10.5 (6.8-15)	4550 (1400-11800)	281 (71-1700)	171 (112-414)	20/0/0 (100/0/0)
Intermediäres Risiko I	96 (42%)	60/36	9.4 (5.1-15)	3400 (300-159300)	92 (3-3280)	187 (74-2495)	46/44/6 (48/46/6)
Intermediäres Risiko II	51 (22%)	35/16	9.1 (6.4-14.8)	2950 (900-93600)	64 (7-693)	230 (119-1014)	15/9/27 (29/18/53)
Hohes Risiko	61 (27%)	36/25	9.0 (5.4-14.2)	3000 (700-40100)	50 (6-379)	226 (78-1007)	6/21/34 (10/34/56)

Tabelle 13: Hämatologische, zytogenetische und klinische Parameter nach IPSS - Score

Düsseldorf – Score Risikogruppen	Patienten-Zahl (%)	Geschlecht (M/F)	Hämoglobin g/dL	Leukozyten / μ L	Thrombozyten / μ L	LDH U/L	Zytogenetische Risikogruppe (%) (niedrig/mittel/hoch)
Niedriges Risiko	27 (11%)	16/11	10.8 (9.0-13.3)	4200 (1400-11800)	211 (113-1700)	164 (74-232)	15/6/6 (56/22/22)
Mittleres Risiko	152 (64%)	99/53	9.7 (5.1-15.2)	3300 (200-159300)	92 (3-3280)	187 (76-946)	68/41/40 (46/28/27)
Hohes Risiko	58 (24%)	32/26	8.3 (5.4-12.3)	4000 (600-93600)	51 (7-454)	286 (78-2494)	17/16/24 (30/28/42)

Tabelle 14: Hämatologische, zytogenetische und klinische Parameter nach Düsseldorf – Score

4.2.2 WPSS – Patientengut

Für das WPSS [MALCOVATI 2005] war es von entscheidender Bedeutung, dass Daten vorlagen, ob eine Transfusionsbedürftigkeit und eine zytogenetische Untersuchung vorgelegen hat oder nicht. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurde anhand der gängigen Richtlinien durchgeführt. Transfusionsbedürftigkeit wurde folgend definiert, mindestens eine Transfusion alle 8 Woche über einen Zeitraum von 4 Monaten. Auf 739 Patienten, die zwischen 1982 und 2003 an der Heinrich – Heine – Universität untersucht worden sind, konnte der WPSS angewendet werden. Die Validität des WPSS bei Erstdiagnose und im Verlauf wurde von Malcovati et al. 2007 untersucht.

Die Verteilung auf die verschiedenen WHO – Subtypen fiel folgenderweise aus, 51 (7%) hatten eine refraktäre Anämie (RA), 28 (4%) eine refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), 213 (29%) eine refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien (RCMD) und 91 (12%) eine refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien und Ringsideroblasten (RSCMD). Eine refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) wiesen 117 Patienten (16%) auf und im Vergleich dazu 160 Patienten (21%) eine refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II). Ein 5q- Syndrom war bei 79 Patienten (11%) wieder zu finden (TABELLE 15).

Wendet man das gleiche Patientenkollektiv auf den WPSS an, ergeben sich folgende WPSS – Risikogruppenverteilung. Ein sehr niedriges Risiko haben 74 Patienten (10%) und ein niedriges weisen 162 (22%) auf. In die Gruppe des mittleren Risikos nach WPSS fallen 170 Patienten (23%). 244 (33%) haben ein hohes und 89 Patienten (12%) ein sehr hohes Risiko (Tabelle 16).

WPSS Risiko Gruppen	Patientenzahl (%)	Hämoglobin (g/L)	Leukozyten (x10 ⁹ /L)	Thrombozyten (x10 ⁹ /L)	WHO-Subgruppe ^{e*}	Zytogen. Risikogruppe (niedrig/mittel/hoch)	Erythrotransfusion	Medianes Überleben (Monate)	AML – Übergang	
									2 J.	5 J.
Sehr niedrig	74 (10%)	10.2 (9.0-14.6)	2.8 (0.4-9.3)	249 (28-999)	100/0/0/0	100/0/0	100/0	141	0.03	0.03
Niedrig	162 (22%)	9.8 (3.0-16.9)	2.1 (0.3-20.2)	166 (10-1054)	42/58/0/0	96/4/0	63/37	66	0.06	0.14
Mittel	170 (23%)	9.0 (4.9-14.9)	1.8 (0.1-15.2)	117 (7-999)	6/72/22/0	79/19/2	39/61	48	0.21	0.33
Hoch	244 (33%)	9.0 (3.6-15.0)	1.2 (0.1-24.6)	91 (5-630)	1/37/24/38	44/26/30	42/58	26	0.38	0.54
Sehr hoch	89 (12%)	8.0 (2,7-14.5)	0.8 (0.1-88.0)	64 (3-1007)	0/0/24/76	0/23/77	16/84	9	0.80	0.84

*Kategorien nach den WPSS – Kriterien gruppiert
(RA, RARS, del(5q) / RCMD, RCMD-RS / RAEB-1 / RAEB-2)

Tabelle 15 : Hämatologische, zytogenetische und klinische Parameter nach WPSS – Risikogruppen

WHO Subtypen	Patienten-Zahl (%)	Geschlecht (M/F)	Hämoglobin (g/dL)	Leukozyten ($\times 10^9/L$)	Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	Zytogenetische Risikogruppe (%) (niedrig/mittel/hoch)	Erythrozyten-transfusion (nein/ja) (%)
RA	51 (7%)	24/27	9,9 (4.6-14.6)	2.3 (0.3-15.7)	112 (20-840)	68/20/12	66/34
RARS	28 (4%)	13/15	10,1 (5.6-11.7)	3.0 (0.5-8.5)	307 (116-999)	86/10/4	75/25
RCMD	213 (29%)	143/70	9,3 (5.0-16.9)	1.7 (0.2-20.2)	102 (7-999)	66/18/16	49/51
RCMD-RS	91 (12%)	46/45	8,9 (3.9-13.9)	2.7 (0.2-12.0)	198 (15-1007)	54/19/27	40/60
RAEB-1	117 (16%)	71/46	9,0 (4.8-14.9)	1.3 (0.1-9.5)	82 (7-778)	55/17/28	49/51
RAEB-2	160 (21%)	92/68	9,2 (4.8-15.0)	0.9 (0.1-88.0)	69 (3-630)	52/20/28	47/53
MDS del(5q)	79 (11%)	28/51	8,9 (3.0-12.2)	2.4 (0.6-9.3)	286 (28-1540)	100/0/0	40/60

Tabelle 16 : Hämatologische, zytogenetische und klinische Parameter nach WHO – Subtypen

4.2.3 Hämatologische und zytogenetische Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten

Im Folgenden wurden hämatologische und zytogenetische Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung untersucht. Die untersuchten Parameter waren der Hämoglobingehalt, die Thrombozytenzahl, die Leukozytenzahl, die absolute Granulozytenzahl, sowie die Laktatdehydrogenase (Tabelle 17). Bei dem ersten Zeitpunkt der Datenerhebung lagen 264 Hämoglobinwerte vor und beim zweiten 265. Insgesamt wurden 5 Zeitpunkte zur Analyse festgelegt. Im weiteren Verlauf, sank die Zahl der Werte, so lagen zum dritten Zeitpunkt 163, zum vierten Zeitpunkt 115 und zum fünften Zeitpunkt 78 Werte vor. Der Median des Hämoglobingehalts blieb über den Zeitraum fast konstant und schwankte zwischen 9,4 g/dL und 10,6 g/dL. Zu bemerken ist hier, dass sich der Hämoglobinanteil im Median zu späteren Zeitpunkten verbesserte.

Die Zahl der untersuchten Thrombozytenwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten entsprach in etwa die der Hämoglobindaten. Auch hier ist zu bemerken, dass sich die Thrombozytenzahl im Median kaum änderte (Bereich des Medians zu den 5 Zeitpunkten 82 / μ L und 89 / μ L). Die Leukozytenzahl, sowie die absolute Granulozytenzahl hingegen, erhöhte sich über die beobachteten Zeitpunkten (Tabelle 17). Bei den Granulozytenwerten lagen nur weitaus weniger Daten zur Analyse zur Verfügung. Zum ersten Zeitpunkt lagen 236 Werte der Laktatdehydrogenasenaktivität vor, dieser Anteil sank bis zum fünften Zeitpunkt auf 72 Werte, die der Analyse zur Verfügung standen. Der Bereich der Laktatdehydrogenasenaktivität blieb fast konstant. So lag das Median zum ersten Zeitpunkt bei 199 U/L, zum zweiten Zeitpunkt bei 194 U/L, zum dritten Zeitpunkt bei 196 U/L, zum vierten Zeitpunkt 178 U/L und zum fünften Zeitpunkt bei 195 U/L.

Die Karyotypen zu den verschiedenen Zeitpunkten wurde nach dem bekannten zytogenetischen Risikogruppen, basierend auf dem International Prognostic System [GREENBERG 1997], klassifiziert. So waren zum ersten Zeitpunkt 309 zytogenetische Befunde vorhanden und zum zweiten unwesentlich weniger nämlich 307. Zum dritten Zeitpunkt waren es nur noch 187, zu den letzten beiden Zeitpunkten fiel die Anzahl auf 126 und auf 83. Die Risikogruppenverteilung war zu allen 5 Zeitpunkten ähnlich und schwankte in der Niedrigrisikogruppe zwischen 40 und 47% in der niedrigen Risikogruppen, zwischen 29 und 35% in der mittleren Risikogruppe und in der hohen Risikogruppe zwischen 22 und 30% (Tabelle 17).

4.2.4 Prognosescores zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung

4.2.4.1 Düsseldorf Score

Zu den fünf analysierten Zeitpunkten konnten zum ersten und zweiten Zeitpunkt 237 Düsseldorf – Scores bestimmt werden. Zu späteren Zeitpunkten sank die Zahl der ermittelten Düsseldorf – Scores auf 152 zum dritten Zeitpunkt, 101 zum vierten Zeitpunkt und 74 zum letzten und fünften Zeitpunkt. Die prozentuale Verteilung der Risikogruppen des Düsseldorf – Scores fielen zu allen Zeitpunkten mit ähnlichen Werten aus. So befanden sich in der Niedrigrisikogruppe zwischen 9 und 12%, in der mittleren Risikogruppe zwischen 61 und 69% und in der hohen Risikogruppe zwischen 21 und 28% (TABELLE 17).

4.2.4.2 International Prognostic Scoring System – IPSS

Wie auch bei dem Düsseldorf – Score gab es keine auffälligen prozentualen Verschiebungen der Risikoscores über die verschiedenen Zeitpunkte. So sind zwischen 4 und 11% der Patienten der niedrigen Risikogruppe zugeordnet worden. In der intermediären Risikogruppe I waren zwischen 33 und 42% und in der intermediären Risikogruppe II zwischen 22 und 39% wieder zu finden. In die Gruppe mit hohem Risiko wurden zwischen 20 und 27% der Patienten klassifiziert (TABELLE 17).

	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3		Zeitpunkt 4		Zeitpunkt 5	
	n	Median (Bereich)	n	Median (Bereich)	n	Median (Bereich)	n	Median (Bereich)	n	Median (Bereich)
Hämoglobin g/dL	264	9,4 (5,1-15,2)	26 5	9,6 (4,3-17,3)	163	9,7 (5,5-15,6)	115	10 (5,8-16)	78	10,6 (5,9-15,9)
Thrombozyten /µL	255	82 (3-3280)	25 9	87 (3-2140)	160	88 (2-912)	111	89 (1-814)	76	82 (5-560)
Leukozyten /µL	263	3400 (200- 159300)	26 5	3900 (200- 49140)	163	4300 (400- 175100)	116	4400 (100-54300)	78	4400 (100-82700)
Granulozyten /µL	122	1577 (42- 101952)	11 1	2464 (28-57546)	64	2171 (76-29045)	40	2620 (105-22839)	26	2206 (140-36567)
LDH U/L	236	199 (74-2495)	22 8	193,5 (80-2420)	145	196 (77-2448)	102	178 (64-604)	72	195 (88-550)
Zytogenetische Risikogruppen 0/0,5/1 (%)	125/92/92 (40/30/30)		145/88/74 (47/29/24)		82/57/48 (44/31/26)		54/38/34 (43/30/27)		36/29/18 (43/35/22)	
IPSS 0/1/2/3 (%)	20/96/51/61 (9/42/22/27)		26/92/66/53 (11/39/28/22)		7/46/49/36 (5/33/36/26)		4/34/38/28 (4/33/37/27)		5/23/27/14 (7/33/39/20)	
DUS 0/1/2 (%)	27/152/58 (11/64/25)		27/160/50 (11/68/21)		14/105/33 (9/69/22)		12/63/26 (12/62/26)		8/45/21 (11/61/28)	

Tabelle 17: Prognoseparameter zu verschiedenen Zeitpunkten

4.2.5 Veränderungen der Prognosescores im Verlauf

4.2.5.1 Düsseldorf – Score

Um nun zu untersuchen, ob es über den Zeitraum der ausgewählten Kontrollpunkte eine Veränderung der Scores gab, wurde analysiert, wie viele der 241 Patienten mit Düsseldorf – Score eine Veränderung des Düsseldorf – Score im Verlauf der Erkrankung aufwiesen. Es bestehen vier Möglichkeiten für die Bewegungen der Scores im Verlauf einer Erkrankung. Er kann konstant bleiben, sich erhöhen oder erniedrigen und er kann über den Verlauf der Erkrankung mehrfach seine Risikogruppe verändern (alternierend).

Der Düsseldorf – Score von 112 (47%) Patienten blieb konstant, 32 (13%) Patienten zeigten eine Verbesserung und 46 (19%) Patienten eine Verschlechterung ihrer Risikogruppe. Bei 51 (21%) Patienten schwankte die Risikogruppe mal zum Besseren und dann wieder zum Schlechteren oder umgekehrt.

Da auch eruiert werden musste, wieso die Knochenmarkspunktion stattgefunden hat und ob dies mit einer Statusänderung des Prognosescores verbunden gewesen ist, wurde kontrolliert ob sich der Düsseldorf – Score nach einer Kontrollpunktion veränderte. Da pro Patient, bei 241 Patienten mit Düsseldorf – Score, im Verlauf der Erkrankung mehrere Kontrollpunktionen durchgeführt worden sind, betrug die Summe aller Kontrollpunktionen 963. 744 (77%) davon waren nicht mit einer Veränderung des Prognosescores verbunden. Bei 118 (11%) wurde eine Verschlechterung und bei 101 (12%) eine Verbesserung des Prognosescores beobachtet (Tabelle 18).

	Prognosescore - Bewegungen bei 241 Patienten	Prognosescore- Bewegungen nach 963 Kontrollpunktion
Keine Veränderung	112 (47%)	744 (77%)
Progress	46 (19%)	118 (11%)
Regress	32 (13%)	101 (12%)
Alternierend	51 (21%)	
Summe	241	963

Tabelle 18: Prognosescore - Bewegungen (Düsseldorf – Score)

Die Prognosescore - Bewegungen nach einer Knochenmarkspunktion wurden in der folgenden Analyse nach den Risikogruppen des Düsseldorf – Scores aufgeschlüsselt. So konnte dargestellt werden, wie sich bzw. ob sich die Risikogruppe im darauf folgenden Beobachtungsfenster bis zur nächsten Kontrollpunktion, zum Tod oder dem Ende des Beobachtungszeitraumes änderte. Es zeigt sich, dass in der Niedrigrisikogruppe 36% einen Progress in eine höhere Risikogruppe aufweisen, 65% der Düsseldorf – Prognosescores bleiben im Verlauf konstant. In der Intermediären Risikogruppe bleiben 83% konstant und verändern sich über den Verlauf nicht, 12% zeigen eine Verschlechterung des Prognosescores und 5% eine Verbesserung. In der Hochrisikogruppe kommt es in 33% der Fälle zu einer Verbesserung des Risikoscores. 43% weisen keine Veränderung auf (Tabelle 19).

Veränderung des Düsseldorf – Score nach Kontrollpunktion				
Düsseldorf – Score	keine Veränderung	Regress	progress	Summe
Niedriges Risiko	69 65%		38 36%	107
Intermediäres Risiko	533 83%	30 5%	80 12%	643
Hohes Risiko	142 67%	71 33%		214
Summe	744	101	118	963
1. Wert: Anzahl (n) 2. Wert: Anteil innerhalb des Düsseldorf – Scores (%)				

Tabelle 19: Prognosescore - Veränderung nach 963 Kontrollpunktionen, je nach Düsseldorf – Score Risikogruppe

4.2.5.2 International Prognostic Scoring System – IPSS

Nach demselben Schema wurde das International Prognostic Scoring System nach Veränderung bei 251 Patienten im Verlauf und nach 904 Kontrollpunktionen untersucht. Von 251 Patienten wiesen 125 (50%) keine Veränderung über den Verlauf der Erkrankung auf. 39 Patienten (16%) hatten eine Verschlechterung und 44 (18%) eine Verbesserung ihres Scores über den Verlauf. Bei 43 Erkrankten (17%) schwankte der Prognosescore über dem Zeitraum der Erkrankung.

Da auch hier die Patienten über den Verlauf der Erkrankung mehrfach punktiert worden sind, ergaben sich 904 Knochenmarkspunktionen. Bei der Analysierung der Prognosescore – Bewegung nach jeder einzelnen Kontrolluntersuchung, stellten sich heraus, dass sich nach 699 (77%) Kontrollen keine Veränderung ergab, 115 (13%) waren mit einem Progress und 90 (10%) mit einer Verschlechterung des Prognosescores verbunden (Tabelle 20).

	Prognosescore - Bewegungen bei 251 Patienten	Prognosescore- Bewegungen nach 904 Kontrollpunktion
Keine Veränderung	125 (50%)	699 (77%)
Progress	44 (18%)	115 (13%)
Regress	39 (16%)	90 (10%)
Alternierend	43 (17%)	
Summe	251	904

Tabelle 20: Prognosescore – Bewegungen (IPSS)

Auch bei dem International Scoring System wurde die Veränderung innerhalb der einzelnen Risikogruppen nach jeder einzelnen Kontrollpunkt untersucht. So konnte eine Aussage darüber getroffen werden, wie sich bzw. ob sich der IPSS Risikogruppe in dem darauf folgenden Beobachtungsfenster bis zur nächsten Kontrollpunkt, zum Tod oder dem Ende des Beobachtungszeitraumes änderte. Es zeigte sich, dass sich in der Niedrigrisikogruppe nach 24 Kontrollpunkten (32%) eine Verschlechterung der IPSS – Risikogruppe einstellte. 68% blieben in der niedrigen Risikogruppe konstant. Die intermediäre Risikogruppe I zeigt in 79% der Fälle keine Veränderung nach einer Kontrolle, 5% der Prognosescores verbessern sich und 16% gehen in eine höhere Risikogruppe über. In der intermediären Risikogruppe II zeigen 14% einen Progress, 13% weisen eine Verbesserung auf und 73% der Prognosescores bleiben in der intermediären Risikogruppe II nach einer Kontrollpunkt unverändert. In der Hochrisikogruppe kommt es nur in 17% der Fälle zu einer Verbesserung und 83% der Prognosescores bleiben nach einer Kontrollpunkt konstant (Tabelle 21).

Veränderung des IPSS nach Kontrollpunkt				
IPSS	keine Veränderung	regress	progress	Summe
Niedriges Risiko	52 68%		24 32%	76
Intermediäres Risiko I	258 79%	16 5%	52 16%	326
Intermediäres Risiko II	199 73%	35 13%	39 14%	273
Hohes Risiko	190 83%	39 17%		229
Summe	699	90	115	904
1. Wert: Anzahl (n) 2. Wert: Anteil innerhalb des International Prognostic Scoring System (%)				

Tabelle 21: Prognosescore - Veränderung nach 963 Kontrollpunkten, je nach IPSS - Risikogruppe

4.2.6 Zeitabstand zwischen initialer Risikokategorisierung und Progress

Tabelle 22 zeigt den zeitlichen Zusammenhang zwischen initialer Risikogruppenkategorisierung nach Düsseldorf – Score und IPSS und Progress der Risikogruppe. Die mediane Zeit bis zum Progress von Patienten der Niedrigrisikogruppe betrug etwa 12 Monate, wobei es bei einzelnen Patienten schon nach einem Monat zum Risikogruppenprogress kam, bei anderen jedoch erst nach 15 Jahren und mehr. Die Zeitdauer von Progress der intermediären Risikogruppe war mit knapp einem halben Jahr deutlich kürzer, wobei auch hier extrem schnell progrediente Patienten identifiziert werden konnten.

	Anzahl der progredienten Patienten (n, % aller Patienten der jeweiligen Risikogruppe)	Mediane Zeit bis zum Progress (Monate)	Bereich (Monate)
Düsseldorf – Score			
Niedriges Risiko	38 (36%)	13	1 - 237
Intermediäres Risiko	80 (12%)	4	0,5 - 76
IPSS			
Niedriges Risiko	24 (32%)	11	2 - 182
Intermediäres Risiko I	52 (16%)	5	1 - 40
Intermediäres Risiko II	39 (14%)	6	0,1 - 76

Tabelle 22: Zeitabstand zwischen initialer Risikokategorisierung und Progress

4.2.7 Vergleich IPSS / Düsseldorf – Score

Da sich der Düsseldorf – Score und das International Prognostic Scoring System in ihrer Ermittlung unterscheiden, wurde nun anhand einer Kreuztabelle ermittelt, wie die Verteilung der einzelnen Risikogruppen jeweils in dem anderen Prognosescore ausfiel. Dabei fiel bei der Zusammenfassung aller Prognosescores der sechzehn beobachteten Zeitpunkte auf, dass in der Niedrigrisikogruppe nach Düsseldorf – Score kein einziger Fall in der hohen Risikogruppe nach IPSS vorkam. 94% der Niedrigrisikogruppe nach Düsseldorf – Score wurden entweder in die Niedrigrisikogruppe (48%) oder die Intermediäre Gruppe I (46%) nach IPSS gezählt. Nur 7% wurden als Intermediäre Risikogruppe II nach IPSS klassifiziert. Auch bei der intermediären Risikogruppe nach Düsseldorf – Score fand sich eine weitgehende Übereinstimmung mit dem IPSS vor, so waren 73% in der intermediären Risikogruppe I (39%) und II (34%) wieder zu finden. Nur 7% waren in der Niedrigrisikogruppe nach IPSS und 20% in der hohen Risikogruppe nach IPSS vorhanden. Patienten, die nach dem Düsseldorf – Score in die hohe Risikogruppe gezählt worden sind, wurden zu 48% der Fälle auch nach IPSS der hohe Risikogruppe hinzugerechnet und 33% der intermediären Risikogruppe II nach IPSS. Nur 19% waren in der intermediären Risikogruppen I nach IPSS und kein Fall in der Niedrigrisikogruppe nach IPSS wieder zu finden (Tabelle 23a). Bei separater Betrachtung der Prognosescores jeweils einzeln des ersten, zweiten und dritten Kontrollzeitpunktes, als Beispiel, ergaben sich ähnliche Ergebnisse, die in den Tabellen 23b-d dargestellt sind.

International Prognostic Scoring System					
Düsseldorf – Score	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko I	Intermediäres Risiko II	Hohes Risiko	Summe
Niedriges Risiko	49 48% 54% 6%	47 46% 15% 5%	7 7% 3% 1%		103
Intermediäres Risiko	42 7% 46% 5%	222 39% 71% 25%	196 34% 71% 22%	112 20% 52% 13%	572
Hohes Risiko		42 19% 13% 5%	73 33% 26% 8%	104 48% 48% 12%	219
Summe	91	311	276	216	894
1. Wert: Anzahl (n) 2. Wert: Anteil innerhalb der Düsseldorf – Score Risikogruppe (%) 3. Wert: Anteil innerhalb des International Prognostic Scoring System (%) 4. Wert: Gesamtanteil (%)					

Tabelle 23a: Kreuztabelle IPSS – DUS alle Kontrollzeitpunkte zusammengefasst

International Prognostic Scoring System					
Düsseldorf – Score	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko I	Intermediäres Risiko II	Hohes Risiko	Summe
Niedriges Risiko	12 52% 63 % 6%	11 48% 14% 6%			23
Intermediäres Risiko	7 6% 37% 4%	55 50% 71% 29%	26 24% 65% 14%	22 20% 44% 12%	110
Hohes Risiko		12 22% 15% 6%	14 26% 35% 8%	28 52% 56% 15%	54
Summe	19	78	40	50	187
1. Wert: Anzahl (n) 2. Wert: Anteil innerhalb der Düsseldorf – Score Risikogruppe (%) 3. Wert: Anteil innerhalb des International Prognostic Scoring System (%) 4. Wert: Gesamtanteil (%)					

Tabelle 23b: Kreuztabelle IPSS – DUS zum 1. Kontrollzeitpunkt

International Prognostic Scoring System					
Düsseldorf – Score	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko I	Intermediäres Risiko II	Hohes Risiko	Summe
Niedriges Risiko	14 58% 56% 7%	9 38% 12% 4%	1 4% 2% 1%		24
Intermediäres Risiko	11 8% 44% 5%	57 43% 77% 28%	45 34% 76% 22%	21 16% 46% 10%	134
Hohes Risiko		8 17% 11% 4%	13 28% 22% 6%	25 54% 54% 12%	46
Summe	25	74	59	46	204
1. Wert: Anzahl (n) 2. Wert: Anteil innerhalb der Düsseldorf – Score Risikogruppe (%) 3. Wert: Anteil innerhalb des International Prognostic Scoring System (%) 4. Wert: Gesamtanteil (%)					

Tabelle 23c: Kreuztabelle IPSS – DUS zum 2. Kontrollzeitpunkt

International Prognostic Scoring System					
Düsseldorf – Score	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko I	Intermediäres Risiko II	Hohes Risiko	Summe
Niedriges Risiko	5 42% 71% 4%	6 50% 16% 5%	1 8% 2% 1%		12
Intermediäres Risiko	2 3% 29% 2%	26 33% 70% 22%	36 46% 77% 30%	15 19% 50% 12%	79
Hohes Risiko		5 17% 14% 4%	10 33% 21% 8%	15 50% 50% 12%	30
Summe	7	37	47	30	121
1. Wert: Anzahl (n) 2. Wert: Anteil innerhalb der Düsseldorf – Score Risikogruppe (%) 3. Wert: Anteil innerhalb des International Prognostic Scoring System (%) 4. Wert: Gesamtanteil (%)					

Tabelle 23d: Kreuztabelle IPSS – DUS zum 3. Kontrollzeitpunkt

4.2.8 Überleben und AML – Übergang nicht zeitabhängig bei Erstdiagnose

Das Überleben und das Risiko eines AML – Übergangs der Patienten in dem analysierten Gut wurde nach verschiedenen Aspekten untersucht. Im ersten Schritt wurde das gesamte Patientengut ohne vorherige Aufteilung der Daten im Verlauf betrachtet. Hierzu wurde das Überleben und das Risiko eines Übergangs in eine akute myeloische Leukämie nach WHO – Typen analysiert. Ziel war es zu schauen, ob sich das karyotypisierte Kollektiv von dem Gesamtkollektiv in der prospektiven Studie unterscheidet, da stets berücksichtigt werden muss, dass von vornherein nur dann Patienten über einen längeren Zeitraum zu verschiedenen Zeitpunkten beobachtet und karyotypisiert werden konnten, wenn ein relativ höheres Überleben vorlag.

4.2.8.1 Überleben nach WHO - Subtypen

7% der Patienten hatte eine refraktäre Anämie bei einer medianen Überlebensrate von 200 Monate und Patienten mit einer refraktären Anämie und Ringsideroblasten (RARS) (6%) wiesen ein medianes Überleben von 129 Monaten auf. Das mediane Überleben bei den Patienten mit 5q- Syndrom wurde nicht erreicht. Die refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasie mit (16%) bzw. ohne Ringsideroblasten (35%) (RCMD, RSCMD) wiesen beide ein medianes Überleben von 44 Monaten auf.

Refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I (17%) und Typ II (11%) hatten auch in dem karyotypisierten Kollektiv die niedrigste mediane Überlebensrate mit 31 Monaten beziehungsweise 19 Monaten. Diese lag auch höher als die des Patientengut in der prospektiven Studie, da nur karyotypisierte Patienten in Frage kamen, die aufgrund eines guten Überlebens über einen langen Zeitraum karyotypisiert werden konnten, dennoch konnte eine signifikante Differenzierung der einzelnen WHO – Subtypen erfolgen ($p < 0,00005$). (Abbildung 7, Tabelle 24)

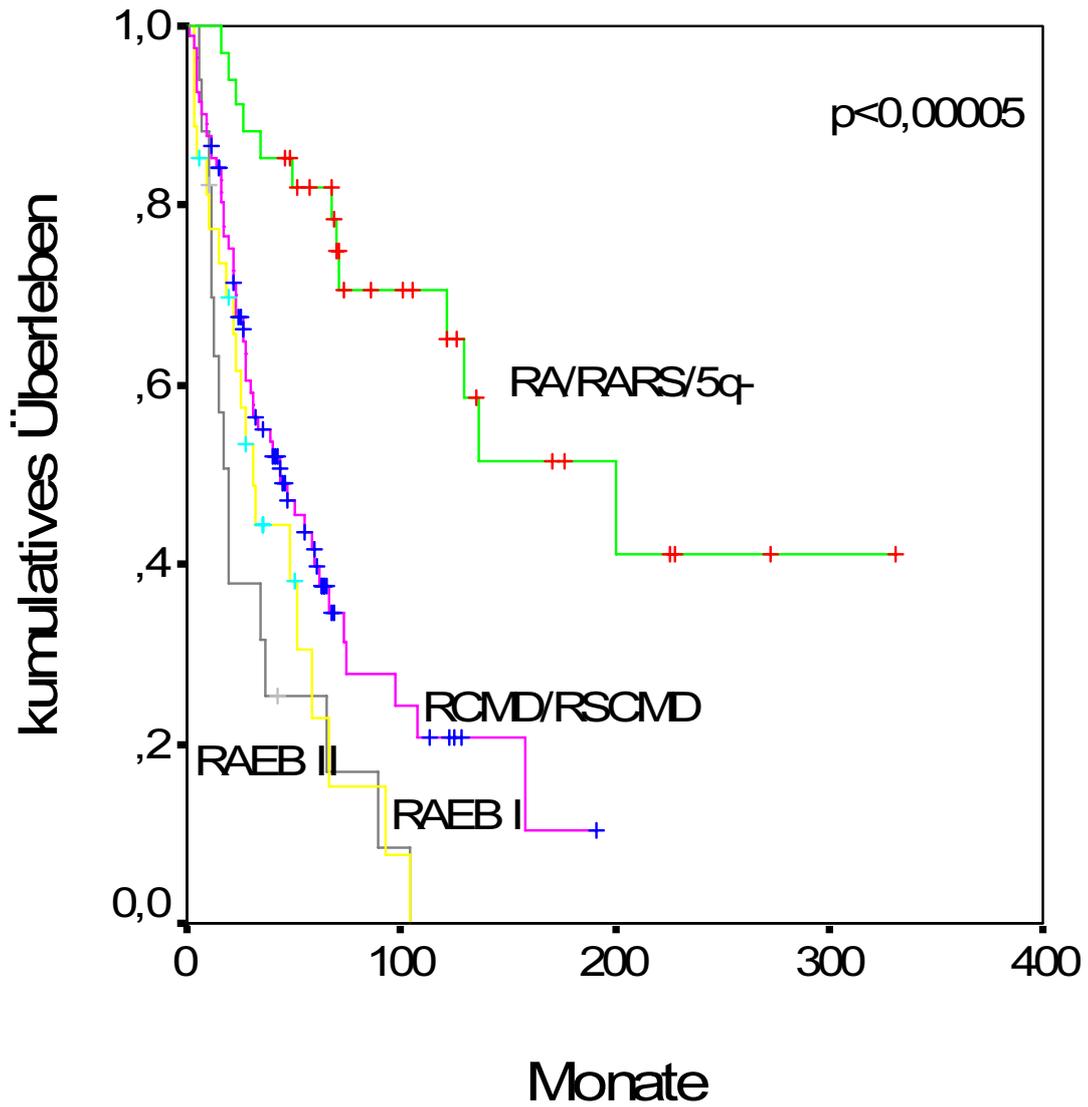


Abbildung 7: kumulatives Überleben zeitunabhängig nach WHO

4.2.8.2 Überleben nach Düsseldorf – Score

Das Patientengut, das zur Analyse der dynamischen Prognosecores herangezogen worden ist, wies auch beim Düsseldorf - Score ein erhöhtes medianes Überleben auf. So hatten Patienten der niedrigen Risikogruppe (17%) eine mediane Überlebensrate von 129 Monate, in der mittleren Risikogruppe (66%) 50 Monate und in der hohen Risikogruppe 16 Monate. Insgesamt war eine signifikante Trennung der einzelnen Risikogruppen möglich ($p < 0,00005$). (Abbildung 8, Tabelle 24)

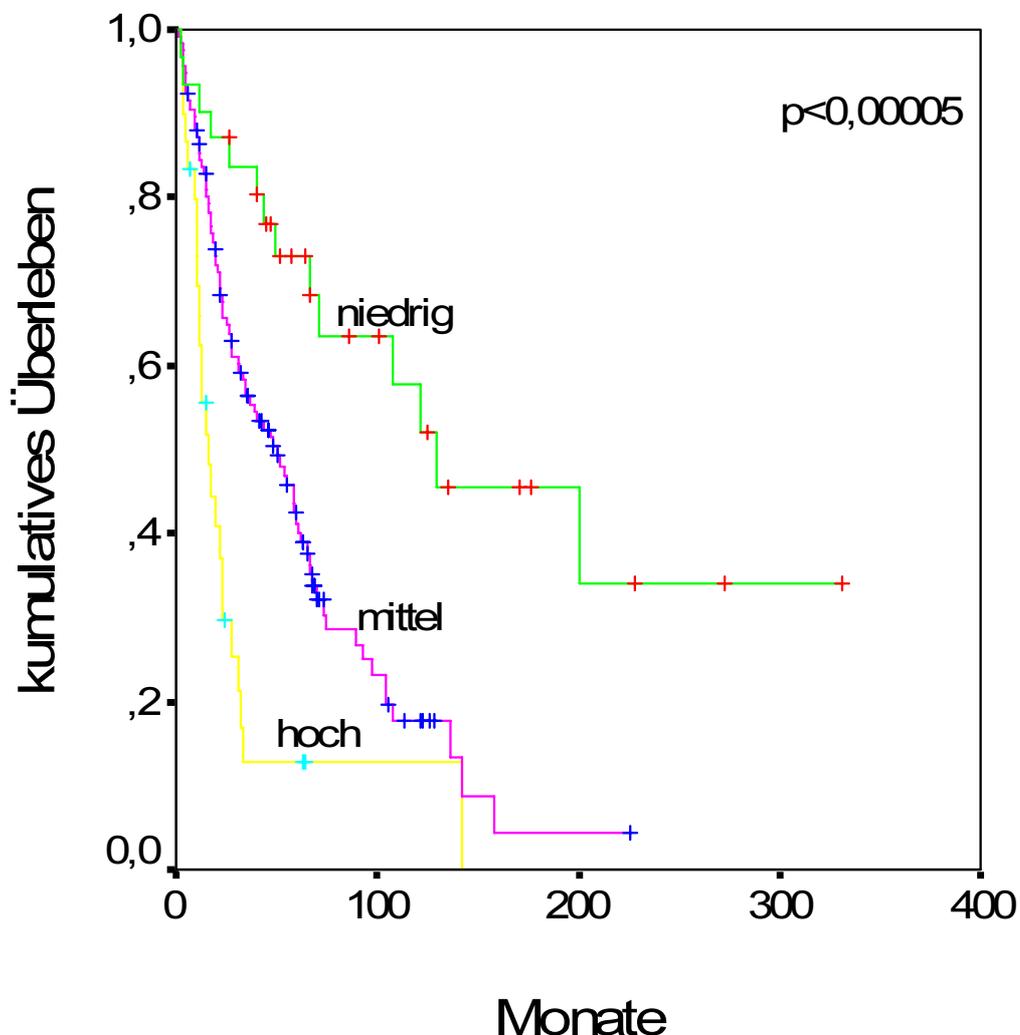


Abbildung 8: kumulatives Überleben zeitunabhängig nach Düsseldorf - Score

4.2.8.3 Überleben nach IPSS

Bei der Analyse des medianen Überlebens nach International Prognostic Scoring System fiel das mediane Überleben der einzelnen Risikogruppen folgenderweise aus. Patienten in der Niedrigrisikogruppe (32%) hatten ein medianes Überleben von 108 Monaten. Die intermediäre Risikogruppe I (46%) bzw. II (17%) hatten beide ein medianes Überleben von 34 Monaten. Die Hochrisikogruppe (5%) wies die geringste mediane Überlebensrate unter den IPSS Risikogruppen mit 11 Monaten auf. Die einzelnen Gruppen wiesen signifikante Unterschiede auf ($p < 0,00005$). (Abbildung 9, Tabelle 24)

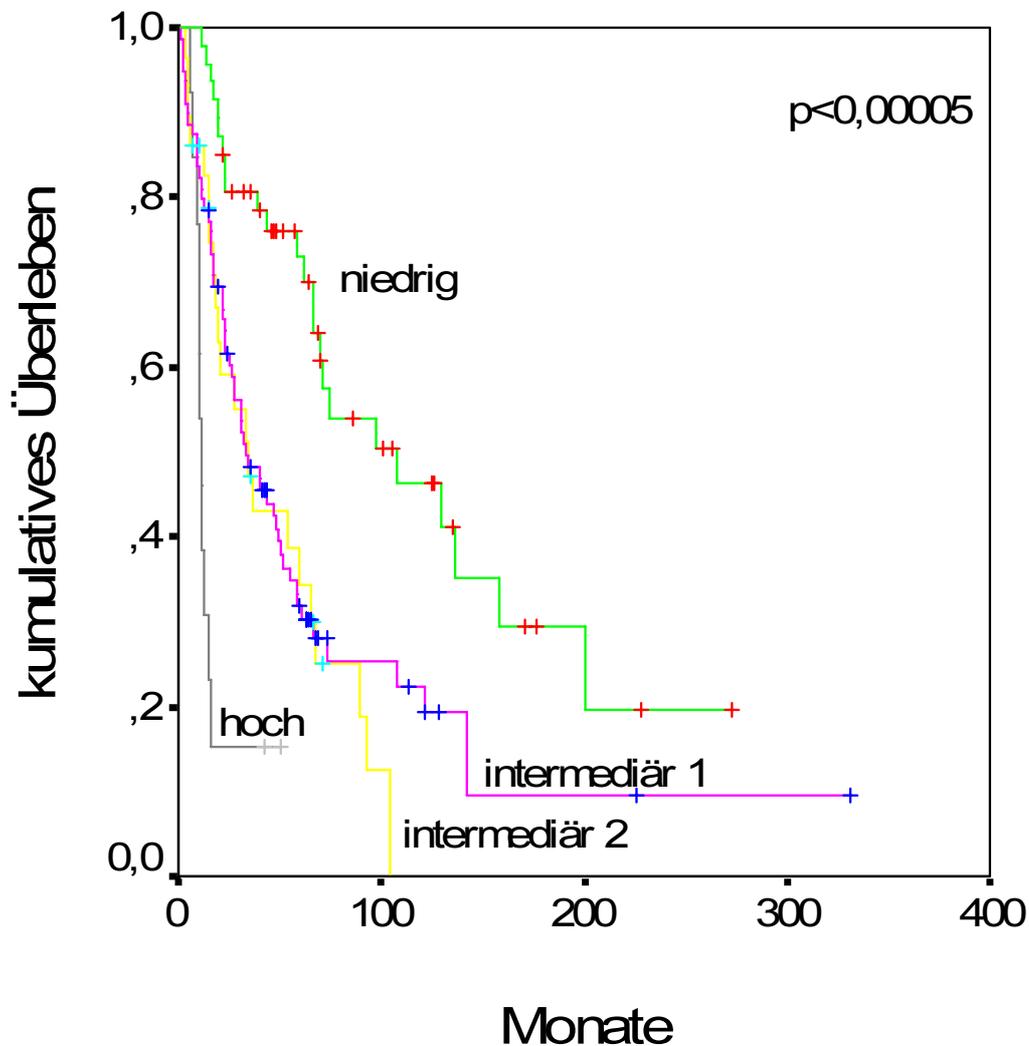


Abbildung 9: kumulatives Überleben zeitunabhängig nach IPSS

4.2.8.4 Überleben nach WPSS

In allen 5 Risikogruppen des WPSS gab es signifikante Unterschiede bezüglich des medianen Überlebens ($p < 0,00005$). Das Median rangierte im Bereich zwischen 9 bis 141 Monaten [MALCOVATI 2007]. (Abbildung 10)

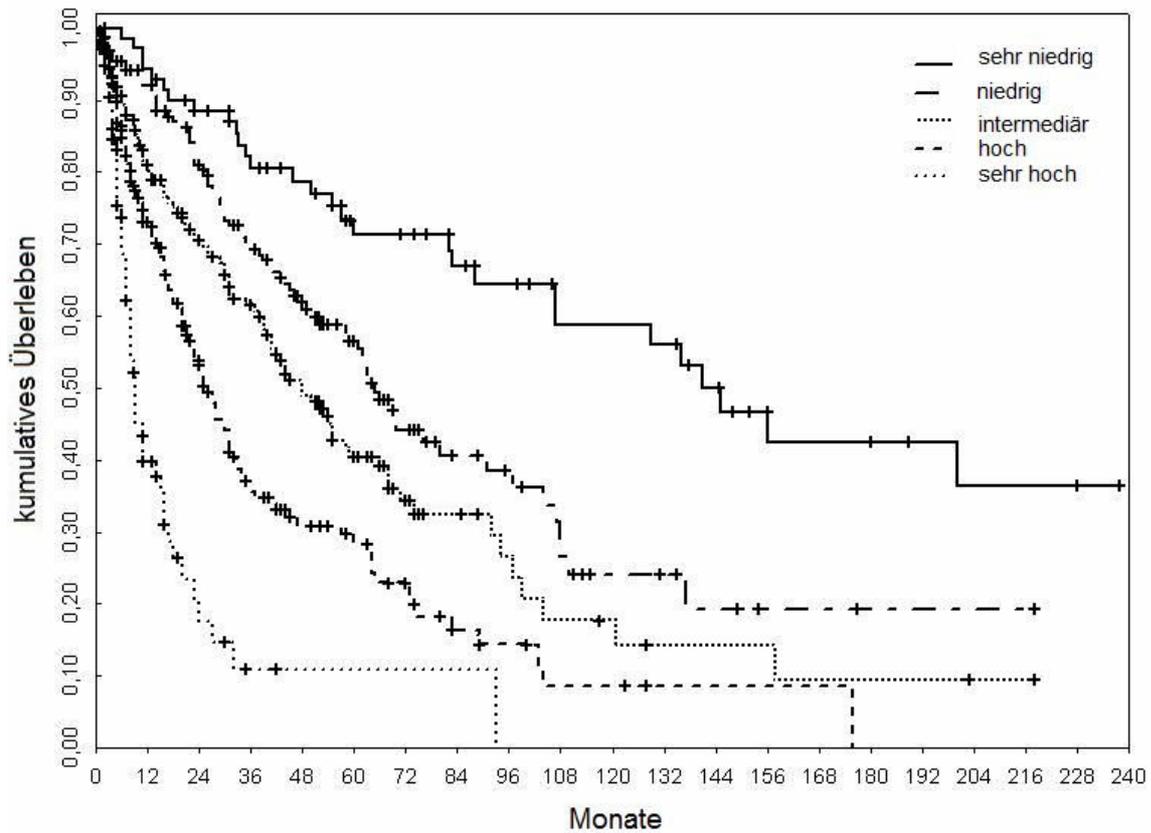


Abbildung 10: kumulatives Überleben zeitunabhängig nach WPSS

4.2.8.5 AML – Übergang nach WHO – Subtypen

Das Risiko eine akute myeloische Leukämie innerhalb von zwei (fünf) Jahren zu entwickeln, betrug bei der refraktären Anämie (RA) 10% (20%) und bei der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) 0% (0%). Die refraktären Anämien mit multilineärer Dysplasie ohne Ringsideroblasten (RCMD) hatte ein 10% Risiko innerhalb von 2 Jahren (5 Jahre 10%) in eine akute myeloische Leukämie überzugehen, mit Ringsideroblasten (RSCMD) lag das Risiko bei 4% bzw. 12% innerhalb von 5 Jahren. Die refraktäre Anämie mit Blastenexzess Typ I bzw. Typ II hatten ein zwei Jahres Risiko von 31% bzw. 38% und ein 5 Jahres Risiko von 38% bzw. 50%. Das 5q- Syndrom ging in dem karyotypisierten Patientenkollektiv nicht in eine akute myeloische Leukämie über. Wie auch schon zuvor in der prospektiven Studie wurde in diesem Patientenkollektiv, der im Verlauf beobachteten Patienten, die WHO – Subtypen zu Prognose ähnlichen Gruppen zusammengefasst. Die signifikanten Unterschiede im Risiko eines Übergangs des myelodysplastischen Syndroms in eine akute myeloische Leukämie sind graphisch in der folgenden Abbildung dargestellt ($p < 0,00005$). (Abbildung 11, Tabelle 24)

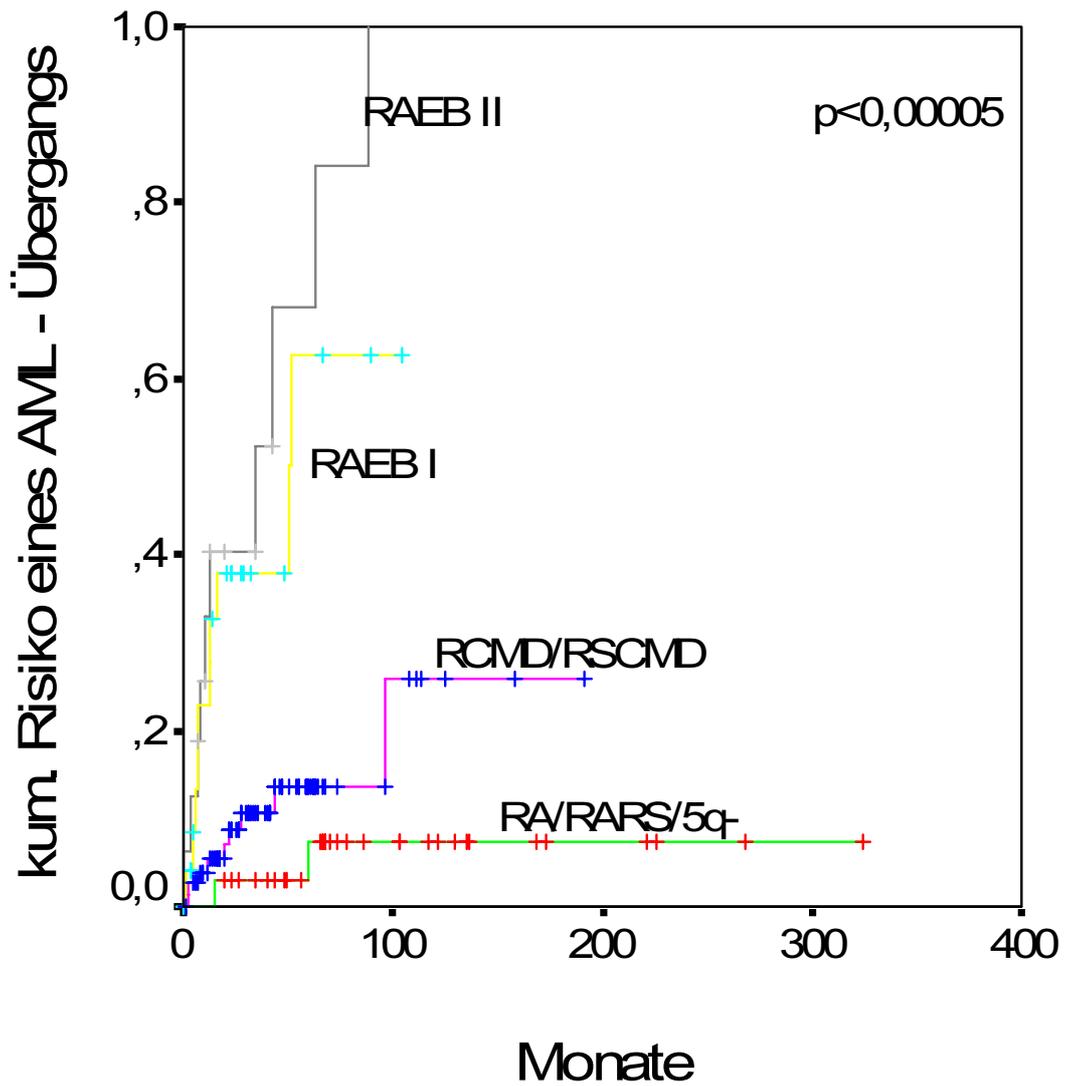


Abbildung 11: AML – Übergang nach WHO - Subtypen

4.2.8.6 AML- Übergang nach Düsseldorf – Score

In eine akute myeloische Leukämie ging die Niedrigrisikogruppe innerhalb von 2 Jahren bzw. 5 Jahren in 3% der Fälle über. Bei der mittleren Risikogruppe gab es innerhalb von 2 Jahren in 10% der Fälle einen progress in eine akute myeloische Leukämie und 20% der Fälle innerhalb von 5 Jahren. In der Hochrisikogruppe nach Düsseldorf – Score lag das Risiko bei 26% innerhalb von 2 Jahren und bei 37% innerhalb von 5 Jahren in eine akute myeloische Leukämie überzugehen. Auch hier erlaubte der Düsseldorf – Score eine signifikante Differenzierung in verschiedene Risikogruppen. Die Signifikanz betrug $p=0,0001$. (Abbildung 12, Tabelle 24)

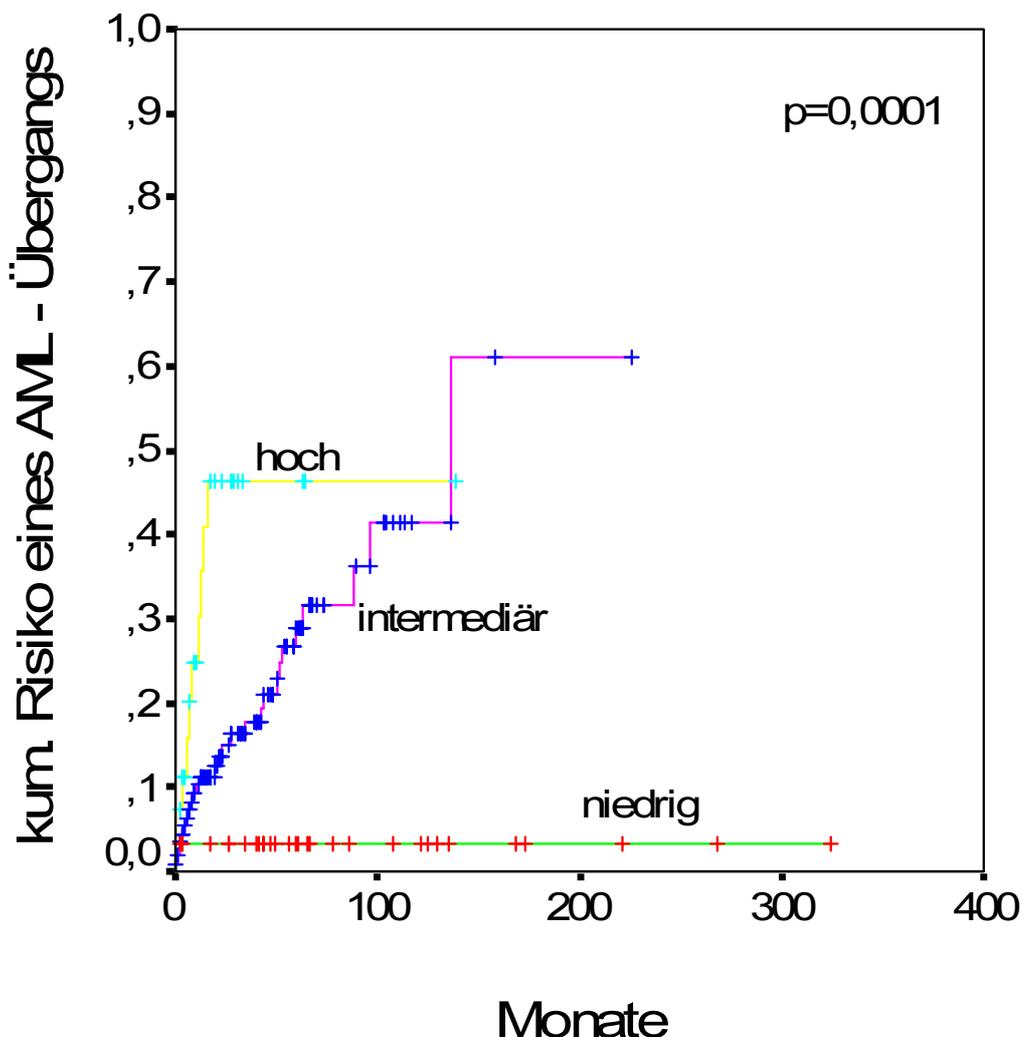


Abbildung 12: AML – Übergang nach Düsseldorf - Score

4.2.8.7 AML- Übergang nach IPSS

4% der Patienten in der Niedrigrisikogruppe entwickeln innerhalb von zwei Jahren eine akute myeloische Leukämie, innerhalb von fünf Jahren liegt deren Anteil bei 7%. In der intermediären Risikogruppe I bzw. II liegt das Risiko innerhalb von zwei Jahren bei 5% bzw. 13% und innerhalb von fünf Jahren bei 13% bzw. 46%. In der Hochrisikogruppe liegt die Wahrscheinlichkeit eine akute myeloische Leukämie innerhalb von zwei Jahren zu entwickeln bei 67% und bei 75% innerhalb von fünf Jahren ($p < 0,00005$). (Abbildung 13, Tabelle 24)

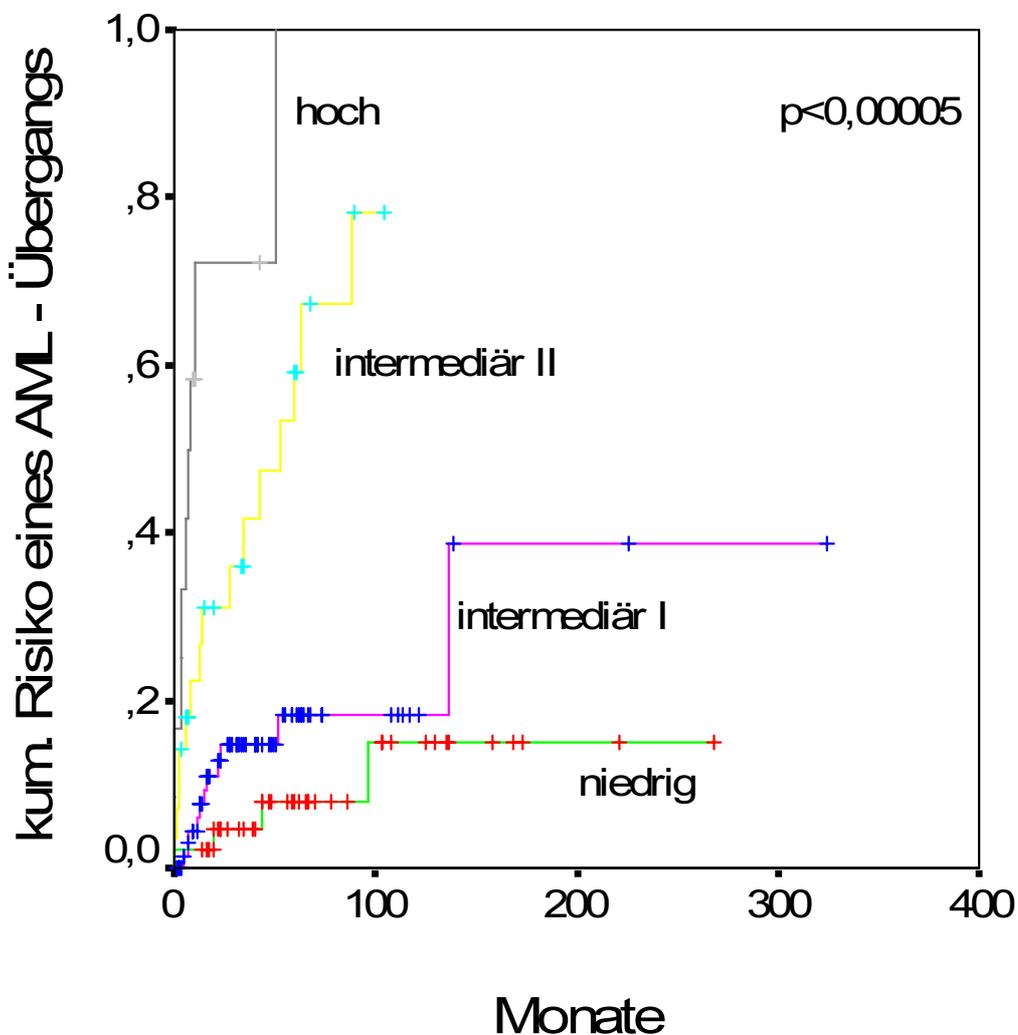


Abbildung 13: AML – Übergang nach IPSS

4.2.8.7 AML – Übergang nach WPSS

Auch das Risiko für den Übergang in eine akute myeloische Leukämie wies signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen des modifizierten International Prognostic Scoring System auf ($p < 0,0001$) [MALCOVATI 2007] (Abbildung 14, Tabelle 24).

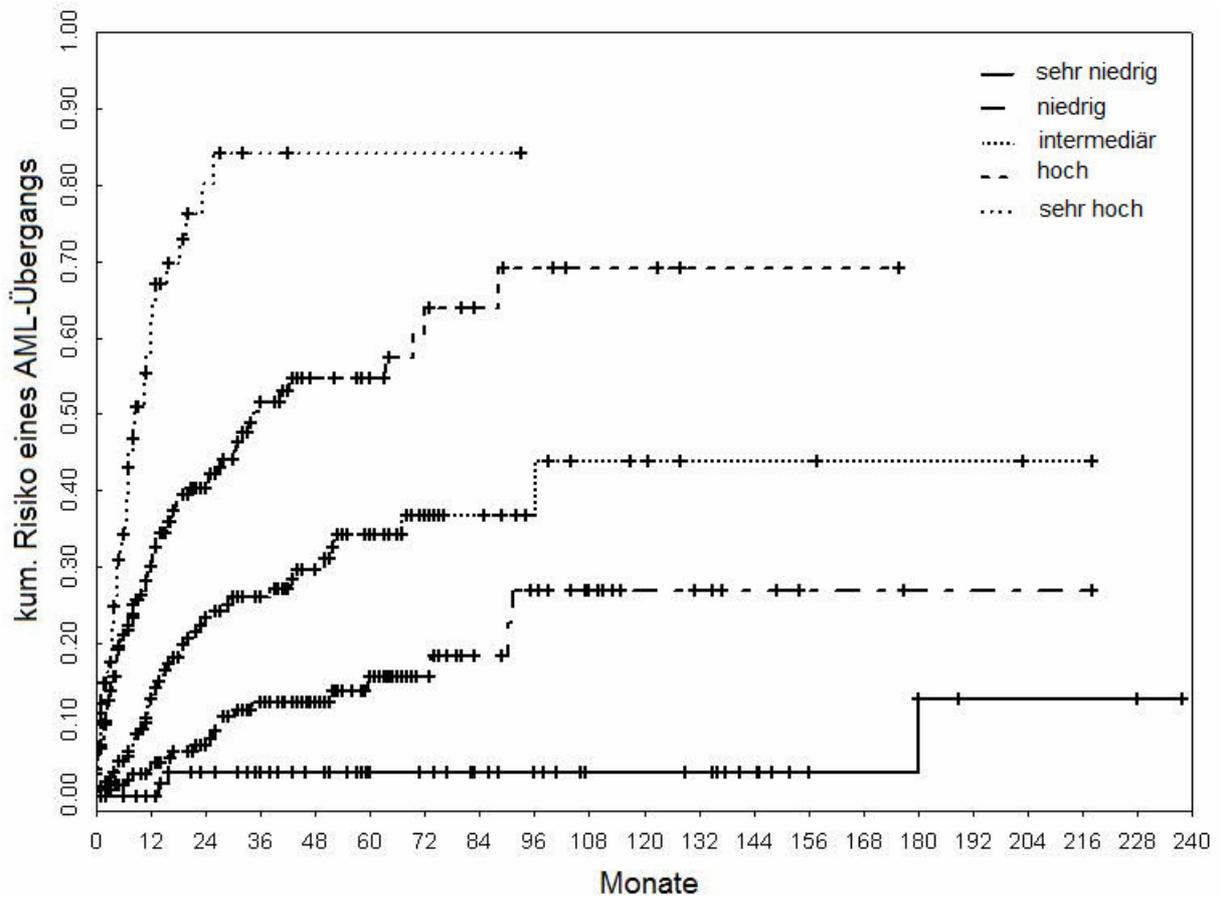


Abbildung 14: AML – Übergang nach WPSS

	%	Median Überleben in Monaten	Log- rank	p	Kum. AML – Risiko (%)		Log- rank	P
					2 Jahre	5 Jahre		
WHO-Typen								
RA	7	200	37,39	<0,00005	10	20	70,23	<0,00005
RARS	6	129			0	0		
RCMD	35	44			10	10		
RSCMD	16	44			4	12		
RAEB I	17	31			31	38		
RAEB II	11	19			38	50		
5q-Syndrom	9	n.r.			0	0		
Düsseldorf – Score								
Niedrig	17	129	32,74	<0,00005	3	3	17,65	0,0001
Mittel	66	50			10	20		
Hoch	17	16			26	37		
IPSS								
Niedrig	32	108	22,75	<0,00005	4	7	73,91	<0,00005
Intermediär I	46	34			5	13		
Intermediär II	17	34			21	46		
Hoch	5	11			67	75		

Tabelle 24: medianes Überleben und AML – Risiko (zeitunabhängig)

4.2.9 Überleben zeitabhängig an verschiedenen Zeitpunkten

Im Folgenden wird der dynamische zeitabhängige Verlauf der Prognosescores zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung ermittelt. Der Zeitpunkt einer Prognosescore Veränderung wird als neuer Startzeitpunkt gewählt, eine erneute Aufteilung erfolgt nur bei Änderung des Prognosescores. So ist zu beobachten, dass auch nach der Aufteilung in zeitabhängige Prognosescores, die Risikogruppen des Düsseldorf – Score, des IPSS und des WPSS [MALCOVATI 2007] eine signifikante Unterscheidung des medianen Überlebens erlauben.

4.2.9.1 Überleben nach Düsseldorf – Score

Die Niedrigrisikogruppe (20%) erreicht das mediane Überleben nicht. In der mittleren Risikogruppe (56%) nach Düsseldorf – Score liegt die mediane Überlebensrate bei 73 Monaten und in der Hochrisikogruppe (23%) bei 10 Monaten ($p < 0,00005$). (Abbildung 15, Tabelle 25)

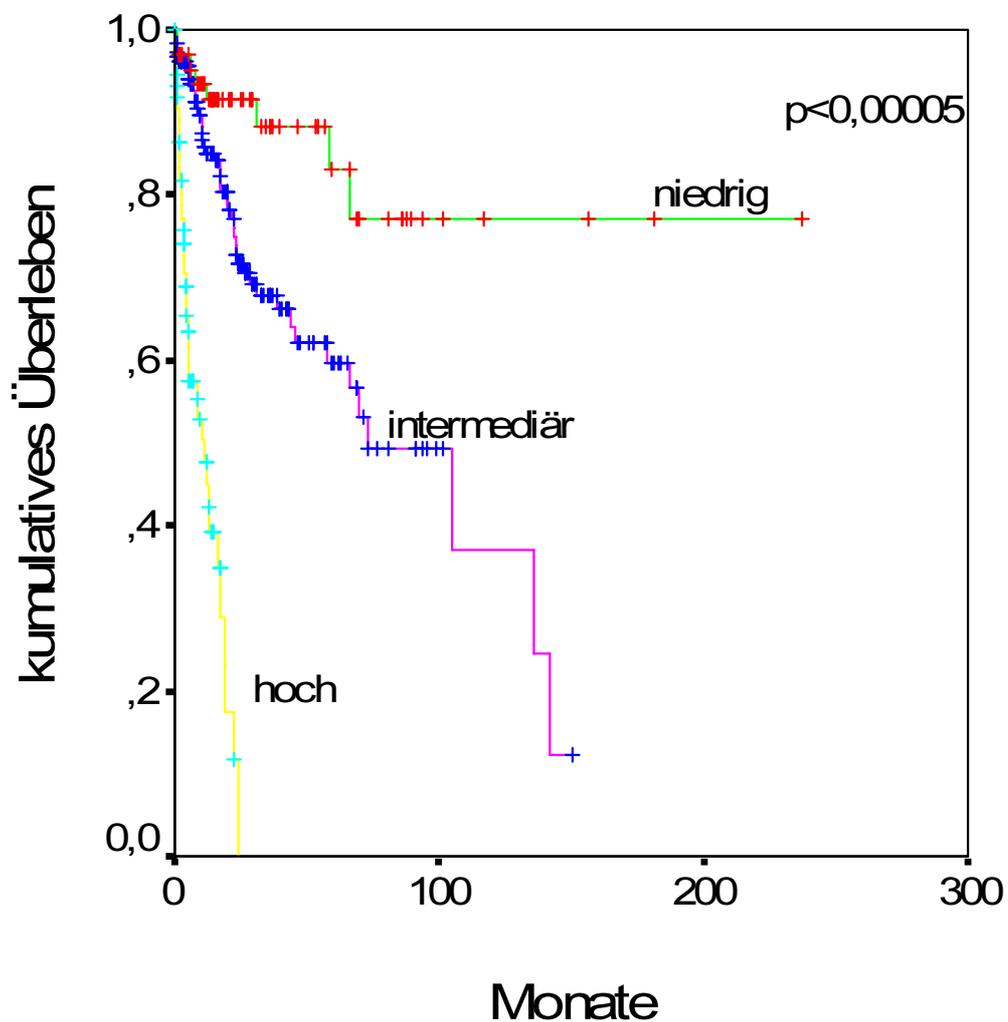


Abbildung 15: kumulatives Überleben zeitabhängig nach Düsseldorf – Score

4.2.9.2 Überleben nach IPSS

Auch hier wird in der Niedrigrisikogruppe (19%) die mediane Überlebensrate in Monaten nicht erreicht. In der intermediären Risikogruppe I (44%) liegt sie bei 90 Monaten und in der intermediären Risikogruppe II (25%) bei 87%. Die Hochrisikogruppe (12%) weist ein medianes Überleben von 10 Monaten auf ($p < 0,00005$). (Abbildung 16, Tabelle 25)

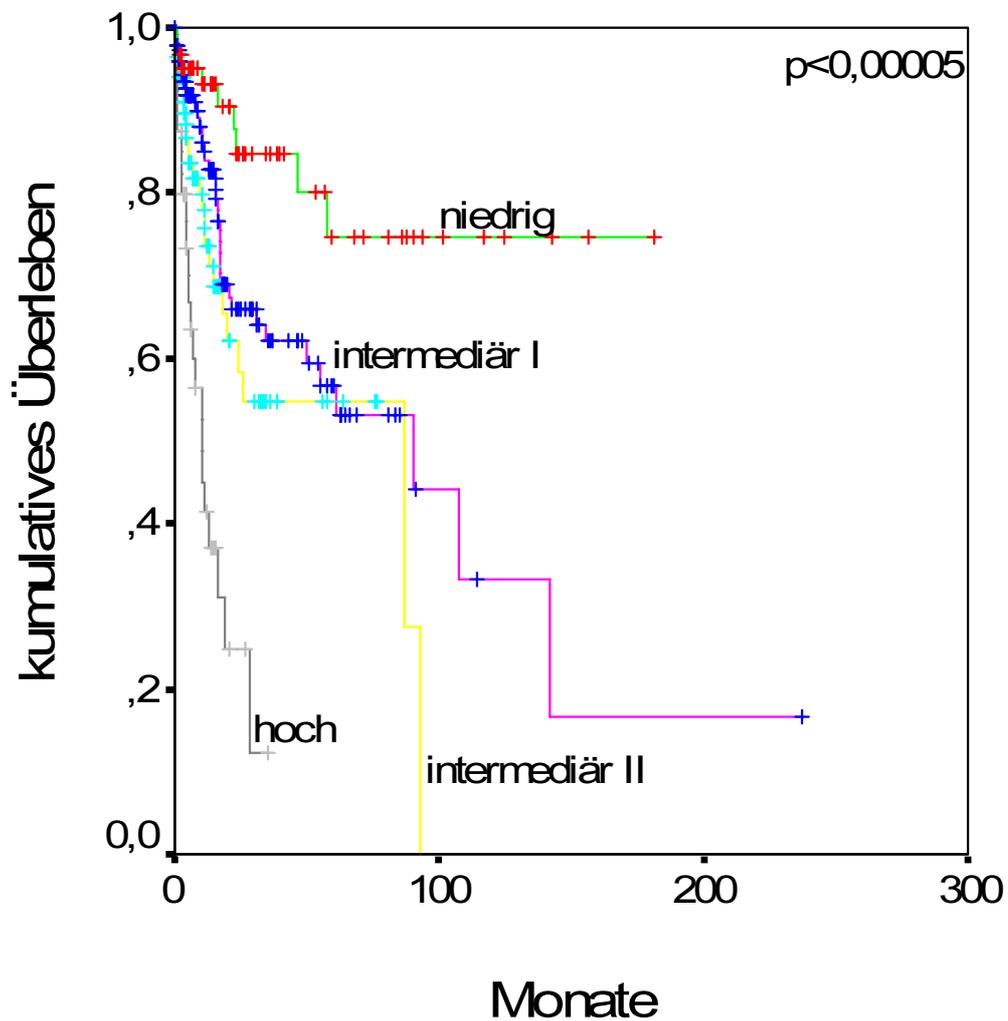


Abbildung 16: kumulatives Überleben zeitabhängig nach IPSS

4.2.9.3 Überleben nach WPSS

Auch der WPSS [MALCOVATI 2007] konnte zeitabhängig über den Verlauf der Erkrankung an verschiedenen Zeitpunkten eine signifikante Trennung zwischen den einzelnen Risikogruppen darstellen (Abbildung 17, Tabelle 25). So lebten in der Gruppe mit sehr niedrigem Risiko (8%) alle Patienten. In der Gruppe mit niedrigem Risiko (18%) wurde das mediane Überleben nicht erreicht. Die intermediäre Gruppe hatte ein medianes Überleben von 64 Monaten. 31% der Fälle wurden der hohen Risikogruppe zugeordnet und hatten ein medianes Überleben von 30 Monaten. Fälle mit einem sehr hohen Risiko (18%) lebten im Median 13 Monate.

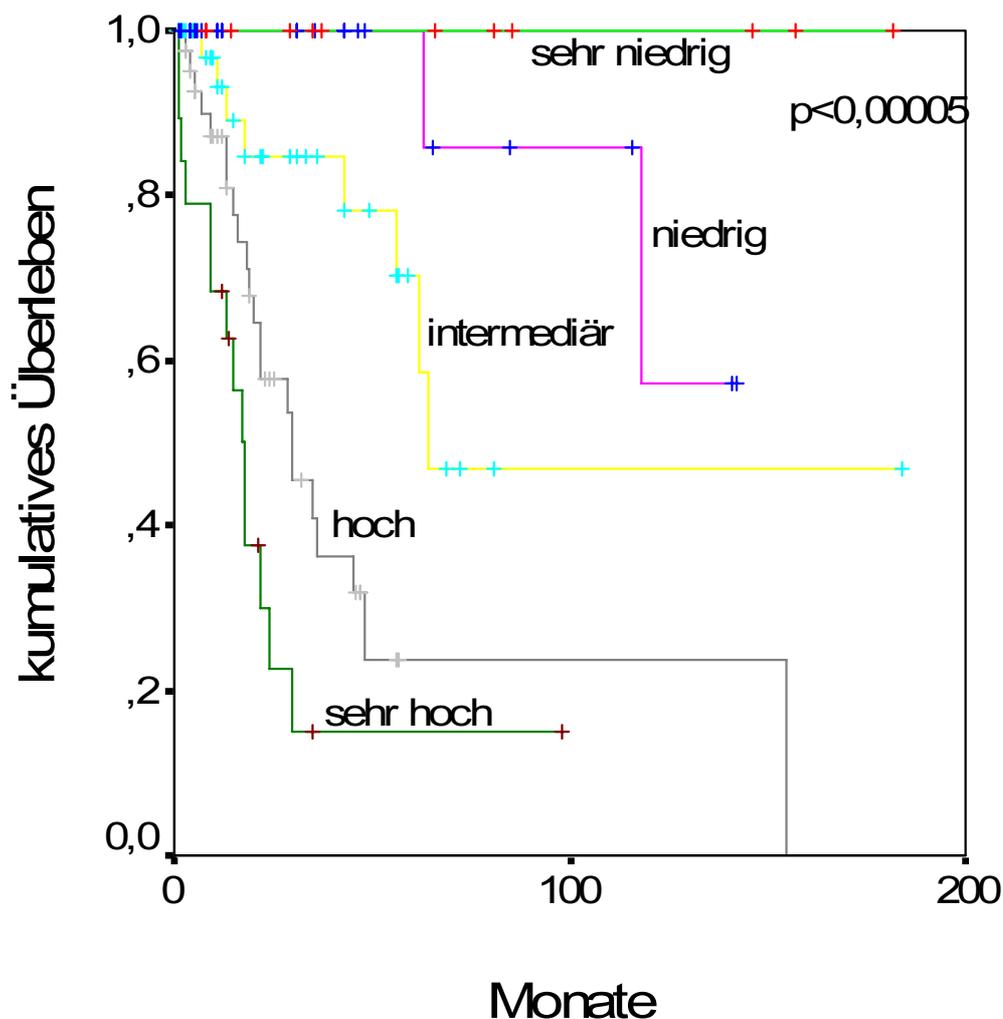


Abbildung 17: kumulatives Überleben zeitabhängig nach WPSS

	%	Median Überleben in Monaten	Log-rank	p
Düsseldorf – Score				
Niedrig	20	n.r.	102,76	<0,00005
Mittel	56	73		
Hoch	23	10		
IPSS				
Niedrig	19	n.r.	51,98	<0,00005
Intermediär I	44	90		
Intermediär II	25	86,7		
Hoch	12	10		
WPSS				
Sehr niedrig	8	n.r.	50,9	<0,00005
Niedrig	18	n.r.		
Intermediär	30	64		
Hoch	31	30		
Sehr hoch	18	13		

Tabelle 25: kumulatives Überleben zeitabhängig bei dem Düsseldorf – Score, dem IPSS und dem WPSS

4.2.10 Vergleich kumulatives Überleben zeitabhängig vs. zeitunabhängig

Tabelle 26 zeigt den Direktvergleich der Verteilung auf die Risikogruppen nach Düsseldorf – Score und IPSS und deren mediane Überlebenswahrscheinlichkeiten. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Low Risk Patienten und Intermediate Risk Patienten, bei denen kein Progress des Risikoscores nachgewiesen werden konnte ist signifikant besser als die der Patienten, die im Verlauf einen Risikowechsel erlebt haben. Erwartungsgemäß unterscheiden sich die medianen Überlebenszeiten der Hochrisikogruppe nicht.

	Kumulatives Überleben zeitabhängig				Kumulatives Überleben zeitunabhängig			
	%	Median Überleben in Monaten	Log- rank	p	%	Median Überleben in Monaten	Log- rank	p
Düsseldorf – Score								
Niedrig	20	n.r.	102,76	<0,00005	17	129	32,74	<0,00005
Mittel	56	73			66	50		
Hoch	23	10			17	16		
IPSS								
Niedrig	19	n.r.	51,98	<0,00005	32	108	22,75	<0,00005
Intermediär I	44	90			46	34		
Intermediär II	25	86,7			17	34		
Hoch	12	10			5	11		

Tabelle 26: Vergleich kumulatives Überleben zeitabhängig vs. zeitunabhängig für DUS und IPSS

V DISKUSSION

5.1 Diskussion

Prospektive Validierung der WHO Klassifikation für MDS (Teil A)

Anhand der durchgeführten prospektiven Studie ist gezeigt worden, dass eine genaue Differenzierung der primären myelodysplastischen Syndrome durch die WHO – Klassifikation möglich ist. Die Patienten mit neu diagnostiziertem myelodysplastischen Syndrom unterscheiden sich je nach WHO – Subtyp in ihrem Überleben, dem Risiko einer AML – Entwicklung, Karyotypen und hämatologischen, klinisch – chemischen und morphologischen Kriterien. Die WHO – Klassifikation wurde kurz nach ihrer Veröffentlichung von einigen Autoren in Frage gestellt [GREENBERG 2000, BENNETT 2002], die in dieser Analyse gemachten Erkenntnisse können zur Klärung der Debatte beitragen.

Vorhergegangene kleinerer retrospektive Studien [BALDUINI 1998, BRECCIA 2006, COBOL 2005, GARAND 1992, GATTERMANN 1990, GATTERMANN 2001, GERMING 2000, MATSUDA 1998, MATSUDA 2005, ROSATI 1996, STRUPP 2003, XIAO 2005], sowie die eine an der Universität Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie durchgeführte große retrospektive Analyse [GERMING 2000] lieferten übereinstimmende Ergebnisse mit der vorliegenden prospektiven Analyse.

Die relevanten prognostischen Eigenschaften und Unterscheidungskriterien der WHO – Subtypen, wie das Risiko eines Überganges in eine akute myeloische Leukämie, Überlebenszeit, Karyotypen und hämatologische, morphologische Eigenschaften, konnten signifikant bestätigt werden.

Problematisch erscheint die Klassifikation der refraktären Anämie (RA), da die Minimal Kriterien häufig nicht als ausreichend erscheinen, um eine refraktäre Anämie (RA) eindeutig zu diagnostizieren.

Erst im Verlauf einer Erkrankung und bei wiederholten Knochenmarkspunktionen war häufig erst möglich, die Diagnose einer refraktären Anämie (RA) zu stellen und so die eindeutige Abgrenzung zu sekundären Anämien zu treffen. Diese und andere problematische WHO Subgruppen Definitionen, die durch nicht klar definierte morphologische Kriterien aufkommen [LIST 2004] und einen erfahrenen Morphologen voraussetzen, könnten in Zukunft mit neuen Methoden, wie die Immunphänotypisierung mittels Flußzytometrie [DELLA PORTA 2006, MALCOVATI 2005], Molekularbiologische Untersuchungen [HOFMANN 2002, AIVADO 2002, CHEN 2005] und Proteinanalysen [AIVADO 2007] besser differenziert werden. Die vorliegende WHO – Klassifikation weist, trotz ihres großen Wertes, eine weitere Schwäche auf. Zur Bestimmung der WHO – Subtypen werden zusätzliche morphologische Kriterien mit prognostischer Relevanz nicht herangezogen. Dazu gehört die Diagnose von peripheren Blasten. Knipp et al. konnte 2007 nachweisen, dass die Diagnose von peripheren Blasten bei refraktären Anämien mit und ohne multilineären Dysplasien (RA/RCMD) eine schlechte Prognose hatten. Ebenso wurden die morphologischen Kriterien mit prognostischer Relevanz, deren prognostische Aussagekraft in Studien nachgewiesen werden konnten, wie die Zellularität [BARRETT 200, KNIPP 2007, TUZUNER 1995] und der Myelofibrose [MARISAVLJEVIC 2004, STEENSMA 2001] nicht herangezogen.

Bedeutung von Dysplasien (RA/RARS vs. RCMD/RSCMD)

Eine Neuerung der WHO – Klassifikation ist es gewesen, morphologische Unterscheidungen in der Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome, vor allem der refraktären Anämien mit und ohne Ringsideroblasten, einzuführen. So wurde die Gruppe der refraktären Anämien in refraktäre Anämien mit und ohne multilineären Dysplasien (RA und RCMD) aufgeteilt, ebenso die Gruppe der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS und RSCMD). Diese Differenzierung erwies sich anhand der in dieser Studie durchgeführten Analyse, ebenso wie in anderen Studien festgestellt worden ist, als sinnvolle Unterteilung.

Morphologische bzw. molekularbiologische Unterschiede

In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass molekulare und klinische Unterschiede zwischen Patienten mit unilineären (RA, RARS) und multilineären (RCMD/RSCMD) Dysplasien existieren. Bei molekularbiologischen Untersuchungen des Knochenmarks wurden ras Mutationen bei der refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien und mit Ringsideroblasten (RSCMD) festgestellt, jedoch konnte diese nicht bei Proben von Patienten mit refraktären Anämien mit Ringsideroblasten (RARS) nachgewiesen werden [RONG 2000]. So wurden auch Klone von CD3 und CD14 Zellen häufig in Knochenmarksausstrichen von Patienten mit refraktären Anämien mit multilineären Dysplasien (RCMD) gefunden, jedoch blieb der Nachweis dieser Klone bei einfachen refraktären Anämie (RA) weit hinter den gemachten Ergebnissen bei den refraktären Anämien mit multilineären Dysplasien (RCMD) zurück [CERMAK 2004].

Einfluss der Dysplasien auf die Therapieentscheidung

Die WHO – Klassifikation trägt auch zur Entscheidungsfindung bei, ob eine Stammzelltransplantation die Prognose der Patienten mit myelodysplastischen Syndrom verbessert. So wurde festgestellt, dass Patienten mit einer refraktären Anämie mit multilineärer Dysplasien (RCMD) einen signifikant höheren Überlebenszeitpunkt hatten, wenn sie einer Stammzelltransplantation unterzogen worden sind (9.2 Monate ohne Stammzelltransplantation versus 89.3 Monate mit Stammzelltransplantation, $P=0.05$), wohingegen Patienten mit einer refraktären Anämie (RA) nicht in dem Maße von einer Stammzelltransplantation profitierten [CERMAK 2004]. Es ergaben sich in anderen Studien auch Unterschiede in der Therapie von multilineären Dysplasien im Vergleich zu unilineären. So wurde nachgewiesen, dass Patienten mit unilineären Dysplasien besser auf Erythropoetin ansprechen [HOWE 2004]. Auch wurde beobachtet, dass Patienten mit unilineären Dysplasien besser auf Antithymozyten Globulin [STADLER 2004, AIVADO 2002] und Valproinsäure [KÜNDGEN 2005] ansprechen als Patienten mit multilineären Dysplasien.

Überleben und AML – Übergang bei RA/RARS versus RCMD/RSCMD

Die schon gemachten Beobachtungen bezüglich der Dysplasieform wurden in dieser prospektiven Analyse bestätigt. So wurde eindeutig aufgezeigt, dass die in der WHO – Klassifikation gemachte Unterscheidung zwischen multilineären (RCMD/RSCMD) und unilineären (RA/RARS) Dysplasien einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben nach Erstdiagnose und auf das Risiko eines Übergangs in eine akute myeloische Leukämie haben. Die mediane Überlebensrate in Monaten wurde bei den Patienten mit refraktärer Anämie (RA) und refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) nicht erreicht. Wohingegen die mediane Überlebensrate bei der refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien ohne Ringsideroblasten (RCMD) 31 Monate und bei der refraktären Anämie mit multilineären Dysplasien mit Ringsideroblasten (RSCMD) 28 Monate betrug. Die kumulative 2 - Jahres Wahrscheinlichkeit eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln, lag bei den refraktären Anämie (RA) und den refraktären Anämien mit Ringsideroblasten (RARS) bei 0%.

Die refraktären Anämien mit multilineären Dysplasien (RCMD) und die refraktären Anämien mit multilineären Dysplasien und Ringsideroblasten (RSCMD) hatten ein höheres Risiko (6% und 5%) eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln. Bei Patienten mit refraktärer Anämie (RA) und refraktärer Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) lag das 5 – Jahres – Risiko eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln bei weniger als 2% (RA 0%, RARS 2%). Patienten mit refraktärer Anämie mit multilineären Dysplasien ohne bzw. mit Ringsideroblasten (RCMD bzw. RSCMD) hatten eine kumulative 5 – Jahreswahrscheinlichkeit von 12% bzw. 9% eine akute myeloische Leukämie zu entwickeln.

5q- Syndrom

Neben der refraktären Anämie (RA) und der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) hatte die Gruppe der 5q- Syndrome in der vorgelegten Analyse ein hohe mediane Überlebenswahrscheinlichkeit (5q- Syndrom medianes Überleben 40 Monate; $p < 0,00005$). Die in dieser Analyse gemachten klinischen Ergebnisse (AML – Übergang innerhalb von 2 (5) Jahren 2% (8%); $p < 0,00005$) sowie die Beobachtungen von Giagounidis et al. 2004 und 2005 bestätigen die in der WHO – Klassifikation eigens geschaffene separate Gruppe für das 5q- Syndrom. Bezüglich der Therapie wurde für das 5q- Syndrom festgestellt, dass ein hohes Ansprechen bei der Behandlung mit Lenalidomid vorliegt [GIAGOUNIDIS 2005, LIST 2005].

Refraktäre Anämien mit Blastenexzess (RAEB I/RAEBII/AML bzw. RAEB – T)

Durch diese Studie wurde prospektiv nachgewiesen, dass die Aufteilung der refraktären Anämie mit Blastenexzess (RAEB) in zwei Typen je nach medullärer Blastenzahl sehr sinnvoll ist. Patienten mit einer refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ I (RAEB I) hatten eine mediane Überlebenszeit von 27 Monaten bei einem 2 - Jahres AML – Risiko von 9% (11% innerhalb von 5 Jahren), wohingegen Patienten mit einer refraktären Anämie mit Blastenexzess Typ II (RAEB II) ein medianes Überleben von 12 Monaten erreichten und ein 2 - Jahres AML – Risiko von 23% (40% innerhalb von 5 Jahren) aufwiesen ($p < 0,00005$). Die Differenzierung der refraktären Anämie mit Blastenexzess (RAEB) in zwei Typen je nach medullärem Blastenanteil, ist anhand der in dieser Studie gezeigten signifikanten Ergebnisse, sowie in vorhergegangenen retrospektiven Studien [GERMING 2000], gerechtfertigt.

Kritiker der WHO – Klassifikation bemängeln, dass die Prognose der Patienten und die Differenzierung zwischen myelodysplastischen Syndromen und akuten myeloischen Leukämie nicht nur auf dem Blastenanteil basieren kann. Diese Kritiker werden in der vorliegenden Analyse bestätigt, da das mediane Überleben der Patienten mit refraktärer Anämie mit Blastenexzess Typ II (12 Monate, $p < 0,00005$) dem der Patienten mit refraktärer Anämie mit Blastenexzess in Transformation (7 Monate, $p < 0,00005$) nach FAB – Klassifikation, jetzt den akuten myeloischen Leukämie nach WHO – Klassifikation zugeordnet, sehr nahe kommt.

Die Tatsache, dass die mediane Überlebensrate von Patienten mit mehr als 10% Knochenmarksblasten bei einem Übergang in eine akute myeloische Leukämie nicht beeinflusst wird, spricht für die Klassifikation nach Blastenzahl. Bei der neuen WHO – Klassifikation für die akuten myeloischen Leukämie wurde diese Tatsache berücksichtigt, indem neue Gruppen von akuten myeloischen Leukämie eingeführt worden sind, die eine schlechtere Prognose haben. Die Eliminierung der refraktären Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB – T) aus der Gruppe der myelodysplastischen Syndrome und deren Zuordnung zu den akuten myeloischen Leukämie, ist immer noch in Diskussion und bedarf weiterer Studien, um genauere Entscheidungen treffen zu können.

Chronische myelo – monozytäre Leukämie (CMML)

Nach der neuen WHO – Klassifikation werden die chronische myelo – monozytäre Leukämie (CMML) [GERMING 1998, NEUWIRTOVA 1996] und die Gruppe myeloproliferativen Erkrankungen mit Ringsideroblasten [KNIPP 2005, SCHMITT – GRAEFF 2002] nicht mehr zu den myelodysplastischen Syndromen gezählt. Sie sind nun Teil der Gruppe der gemischten myeloproliferativen / myelodysplastischen Erkrankungen zugeteilt worden. Außerdem wird die Gruppe der chronischen myelo – monozytären Leukämie (CMML) je nach peripherer und medullärer Blastenzahl in einen Typ I und einen Typ II aufgeteilt. Germing et al. 2007 konnten die Bedeutung der Aufteilung in zwei Gruppen aufzeigen. Es wurde anhand signifikanter Daten gezeigt, dass die beiden Gruppen der chronischen myelo – monozytären Leukämie (CMML) signifikant unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Überlebens und des AML – Übergangs boten. Patienten mit einer chronischen myelo – monozytären Leukämie Typ I (CMML I) hatten eine mediane Überlebensrate von 20 Monaten, verglichen mit 15 Monaten bei Patienten mit einer chronischen myelo – monozytären Leukämie (CMML). 14 % (18%) der Patienten entwickelten nach 2 (5) Jahren eine akute myeloische Leukämie, im selben Zeitraum hatten im Zeitraum von 2 Jahren (5 Jahren) 24% (63%) der Patienten einen Übergang in eine akute myeloische Leukämie [GERMING 2007].

Prognosescores

Obwohl der IPSS – Score [GREENBERG 1997] auf Basis der FAB – Klassifikation entwickelt worden ist, besitzt er auch heute noch für die WHO – Klassifikation Gültigkeit, wie in der vorliegenden Analyse nachgewiesen werden konnte (Tabelle 10). Der IPSS Score trägt immer noch zum Risikomanagement der myelodysplastischen Syndrome, zur therapeutischen Entscheidungsfindung und zur prognostischen Vorhersage bei. Auch wurden der Düsseldorf – Score und der IPSS plus LDH auf das untersuchte Patientenkollektiv angewendet. Der Düsseldorf – Score ist ebenfalls auf Basis der FAB – Klassifikation erstellt worden, zeigt sich jedoch auch bei der WHO – Klassifikation als valider Prognosefaktor, der signifikante Differenzierungen erlaubt und eine therapeutische Entscheidungshilfe darstellt (Tabelle 10). Der IPSS plus LDH Score weist Schwächen auf, die besonders in der Prognose des AML –Risikos liegen, da hier keine signifikanten Aussagen möglich sind. Die Schwächen des IPSS Scores als auch des Düsseldorf – Scores liegen darin, dass sie nicht auf molekular pathophysiologischen Eigenschaften der einzelnen WHO – Subtypen basieren, um das breite Spektrum an neuen Therapieoptionen (epigenetische, immunmodulatorische, molekulare, antiangiogenetische), die durch ein besseres Verständnis der molekularen Pathophysiologie des myelodysplastischen Syndroms entstanden sind, zu berücksichtigen. Um prognostische Aussagen bei Berücksichtigung der relevanten Therapieoptionen und eine direkte Therapie Entscheidungsfindung zu erlauben, bedarf es eines an die WHO – Klassifikation/Subtypen angepassten Scores.

5.2 Diskussion

Analyse der progn. Aussagekraft dynamischer Prognosefaktoren (Teil B)

In dieser Studie sollte die Aussagekraft dynamischer Prognosefaktoren zeitabhängig über den Verlauf einer Erkrankung untersucht werden. Hierzu wurden, wie schon von Malcovati et al. 2007 für den WPSS, verschiedene Zeitpunkte, an denen Knochenmarkspunktionen erfolgten, für den Düsseldorf – Score und den International Prognostic Scoring System während des Krankheitsverlaufs untersucht. Die Anwendung von Prognosescores auf Basis von hämatologischen Kriterien zum Diagnosezeitpunkt als dynamische zeitabhängige Prognosescores führen zu unausgewogenen Ergebnissen, da Veränderungen über den Erkrankungsverlauf nicht berücksichtigt werden [CUTLER 2004]. Wie Malcovati et al. 2007 zeigen konnten, dass der WPSS als dynamischer Prognosefaktor zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Aussage zum Überleben der Patienten machen kann, sollte dies nun auch für den IPSS und Düsseldorf – Score und im Vergleich dazu auch für den WPSS untersucht werden. Nach dem zeitabhängigen Model [MALCOVATI 2007] wurden die Patienten zu Beginn ihrer Diagnose einer Risikogruppe (IPSS, Düsseldorf – Score etc.) zugeordnet. Solange die Patienten in einer Risikogruppe verbleiben und es über den Verlauf keine Änderung gab, wurde dies als ein Verlaufszeitraum betrachtet. Kam es jedoch im Verlauf der Erkrankung zu einer Änderung des Prognosescores, wurde ein neuer Beobachtungszeitraum in der neuen Risikogruppe definiert. Mit dieser Methode wurde es ermöglicht, die prognostische Aussagekraft der Scores bei ein und demselben Patienten im Verlauf seiner Erkrankung zu untersuchen.

Die Betrachtung und die Interpretation der zeitabhängigen Überlebenskurven ist anders zu werten als bei normalen traditionell aufgestellten zeitunabhängigen Überlebenskurven. Bei den zeitunabhängigen Überlebenskurven wird eine Überlebensvorhersage zu Beginn der Erkrankung auf Basis der Erstdiagnosedaten gestellt, somit bleibt eine Veränderung im Verlauf der Erkrankung nicht berücksichtigt, wohingegen dynamische zeitabhängige Überlebenskurven eine Vorhersage zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung erlauben, solange der Prognosescore stabil bleibt. Sollte es zu einer Veränderung des Krankheitsgeschehens kommen, wird der Prognosescore des Patienten neu evaluiert.

Ein dynamischer Prognosescore, und die aufgestellten zeitabhängigen Überlebenskurven erlauben eine angepasste Abschätzung des Überlebens und des klinischen Verlaufs der Erkrankung. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl der Düsseldorf – Score als auch das International Prognostic Scoring System als dynamische Prognosescores eine hohe Aussagekraft bezüglich des Überlebens zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung erlauben. Von Interesse zu sein scheinen die dynamischen Prognosescores besonders für die Niedrigrisikogruppen, da gezeigt werden konnte, dass die Patienten, die im Krankheitsverlauf immer in der Niedrigrisikogruppe bleiben, eine exzellente Prognose haben. Zudem hat Cutler et al. gezeigt, dass Patienten mit einem myelo-dysplastischen Syndroms einer Niedrigrisikogruppe, die HLA identische Geschwister haben, eine bessere Lebenserwartung haben, wenn die Transplantation für einen Zeitraum verzögert wird, jedoch noch vor eines Übergangs in eine akute myeloische Leukämie ausgeführt wird. Hierzu erscheint der WPSS nützlich, um die klinische Entscheidung zu unterstützen, da durch die Aufteilung der Niedrigrisikogruppe nach IPSS in zwei Risikogruppen eine noch bessere Differenzierung innerhalb der Niedrigrisikogruppe erlaubt wird [MALCOVATI 2007]. Prognose von einer zur anderen Risikogruppe waren auch innerhalb der intermediären Risikogruppe relevant, da die Prognose bei Progress schlechter wurde.

Wichtig ist, dass diese Art der retrospektiven Studie und der Erstellung der dynamischen zeitabhängigen Prognosefaktoren Schwächen aufweist. Die erste Schwäche liegt darin, dass Knochenmarkpunktionen und zytogenetische Untersuchungen bei Patienten je nach Erfordernissen des Verlaufs der Erkrankung ausgeführt werden. Dies legt nahe, dass Patienten mit aggressiven Krankheitsverläufen häufiger punktiert werden, als Patienten, die einen milderen Verlauf aufweisen. Vergleicht man jedoch die Risikogruppenverteilung in der prospektiven ersten Analyse dieser Arbeit mit der Risikogruppenverteilung des zweiten Teils der Arbeit, ist kein signifikanter Unterschied in der Risikogruppenverteilung zwischen den zeitabhängigen dynamischen Prognosescores und den zeitunabhängigen Prognosescores bei Erstdiagnose der prospektiven Studie zu erkennen.

Der zweite Kritikpunkt ist ähnlich begründet, so qualifizieren sich für die zweite Analyse nur Patienten, die über einen längeren Zeitraum mindestens einmal eine Kontroll-Knochenmarkpunktion bzw. zytogenetische Untersuchung hatten. Es ist offensichtlich, dass Patienten mit einer relativ höheren Überlebensrate egal welcher Risikogruppe häufiger nachuntersucht werden konnten als solche mit einer geringeren Überlebenszeit. Diese Schwäche spiegelt sich in der Analyse wider, da bei Betrachtung der medianen Überlebensraten, der für die dynamischen Prognosescores qualifizierten Patienten, bei Erstdiagnose signifikant höhere mediane Überlebenszeiten auftreten als im Gesamtkollektiv der prospektiven Studie dieser Arbeit.

Da der Düsseldorf – Score und das IPSS bei ihrer Erstellung die Transfusionsbedürftigkeit nicht berücksichtigen und von Malcovati et al. 2005 nachgewiesen werden konnte, dass neben der Blastenzahl und der Zytogenetik, die Transfusionsbedürftigkeit ein signifikanter prognostischer Parameter ist, erlaubt der WPSS eine genauere prognostische Aussage, insbesondere innerhalb der Niedrigrisikogruppen und der Hochrisikogruppen, wie am Verlauf der dynamischen zeitabhängigen Überlebenskurven zu sehen ist. Nichts desto trotz ist anhand der dynamischen zeitabhängigen Überlebenskurven zu sehen, dass dynamische zeitabhängige Prognosescores zur verfeinerten Abschätzung der Prognose zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf herangezogen werden können.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine prospektive Validierung der World Health Organisation Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome in Bezug auf deren prognostische Relevanz durchgeführt. Hierzu stand ein Patientenkollektiv von 1095 Personen zur Verfügung. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.11.1999 bis zum Tod bzw. bis zum 31.12.2004. Für eine retrospektive Auswertung dynamischer Prognosescores zu verschiedenen Zeitpunkten im zweiten Teil der Arbeit wurden die Daten von 315 mindestens zweimal karyotypisierten Patienten ausgewertet. Die prospektive Studie bestätigte die prognostische Relevanz und eine eindeutige Differenzierung verschiedener Subgruppen. So ist es sinnvoll multilineäre Dysplasien zu berücksichtigen, die Aufteilung der refraktären Anämien mit Blastenexzess in zwei Subgruppen, die Ausgliederung des 5q- Syndrom als eigenständige Gruppe und die Aufteilung der Gruppe der refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation in akute myeloische Leukämien oder refraktäre Anämien mit Blastenexzess Typ II durchzuführen. Die World Health Organisation Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome ist ein sehr gutes diagnostisches Werkzeug, erlaubt Aussagen zur Prognose und hilft aufgrund ihrer prognostischen Relevanz bei der Therapieentscheidung. Einige Punkte, wie die Minimal Kriterien für eine refraktäre Anämie und die beste Möglichkeit eine akute myeloische Leukämie vom myelodysplastischen Syndrom zu trennen, bedürfen einer weiteren Untersuchung in der Zukunft. Die Untersuchung der dynamischen Prognosescores stellte heraus, dass trotz einiger Schwächen der Analysemethoden, der Düsseldorf Score, das International Prognostic Scoring System und World Health Organisation Classification based Prognostic Scoring System eine prognostische Aussage zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Erkrankung möglich machen. Die untersuchten Prognosescores erlaubten auch im Verlauf einer Erkrankung signifikante Aussagen zur medianen Überlebenszeit der Patienten. Durch die Möglichkeit der Klassifizierung im Verlauf sind die Prognosescores ebenfalls im Verlauf gute diagnostische Werkzeuge und erlauben eine dem Risiko angepasste Therapieauswahl.

VI LITERATURVERZEICHNIS

Aivado M, Rong A, Stadler M, Germing U, Giagounidis A, Strupp C, Novotny J, Josten KM, Kobbe G, Hildebrandt B, Gattermann N, Aul C, Haas R, Ganser A. Favourable response to antithymocyte or antilymphocyte globulin in low-risk myelodysplastic syndrome patients with a 'non-clonal' pattern of X-chromosome inactivation in bone marrow cells. *Eur J Haematol.* 2002 Apr; 68(4):210-6

Aivado M, Germing U, Gattermann N, Steidl U, Junge B, Strupp C, Giagounidis AAN, Kobbe G, Kronenwett R, Aul C, Bojar H, Haas R. Transcription profile of hematopoietic CD34+ cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 100 (11): 166A-166A 622 Part 1, NOV 16 2002

Aivado M, Spentzos D, Germing U, Alterovitz G, Meng XY, Grall F, Giagounidis AA, Klement G, Steidl U, Otu HH, Czibere A, Prall WC, Iking-Konert C, Shayne M, Ramoni MF, Gattermann N, Haas R, Mitsiades CS, Fung ET, Libermann TA. Serum proteome profiling detects myelodysplastic syndromes and identifies CXC chemokine ligands 4 and 7 as markers for advanced disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jan 23;104(4):1307-12. Epub 2007 Jan 12

Aul C., Gattermann N., Germing U., et al.: Myelodysplastische Syndrome. Epidemiologische und ätiologische Aspekte. *Dtsch. Med. Wschr.* 117,1223-1231, 1992.

Aul C, Gattermann N, Heyll A, et al: Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 6:52-59, 1992

Aul C., Gattermann N., et al.: Increasing incidence of MDS: Real or fictitious? *Leuk Res* 22; 93-100,1998

Balduini CL, Guarnone R, Pecci A, et al: Multilineage dysplasia without increased blasts identifies a poor prognosis subset of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 12:1655-1656, 1998

Barrett J: Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia--diagnostic and conceptual uncertainties. *Leuk Res* 24:595-596, 2000

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51: 189-199, 1982

Bennett JM: World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 72: 131-133, 2000

Bennett JM, Brunning RD, Vardiman JW: Myelodysplastic syndromes: from French-American-British to World Health Organization: a commentary. *Blood* 99:3074-3075, 2002

Breccia M, Carmosino I, Biondo F, Mancini M, Russo E, Latagliata R, Alimena G. Usefulness and prognostic impact on survival of WHO reclassification in FAB low risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2006; 30(2):178-82

Cermak J, Vitek A, Michalova K: Combined stratification of refractory anemia according to both WHO and IPSS criteria has a prognostic impact and improves identification of patients who may benefit from stem cell transplantation. *Leuk Res* 28:551-557, 2004

Chen Z, Qian J, Wang W, et al: Gene expression profiling of the bone marrow mononuclear cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 29:S7-S8, 2005

Cobol F, Sierra E, Rozman M, et al: Reclassification of FAB chronic myelomonocytic leukemia (CMML) according to the World Health Organization (WHO) criteria: An analysis of 41 patients from a single institution. *Leuk Res* 29: S36, 2005

Cox DR: Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 34: 187-220, 1972

Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 104:579-585, 2004

Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R, et al: Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 20:549-55, 2006

Garand R, Gardais J, Bizet M, et al: Heterogeneity of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). *Leuk Res* 16:463-468, 1992

Gattermann N, Aul C, Schneider W: Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). *Br J Haematol* 74: 45-52, 1990

Gattermann N: Refractory anemia with excess of blasts in transformation: a dying category? *Leuk Res* 25:1095-1096, 2001

Germing U, Gattermann N, Minning H, et al: Problems in the classification of CMML--dysplastic versus proliferative type. *Leuk Res* 22 :871-878, 1998

Germing U, Gattermann N, Aivado M, et al: Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA): a time-tested distinction. *Br J Haematol* 108:724-728, 2000

Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al: Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 24: 983-992, 2000

Germing U.: Myelodysplastische Syndrome: Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie. Shaker Verlag.1, 2002

Germing U., Strupp C., Kündgen A., Aul C., Bowen C., Gattermann N.: No evidence of increasing incidence of MDS. *Leuk Res* 2003

Germing U, Hildebrandt B, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Valent P, Fonatsch C, Lubbert M, Haase D, Steidl C, Krieger O, Stauder R, Giagounidis AA, Strupp C, Kundgen A, Mueller T, Haas R, Gattermann N, Aul C. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia*. 2005; 19(12):2223-31

Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Gattermann N, Haas R Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2006 Dec;91(12):1596-604

Germing U, Strupp C, Knipp S, Kuendgen A, Giagounidis A, Hildebrandt B, Aul C, Haas R, Gattermann N, Bennett JM Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica* 2007 Jul;92(7):974-7

Giagounidis A.A.N., Germing U., Haase S., Hildebrandt B., Schlegelberger B., Schoch C., Wilkens L., Heinsch M., Willems H., Aivado M., Aul C.: Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band 31q. *Leukemia* 2003

Giagounidis AA, Germing U, Haase S, et al: Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 18: 113-199, 2004

Giagounidis AA, Germing U, Strupp C, Hildebrandt B, Heinsch M, Aul C Prognosis of patients with del(5q) MDS and complex karyotype and the possible role of lenalidomide in this patient subgroup. *Ann Hematol*. 2005; 84(9):569-71

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079-2088, 1997

Greenberg P, Anderson J, de Witte T, et al: Problematic WHO reclassification of myelodysplastic syndromes. Members of the International MDS Study Group. *J Clin Oncol* 18: 3447-3452, 2000

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *J Clin Oncol* 17: 3835-3849, 1999

Hofmann WK, de Vos S, Komor M, et al: Characterization of gene expression of CD34+ cells from normal and myelodysplastic bone marrow. *Blood* 100: 3553-3560, 2002

Howe RB, Porwit-MacDonald A, Wanat R, et al: The WHO classification of MDS does make a difference. *Blood* 103:3265-3270, 2004

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (edt): *WHO Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon, 2001

Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958

Knipp S, Strupp C, Gattermann N, Hildebrandt B, Schapira M, Giagounidis A, Aul C, Haas R, Germing U. Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavourable outcome.

Leuk Res. 2007 Apr 3

Knipp S, Reinecke P, Braunstein S, et al: Prognostic impact of bone marrow cellularity in myelodysplastic syndromes on overall survival. *Leuk Res* 29: S26, 2005

Knipp S, Strupp C, Bernhardt A, et al: RA and RARS with thrombocytosis: Mixed myelodysplastic/myeloproliferative disorder ? *Leuk Res* 29: S35, 2005

Kuendgen A, Knipp S, Fox F, Strupp C, Hildebrandt B, Steidl C, Germing U, Haas R, Gattermann N. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2005;84 Suppl 13:61-6.

Lee JH, Lee JH, Shin YR, et al: Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 17:305-313, 2003

List AF, Vardiman J, Issa JP, et al: Myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*:297-317, 2004

List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, Rimsza L, Heaton R, Knight R, Zeldis JB. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):549-57.

Lorand-Metze I, Pinheiro MP, Ribeiro E, et al: Factors influencing survival in myelodysplastic syndromes in a Brazilian population: comparison of FAB and WHO classifications. *Leuk Res* 28:587-594, 2004

Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007 Apr 15;109(8):1536-42

Malcovati L, Della Porta MG, Lunghi M, et al: Flow cytometry evaluation of erythroid and myeloid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 19:776-783, 2005

Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7594-603

Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and

leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3503-10

Marisavljevic D, Rolovic Z, Cemerikic V, Boskovic D, Colovic M. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance. *Med Oncol.* 2004; 21(4):325-31.

Matsuda A, Jinnai I, Yagasaki F, et al: Refractory anemia with severe dysplasia: clinical significance of morphological features in refractory anemia. *Leukemia* 12:482-485, 1998

Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al: Prognostic factors in refractory anemia according to the French-American-British classification. *Leuk Res* 29: S27, 2005

Mitelman F (ed): *ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.* Basel, Switzerland, Karger, 1995.

Morel P, Hebbar M, Lai JL, et al. Cytogenetic analysis has a strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system : a report on 408 cases. *Leukemia* 7, 1315, 1993

Neuwirtova R, Mocikova K, Musilova J, et al: Mixed myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *Leuk Res* 20:717-726, 1996

Nisse C, Lorthois C, Dorp V, et al.: Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study. *Leukemia* 9 (4): 693-9, 1995.

Nosslinger T, Reisner R, Koller E, et al: Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 98:2935-2941, 2001

Rigolin GM, Cuneo A, Roberti MG, et al.: Exposure to myelotoxic agents and myelodysplasia: case-control study and correlation with clinicobiological findings. *Br J Haematol* 103 (1): 189-97, 1998.

Rosati S, Mick R, Xu F, et al: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 10:20-26, 1996

Rong A, Gattermann N, Germing U, Aul C, Aivado M. RAS Mutations are rare in acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA) and apparently absent in pure sideroblastic anemia (PSA). *Onkologie* 2000;23: Suppl 7 A181

Sanz G.F., Sanz M.A.: Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 16,77.1992

Schmitt-Graeff A, Thiele J, Zuk I, et al: Essential thrombocythemia with ringed sideroblasts: a heterogeneous spectrum of diseases, but not a distinct entity. *Haematologica* 87:392-399, 2002

Singh ZN, Huo D, Anastasi J, Smith SM, Karrison T, Le Beau MM, Larson RA, Vardiman JW. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol*. 2007 Feb;127(2):197-205.

Stadler M, Germing U, Kliche KO, et al: A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immunomodulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 18:460-465, 2004

Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, et al: Myelodysplasia with fibrosis: a distinct entity? *Leuk Res* 25:829-838, 2001

Strupp C, Gattermann N, Giagounidis A, et al: Refractory anemia with excess of blasts in transformation: analysis of reclassification according to the WHO proposals. *Leuk Res* 27: 397-404, 2003

Tuncer MA, Pagliuca A, Hicsonmez G, Mufti G, et al.: Primary myelodysplastic syndrome in children: the clinical experience in 33 cases. *Br J Haematol* 82 (2): 347-53, 1992

Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, et al: Hypocellular myelodysplastic syndromes (MDS): new proposals. *Br J Haematol* 91:612-617, 1995

Vardiman JW, Pierre R, Bain B, et al.: Chronic myelomonocytic leukaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds.: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumours, 3, pp 49-52.

West RR, Stafford DA, Farrow A, et al.: Occupational and environmental exposures and myelodysplasia: a case-control study. *Leuk Res* 19 (2): 127-39, 1995

Xiao Z, Yu M, Liu S, et al: Application of WHO classification in Chinese patients with primary myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 29: S31-S32, 2005 (suppl 1)

Lebenslauf

Persönliche Informationen

- Name: Isa
- Vorname: Shadi
- Geburtsdatum: 05. Dezember 1980
- Geburtsort: Velbert
- Eltern: Nadia Isa, geb. Abdul – Rahim, Dipl. Chemikerin
Dr. med. Zafer Haji Isa, Pädiater

Schulbildung

06/1987 – 08/1991 Wichlinghofer – Grundschule Dortmund

08/1991 – 06/2000 Goethe – Gymnasium Dortmund

Zivildienst

07/2000 – 04/2001 Zivildienst im Pflegedienst
des St. Josefs Hospitals Dortmund

Studium

04/2001 - 02/2006 Studium der Humanmedizin
an der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf

Praktisches Jahr

02/2006 – 06/2006 University of California

San Francisco Medical Center

Fach Pädiatrie

06/2006 – 09/2006 Universitätsklinikum Düsseldorf

Fach Chirurgie

09/2006 – 01/2007 Universitätsklinikum Düsseldorf

Fach Innere Medizin

Staatsexamina

03/2003 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/2007 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung schriftlicher Teil

06/2007 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung mündlicher Teil