

Aus der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
(Prof. Dr. med. L. Trümper)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Zytogenetische und klinische Verläufe  
von älteren Patienten mit  
fortgeschrittenem MDS unter alleiniger  
5-Azacytidin-Therapie im Vergleich zur  
Therapie mit 5-Azacytidin gefolgt von  
allogener Stammzelltransplantation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Deram Büyüktaş**

aus

Istanbul

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in PD Dr. med. J. Schanz

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. P. Ströbel

### **Prüfungskommission**

Referent/in PD Dr. Julie Schanz

Ko-Referent/in: Prof. Dr. Philipp Ströbel

Drittreferent/in: Prof. Dr. Martin Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 29.05.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Zytogenetische und klinische Verläufe bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem MDS unter alleiniger 5-Azacytidin-Therapie im Vergleich zur Therapie mit 5-Azacytidin gefolgt von allogener Stammzelltransplantation“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

|   |            |
|---|------------|
| <b>Inhaltsverzeichnis .....</b>                         | <b>I</b>   |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                      | <b>V</b>   |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                        | <b>VII</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                       | <b>IX</b>  |
| <b>1 Einleitung .....</b>                               | <b>1</b>   |
| 1.1 Myelodysplastische Syndrome.....                    | 1          |
| 1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....                    | 1          |
| 1.3 Klassifikation der MDS.....                         | 1          |
| 1.4 Prognostische Stratifizierung und Zytogenetik ..... | 4          |
| 1.5 Therapie bei MDS .....                              | 6          |
| 1.5.1 Niedrig-Risiko-Patienten.....                     | 6          |
| 1.5.2 Hoch-Risiko-Patienten .....                       | 7          |
| 1.5.2.1 5-Azacytidin.....                               | 7          |
| 1.5.2.2 Allogene Stammzelltransplantation .....         | 7          |
| 1.5.3 Therapie von älteren Patienten mit MDS.....       | 8          |
| 1.6 Zytogenetische Entwicklung und Pathogenese.....     | 8          |
| 1.7 Zielsetzung dieser Arbeit.....                      | 10         |
| <b>2 Material und Methoden .....</b>                    | <b>11</b>  |
| 2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung .....          | 11         |
| 2.2 Definition der zytogenetischen Befunde .....        | 13         |
| 2.3 Klinische Daten .....                               | 13         |
| 2.4 Remissionsstatus.....                               | 14         |
| 2.5 Statistische Methoden.....                          | 15         |
| <b>3 Ergebnisse.....</b>                                | <b>16</b>  |
| 3.1 Patientenkollektiv .....                            | 16         |
| 3.1.1 Zentren.....                                      | 16         |
| 3.1.2 Alter und Geschlecht.....                         | 16         |
| 3.1.3 Ätiologie.....                                    | 16         |
| 3.1.4 WHO-Klassifikation .....                          | 16         |
| 3.1.5 IPSS .....  | 17         |
| 3.1.6 IPSS-R.....                                       | 17         |
| 3.1.7 Datum MDS-Erstdiagnose .....                      | 18         |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.1.8   | Unterschiede im Patientenkollektiv zwischen den Zentren .....  | 18 |
| 3.1.9   | Beobachtungszeitraum .....   | 18 |
| 3.2     | Studiendaten.....  | 18 |
| 3.2.1   | Screening-Datum.....   | 18 |
| 3.2.2   | Zeit von MDS-Erstdiagnose bis Screening.....   | 18 |
| 3.2.3   | Studienarme.....   | 18 |
| 3.2.4   | Zeit von Screening bis Applikation der ersten 4 Zyklen 5-Azacytidin.....                             | 19 |
| 3.2.5   | Anzahl applizierter 5-Azacytidin-Zyklen in beiden Studienarmen.....                                  | 19 |
| 3.2.6   | Anzahl der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in beiden Studienarmen.....              | 19 |
| 3.2.7   | Zeit zwischen den Therapien .....  | 19 |
| 3.3     | Befunde zum Zeitpunkt des Screenings (1. Zytogenetik).....   | 19 |
| 3.3.1   | Blutwerte und Blastenanteil .....  | 19 |
| 3.3.2   | Transfusionsbedarf.....  | 20 |
| 3.3.3   | Zytogenetische Befunde.....  | 21 |
| 3.3.4   | Anzahl analysierter Metaphasen.....  | 22 |
| 3.3.5   | Klongrößen .....   | 22 |
| 3.3.6   | Aberrationen pro Fall .....  | 23 |
| 3.3.7   | Molekulargenetische Befunde .....  | 23 |
| 3.4     | Befunde zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik in beiden Armen (nach 4 Zyklen 5-Azacytidin).....      | 23 |
| 3.4.1   | Blutwerte und Blastenanteil .....  | 23 |
| 3.4.2   | Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt des initialen Screenings .....       | 25 |
| 3.4.3   | Transfusionsbedarf nach 4 Zyklen 5-Azacytidin.....   | 25 |
| 3.4.4   | Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik .....                                   | 26 |
| 3.4.5   | Zytogenetische Gruppen zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik .....                                   | 27 |
| 3.4.6   | Anzahl analysierter Metaphasen.....  | 28 |
| 3.4.7   | Klongrößen .....   | 28 |
| 3.4.8   | Aberrationen pro Fall .....  | 28 |
| 3.4.9   | Ansprechen nach Cheson-Kriterien.....  | 29 |
| 3.4.9.1 | Gesamtes Ansprechen.....   | 29 |
| 3.4.9.2 | Zytogenetisches Ansprechen.....  | 29 |
| 3.4.9.3 | Vergleich der gesamten Responsekriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen.....              | 29 |
| 3.5     | Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik in Arm A (nach 8 Zyklen 5-Azacytidin).....             | 30 |
| 3.5.1   | Blutwerte und Blastenanteil .....  | 30 |
| 3.5.2   | Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum initialen Screening bei Studieneinschluss..... | 31 |
| 3.5.3   | Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik.....         | 31 |
| 3.5.4   | Transfusionsbedarf nach 8 Zyklen 5-Azacytidin.....   | 31 |
| 3.5.5   | Vergleich des Transfusionsbedarfs zwischen 4 Zyklen und 8 Zyklen 5-Azacytidin .....                  | 32 |
| 3.5.6   | Zytogenetische Befunde.....  | 32 |
| 3.5.7   | Zytogenetische Gruppen zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm A) .....                           | 33 |
| 3.5.8   | Anzahl analysierter Metaphasen.....  | 35 |
| 3.5.9   | Klongrößen .....   | 35 |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 3.5.10   | Aberrationen pro Fall .....  | 35 |
| 3.5.11   | Ansprechen nach Cheson-Kriterien.....  | 35 |
| 3.5.11.1 | Gesamtes Ansprechen.....   | 35 |
| 3.5.11.2 | Zytogenetisches Ansprechen nach Cheson-Kriterien.....  | 36 |
| 3.5.11.3 | Vergleich der gesamten Responsekriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen.....  | 36 |
| 3.6      | Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik in Arm B (nach allogener Stammzelltransplantation d+100).....  | 36 |
| 3.6.1    | Blutwerte und Blastenanteil .....  | 36 |
| 3.6.2    | Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt des initialen Screenings und nach allogener Stammzelltransplantation d+100 .....                       | 38 |
| 3.6.3    | Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt der 2. Zytogenetik und nach allogener Stammzelltransplantation d+100 .....                             | 38 |
| 3.6.4    | Transfusionsbedarf nach allogener Stammzelltransplantation.....  | 38 |
| 3.6.5    | Vergleich des Transfusionsbedarfs zwischen dem Zeitpunkt nach 4 Zyklen 5-Azacytidin und allogener Stammzelltransplantation.....  | 39 |
| 3.6.6    | Zytogenetische Befunde.....  | 39 |
| 3.6.7    | Zytogenetische Gruppen zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm B).....  | 41 |
| 3.6.8    | Anzahl analysierter Metaphasen.....  | 42 |
| 3.6.9    | Klongrößen .....   | 42 |
| 3.6.9.1  | Klongröße bei komplexem Karyotyp .....   | 43 |
| 3.6.9.2  | Klongröße bei nicht komplexem Karyotyp .....   | 43 |
| 3.6.10   | Aberrationen pro Fall .....  | 43 |
| 3.6.11   | Ansprechen nach Cheson-Kriterien.....  | 43 |
| 3.6.11.1 | Gesamtes Ansprechen.....   | 43 |
| 3.6.11.2 | Zytogenetisches Ansprechen.....  | 44 |
| 3.6.11.3 | Vergleich der Responsekriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen .....  | 44 |
| 3.7      | Vergleich der Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik zwischen Arm A (nach 8 Zyklen 5-Azacytidin) und Arm B (nach allogener Stammzelltransplantation d+100)..... | 44 |
| 3.7.1    | Blutwerte.....   | 45 |
| 3.7.1.1  | Hämoglobinwerte.....   | 45 |
| 3.7.1.2  | Leukozyten .....   | 45 |
| 3.7.1.3  | Neutrophile .....  | 46 |
| 3.7.1.4  | Thrombozyten .....   | 47 |
| 3.7.1.5  | Blasten im peripheren Blut .....   | 47 |
| 3.7.2    | Blasten im Knochenmark .....   | 48 |
| 3.7.3    | Anzahl der analysierten Metaphasen .....   | 49 |
| 3.7.4    | Unterschiede in der Klongröße zwischen Arm A und Arm B .....   | 49 |
| 3.7.4.1  | Klongröße bei initial nicht komplexem Karyotyp.....  | 50 |
| 3.7.4.2  | Klongröße bei initial komplexem Karyotyp.....  | 51 |
| 3.7.5    | Aberrationen pro Fall .....  | 51 |
| 3.7.6    | Transfusionsbedarf für Erythrozytenkonzentrate.....  | 52 |
| 3.7.7    | Transfusionsbedarf für Thrombozytenkonzentrate .....   | 52 |
| 3.7.8    | Zytogenetische Gruppen.....  | 53 |
| 3.7.9    | Ansprechen nach Cheson-Kriterien.....  | 53 |
| 3.7.9.1  | Gesamtansprechen.....  | 53 |
| 3.8      | Analysen des Gesamtüberlebens.....   | 54 |

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.8.1    | Kumulierte Überlebensanteile nach Geschlecht .....  | 54        |
| 3.8.2    | Kumulierte Überlebensanteile nach Altersgruppe .....  | 54        |
| 3.8.3    | Kumulierte Überlebensanteile nach Ätiologie .....   | 55        |
| 3.8.4    | Kumulierte Überlebensanteile nach Studienarmen.....   | 56        |
| 3.8.5    | Kumulierte Überlebensanteile nach allogener Stammzelltransplantation .....                  | 57        |
| 3.8.6    | Kumulierte Überlebensanteile nach EK-Transfusionsbedarf .....                               | 58        |
| 3.8.7    | Kumulierte Überlebensanteile nach initialer Zytogenetik.....                                | 59        |
| 3.8.8    | Kumulierte Überlebensanteile nach zytogenetischer Response nach 4 Zyklen 5-Azacytidin ..... | 60        |
| 3.8.9    | Kumulierte Überlebensanteile nach maximaler Abnahme der Klongröße .....                     | 61        |
| 3.8.10   | Kumulierte Überlebensanteile nach maximaler Abnahme der Anzahl der Aberrationen .....       | 62        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion.....</b>  | <b>64</b> |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung.....</b>   | <b>70</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>72</b> |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Studiendesign.....   | 12 |
| Abbildung 2: Vergleich des Hämoglobinwerts zwischen den beiden Armen.....                                       | 45 |
| Abbildung 3: Vergleich der Leukozytenzahl zwischen den beiden Armen.....  | 46 |
| Abbildung 4: Vergleich der Neutrophilenzahl zwischen den beiden Armen.....                                      | 46 |
| Abbildung 5: Vergleich der Thrombozytenzahl zwischen den beiden Armen.....                                      | 47 |
| Abbildung 6: Vergleich des Blastenanteils im peripheren Blut zwischen den beiden Armen.....                     | 48 |
| Abbildung 7: Vergleich des Blastenanteils im Knochenmark zwischen den beiden Armen.....                         | 48 |
| Abbildung 8: Vergleich der analysierten Metaphasen zwischen den beiden Armen.....                               | 49 |
| Abbildung 9: Vergleich der Klongröße zwischen den beiden Armen.....   | 50 |
| Abbildung 10: Vergleich der Klongröße bei initial nicht komplexem Karyotyp zwischen den beiden Armen.....       | 50 |
| Abbildung 11: Vergleich der Klongröße bei initial komplexem Karyotyp zwischen den beiden Armen.....             | 51 |
| Abbildung 12: Vergleich der Aberrationen pro Fall zwischen den beiden Armen.....                                | 52 |
| Abbildung 13: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für den Faktor Geschlecht.....                                | 54 |
| Abbildung 14: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Altersgruppen.....                                    | 55 |
| Abbildung 15: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Ätiologie.....  | 56 |
| Abbildung 16: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Studienarme.....                                      | 57 |
| Abbildung 17: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Patienten mit allogener Stammzelltransplantation..... | 58 |
| Abbildung 18: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Patienten mit EK-Transfusionsbedarf.....              | 59 |
| Abbildung 19: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die initialen zytogenetischen Gruppen....                 | 60 |
| Abbildung 20: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) nach zytogenetischer Response nach 4 Zyklen 5-Azacytidin..... | 61 |
| Abbildung 21: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) nach maximaler Abnahme der Klongröße....                      | 62 |

---

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 22: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) nach maximaler Abnahme der Aberrationen..... | 63 |
|--|----|

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2008).....  | 2  |
| Tabelle 2: WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2016).....  | 3  |
| Tabelle 3: Zytogenetische Risikogruppen.....  | 5  |
| Tabelle 4: Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R).....  | 5  |
| Tabelle 5: IPSS-R-Risikogruppen.....  | 5  |
| Tabelle 6: Mediane Überlebenszeit der Risikogruppen.....  | 6  |
| Tabelle 7: Häufigkeit der Erkrankungsgruppen und MDS-Subgruppen bei Erstdiagnose.....   | 16 |
| Tabelle 8: Häufigkeit der IPSS-Risikogruppen bei Erstdiagnose.....  | 17 |
| Tabelle 9: Häufigkeit der IPSS-R-Risikogruppen bei Erstdiagnose.....  | 17 |
| Tabelle 10: Blutwerte und Blastenanteil zum Einschlusszeitpunkt.....  | 20 |
| Tabelle 11: Initiale zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt des Screenings.....   | 21 |
| Tabelle 12: Molekulargenetische Befunde zum Zeitpunkt des Screenings.....   | 23 |
| Tabelle 13: Blutwerte und Blastenanteil zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik.....  | 24 |
| Tabelle 14: Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik (nach 4 Zyklen 5-Azacytidine).....   | 26 |
| Tabelle 15: Evolution der Zytogenetik nach 4 Zyklen 5-Azacytidin.....   | 28 |
| Tabelle 16: Gesamtes Ansprechen nach Cheson-Kriterien zwischen den drei Zytogenetikgruppen nach 4 Zyklen 5-Azacytidin.....  | 29 |
| Tabelle 17: Blutwerte und Blastenanteil zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm A).....  | 30 |
| Tabelle 18: Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm A).....   | 32 |
| Tabelle 19: Zytogenetische Evolution nach 8 Zyklen 5-Azacytidin.....  | 34 |
| Tabelle 20: Vergleich der Zytogenetik zwischen den Zeitpunkten der zweiten Zytogenetik (nach dem 4. Zyklus 5-Azacytidin) und der dritten Zytogenetik (nach dem 8. Zyklus 5-Azacytidin).....               | 34 |
| Tabelle 21: Gesamtes Ansprechen nach Cheson-Kriterien zwischen den drei Zytogenetikgruppen nach 8 Zyklen 5-Azacytidin.....  | 36 |
| Tabelle 22: Blutwerte und Blastenanteil zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm B).....  | 37 |
| Tabelle 23: Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm B).....   | 39 |
| Tabelle 24: Zytogenetische Evolution nach allogener Stammzelltransplantation.....   | 41 |
| Tabelle 25: Vergleich der Zytogenetik zwischen den Zeitpunkten der zweiten Zytogenetik (nach dem 4. Zyklus 5-Azacytidin) und der dritten Zytogenetik (nach allogener Stammzelltransplantation d+100)..... | 42 |

---

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 26: Vergleich des gesamten Ansprechens nach Cheson-Kriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen.....  | 44 |
| Tabelle 27: Vergleich des gesamten Ansprechens nach Cheson-Kriterien zwischen Arm A (nach dem 8. Zyklus 5-Azacytidin) und Arm B (nach allogener Stammzelltransplantation d+100)..... | 53 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |   |
|--------|---|
| AML    | akute myeloische Leukämie                               |
| ANC    | absolute Neutrophilenzahl                               |
| 5-Aza  | 5-Azacytidine   |
| CE     | Zytogenetische Evolution                                |
| CMML   | Chronische myelomonozytäre Leukämie                     |
| CR     | komplette Remission                                     |
| DNS    | Desoxyribonukleinsäure                                  |
| ED     | Erstdiagnose  |
| EK     | Erythrozytenkonzentrat                                  |
| FISH   | Fluorescence in situ hybridization                      |
| Hb     | Hämoglobin  |
| HR     | Hazard Ratio  |
| IPSS   | International Prognostic Scoring System                 |
| IPSS-R | Revised International Prognostic Scoring System         |
| ISCN   | International System for Human Cytogenetic Nomenclature |
| KE     | klonale Evolution                                       |
| KM     | Knochenmark   |
| KOM    | Komplex   |
| LDH    | Laktatdehydrogenase                                     |
| MDS    | Myelodysplastische Syndrome                             |
| n      | Anzahl  |
| OS     | overall survival  |
| p      | kurzer Arm eines Chromosoms                             |
| pB     | peripheres Blut   |
| PD     | progressive Erkrankung                                  |
| PR     | partielle Remission                                     |
| q      | langer Arm eines Chromosoms                             |

---

|        |   |
|--------|---|
| RA     | Refraktäre Anämie                                     |
| RAEB   | Refraktäre Anämie mit Blastenexzess                   |
| RAEB-T | Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation |
| RARS   | Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten               |
| RCMD   | Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dyplasie       |
| RCUD   | Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dyplasie         |
| RIC    | Reduced-intensity -conditioning                       |
| RNA    | Ribonukleinsäure                                      |
| SD     | stabile Erkrankung                                    |
| SZT    | Stammzelltransplantation                              |
| TK     | Thrombozytenkonzentrat                                |
| t-MDS  | Therapie-assoziierte MDS                              |
| UMG    | Universitätsmedizin Göttingen                         |
| vs.    | versus  |
| WHO    | World Health Organization                             |

# 1 Einleitung

## 1.1 Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen pluripotenten Stammzellen, die durch Störungen in der Differenzierung und Reifung von Blut- und Knochenmarkzellen charakterisiert sind und eine insuffiziente Hämatopoese zur Folge haben. Die hämatopoetischen Zellen weisen Dysplasien der Größe, der Form, der Kernbeschaffenheit und des Zytoplasmas auf. Die Diagnose MDS kann gestellt werden, wenn  $\geq 10\%$  einer oder mehrerer Zelllinien dysplastische Veränderungen zeigen (Germing et al. 2013). Für die Diagnosestellung sind zytomorphologische und zytogenetische Untersuchungen erforderlich. Die Erkrankung kann sich mit Mono-, Bi- oder Panzytopenie präsentieren. Leistungsminderung, Müdigkeit, Luftnot, Blutungen und Infektanfälligkeit sind die konsekutiven Hauptsymptome. In 20-25% gehen die MDS in eine akute myeloische Leukämie über (Germing et al. 2013).

## 1.2 Epidemiologie und Ätiologie

MDS zeigen sich mit einer Inzidenz von ca. 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr und einer Prävalenz von ca. 7/100.000 Einwohnern. Das mediane Alter bei Diagnosestellung ist in den publizierten Studien bei  $>65$  Jahren. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit dem Alter über 70 bis auf 50/100.000 an und ist bei Männern höher als bei Frauen.

MDS werden in primäre und sekundäre MDS unterteilt. Bei primären MDS (ca. 90% aller Fälle) ist die Ursache unbekannt, bei sekundären MDS (ca. 10% aller Fälle) kommen ionisierende Strahlung, organische Lösungsmittel und vorangegangene zytostatische Therapien als ätiologische Faktoren in Frage (Germing et al. 2004, Germing et al. 2013, Neukirchen et al. 2011).

## 1.3 Klassifikation der MDS

Die Klassifikation erfolgte ab 1982 zunächst nach der French-American-British (FAB)-Klassifikation, in der die MDS in fünf Kategorien eingeteilt werden (Bennett et al. 1982).

In den letzten Jahren wurde durch die WHO die Klassifikation kontinuierlich verbessert und neuen Erkenntnissen angepasst (Vardiman et al. 2009) (Tabelle 1). Aktuell gültig und international in Verwendung ist die von der WHO 2016 publizierte Version (Tabelle 2).

**Tabelle 1:** WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2008)

| MDS- Typ   | Peripheres Blut   | Knochenmark   |
|--|---|---|
| Refraktäre Zytopenie mit unilineärer Dysplasie (RCUD)<br>Refraktäre Anämie (RA)<br>Refraktäre Neutropenie (RN)<br>Refraktäre Thrombozytopenie (RT) | Uni- oder Bizytopenie <sup>1</sup><br><1 Blasten <sup>2</sup>                               | Dysplasien in $\geq 10\%$ der Zellen einer Reihe<br>Ringsideroblasten <15%<br>Blasten <5%                               |
| RA mit Ringsideroblasten (RARS)  | Anämie<br><1% Blasten   | Alleinige Dyserythropoese<br>Ringsideroblasten $\geq 15\%$<br>Blasten < 5 %   |
| Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)<br>(mit oder ohne Ringsideroblasten)   | Bi- oder Panzytopenie<br><1 % Blasten <sup>2</sup><br>Monozyten <1000/ $\mu$ l              | Dyplasia in >10% der Zellen in mindestens 2 Zellreihen<br>$\pm$ Ringsideroblasten<br>Blasten <5 %<br>Keine Auerstäbchen |
| Refraktäre Anämie mit Blastenexzess-I (RAEB-I)   | Zytopenie(n)<br><5% Blasten<br>Keine Auerstäbchen<br>Monozyten <1000/ $\mu$ l               | Unilineäre oder multilineäre Dyplasien<br>Blasten 5-9%<br>Keine Auerstäbchen  |
| Refraktäre Anämie mit Blastenexzess-II (RAEB-II)   | Zytopenie(n)<br><20% Blasten<br>$\pm$ Auerstäbchen <sup>3</sup><br>Monozyten <1000/ $\mu$ l | Unilineäre oder multilineäre Dyplasien<br>Blasten 10-19%<br>$\pm$ Auerstäbchen <sup>3</sup>                             |
| MDS mit isolierter del(5q)   | Anämie<br>Thrombozyten normal oder erhöht<br><1 % Blasten                                   | Megakaryozyten mit hypolobulierten oft runden Kernen<br>Blasten <5 %<br>Isolierte del (5q)<br>Keine Auerstäbchen        |
| MDS, unklassifiziert (MDS-U)   | Zytopenien<br><1 % Blasten<br>Keine Auerstäbchen  | Dyplasia in <10% der Zellen in 1 oder mehrere Zellreihen mit MDS typischen zytogenetische Anomalien<br>Blasten <5 %     |

<sup>1</sup> Bei Vorliegen einer Panzytopenie erfolgt die Zuordnung in die Gruppe MDS-U.

<sup>2</sup> Bei < 5% KM-Blasten und 2-4% Blasten im pB erfolgt die Einteilung in die Gruppe RAEB-I. Patienten mit 1% Blasten im pB in den Gruppen RCUD und RCMD werden der Gruppe MDS-U zugeordnet.

<sup>3</sup> Bei Vorliegen von Auerstäbchen, <5% Blasten im pB und <10% Blasten im KM erfolgt die Einteilung in die Gruppe RAEB-II.

**Tabelle 2:** WHO-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2016)

| Kategorie                                       | Dyplastische Reihen | Zytopenien | Ring-sideroblasten (%der erythroiden Zellen) | Blasten im Knochenmark (KM) oder peripheren Blut (PB) | Karyotyp   |
|---|---------------------|------------|--|---|--|
| MDS mit unilineärer Dysplasie (MDS-SLD)         | 1                   | 1 oder 2   | <15 % / <5 % <sup>2</sup>                    | BM <5 %, PB <1%, keine Auer Stäbchen                  | Alle, außer del(5q) +- 1 andere nicht-chr 7 Aberration     |
| MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS-MLD)       | 2 oder 3            | 1-3        | <15 % / <5 % <sup>2</sup>                    | BM <5 %, PB <1%, keine Auer Stäbchen                  | Alle, außer del(5q) +- 1 andere nicht-chr 7 Aberration     |
| MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS)              |                     |            |  |   |  |
| MDS-RS mit unilineärer Dysplasie (MDS-RS-SLD)   | 1                   | 1 oder 2   | ≥15 % / ≥5 % <sup>2</sup>                    | BM <5 %, PB <1%, keine Auer Stäbchen                  | Alle, außer del(5q) +- 1 andere nicht-chr 7 Aberration 5q  |
| MDS-RS multilineärer Dysplasie (MDS-RS-MLD)     | 2 or 3              | 1-3        | ≥15 % / ≥5 % <sup>2</sup>                    | BM <5%, PB <1%, keine Auer Stäbchen                   | Alle, außer del(5q) +- 1 andere nicht-chr 7 Aberration     |
| MDS mit del(5q)                                 | 1-3                 | 1 oder 2   | Irrelevant                                   | BM <5 %, PB <1%, keine Auer Stäbchen                  | del(5q) isoliert oder mit 1 anderen nicht-chr 7 Aberration |
| MDS mit Blastenzexzess (MDS-EB)                 |                     |            |  |   |  |
| MDS-EB1   | 0-3                 | 1-3        | Irrelevant                                   | BM 5-9 % oder PB 2-4 %, keine Auer Stäbchen           | Irrelevant   |
| MDS-EB2   | 0-3                 | 1-3        | Irrelevant                                   | BM 10-19 % oder PB 5-19 % oder Auer Stäbchen          | Irrelevant   |
| MDS, unklassifiziert (MDS-U)                    |                     |            |  |   |  |
| mit 1 % Blasten im peripheren Blut <sup>3</sup> | 1-3                 | 1-3        | Irrelevant                                   | BM <5 %, PB=1%, keine Auer Stäbchen                   | Irrelevant   |
| mit unilineärer Dysplasie und panzytopenie      |                     | 3          | Irrelevant                                   | BM <5 %, PB <1%, keine Auer Stäbchen                  | Irrelevant   |
| Basiert auf zytogenetischen Abnormalität        | 0                   | 1-3        | <15 % <sup>4</sup>                           | BM <5 %, PB <1%, keine Auer Stäbchen                  | MDS-definierende Abnormalität                              |

- <sup>1</sup> Zytopenien definiert als Hämoglobin <100 g/l, Thrombozyten <100 x 10<sup>9</sup>/l, ANC <1.8 x 10<sup>9</sup>/l
- <sup>2</sup> falls SF3B1 mutiert
- <sup>3</sup> 1 % periphere Blasten müssen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten beurteilt werden
- <sup>4</sup> Fälle mit ≥15 % Ringsideroblasten haben per Definition eine signifikante Dyserythropoese und sind daher MDS-RS-SLD

## 1.4 Prognostische Stratifizierung und Zytogenetik

Zur Abschätzung der Prognose sind verschiedene Prognosesysteme etabliert worden.

Der Blastenanteil im Knochenmark, Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl, Neutrophilenzahl und die Zytogenetik sind wichtige prognostische Variablen (Solé et al. 2000, Hofmann et al. 2016).

Die Zytogenetik ist ein für die MDS etabliertes diagnostisches Verfahren. Die klonalen zytogenetischen Anomalien spielen eine wichtige Rolle für die Pathogenese, Diagnose, Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung. Bei ca. 50-60 % der Patienten mit MDS werden klonale zyogenetische Anomalien nachgewiesen (Greenberg et al. 2012, Schanz et al. 2012). Der Karyotyp ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren im IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System), der den derzeitigen internationalen Goldstandard in der prognostischen Stratifizierung von MDS darstellt (Greenberg et al. 2012, Schanz et al. 2012). Nach dem IPSS-R gibt es fünf Risikogruppen (Tabelle 3, 4, 5).

Die häufigsten bei MDS nachweisbaren chromosomalen Aberrationen sind die Deletion 5q, die Monosomie 7, die Trisomie 8, die Monosomie 20, der Verlust des Y- Chromosoms sowie die Trisomie 21. Die Aberrationen können isoliert, mit einer Zusatzanomalie oder innerhalb von komplexen Aberrationen (>2 Anomalien in mindestens zwei Zellen) auftreten (Haase et al. 2007, Haase 2008).

**Tabelle 3:** Zytogenetische Risikogruppen

| <b>Prognose</b> | <b>Zytogenetische Anomalien</b>   |
|-----------------|---|
| sehr gut        | -Y, und del (11q) als einzige Anomalien   |
| gut             | normaler Karyotyp, del (5q), del (12q) und del(20q) als einzige Anomalien, zwei Anomalien unter Einbeziehung von del(5q)    |
| intermediär     | del(7q), +8, +19, i(17q), +21 und jede weitere einzelne oder zweifache Anomalie   |
| schlecht        | 7 und inv(3)/t(3q)/del(3q) als einzige Anomalie, zweifache Anomalien unter Einbeziehung von -7/del7q, komplex (3 Anomalien) |
| sehr schlecht   | >3 Anomalien  |

**Tabelle 4:** Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

| Score                              | 0        | 0,5     | 1     | 1,5 | 2           | 3        | 4             |
|------------------------------------|----------|---------|-------|-----|-------------|----------|---------------|
| Zytogenetik*                       | sehr gut |         | gut   |     | intermediär | schlecht | sehr schlecht |
| Blasten im KM (%)                  | ≤2       |         | >2-<5 |     | 5-10        | >10      |               |
| Hb(g/dl)                           | ≥10      |         | 8-10  | <8  |             |          |               |
| Thrombozyten (x10 <sup>9</sup> /l) | ≥100     | 50-<100 | <50   |     |             |          |               |
| Neutrophile (absolut)              | ≥0,8     | <0,8    |       |     |             |          |               |

**Tabelle 5:** IPSS-R-Risikogruppen

| <b>IPSS-R Risikogruppen</b> | <b>Punkte</b> |
|-----------------------------|---------------|
| sehr niedrig                | ≤1,5          |
| niedrig                     | > 1,5-3       |
| intermediär                 | >3-4,5        |
| hoch                        | >4,5-6        |
| sehr hoch                   | >6            |

Der Krankheitsverlauf der MDS ist heterogen und korreliert eng mit den zytogenetischen Risikogruppen und den IPSS-R-Risikogruppen. Die mediane Überlebenszeit variiert zwischen mehreren Monaten und Jahren. Die MDS können in 20-25 % aller Fälle in eine akute myeloische Leukämie übergehen (Germing et al. 2013) (Tabelle 6). Viele Patienten sterben an Infektionen, Blutungen, transfusionsbedingter Eisenüberladung oder der Transformation des MDS in eine akute Leukämie. Das adjusted IPSS-R für Patienten im Alter von 70-80 Jahren zeigt eine mediane Überlebenszeit von 32 Monaten für intermediäres Risiko, 18 Monaten für hohes Risiko und acht Monaten für sehr hohes Risiko (Heidenreich et al. 2017).

**Tabelle 6:** Mediane Überlebenszeiten der Risikogruppen

| Risikogruppen | Mediane Überlebenszeit (Jahre) | Zeit bis zur Entwicklung einer AML bei 25% der Patienten (Jahre) |
|---------------|--------------------------------|--|
| Sehr niedrig  | 8.8                            | nicht erreicht   |
| Niedrig       | 5.3                            | 10.8   |
| Intermediär   | 3                              | 3.2  |
| Hoch          | 1.6                            | 1.4  |
| Sehr hoch     | 0.8                            | 0.73   |

## 1.5 Therapie bei MDS

Für MDS stehen, je nach Risikoprofil, unterschiedliche Therapiealternativen zur Verfügung: z. B. klinische Beobachtung, Transfusionen, Eisenchelatoren, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Lenalidomid, 5-Azacytidin und die allogene Stammzelltransplantation.

### 1.5.1 Niedrig-Risiko-Patienten

Bei Niedrig-Risiko-MDS-Patienten stehen die klinische Beobachtung, Eisenchelatoren, hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Lenalidomid als Therapieoptionen im Vordergrund. Patienten mit Panzytopenie, gutem Karnofsky-Index und geeignetem Spender können auch transplantiert werden (Hofmann et al. 2016).

Die Therapie mit Lenalidomid bei Patienten mit del(5q)-Mutation kann den Transfusionsbedarf reduzieren und zu zytogenetischer Remission führen.

## 1.5.2 Hoch-Risiko-Patienten

Bei Hoch-Risiko-MDS-Patienten sind supportive Therapiemaßnahmen, 5-Azacytidin und allogene Stammzelltransplantation die Behandlungsoptionen (Hofmann et al. 2016).

### 1.5.2.1 5-Azacytidin

5-Azacytidin (5-Aza) ist als Pyrimidin-Analogon eine DNS-hypomethylierende Substanz, die eine modulierende Wirkung auf die Differenzierung der Zellen, die Genexpression und den DNS-Metabolismus hat. Als Folge der DNS-Hypomethylierung induziert 5-Aza die Reexpression von Genen, die zur Differenzierung und Apoptose der myeloischen Zellen führt. 5-Aza integriert sich auch in die RNA und inhibiert die Proteintranslation. Die Induktion von DNA-Schäden und die Zunahme der anti-tumoralen Immunantwort sind weitere Mechanismen der Therapie mit 5-Aza. Es wurde nachgewiesen, dass die Therapie mit 5-Aza bei MDS-Patienten zu einer Verringerung der Zytopenie, zu einer Verbesserung der Lebensqualität, zur Reduktion der leukämischen Transformation und Hospitalisationszeit führt. Das Ansprechen auf 5-Aza ist unabhängig vom Alter des Patienten. Für die Therapie mit 5-Aza gibt es keine Altersgrenzen und sie ist nicht mit einer erhöhten Toxizität bei über 70-jährigen Patienten assoziiert (Kornblith et al. 2002, Fenaux et al. 2010a, Fenaux et al. 2010b).

5-Aza ist effektiv in allen zytogenetischen Risikogruppen. Besonders bei Patienten mit Chromosom 5- und 7- Anomalien wurde das Überleben signifikant verlängert (Götze et al. 2010).

### 1.5.2.2 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) ist nach wie vor die einzige kurative Therapieoption für Patienten mit MDS. Bei Patienten mit Hochrisiko-MDS im Alter unter 70 Jahren hat die allogene SZT eine Heilungsrate von 30-50%. Bei Patienten im Alter von über 70 Jahren ist zur allogenen SZT eine Reduktion der Konditionierungsintensität erforderlich. Die overall survival (OS) Rate bei Patienten im Alter über 70 Jahre ist 34% und die Erfolgsrate ist abhängig vom Performance-Status. Die für die Entscheidung zur allogenen SZT zu berücksichtigenden Faktoren sind unter anderem Alter, Komorbiditäten und Krankheitsstadium. Das Ziel der allogenen SZT ist das Erreichen einer kompletten

Remission mit minimaler Toxizität und guter Lebensqualität (Mufti und Potter 2012, Heidenreich et al. 2017).

### 1.5.3 Therapie von älteren Patienten mit MDS

Das Durchschnittsalter aller Patienten bei der MDS-Diagnose ist 71 Jahre. Die Therapiemöglichkeiten bei älteren Patienten sind aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands, funktioneller Kapazitäten, Komorbiditäten und daraus resultierender reduzierter Toxizitätstoleranz begrenzt (Seymour et al. 2010). Allerdings betonen Seymour et al. in ihrer Studie, dass das Alter nicht der wichtigste Faktor bei der Therapieentscheidung sein sollte und weitere Faktoren wie die Komorbiditäten und Performance-Status in die Entscheidung mit einfließen sollten (Seymour et al. 2010). In den USA wurde bei MDS-Patienten mit einem Medianalter von 71 Jahren festgestellt, dass 27% der neu diagnostizierten Hoch-Risiko-Patienten und 24-49% der vordiagnostizierten Hoch-Risiko-MDS-Patienten nur supportive Therapien erhalten konnten (Sekeres et al. 2008).

## 1.6 Zytogenetische Entwicklung und Pathogenese

Die Zytogenetik ist ein wichtiger und validierter Prognoseparameter. Bei ca. 50-60 % der Patienten mit MDS können klonale zytogenetische Anomalien nachgewiesen werden. Der Anteil von komplexen Anomalien (drei oder mehr Anomalien pro Zelle, nachweisbar in mindestens zwei Zellen) liegt bei 15%. Die zytogenetische Evolution (CE) ist definiert, als das Erwerben eines abnormalen Klons bei Patienten mit normalem Karyotyp oder das Erwerben von zusätzlichen Defekten bei Patienten mit abnormalem Karyotyp. Die Inzidenz der zytogenetischen Evolution liegt in der Literatur bei 12-39% (Bernasconi et al. 2010, Wang et al. 2010).

Die Aktivierung von Onkogenen, die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und die Inhibition der Apoptose führen zu Chromosomeninstabilitäten, die klonale Chromosomenaberrationen verursachen. Das Auftreten von Aberrationen führt zur klonalen Evolution (Raskind et al. 1984, Parker und Mufti 2001, Cermák et al. 2005).

1985 haben Tricot et al. in einer Studie vier verschiedene CE Muster zusammengefasst (Tricot et al. 1985).

Kategorie A beinhaltet MDS-Patienten mit stabilem Klon und niedriger Proliferationsaktivität. Initial haben diese Patienten einen normalen Karyotyp.

Als Kategorie B werden Patienten mit instabilem Klon und niedriger Proliferationsaktivität definiert. Diese Patienten haben initial Aberrationen und einen langsamen Blastenanstieg. Im Verlauf erwerben sie neue Aberrationen und diese führen in einen raschen Übergang zur AML.

In Kategorie C werden Patienten mit stabilem Klon und erhöhter Proliferationsaktivität eingeordnet. Diese Patienten zeigen einen kontinuierlichen Blastenanstieg und entwickeln eine AML ohne zusätzliche Aberrationen.

Kategorie D beinhaltet Patienten mit instabilem Klon und erhöhter Proliferationsaktivität. Initial liegt bei diesen Patienten ein komplex aberranter Karyotyp vor, welcher einen raschen Blastenanstieg und einen schnellen Übergang in eine AML zur Folge hat.

Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, erhöhtem Blastenanteil im Knochenmark und Hoch-Risiko-IPSS entwickeln häufiger eine CE. Die CE führt zu einer schlechteren Prognose, einer kürzeren Überlebenszeit und der raschen Entwicklung eines Progress (Bernasconi et al. 2010, Wang et al. 2010).

Die zytogenetische Evolution bei MDS-Patienten ist assoziiert mit dem Übergang in eine AML. Bei 60% der Patienten mit einem Übergang zur AML aus MDS wurden sekundäre erworbene DNS-Defekte nachgewiesen. Bernasconi et al. zeigten an einem Kollektiv von 153 Patienten mit MDS, dass die Patienten mit CE ein siebenfach höheres Sterberisiko und ein 36-fach erhöhtes Risiko auf eine Transformation in eine AML haben, im Vergleich zu zytogenetisch stabilen Patienten.

In einer Studie von White et al., in der 126 MDS-Patienten eingeschlossen waren, entwickelten 15 Patienten eine klonale Evolution. Das Gesamtüberleben war bei den Patienten mit klonaler Evolution signifikant kürzer. Vier Patienten zeigten eine leukämische Transformation (White et al. 1994).

Horiike et al. aus Japan evaluierten ein Patientenkollektiv von 83 Patienten mit MDS, unter welchen 30 Patienten eine oder mehrere zytogenetische Untersuchungen hatten. Hier zeigte sich, dass das mediane Überleben bei Patienten mit zytogenetischer Evolution nur zwei Monate betrug, während es bei Patienten mit normalem Karyotyp 21 Monate waren (Horiike et al. 1998).

In dem Kollektiv von 127 Patienten mit MDS von de Souza Fernandez et al. zeigten 24% aller Patienten einen Progress. Acht Patienten entwickelten eine AML. 81 % dieser Patienten mit einer sekundären AML aus MDS konnten in die Gruppe Intermediate II- oder Hochrisiko-MDS eingeordnet werden. 19% der Patienten mit sekundärer AML aus MDS konnten der Intermediate I-Gruppe zugeordnet werden (de Souza Fernandez et al. 2000).

## 1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert der zytogenetischen Verläufe bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem MDS unter zwei verschiedenen Therapieregime mit 5-Azacytidin und mit 5-Azacytidin und allogener Stammzelltransplantation zu ermitteln. Die Auswertung der Daten von 50 MDS-Patienten soll zur Klärung folgender Fragen beitragen:

1. Wie sind die laborchemischen, zytogenetischen und klinischen Verläufe in den beiden Therapiearmen?
2. Bestehen Unterschiede zwischen den zytogenetischen Verläufen der beiden Therapiearme?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich der klinischen Verläufe und der Überlebenszeit zwischen den Patienten in den beiden Therapiearmen?
4. Gibt es Unterschiede bezüglich der klinischen Verläufe und der Überlebenszeit in verschiedenen zytogenetischen Risikogruppen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden im Rahmen der Studie “Die klonale und zytogenetische Evolution bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem MDS unter alleiniger 5-Azacytidin-Therapie im Vergleich zur Therapie mit 5-Azacytidin gefolgt von allogener Stammzelltransplantation” an 50 Patienten erhoben. Die Daten wurden zwischen 2011-2017 in den Hämatologie-Onkologie-Kliniken der Universitätsmedizin Göttingen, der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus (Dresden) und Universitätsklinik Eppendorf (Hamburg) erhoben.

Einschlusskriterien waren:

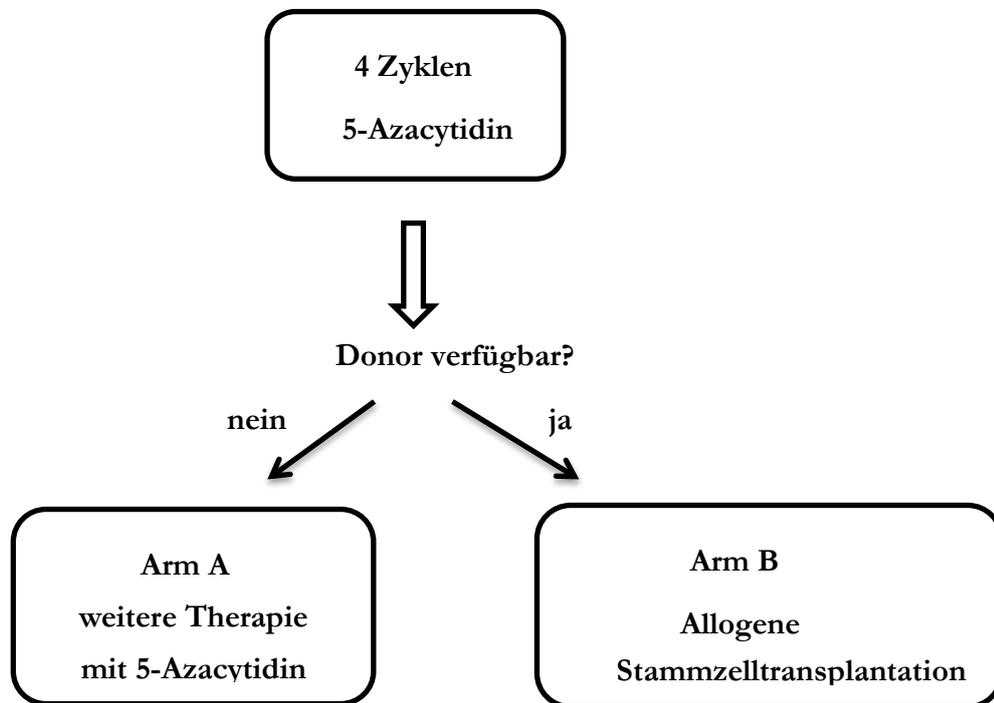
- Patienten mit De-novo- oder Therapie-assoziiertem MDS/ CMML (Leukozyten  $< 13 \times 10^3/\mu\text{l}$ )
- IPSS: Intermediär II- oder Hoch-Risiko- oder Intermediär I mit Hoch-Risiko-Zytogenetik und Patienten mit sekundärer AML (nach WHO-Klassifikation) und Blasten  $\leq 30\%$  (RAEB-t nach FAB-Klassifikation)
- Keine Vortherapien oder maximal ein Zyklus 5-Azacytidin.
- Alter: 55-70 Jahre
- Einwilligungsfähiger Patient
- ECOG  $\leq 2$
- Kreatinin- und Billirubinwert maximal bis zu 3-fach der Obergrenze des Normalwerts erhöht
- Kardiale Ejektionsfraktion  $> 30\%$ .

Ausschlusskriterien waren:

- Blasten von  $> 30\%$  bei Erstdiagnose
- Befall des zentralen Nervensystems
- Fortgeschrittene renale, hepatische, pulmonale oder kardiale Erkrankung.
- Schwangerschaft, stillende Patientin.
- Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit einer Lebenserwartung  $< 6$  Monat
- Schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen.
- Unkontrollierte invasive Pilzinfektionen
- HIV-Positivität oder akute Hepatitis Typ A, B oder C.
- Teilnahme an einer anderen Studie mit Einnahme einer Medikation ohne Lizenz bis zu 28 Tage vor dem Studieneinschluss.

Nach initialer Therapie mit 4 Zyklen 5-Azacytidin ( $7 \times 75 \text{ mg/m}^2$  s.c, alle 28 Tage) wurde bei allen Patienten eine Spendersuche eingeleitet. Patienten mit gutem Ansprechen unter Therapie oder stabiler Erkrankung und ohne HLA-kompatiblen Spender (10/10 Allelen) wurden in den Arm A eingeteilt. In Arm A wurde die Therapie mit 5-Azacytidin weitergeführt. Lag ein HLA-kompatibler Spender (10/10 Allelen) vor, wurden die

Patienten in den Arm B eingeteilt und sie erhielten nach den 4 Zyklen 5-Azacytidin eine allogene Stammzelltransplantation (Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Studiendesign

Die Patientendaten wurden für die Erhebung und Auswertung der Daten anonymisiert. Die Richtlinien des Datenschutzes sowie der Schweigepflicht wurden eingehalten. Für die vorliegende Promotion erhoben wurden: Alter, Geschlecht, Diagnoseeinteilung nach WHO-Klassifikation, Datum der Erstdiagnose; Blutbild mit Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, MCV, MCH und MCHC, Blastenanteil im peripheren Blut und im Knochenmark; der Karyotyp (Chromosomenbänderungsanalyse nach Giemsa-Färbung) sowie falls vorhanden, Ergebnisse zusätzlich erhobener FISH-Analysen und/oder molekulargenetischer Analysen.

Im Rahmen dieser Studie wurden die zytogenetischen Analysen aus Knochenmarkproben durchgeführt. Die zytogenetischen Analysen der Proben wurden unter der Leitung von Prof. Dr. med. D. Haase in den zytogenetischen Laboren der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Die Abnahme der zytogenetischen Proben erfolgte zu den Zeitpunkten:

- 1. Zytogenetik: bei Erstdiagnose
- 2. Zytogenetik: nach 4 Zyklen 5-Azacytidin
- 3. Zytogenetik: in Arm A nach 8 Zyklen 5-Azacytidin  
in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation d+100

Für die vorliegende Auswertung wurden die Patienten nach den zytogenetischen Befunden in drei Gruppen eingeteilt: komplexer Karyotyp, nicht komplexer Karyotyp, normaler Karyotyp.

Es wurden an den Patienten für die Studie keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Die Patienten wurden nicht kontaktiert.

## 2.2 Definition der zytogenetischen Befunde

Der Karyotyp wurde gemäß ISCN beschrieben. Die aktuellste Version wurde 2016 von Mc Gowan et al. veröffentlicht (Mc Gowan et al. 2016). Für die Chromosomenanalyse wurden 20-25 Metaphasen untersucht.

Gemäß ISCN galten folgende Definitionen:

**Klonale Anomalie:** Nachweis der identischen Chromosomenveränderung (Hinzugewinn eines Chromosoms oder strukturelle Anomalie) in mindestens zwei Metaphasen oder Verlust von Chromosomen in mindestens drei Metaphasen.

**Komplexe Anomalie:** Akkumulation von drei oder mehreren unterschiedlichen Chromosomenveränderungen, die sich in mindestens zwei Zellen nachweisen lassen.

**Klongröße:** Anzahl des Anteils aberranter Metaphasen in der untersuchten Probe (Angabe in Prozent).

**Aberrationen pro Fall:** Anzahl der unterschiedlichen Aberrationen in einer Zelle. Hierbei zählen unbalancierte Translokationen doppelt und alle übrigen Aberrationen einfach.

## 2.3 Klinische Daten

Die klinischen Daten wurden bei Erstdiagnose und im Verlauf zum Zeitpunkt der zytogenetischen Untersuchung erfasst.

**Hämoglobin:**

Der Hämoglobinwert (Hb) wurde in g/dl angegeben.

**Leukozyten**

Die Anzahl der Leukozyten wurde in  $10^3/\mu\text{l}$  angegeben.

**Neutrophile**

Die Anzahl der Neutrophilen wurde in  $10^3/\mu\text{l}$  angegeben.

**Thrombozyten**

Die Anzahl der Thrombozyten wurde in  $10^3/\mu\text{l}$  angegeben.

**Blasten im Knochenmark und im peripheren Blut**

Der Blastenanteil wurde in Prozent (%) der untersuchten Zellen angegeben.

**2.4 Remissionsstatus**

Der Remissionsstatus wurde gemäß der international gültigen Cheson-Kriterien angegeben (Cheson et al. 2006). Diese sind wie folgt definiert:

|              |  |
|--------------|--|
| Zytogenetik  | CR: Aberranter Klon nicht mehr nachweisbar<br>PR: $\geq 50\%$ Reduktion des aberranten Klons                         |
| Hämoglobin   | CR: Hb $\geq 11$ g/dl<br>PR: Wie CR<br>SD: CR/PR nicht erreicht<br>PD: Verschlechterung des Wertes $\geq 2$ g/dl     |
| Thrombozyten | CR: Thrombozyten $> 10^9/l$<br>PR: Wie CR<br>SD: CR/PR nicht erreicht<br>PD: Verschlechterung des Wertes $\geq 50\%$ |
| Neutrophile: | CR: ANC $\geq 1.0 \cdot 10^3/\mu\text{l}$<br>PR: Wie CR<br>SD: CR/PR nicht erreicht                                  |

|             |  |
|-------------|--|
|             | PD: Verschlechterung des Wertes $\geq 50\%$  |
| Blasten KM: | CR: Blasten $< 5\%$ und Reduktion $\geq 50\%$ des Ausgangswertes   |
|             | PR: Reduktion $\geq 50\%$ des Ausgangswertes aber noch $> 5\%$   |
|             | SD: CR/PR nicht erreicht   |
|             | PD: Verschlechterung des Wertes:   |
|             | 5-10% Blasten initial: $\geq 50\%$ Anstieg und Wert $> 10\%$   |
|             | 10-20% Blasten initial: $\geq 50\%$ Anstieg und Wert $> 20\%$  |
|             | 20-30% Blasten initial: $\geq 50\%$ Anstieg und Wert $> 30\%$  |
| Gesamt:     | CR: Blasten $< 5\%$ , Hb $\geq 11$ g/dl, Thrombozyten $\geq 100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , ANC $\geq 1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ , peripher keine Blasten nachweisbar |
|             | PR: Wie CR, allerdings Blasten Reduktion $\geq 50\%$ des Ausgangswertes aber noch $> 5\%$  |
|             | SD: CR/PR nicht erreicht   |
|             | PD: Tod, Verschlechterung pB-Werte, Anstieg Blasten, höherer FAB-Subtyp  |

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY, 2016) sowie mit GraphPad Prism Version 7.02. (GraphPad Software, La Jolla California USA).

Unterschiede zwischen stetigen Variablen wurden mittels ANOVA-Test (Welch 1951) und Unterschiede in kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test (Pearson 1900) kalkuliert. Für Vergleiche zweier verbundener Stichproben wurde der t-Test (Student 1908) für verbundene Stichproben verwendet.

Die Analyse des Überlebens erfolgte mittels der Methode von Kaplan und Meier (Kaplan und Meier 1958). Differenzen in Zeit-Ereignis-Analysen wurden mittels eines Log-Rank-Testes (Peto et al. 1977) kalkuliert.

P-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant und p-Werte  $< 0,01$  als hochsignifikant definiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

#### 3.1.1 Zentren

In der vorliegenden Arbeit liegen Daten von 50 Patienten (n=50) aus den Zentren Göttingen (n=8, 16%), Dresden (n=29, 58%) und Hamburg (n=13, 26%) vor.

#### 3.1.2 Alter und Geschlecht

Das mediane Alter der Patienten lag bei 63,5 Jahren (53-70 Jahre). 42% (n=21) der Patienten waren weiblich und 58% (n=29) waren männlich.

#### 3.1.3 Ätiologie

Bei 88% der Patienten (n=44) lag ein primäres MDS und bei 12% (n=6) ein sekundäres MDS vor.

#### 3.1.4 WHO-Klassifikation

Die Klassifikation der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosesstellung erfolgte anhand der WHO-Klassifikation des Jahres 2013. Die Verteilung der Erkrankungsgruppen und MDS Subgruppen ist in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7:** Häufigkeit der Erkrankungsgruppen und MDS-Subgruppen bei Erstdiagnose

| Subgruppen | Häufigkeit (n=50) |
|------------|-------------------|
| AML        | 10 % (n=5)        |
| CMML-2     | 2% (n=1)          |
| RAEB-I     | 22% (n=11)        |
| RAEB-II    | 48% (n=24)        |
| RCMD       | 12% (n=6)         |
| RCMD-RS    | 4% (n=2)          |
| RCUD       | 2% (n=1)          |

### 3.1.5 IPSS

Die prognostische Klassifikation erfolgte gemäß International Prognostic Scoring System (IPSS) (Greenberg et al. 1997) und IPSS-R (Greenberg et al. 2012). Die Verteilung der IPSS- Risikogruppen in der vorliegenden Arbeit ist in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8:** Häufigkeit der IPSS-Risikogruppen bei Erstdiagnose

| IPSS Risikogruppe | Häufigkeit (n=50) |
|-------------------|-------------------|
| Niedrig           | 0% (n=0)          |
| Intermediär I     | 10% (n=5)         |
| Intermediär II    | 48% (n=24)        |
| Hoch              | 42% (n=21)        |

### 3.1.6 IPSS-R

Zusätzlich erfolgte die prognostische Klassifikation gemäß IPSS-R (Greenberg et al. 2012). Die Verteilung der IPSS- und IPSS-R-Risikogruppen in der vorliegenden Arbeit ist in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9:** Häufigkeit der IPSS-R-Risikogruppen bei Erstdiagnose

| IPSS-R Risikogruppe | Häufigkeit (n=50) |
|---------------------|-------------------|
| Sehr niedrig        | 0% (n=0)          |
| Niedrig             | 4% (n=2)          |
| Intermediär         | 26% (n=13)        |
| Hoch                | 32% (n=16)        |
| Sehr hoch           | 38% (n=19)        |

### **3.1.7 Datum MDS-Erstdiagnose**

Das Datum der Erstdiagnose des MDS im vorliegenden Patientenkollektiv lag zwischen dem 15.06.2004 und dem 15.11.2016.

### **3.1.8 Unterschiede im Patientenkollektiv zwischen den Zentren**

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zentren bezüglich der folgenden Parameter: Geschlecht ( $p=0,92$ ), Alter ( $p=0,83$ ), Ätiologie ( $p=0,28$ ), WHO-Klassifikation ( $p=0,25$ ), IPSS Risikogruppen ( $p=0,14$ ), und IPSS-R Risikogruppen ( $p=0,68$ ).

### **3.1.9 Beobachtungszeitraum**

Der mediane Beobachtungszeitraum war in Göttingen 857 Tage, in Dresden 1262 Tage und in Hamburg 1358 Tage. Für den Beobachtungszeitraum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zentren ( $p=0,9$ ).

## **3.2 Studiendaten**

### **3.2.1 Screening-Datum**

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Screening-Datums (1. zytogenetische Untersuchung) zwischen den Zentren ( $p=0,5$ ).

### **3.2.2 Zeit von MDS-Erstdiagnose bis Screening**

Die mediane Zeit von MDS-Erstdiagnose bis Screening war in Dresden 45 Tage, in Göttingen 48 Tage und in Hamburg 41 Tage. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit zwischen Erstdiagnose MDS bis zum Screening zwischen den Zentren ( $p=0,68$ ).

### **3.2.3 Studienarme**

In der vorliegenden Arbeit waren in Arm A 15 Patienten und Arm B 32 Patienten eingeteilt. Drei Patienten konnten nicht eingeordnet werden, da sie vorher verstarben bzw. einen Progress der Erkrankung zeigten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zentren ( $p=0,24$ ).

### **3.2.4 Zeit von Screening bis Applikation der ersten 4 Zyklen 5-Azacytidin**

Die mediane Zeit von Screening bis Applikation der ersten 4 Zyklen 5-Azacytidin war in Dresden 133 Tage, in Göttingen 114 Tage und in Hamburg 138 Tage. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit vom Screening bis nach Applikation der ersten 4 Zyklen 5-Azacytidin zwischen den Zentren ( $p=0,31$ ).

### **3.2.5 Anzahl applizierter 5-Azacytidin-Zyklen in beiden Studienarmen**

Die mediane Zykluszahl des applizierten 5-Azacytidins war in Arm A  $n=10$  und in Arm B  $n=4$  Zyklen. Statistisch ließ sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der 5-Azacytidin-Zyklen in beiden Studienarmen zeigen ( $p<0,01$ ).

### **3.2.6 Anzahl der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in beiden Studienarmen**

Die Anzahl der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation war in Arm B ( $n=30$ ; 94%) entsprechend dem Studiendesign signifikant höher als im Arm A ( $n=9$ ; 60%) ( $p=0,003$ ).

### **3.2.7 Zeit zwischen den Therapien**

Die mediane Zeit zwischen dem 4. Zyklus und dem 8. Zyklus 5-Azacytidin lag bei 114,5 Tagen. Die mediane Zeit zwischen dem 4. Zyklus 5-Azacytidin und allogener Stammzelltransplantation lag bei 15,5 Tagen. Die mediane Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation und  $d+100$  in Arm B lag bei 96 Tagen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zentren bezüglich der Zeit zwischen dem 4. Zyklus und dem 8. Zyklus 5-Azacytidin in Arm A ( $p=0,6$ ) und der Zeit zwischen dem 4. Zyklus 5-Azacytidin bis zur allogenen Stammzelltransplantation in Arm B ( $p=0,4$ ) und der Zeit zwischen allogener Stammzelltransplantation und  $d+100$  in Arm B ( $p=0,6$ ) gezeigt werden.

## **3.3 Befunde zum Zeitpunkt des Screenings (1. Zytogenetik)**

### **3.3.1 Blutwerte und Blastenanteil**

Die Blutwerte zum Einschlusszeitpunkt sind in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10:** Blutwerte und Blastenanteil zum Einschlusszeitpunkt

| <b>Blutwerte</b>                        | <b>Bei<br/>1. Zytogenetik</b> |
|---|-------------------------------|
| <b>Hämoglobin (g/dl)</b>                |                               |
| Median                                  | 10,0                          |
| Spannweite                              | 6-14                          |
| Gültige (n)                             | 49                            |
| <b>Leukozyten (x10<sup>3</sup>/μl)</b>  |                               |
| Median                                  | 2,9                           |
| Spannweite                              | 0,7-20,4                      |
| Gültige (n)                             | 49                            |
| <b>ANC (x10<sup>3</sup>/μl)</b>         |                               |
| Median                                  | 0,85                          |
| Spannweite                              | 0-12,6                        |
| Gültige (n)                             | 50                            |
| <b>Thrombozyten(x10<sup>3</sup>/μl)</b> |                               |
| Median                                  | 76                            |
| Spannweite                              | 4-493                         |
| Gültige (n)                             | 49                            |
| <b>Blasten im KM (%)</b>                |                               |
| Median                                  | 12,8                          |
| Spannweite                              | 0-82                          |
| Gültige (n)                             | 50                            |
| <b>Blasten im PB (%)</b>                |                               |
| Median                                  | 0                             |
| Spannweite                              | 0-40                          |
| Gültige (n)                             | 49                            |

### 3.3.2 Transfusionsbedarf

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren 19 Patienten (38%) transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate und zehn Patienten (20%) transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate.

### 3.3.3 Zytogenetische Befunde

Die zytogenetischen Befunde zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sind in Tabelle 11 dargestellt. Wir haben zur weiteren Analyse die Befunde in die drei folgenden Kategorien eingeteilt: normaler Karyotyp (n=11; 22%), nicht komplexer Karyotyp (n=14; 28%) und komplexer Karyotyp (n=22; 44%). Bei drei Patienten fehlte die Zytogenetik (n=3; 6%).

**Tabelle 11:** Initiale zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt des Screenings

| Nr | Geschlecht | WHO    | Zytogenetik bei Diagnose   |
|----|------------|--------|--|
| 1  | F          | RAEB2  | 46,XX [5]  |
| 2  | F          | RAEB2  | 46,XX,del(5)(q14q33) [6]/<br>46,idem,der(1;9)(9qter→9p11?::3q21?→3q27?::1q12?→1p34?::1q21?→1qter),<br>der(3)(:3p10?→3p10::3p21?→3pter),+der(3)del(3)(p13?)del(3)(q21?) [5]/<br>46,XX [14]  |
| 3  | M          | RAEB2  | 46,XY,del(5)(q13q31) [9]/<br>46,XY [16]  |
| 4  | F          | RCMD   | 46,XX,del(5),(q31q33),add(6)(p21?),+der(6)(?p12?q12),i(8)(q10),-21or-22[2]   |
| 5  | M          | AML    | 46,XY,del(20)(q11.2)[3]/46,XY[14]  |
| 6  | M          | CMML2  | 46,XY [3]  |
| 7  | M          | RAEB2  | 46,XY [7]  |
| 8  | F          | RAEB2  | 46,XY [2]  |
| 9  | M          | AML    | 46,XY [24]   |
| 10 | F          | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse   |
| 11 | F          | RAEB2  | 46,XX,del(11)(q13q24) [19]/<br>46,XX [5]   |
| 12 | M          | RAEB2  | 46,XY [25]   |
| 13 | M          | RAEB1  | 44,XY,der(5)(5pter→5q14::17q?::12q15→12q15::5q34→5qter),-7,-<br>12,der(17)t(5;17)(?;?12)del(17)(p11p13),der(20)t(12;20)(?;?q11)[6]44,XY,der(5)(5pter→5q14::17q?→17q?::12<br>q15→12q25::5q34→5qter),der(6)t(6;8)(q13;?),-7,-12,der<br>(17)t(5;17)(?;?12)del(17)8p11p13,der(18)t(6;18)(?;q23)t(4;6)(?;?),der(20)t(12;20)(?;?q11)[2]46,XY[3]                                    |
| 14 | F          | RAEB1  | 46,XX,del(5)(q13~14q33~34)[2]/46,XX,del(5)(q13~14q33~34),del(12)(p?),add(20)(p12~13)[7]/46,XX[16]  |
| 15 | F          | AML    | 47,XX,del(5)(q13q32),der(9)t(1;9)(p13;p24),+11[5]  |
| 16 | M          | RAEB2  | 46,XY [25]   |
| 17 | F          | RAEB2  | 45,X,dic(X;?)(p11.2;?),-?5[4]/45,X,dic(X;?)(p11.2;?),del(1)(p32),-?5[5]  |
| 18 | F          | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse   |
| 19 | F          | RAEB1  | 46,XX,inv(11)(p15q22)[17]/46,XX[11]  |
| 20 | M          | RCMD   | 46,XYder(7)t(7;20)(p13;q12),+8,der(17)t(7;17)(p13;q24?),der(20)t(20;21)(q12;q11)[11]/46,XY[12]   |
| 21 | F          | RCUD   | 46,XX,+1,der(1;22)(q10;q10)[5]/46,XX[14]   |
| 22 | M          | RAEB2  | 46,XY [26]   |
| 23 | M          | RAEB1  | 47,XY,+8[16]/46,XY[10]   |
| 24 | M          | RAEB1  | 46,XY [24]   |
| 25 | M          | RAEB2  | 46,XX,del(7)(q21q33)[9]/45,X,-Y[6],46XY1.nuc ish cen7<br>(CEP7x2)1007q31(D7S486x1)[70/100],ceny(CEPYx0)[11/100]  |
| 26 | M          | RCMD   | 45,XY,dic(1;7)(p13;p12),der(11)del(11)(p14)t(1;11)(p13;q13) [8]/<br>46,idem,+mar [17]  |
| 27 | M          | RAEB1  | Keine zytogenetische Analyse   |
| 28 | F          | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse   |
| 29 | F          | RCMD   | Keine zytogenetische Analyse   |
| 30 | F          | RAEB1  | 46,XX,t(12;14)(q14;q31) [2]/<br>47,idem,+8 [8]/<br>46,XX [1]   |
| 31 | M          | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse   |
| 32 | F          | RAEB2  | 46,XX,del(4)(q21q25),del(5)(q14q33),+8,del(8)(q13q24),del(11)(q22),-14,del(15)(q12),der(17)<br>del(17)(p11)t(5;17)(q?;q25),der(21)t(8;21)(q22p11)t(15;21)(q12;q22),der(22)t(21;22)(?;p11)<br>t(21;11)(?;q23)hsr(11)(q23)t(11;17)(q23;q?)t(14;17)(q11;q?) [25]/<br>46,XX,del(4)(q21q25),del(5)(q14q33),t(6;7)(p21;q22?),der(17)del(17)(p11)t(5;17)(q?;q25) [6]/<br>46,XX [19] |
| 33 | F          | RCMDRS | 46,XX,del(7)(q11.1) [1]/<br>46,XX,-7,+cen(7) [14]/<br>45,XX,-7 [6]/  |

|    |   |        |   |
|----|---|--------|---|
|    |   |        | 46,XX [9]   |
| 34 | M | RAEB2  | 46,XY,del(16)(p13.1p11.2) [11]/<br>46,XY [14]   |
| 35 | M | RCMDRS | 45,XY,del(5)(q31?q33?),-7,del(12)(p12),del(16)(q13) [23]/<br>46,XY [4]  |
| 36 | F | RAEB2  | 47,XX,+8 [21]/<br>46,XX [5]   |
| 37 | F | RAEB2  |   |
| 38 | M | RAEB1  | 45,X,der(Y;20)(q10;p10),del(2)(q32q37),der(9)t(9;16)(q34;q13),der(16)(16pter→16p11::Yp?11→Yp11::16p11→16qter) [17]/<br>46,XY [9]  |
| 39 | F | RAEB1  | Keine zytogenetische Analyse  |
| 40 | M | RAEB2  | 46,XY [25]  |
| 41 | M | RAEB1  | 46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10) [22]/<br>46,XY [3]   |
| 42 | F | RAEB2  | 47,XX,+8 [12]/<br>46,XX [13]  |
| 43 | M | RCMD   | Keine zytogenetische Analyse  |
| 44 | M | RAEB2  | 46,XY,der(1;16)(q10;p10),+1,del(20)(q11.2) [24]/<br>46,XY [1]   |
| 45 | M | RCMD   | 46,XY,+der(1)t(1;7)(p10;q10),-7 [22]/<br>46,XY [2]  |
| 46 | M | RAEB2  | 46,XY   |
| 47 | M | RAEB2  | 43,XY,del(5)(q13q31),add(6)(p25),der(12;13)(p11.2;q13),-18,-22[9]/46,XY,del(9)(q13)[2]/46,XY[7]   |
| 48 | M | AML    | 47,XY,der(1)t(1;14)(p36;q32),der(2)t(1;2)(p36;p12)t(2;14)(q36;q24),der(20)t(2;20)(?;p12),der<br>(20)t(2;20)(?;p12),+21 [22]/<br>48,idem,+8 [3]  |
| 49 | M | AML    | 46,XY,+14,der(14;18)(q10;q10) [14]/<br>45,idem,-7,t(3;8)(q26;q24) LSI MLL: einfacher Signalverlust in 10 (3,8%) von 264 Interphasekernen/<br>46,XY [9], hiervon in 2 Metaphasen sporadische Anomalien |
| 50 | M | RAEB1  | 47,XY,+8 [20]/<br>46,XY [6]   |

### 3.3.4 Anzahl analysierter Metaphasen

Die mediane Anzahl der untersuchten Metaphasen bei der initialen zytogenetischen Untersuchung zur Diagnosestellung war 23,5 (2-28).

### 3.3.5 Klongrößen

Über alle zytogenetischen Gruppen gerechnet war die Klonggröße zum Zeitpunkt des Erstbefundes 61% (0-100%). Es konnten signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) bezüglich der Klongrößen zwischen den drei zytogenetischen Gruppen gezeigt werden. Die Patienten mit komplexem Karyotyp zeigten die größten Klone mit einem medianen Wert von 94%. Die mediane Klonggröße der Patienten mit nicht komplexem Karyotyp war 61%. Die Patienten mit einem Normalkaryotyp zeigten definitionsgemäß eine Klonggröße von 0%.

### 3.3.6 Aberrationen pro Fall

Die mediane Anzahl der Aberrationen pro Fall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Zytogenetik war 1 (0-13).

### 3.3.7 Molekulargenetische Befunde

Von 14 der 50 Patienten (28%) wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auch molekulargenetische Befunde zusätzlich zu der in der Studie geforderten Chromosomenbänderungsanalyse erhoben. Diese sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Patienten zeigten 0 bis maximal 3 verschiedene genetische Mutationen.

**Tabelle 12:** Molekulargenetische Befunde zum Zeitpunkt des Screenings

| Nr | Geschlecht | WHO   | Mutation 1       | Mutation 2 | Mutation 3 |
|----|------------|-------|------------------|------------|------------|
| 1  | F          | RAEB2 | Keine Mutationen |            |            |
| 4  | F          | RCMD  | P53              |            |            |
| 7  | M          | RAEB2 | Keine Mutationen |            |            |
| 8  | F          | RAEB2 | NPM1             |            |            |
| 9  | M          | AML   | Keine Mutationen |            |            |
| 10 | F          | RAEB2 | ASXL1            | RUNX1      |            |
| 12 | M          | RAEB2 | ASXL1            |            |            |
| 13 | M          | RAEB1 | Keine Mutationen |            |            |
| 15 | F          | AML   | P53              |            |            |
| 16 | M          | RAEB2 | Keine Mutationen |            |            |
| 18 | F          | RAEB2 | P53              |            |            |
| 20 | M          | RCMD  | Keine Mutationen |            |            |
| 22 | M          | RAEB2 | ASXL1            | TET2       | NRAS       |
| 23 | M          | RAEB1 | ASXL1            | TET2       | RUNX1      |

## 3.4 Befunde zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik in beiden Armen (nach 4 Zyklen 5-Azacytidin)

### 3.4.1 Blutwerte und Blastenanteil

Die Blutwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13:** Blutwerte und Blastenanteil zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik

| <b>Blutwerte</b>                        | <b>Bei<br/>2. Zytogenetik</b> |
|---|-------------------------------|
| <b>Hämoglobin (g/dl)</b>                |                               |
| Median                                  | 10,8                          |
| Spannweite                              | 6,6-14,3                      |
| Gültige (n)                             | 42                            |
| <b>Leukozyten (x10<sup>3</sup>/μl)</b>  |                               |
| Median                                  | 2,7                           |
| Spannweite                              | 0,4-8                         |
| Gültige (n)                             | 42                            |
| <b>ANC(x10<sup>3</sup>/μl)</b>          |                               |
| Median                                  | 1,05                          |
| Spannweite                              | 0-6,3                         |
| Gültige (n)                             | 39                            |
| <b>Thrombozyten(x10<sup>3</sup>/μl)</b> |                               |
| Median                                  | 103                           |
| Spannweite                              | 17-489                        |
| Gültige (n)                             | 42                            |
| <b>Blasten im KM (%)</b>                |                               |
| Median                                  | 4,5                           |
| Spannweite                              | 0-29                          |
| Gültige (n)                             | 36                            |
| <b>Blasten im PB (%)</b>                |                               |
| Median                                  | 0                             |
| Spannweite                              | 0-28                          |
| Gültige (n)                             | 41                            |

### 3.4.2 Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt des initialen Screenings

Die Blutwerte und der KM-Blastenanteil zum Zeitpunkt des initialen Screenings und zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik sind in den Tabellen 10 und 13 dargestellt. Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin zeigten sich die Hämoglobin (10,0 g/dl versus 10,8 g/dl;  $p=0,007$ ) und Thrombozytenwerte ( $76 \times 10^3/\mu\text{l}$  versus  $103 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p=0,04$ ) signifikant verbessert und der Blastenanteil im Knochenmark signifikant reduziert (12,8% versus 4,5%;  $p=0,001$ ).

### 3.4.3 Transfusionsbedarf nach 4 Zyklen 5-Azacytidin

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren 19 Patienten (38%) transfusionspflichtig und 30 Patienten (60%) nicht transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate. Bei einem Patienten lag keine Information über die Transfusionspflichtigkeit für Erythrozytenkonzentrate vor.

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren zehn Patienten (20%) transfusionspflichtig und 39 Patienten (78%) nicht transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate. Bei einem Patienten lag keine Information über die Transfusionspflichtigkeit für Thrombozytenkonzentrate vor.

Nach 4 Zyklen 5-Azacytidine waren elf Patienten (22%) transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate, 30 Patienten (60%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate. Bei neun Patienten lag keine Information über die Transfusionspflichtigkeit vor.

Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin waren acht Patienten (16%) transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate, 34 Patienten (68%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate. Bei acht Patienten (16%) lag keine Information über die Transfusionspflichtigkeit für Thrombozytenkonzentrate vor.

Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Transfusionsbedarfs für Erythrozytenkonzentrate ( $p=0,122$ ). Der Bedarf für Thrombozytenkonzentrate war signifikant reduziert ( $p=0,017$ ).

### 3.4.4 Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik

Die zytogenetischen Befunde zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik sind in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14:** Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik (nach 4 Zyklen 5-Azacytidin)

| Nr | Geschlecht | WHO   | Zytogenetik nach 4 Zyklen 5-Azacytidine  |
|----|------------|-------|--|
| 1  | F          | RAEB2 | 46,XX [30]   |
| 2  | F          | RAEB2 | 46,XX,del(5)(q14q33) [2]/<br>46,XX [28]  |
| 3  | M          | RAEB2 | 46,XY,del(5)(q13q31)[3]/46,XY[23]  |
| 4  | F          | RCMD  | Keine zytogenetische Analyse   |
| 5  | M          | AML   | 46,XY [25]   |
| 6  | M          | CMML2 | Keine zytogenetische Analyse   |
| 7  | M          | RAEB2 | 45,X,-Y[6]/46,XY[12]   |
| 8  | F          | RAEB2 | Keine zytogenetische Analyse   |
| 9  | M          | AML   | Keine zytogenetische Analyse   |
| 10 | F          | RAEB2 | 47,XX,+8[16]/,48,idem,+8[1]/,49,idem,+8,+9[1]/46,XX[8]   |
| 11 | F          | RAEB2 | Keine zytogenetische Analyse   |
| 12 | M          | RAEB2 | Keine zytogenetische Analyse   |
| 13 | M          | RAEB1 | Keine zytogenetische Analyse   |
| 14 | F          | RAEB1 | 46,XX,del(5)(q13q33),inc[23].ish der(5)del(5)(q13q33)t(5;20)(q33;p11.2)(wcp5+,wcp20+),der(20)t(5;20)(q33;p11.2)(wcp20+,wcp5+)[25]/nuc ish del(12)(p11.2)(ETV6x1)[110/130]46,XX [4]   |
| 15 | F          | AML   | 47,XX,del(5)(q13q32),der(9)t(1;9)(p13;p24),+11[21]   |
| 16 | M          | RAEB2 | 46,XY [14]   |
| 17 | F          | RAEB2 | 45,XX,dic(5;7)(q11.2;p13)[12]/92<4n>,XXXX,dic(5;7)(q11.2;p13)x2[1]/46,XX[5].nuc ish 12p13(ETV6x2)[200]   |
| 18 | F          | RAEB2 | Keine zytogenetische Analyse   |
| 19 | F          | RAEB1 | 46,XX,inv(11)(p15q22)[8]/46,XX[14].nuc ish 11p15(5'NUP98x2,3'NUP98x2)(5'NUP98sep3'NUP98x1)[67/200]   |
| 20 | M          | RCMD  | 46~47,der(20)del(20)(p11.2)del(20)(q11.2),inc[cp6]nuc ish(D8Z2x3)[38/100],20q12(D20S108x1)[54/100]   |
| 21 | F          | RCUD  | 46,XX [1]  |
| 22 | M          | RAEB2 | 46,XY [28]   |
| 23 | M          | RAEB1 | 46XY [2]   |
| 24 | M          | RAEB1 | 46,XY [23]   |
| 25 | M          | RAEB2 | Keine zytogenetische Analyse   |
| 26 | M          | RCMD  | Keine zytogenetische Analyse   |
| 27 | M          | RAEB1 | 46,XY [25]   |
| 28 | F          | RAEB2 | 46,X,der(X)del(X)(p11?)del(X)(q13?),der(4)t(4;17)(q21?;q12?)t(17;X)(q24;q13)t(X;17)(q27;q21?),+8,der(8;17)(p10;p10),der(8;17)(q10;q10)t(4;17)(q21?;q21?),+del(17)(q12) [6]/<br>46,XX,der(2)t(2;7)(p12;p14),del(7)(p14),der(11)t(2;11)(p12;p14) [1]/<br>46,XX,t(9;17)(q34;q11) [1]/<br>46,XX [12] |

|    |   |        |   |
|----|---|--------|---|
| 29 | F | RCMD   | Keine zytogenetische Analyse  |
| 30 | F | RAEB1  | Keine zytogenetische Analyse  |
| 31 | M | RAEB2  | 46,XY [25]  |
| 32 | F | RAEB2  | 46,XX,del(4)(q21q25),del(5)(q14q33),+8,del(8)(q13q24),del(11)(q22),-14,del(15)(q12), der(17) del(17)(p11)t(5;17)(q?;q25),der(21)t(8;21)(q22p11)t(15;21)(q12;q22),der(22)t(21;22)(?;p11) t(21;11)(?;q23)hsr(11)(q23)t(11;17)(q23;q?)t(14;17)(q11;q?) [1]/<br>46,XX,del(4)(q21q25),del(5)(q14q33),t(6;7)(p21?;q22?),der(17)del(17)(p11)t(5;17)(q?;q25) [1]/<br>46,XX [28] |
| 33 | F | RCMDRS | 46,XX,-7,+cen(7) [15]/46,idem,del(20)(q12?q13)[3]/ 46,XX,-7[6]/46,XX[8]   |
| 34 | M | RAEB2  | 46,XY [30]  |
| 35 | M | RCMDRS | 45,XY,del(5)(q31?q33?)-7,del(12)(p12),del(16)(q13) [1]/<br>46,XY [24]   |
| 36 | F | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse  |
| 37 | F | RAEB2  | 46,XY [10]  |
| 38 | M | RAEB1  | 45,X,der(Y;20)(q10;p10),del(2)(q32q37),der(9)t(9;16)(q34;q13),der(16)(16pter→16p11::Yp?11→Yp11::16p1 1→16qter) [8]/<br>46,XY [22]   |
| 39 | F | RAEB1  | 49,XX,+X,+1,del(1)(q31q43),del(5)(q14q33),-7,+11,+22 [18]/<br>46,XX [7]   |
| 40 | M | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse  |
| 41 | M | RAEB1  | 46,XY,+1,der(1;7)(q10;p10)[1]   |
| 42 | F | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse  |
| 43 | M | RCMD   | Keine zytogenetische Analyse  |
| 44 | M | RAEB2  | 46,XY,der(1;16)(q10;p10),+1,del(20)(q11.2) [cp9]/<br>46,XY [1]  |
| 45 | M | RCMD   | Keine zytogenetische Analyse  |
| 46 | M | RAEB2  | 46,XY [6]   |
| 47 | M | RAEB2  | Keine zytogenetische Analyse  |
| 48 | M | AML    | Keine zytogenetische Analyse  |
| 49 | M | AML    | Keine zytogenetische Analyse  |
| 50 | M | RAEB1  | Keine zytogenetische Analyse  |

### 3.4.5 Zytogenetische Gruppen zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik

Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin zeigte sich eine signifikante Veränderung bezüglich der zytogenetischen Gruppen ( $p=0,027$ ) (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Evolution der Zytogenetik nach 4 Zyklen 5-Azacytidin

| Initialer Karyotyp<br>Arm A und B | Karyotyp nach 4 Zyklen 5-Aza<br>Arm A und B |            |
|-----------------------------------|---|------------|
| normal<br>n=11                    | nicht kontrolliert                          | n=5 (45%)  |
|                                   | normal                                      | n=6 (55%)  |
|                                   | nicht-komplex                               | n=0 (0%)   |
|                                   | komplex                                     | n=0 (0%)   |
| nicht-komplex<br>n=14             | nicht kontrolliert                          | n=6 (43%)  |
|                                   | normal                                      | n=4 (29%)  |
|                                   | nicht-komplex                               | n=4 (29%)  |
|                                   | komplex                                     | n=0 (0%)   |
| komplex<br>n=22                   | nicht kontrolliert                          | n=10 (46%) |
|                                   | normal                                      | n=1 (5%)   |
|                                   | nicht-komplex                               | n=5 (23%)  |
|                                   | komplex                                     | n=6 (27%)  |

#### 3.4.6 Anzahl analysierter Metaphasen

Die mediane Anzahl der untersuchten Metaphasen zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik nach 4 Zyklen 5-Azacytidin lag bei 16. Im Vergleich zur initialen Untersuchung (Median 23,5) war deren Anzahl signifikant reduziert ( $p=0,027$ ).

#### 3.4.7 Klongrößen

Die Klongrößen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sind in 3.3.5 beschrieben. Nach dem 4. Zyklus war die mediane Klongröße 6,6% (0-100%). Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin zeigten die Patienten mit komplexem Karyotyp eine Klongröße mit einem medianen Wert von 40%. Die mediane Klongröße der Patienten mit nicht komplexem Karyotyp war 72%. Die Patienten mit einem Normalkaryotyp zeigten eine Klongröße von 0%.

Die Klongröße war nach 4 Zyklen 5-Azacytidin signifikant reduziert gegenüber der Klongröße bei Studieneinschluss ( $p=0,023$ ).

#### 3.4.8 Aberrationen pro Fall

Die mediane Anzahl der Aberrationen pro Fall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Zytogenetik war 1 (0-13). Die mediane Anzahl der Aberrationen pro Fall zum Zeitpunkt

der zweiten Zytogenetik nach 4.Zyklen 5-Azacytidin war 1 (0-13). Im Vergleich zum Befund bei Studieneinschluss bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,43$ ).

### 3.4.9 Ansprechen nach Cheson-Kriterien

#### 3.4.9.1 Gesamtes Ansprechen

Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin erreichten insgesamt fünf Patienten (10%) eine komplette Remission (CR), ein Patient (2%) zeigte eine partielle Remission (PR), 16 Patienten (32%) eine stabile Erkrankung (SD) und bei 14 Patienten (28%) konnte eine progressive Erkrankung (PD) nachgewiesen werden. Bei 14 Patienten (28%) war das Ansprechen nicht zu beurteilen.

#### 3.4.9.2 Zytogenetisches Ansprechen

Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin zeigten insgesamt vier Patienten eine CR, fünf Patienten hatten eine PR, zehn Patienten eine SD. Bei drei Patienten lag eine PD vor und bei 28 Patienten konnte das Ansprechen nicht beurteilt werden.

#### 3.4.9.3 Vergleich der gesamten Responsekriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nach initialem Karyotyp aufgeteilt. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied im gesamten Ansprechen nach 4 Zyklen 5-Azacytidin zwischen den drei zytogenetischen Gruppen ( $p=0,48$ ). Die Patienten mit komplexer Zytogenetik hatten im Vergleich zu anderen zytogenetischen Gruppen tendenziell einen häufigeren Progress, allerdings ohne signifikante Differenz (Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Gesamtes Ansprechen nach Cheson-Kriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen nach 4 Zyklen 5-Azacytidin

| Response  | Unkontrolliert<br>(n=1) | Komplexer<br>Karyotyp<br>(n=7) | Nicht<br>komplexer<br>Karyotyp<br>(n=4) |  | Normaler<br>Karyotyp<br>(n=2) |
|-----------|-------------------------|--------------------------------|---|--|-------------------------------|
| <b>CR</b> | 0 (0%)                  | 1 (2%)                         | 3 (6%)                                  |  | 1 (2%)                        |
| <b>PD</b> | 2 (4%)                  | 8 (16%)                        | 1 (2%)                                  |  | 3 (6%)                        |
| <b>PR</b> | 0 (0%)                  | 1 (2%)                         | 0 (0%)                                  |  | 0 (0%)                        |
| <b>SD</b> | 0 (0%)                  | 5 (10%)                        | 6 (12%)                                 |  | 5 (10%)                       |

### 3.5 Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik in Arm A (nach 8 Zyklen 5-Azacytidin)

#### 3.5.1 Blutwerte und Blastenanteil

Die Blutwerte und die Blastenanteile des Knochenmarks zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik im Arm A sind in Tabelle 17 dargestellt.

**Tabelle 17:** Blutwerte und Blastenanteil zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm A)

| <b>Blutwerte</b>                        | <b>Bei<br/>3.Zytogenetik<br/>(Arm A)</b> |
|---|--|
| <b>Hämoglobin (g/dl)</b>                |  |
| Median                                  | 12,4                                     |
| Spannweite                              | 8,9-14,4                                 |
| Gültige (n)                             | 14                                       |
| <b>Leukozyten (x10<sup>3</sup>/μl)</b>  |  |
| Median                                  | 3,2                                      |
| Spannweite                              | 1-6,5                                    |
| Gültige (n)                             | 14                                       |
| <b>ANC(x10<sup>3</sup>/μl)</b>          |  |
| Median                                  | 1,04                                     |
| Spannweite                              | 0,2-3,6                                  |
| Gültige (n)                             | 14                                       |
| <b>Thrombozyten(x10<sup>3</sup>/μl)</b> |  |
| Median                                  | 121                                      |
| Spannweite                              | 32-312                                   |
| Gültige (n)                             | 14                                       |

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| <b>Blasten im KM (%)</b> |        |
| Median                   | 4      |
| Spannweite               | 0-27,5 |
| Gültige (n)              | 13     |
| <b>Blasten im PB (%)</b> |        |
| Median                   | 0      |
| Spannweite               | 0-2    |
| Gültige (n)              | 13     |

### 3.5.2 Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum initialen Screening bei Studieneinschluss

Die Blutwerte und der KM-Blastenanteil zum Zeitpunkt des initialen Screenings und zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik sind in den Tabellen 10 und 17 dargestellt.

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin waren die Hämoglobin- (10,0 g/dl vs. 12,4 g/dl;  $p=0,007$ ), und Thrombozytenwerte ( $76 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs.  $121 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p=0,032$ ) signifikant erhöht. Der Blastenanteil im Knochenmark zeigte sich signifikant reduziert (12,8% vs. 0%;  $p=0,024$ ).

### 3.5.3 Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik

Die Blutwerte und der KM-Blastenanteil zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik und zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik sind in den Tabellen 13 und 16 dargestellt.

Zwischen beiden Zeitpunkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutbildwerte und der Blastenanteil im peripheren Blut und im Knochenmark ( $p=0,6$ ).

### 3.5.4 Transfusionsbedarf nach 8 Zyklen 5-Azacytidin

Der Transfusionsbedarf zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ist beschrieben in 3.3.2. Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin waren drei Patienten (20%) transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate, zehn Patienten (67%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für

Erythrozytenkonzentrate. Bei zwei Patienten (13,3%) lag keine Information über die Transfusionspflichtigkeit vor.

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin war ein Patient (6,7%) transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate, 13 Patienten (86,7%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate. Bei einem Patient lag keine Information über die Transfusionspflichtigkeit für Thrombozytenkonzentrate vor.

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum initialen Screening bei Studieneinschluss bezüglich des Transfusionsbedarfs für Erythrozytenkonzentrate ( $p=0,062$ ) und für Thrombozytenkonzentrate ( $p=0,11$ ).

### 3.5.5 Vergleich des Transfusionsbedarfs zwischen 4 Zyklen und 8 Zyklen 5-Azacytidin

Der Transfusionsbedarf nach 4 Zyklen 5-Azacytidin ist beschrieben in 3.4.3. Der Transfusionsbedarf nach 8 Zyklen 5-Azacytidin ist beschrieben in 3.5.4.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt nach 4 Zyklen und 8 Zyklen 5-Azacytidin bezüglich des Transfusionsbedarfs für Erythrozytenkonzentrate ( $p=0,04$ ) und für Thrombozytenkonzentrate ( $p<0,01$ ).

### 3.5.6 Zytogenetische Befunde

Die zytogenetischen Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik sind, soweit erhoben, in Tabelle 18 gezeigt.

**Tabelle 18:** Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm A)

| Nr | Geschlecht | WHO   | Zytogenetik nach 8 Zyklen 5-Azacytidine                         | Arm |
|----|------------|-------|---|-----|
| 4  | F          | RCMD  | Keine zytogenetische Analyse                                    | A   |
| 5  | M          | AML   | 46,XY[25], in 8 Metaphasen Y-Verlust (am ehesten altersbedingt) | A   |
| 9  | M          | AML   | 46,XY [23]<br>Keine zytogenetische Analyse                      | A   |
| 10 | F          | RAEB2 | Keine zytogenetische Analyse                                    | A   |
| 11 | F          | RAEB2 | 46,XX,del(11)(q13q24)[24]/46,XX[1]                              | A   |

|    |   |       |  |   |
|----|---|-------|--|---|
| 18 | F | RAEB2 | 44~79,XX,del(5)(q13q31),+r(?),inc[cp4]/46,XX[2]ish5p15.2(D5S23/D5S721+),5q31(EGR1-)<br>][3/5].nuc ish5p15.2(D5S23/D5S721x1),5q31(EGR1x2)[200]  | Λ |
| 19 | F | RAEB1 | 46,XX,inv (11)(p15q22)[16]/46,XX[9]  | Λ |
| 22 | M | RAEB2 | Keine zytogenetische Analyse   | Λ |
| 23 | M | RAEB1 | 46,XY [24]   | Λ |
| 31 | M | RAEB2 | 46,XY [24]   | Λ |
| 32 | F | RAEB2 | 46,XX,del(4)(q21q25),del(5)(q14q33),+8,del(8)(q13q24),del(11)(q22),-14,del(15)(q12),<br>der(17)del(17)(p11)t(5;17)(q?:q25),der(21)t(8;21)(q22p11)t(15;21)(q12;q22),<br>der(22)t(21;22)(?:p11)t(21;11)(?:q23)hsr(11)(q23)t(11;17)(q23;q?)t(14;17)(q11;q?)[2]/<br>46,XX [27] | Λ |
| 36 | F | RAEB2 | 46,XY [24]   | Λ |
| 40 | M | RAEB2 | 46,XY [25]   | Λ |
| 42 | F | RAEB2 | 47,XX,?+8 [1]/46,XX [29]   | Λ |
| 43 | M | RCMD  | Keine zytogenetische Analyse   | Λ |

### 3.5.7 Zytogenetische Gruppen zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm A)

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin zeigte sich keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Zeitpunkt des initialen Screenings bezüglich der Verteilung der zytogenetischen Gruppen ( $p = 0,23$ ) (Tabelle 19).

Zwischen den Zeitpunkten der zweiten Zytogenetik (nach dem 4. Zyklus 5-Azacytidin) und der dritten Zytogenetik (nach dem 8. Zyklus 5-Azacytidin) zeigte sich eine signifikante Veränderung bezüglich der zytogenetischen Gruppen ( $p=0,04$ ) (Tabelle 20). Die Anzahl der chromosomalen Aberrationen war reduziert (siehe 3.5.10).

**Tabelle 19:** Zytogenetische Evolution nach 8 Zyklen 5-Azacytidin

| Initialer Karyotyp<br>Arm A | Karyotyp nach 8 Zyklen 5-Aza<br>Arm A |           |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------|
| normal<br>n=3               | nicht kontrolliert                    | n=1 (33%) |
|                             | normal                                | n=2 (67%) |
|                             | nicht-komplex                         | n=0 (0%)  |
|                             | komplex                               | n=0 (0%)  |
| nicht-komplex<br>n=6        | nicht kontrolliert                    | n=0 (0%)  |
|                             | normal                                | n=3 (50%) |
|                             | nicht-komplex                         | n=3 (50%) |
|                             | komplex                               | n=0 (0%)  |
| komplex<br>n=6              | nicht kontrolliert                    | n=3 (50%) |
|                             | normal                                | n=1 (17%) |
|                             | nicht-komplex                         | n=1 (17%) |
|                             | komplex                               | n=1 (17%) |

**Tabelle 20:** Vergleich der Zytogenetik zwischen den Zeitpunkten der zweiten Zytogenetik (nach dem 4. Zyklus 5-Azacytidin) und der dritten Zytogenetik (nach dem 8. Zyklus 5-Azacytidin)

| Karyotyp nach 4<br>Zyklen 5-Aza<br>Arm A | Karyotyp nach 8 Zyklen 5-Aza<br>Arm A |            |
|--|---------------------------------------|------------|
| normal<br>n=4                            | nicht kontrolliert                    | n=1 (25%)  |
|  | normal                                | n=3 (75%)  |
|  | nicht-komplex                         | n=0 (0%)   |
|  | komplex                               | n=0 (0%)   |
| nicht-komplex<br>n=2                     | nicht kontrolliert                    | n=1 (50%)  |
|  | normal                                | n=0 (0%)   |
|  | nicht-komplex                         | n=1 (50%)  |
|  | komplex                               | n=0 (0%)   |
| komplex<br>n=1                           | nicht kontrolliert                    | n=0 (0%)   |
|  | normal                                | n=0 (0%)   |
|  | nicht-komplex                         | n=0 (0%)   |
|  | komplex                               | n=1 (100%) |
| Karyotyp fehlend<br>n=8                  | nicht kontrolliert                    | n=2 (25%)  |
|  | normal                                | n=3 (38%)  |
|  | nicht-komplex                         | n=3 (38%)  |
|  | komplex                               | n=0 (0%)   |

### 3.5.8 Anzahl analysierter Metaphasen

Die mediane Anzahl der Metaphasen zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik nach 8 Zyklen 5-Azacytidin war 24 (3-29).

### 3.5.9 Klongrößen

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Klongrößen zum Zeitpunkt des initialen Screenings (61,0%) und zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (0%;  $p=0,047$ ). Der Unterschied zwischen den Klongrößen zum Zeitpunkt der zweiten (6,7%) und dritten Zytogenetik (0%) war hingegen nicht signifikant ( $p < 0,37$ ).

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin zeigten die Patienten mit komplexem Karyotyp eine Klongröße mit einem medianen Wert von 6,9%. Die mediane Klongröße der Patienten mit nicht komplexem Karyotyp war 1,7%. Die Patienten mit einem Normalkaryotyp zeigten im Median eine Klongröße von 0%.

Es zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den zytogenetischen Gruppen ( $p=0,7$ ).

### 3.5.10 Aberrationen pro Fall

Die mediane Anzahl der Aberrationen pro Fall zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik war 0 (0-13). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Befund zum Zeitpunkt des initialen Screenings ( $p=0,08$ ).

### 3.5.11 Ansprechen nach Cheson-Kriterien

#### 3.5.11.1 Gesamtes Ansprechen

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin zeigten insgesamt zwei Patienten (13%) eine CR, zwei Patienten (13%) eine SD und ein Patient (6,7%) eine PD. Bei zehn Patienten (67%) war das Ansprechen aufgrund fehlender Daten nicht zu beurteilen.

### 3.5.11.2 Zytogenetisches Ansprechen nach Cheson-Kriterien

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin erreichten insgesamt drei Patienten (6%) eine CR, zwei Patienten (4%) eine PR, zwei Patienten (4%) eine SD und zwei Patienten (4%) eine PD. Bei 41 Patienten (82%) war das Ansprechen nicht zu beurteilen.

### 3.5.11.3 Vergleich der gesamten Responsekriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nach initialem Karyotyp aufgeteilt. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied im gesamten Ansprechen nach 8 Zyklen 5-Azacytidin zwischen den drei zytogenetischen Gruppen ( $p=0,24$ ) (Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Gesamtes Ansprechen nach Cheson-Kriterien zwischen den drei Zytogenetikgruppen nach 8 Zyklen 5-Azacytidin

| <b>Response</b>      | <b>Komplexer Karyotyp (n=6)</b> | <b>Nicht komplexer Karyotyp (n=6)</b> | <b>Normaler Karyotyp (n=3)</b> |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| <b>CR</b>            | 2 (13%)                         | 0 (0%)                                | 0 (0%)                         |
| <b>PD</b>            | 0 (0%)                          | 0 (0%)                                | 1(6,7%)                        |
| <b>PR</b>            | 0 (0%)                          | 0 (0%)                                | 0 (0%)                         |
| <b>SD</b>            | 1 (6,7%)                        | 1(6,7%)                               | 0 (0%)                         |
| <b>nicht bekannt</b> | 3 (20%)                         | 5 (33%)                               | 2 (13%)                        |

## 3.6 Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik in Arm B (nach allogener Stammzelltransplantation d+100)

### 3.6.1 Blutwerte und Blastenanteil

Die Blutwerte zum Zeitpunkt des initialen Screenings sind in Tabelle 22 dargestellt.

**Tabelle 22:** Blutwerte und Blastenanteil zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm B)

| <b>Blutwerte</b>                        | <b>Bei<br/>3.Zytogenetik<br/>(Arm B)</b> |
|---|--|
| <b>Hämoglobin (g/dl)</b>                |  |
| Median                                  | 11,4                                     |
| Spannweite                              | 8,2-13,7                                 |
| Gültige (n)                             | 25                                       |
| <b>Leukozyten (x10<sup>3</sup>/μl)</b>  |  |
| Median                                  | 4,9                                      |
| Spannweite                              | 1-13,1                                   |
| Gültige (n)                             | 25                                       |
| <b>ANC(x10<sup>3</sup>/μl)</b>          |  |
| Median                                  | 3,1                                      |
| Spannweite                              | 0-11,5                                   |
| Gültige (n)                             | 25                                       |
| <b>Thrombozyten(x10<sup>3</sup>/μl)</b> |  |
| Median                                  | 167                                      |
| Spannweite                              | 59-275                                   |
| Gültige (n)                             | 25                                       |
| <b>Blasten im KM (%)</b>                |  |
| Median                                  | 2  |
| Spannweite                              | 0-7,5                                    |
| Gültige (n)                             | 23                                       |
| <b>Blasten im PB (%)</b>                |  |
| Median                                  | 0  |
| Spannweite                              | 0-0                                      |
| Gültige (n)                             | 24                                       |

### **3.6.2 Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt des initialen Screenings und nach allogener Stammzelltransplantation d+100**

Im Vergleich zum initialen Screening waren die Hämoglobinwerte (10,0 g/dl versus 11,4 g/dl;  $p=0,07$ ) nicht signifikant verbessert. Die Neutrophilenzahl ( $0,85 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs.  $3,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p=0,012$ ) und die Zahl der Thrombozyten ( $76 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs.  $167 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p<0,01$ ) waren 100 Tage nach allogener Stammzelltransplantation signifikant erhöht. Der Blastenanteil (12,8% vs. 0%) im Knochenmark war signifikant reduziert ( $p<0,01$ ).

### **3.6.3 Vergleich der Blutwerte und des KM-Blastenanteils zum Zeitpunkt der 2. Zytogenetik und nach allogener Stammzelltransplantation d+100**

Zwischen beiden Zeitpunkten zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Leukozytenzahl ( $2,7 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs.  $4,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p=0,001$ ), der Neutrophilenzahl ( $1,05 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs.  $3,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p=0,01$ ), der Thrombozytenzahl ( $103 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs.  $167 \times 10^3/\mu\text{l}$ ;  $p=0,001$ ) und des Blastenteils im Knochenmark (4,5% vs. 0%;  $p=0,005$ ).

### **3.6.4 Transfusionsbedarf nach allogener Stammzelltransplantation**

Der Transfusionsbedarf zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ist beschrieben in 3.3.2. Nach allogener Stammzelltransplantation waren vier Patienten (13%) transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate, 21 Patienten (66%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate. Bei sieben Patienten (22%) lag keine Information über Transfusionspflichtigkeit vor.

Nach allogener Stammzelltransplantation war drei Patienten (9%) transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate, 22 Patienten (69%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate. Bei sieben Patienten (22%) lag keine Information über Transfusionspflichtigkeit für Thrombozytenkonzentrate vor.

Nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum Zeitpunkt des initialen Screenings bezüglich der Transfusionsbedarfs für Erythrozytenkonzentrate ( $p=0,068$ ) und für Thrombozytenkonzentrate ( $p=0,16$ ).

### 3.6.5 Vergleich des Transfusionsbedarfs zwischen dem Zeitpunkt nach 4 Zyklen 5-Azacytidin und allogener Stammzelltransplantation

Der Transfusionsbedarf nach 4 Zyklen 5-Azacytidin ist beschrieben in 3.4.3. Der Transfusionsbedarf nach allogener Stammzelltransplantation ist beschrieben in 3.6.4. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Transfusionsbedarfs für Erythrozytenkonzentrate ( $p=0,16$ ) und für Thrombozytenkonzentrate ( $p=0,14$ ).

### 3.6.6 Zytogenetische Befunde

Die zytogenetischen Befunde zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation d+100 werden in Tabelle 23 dargestellt.

**Tabelle 23:** Zytogenetische Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm B)

| Nr | Geschlecht | WHO     | Zytogenetik nach allogener Stammzelltransplantation (d+100)  | Arm |
|----|------------|---------|--|-----|
| 1  | F          | RAEB2   | 46,XY [28]   | B   |
| 2  | F          | RAEB2   | Keine zytogenetische Analyse   | B   |
| 3  | M          | RAEB2   | 46,XY [26]   | B   |
| 6  | M          | CMMML 2 | 46,XY [25]   | B   |
| 7  | M          | RAEB2   | 46,XY [33]   | B   |
| 8  | F          | RAEB2   | Keine zytogenetische Analyse   | B   |
| 12 | M          | RAEB2   | Keine zytogenetische Analyse   | B   |
| 13 | M          | RAEB1   | 46,XY[13],in 2 Metaphasen sporadische Chromosomenbrüche  | B   |
| 14 | F          | RAEB1   | 46 XY[14]  | B   |
| 15 | F          | AML     | Keine zytogenetische Analyse   | B   |
| 16 | M          | RAEB2   | 47,XY,+?22[1]/94<4n>,XXYY,+?22,+?22[1]/46,XY[4].nuc ish 9q34(ABL1x3),22q11(BCRx2)[2/100],21q22(RUNX1x2)[200] | B   |
| 17 | F          | RAEB2   | 46 XY[20]  | B   |
| 20 | M          | RCMD    | 46 XY[25]  | B   |

|    |   |            |                              |   |
|----|---|------------|------------------------------|---|
| 21 | F | RCUD       | 46 XY[16]Spenderzellen       | B |
| 24 | M | RAEB1      | 46,XY [25]                   | B |
| 25 | M | RAEB2      | Keine zytogenetische Analyse | B |
| 26 | M | RCMD       | 46,XY [26]                   | B |
| 27 | M | RAEB1      | 46,XY [25]                   | B |
| 28 | F | RAEB2      | 46,XY [25]                   | B |
| 29 | F | RCMD       | 46,XX [25]                   | B |
| 30 | F | RAEB1      | 46,XX [25]                   | B |
| 33 | F | RCMD<br>RS | 46,XY [27]                   | B |
| 34 | M | RAEB2      | Keine zytogenetische Analyse | B |
| 35 | M | RCMD<br>RS | 46,XY [26]                   | B |
| 37 | F | RAEB2      | 46,XY [26]                   |   |
| 38 | M | RAEB1      | 46,XX [25]                   | B |
| 39 | F | RAEB1      | 46,XY [26]                   | B |
| 41 | M | RAEB1      | Keine zytogenetische Analyse | B |
| 44 | M | RAEB2      | Keine zytogenetische Analyse | B |
| 46 | M | RAEB2      | Keine zytogenetische Analyse | B |
| 48 | M | AML        | Keine zytogenetische Analyse | B |
| 49 | M | AML        | Keine zytogenetische Analyse | B |
| 50 | M | RAEB1      | Keine zytogenetische Analyse | B |

### 3.6.7 Zytogenetische Gruppen zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (Arm B)

Nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Zeitpunkt des initialen Screenings bezüglich der zytogenetischen Gruppen ( $p=0,4$ ) (Tabelle 24).

Bei 29 Patienten von insgesamt 32 Patienten in Arm B wurde eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt. Am d+100 der allogener Stammzelltransplantation hatte keiner dieser Patienten einen komplexen Karyotyp entwickelt.

Zwischen dem Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik (nach dem 4. Zyklus 5-Azacytidin) und der dritten Zytogenetik (allogene Stammzelltransplantation d+100) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen ( $p=0,6$ ) bezüglich der zytogenetischen Gruppen (Tabelle 25).

**Tabelle 24:** Zytogenetische Evolution nach allogener Stammzelltransplantation

| Initialer Karyotyp<br>Arm B | Karyotyp nach Transplantation<br>Arm B |            |
|-----------------------------|--|------------|
| normal<br>n=8               | nicht kontrolliert                     | n=4 (50%)  |
|                             | normal                                 | n=3 (38%)  |
|                             | nicht-komplex                          | n=1 (13%)  |
|                             | komplex                                | n=0 (0%)   |
| nicht-komplex<br>n=8        | nicht kontrolliert                     | n=4 (50%)  |
|                             | normal                                 | n=4 (50%)  |
|                             | nicht-komplex                          | n=0 (0%)   |
|                             | komplex                                | n=0 (0%)   |
| komplex<br>n=13             | nicht kontrolliert                     | n=5 (38%)  |
|                             | normal                                 | n=8 (62%)  |
|                             | nicht-komplex                          | n=0 (0%)   |
|                             | komplex                                | n=0 (0%)   |
| Karyotyp fehlend<br>n=3     | nicht kontrolliert                     | n=0 (0%)   |
|                             | normal                                 | n=3 (100%) |
|                             | nicht-komplex                          | n=0 (0%)   |
|                             | komplex                                | n=0 (0%)   |

**Tabelle 25:** Vergleich der Zytogenetik zwischen den Zeitpunkten der zweiten Zytogenetik (nach dem 4. Zyklus 5-Azacytidin) und der dritten Zytogenetik (nach allogener Stammzelltransplantation d+100)

| Karyotyp nach 4 Zyklen 5-Aza Arm B | Karyotyp nach Transplantation Arm B |           |
|------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| normal<br>n=8                      | nicht kontrolliert                  | n=3 (38%) |
|                                    | normal                              | n=4 (50%) |
|                                    | nicht-komplex                       | n=1 (13%) |
|                                    | komplex                             | n=0 (0%)  |
| nicht-komplex<br>n=7               | nicht kontrolliert                  | n=2 (29%) |
|                                    | normal                              | n=5 (71%) |
|                                    | nicht-komplex                       | n=0 (0%)  |
|                                    | komplex                             | n=0 (0%)  |
| komplex<br>n=6                     | nicht kontrolliert                  | n=2 (33%) |
|                                    | normal                              | n=4 (67%) |
|                                    | nicht-komplex                       | n=0 (0%)  |
|                                    | komplex                             | n=0 (0%)  |
| Karyotyp fehlend<br>n=11           | nicht kontrolliert                  | n=6 (55%) |
|                                    | normal                              | n=5 (45%) |
|                                    | nicht-komplex                       | n=0 (0%)  |
|                                    | komplex                             | n=0 (0%)  |

### 3.6.8 Anzahl analysierter Metaphasen

Die mediane Anzahl der analysierten Metaphasen zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik nach allogener Stammzelltransplantation war 25 (2-33).

### 3.6.9 Klongrößen

Nach allogener Stammzelltransplantation (d+100) war die mediane Klonggröße 0% (0-50%). Die Klonggröße zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik (d+100 nach allogener SZT) in Arm B war signifikant kleiner als zum Zeitpunkt des initialen Screenings (0% vs. 61%;  $p=0,002$ ). Weiterhin gab es eine signifikante Abnahme der Klonggröße zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik gegenüber dem Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik (nach dem 4. Zyklus 5-Azacytidin) (0% vs. 6.7%;  $p=0,019$ ).

#### 3.6.9.1 Klonggröße bei komplexem Karyotyp

Nach allogener Stammzelltransplantation zeigten die Patienten mit komplexem Karyotyp eine Klonggröße mit einem medianen Wert von 0%. Die Klonggrößen bei komplexem Karyotyp waren nach allogener Stammzelltransplantation signifikant kleiner gegenüber dem Zeitpunkt der initialen Zytogenetik (94% vs. 0%;  $p < 0,01$ ) sowie dem Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik nach 4 Zyklen 5-Azacytidine (40% vs. 0%;  $p = 0,01$ )

#### 3.6.9.2 Klonggröße bei nicht komplexem Karyotyp

Die mediane Klonggröße der Patienten mit nicht komplexen Karyotyp war 0%. Die Klonggrößen bei nicht komplexem Karyotyp waren nach allogener Stammzelltransplantation signifikant kleiner als zum Zeitpunkt der initialen Zytogenetik (61% vs. 0%;  $p = 0,043$ ).

### 3.6.10 Aberrationen pro Fall

Die mediane Anzahl der Aberrationen pro Fall bei der dritten Zytogenetik in Arm B war 0 (0-1). Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Anzahl der Aberrationen nach allogener Stammzelltransplantation im Vergleich zum Zeitpunkt des initialen Screenings (1 vs. 0;  $p = 0,004$ ) sowie im Vergleich zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik nach 4 Zyklen 5-Azacytidin (1 vs. 0;  $p = 0,02$ ).

### 3.6.11 Ansprechen nach Cheson-Kriterien

#### 3.6.11.1 Gesamtes Ansprechen

Nach allogener Stammzelltransplantation zeigten acht Patienten (25%) eine CR, ein Patient (3,1%) eine PR, drei Patienten (9,4%) eine SD und drei Patienten eine PD (9,4%). Bei 17 Patienten (53%) war das Ansprechen nicht zu beurteilen.

### 3.6.11.2 Zytogenetisches Ansprechen

Nach allogener Stammzelltransplantation zeigten insgesamt acht Patienten (25%) eine CR, vier Patienten (12,5%) eine SD und ein Patient (3%) eine PD. Bei 19 Patienten (59%) war das Ansprechen nicht zu beurteilen.

### 3.6.11.3 Vergleich der Responsekriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei zytogenetischen Gruppen bezüglich der Veränderung des Hämoglobinwertes ( $p=0,4$ ), der Thrombozytenzahl ( $p=3$ ), der Neutrophilenzahl ( $p=0,71$ ), des Blastenanteils im Knochenmark ( $p=0,7$ ) und des Transfusionsbedarfs ( $p=0,1$ ). Das gesamte Ansprechen nach Chesonkriterien war unter den drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,7$ ) (Tabelle 26).

**Tabelle 26:** Vergleich des gesamten Ansprechens nach Cheson-Kriterien (nach allogener Stammzelltransplantation) zwischen den drei zytogenetischen Gruppen

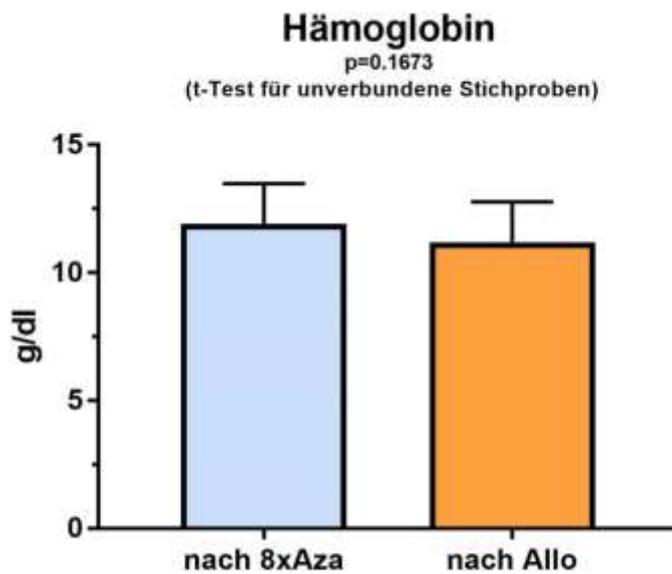
| Response      | Komplexer Karyotyp<br>(n=13) | Nicht komplexer Karyotyp<br>(n=8) | Normaler Karyotyp<br>(n=8) |
|---------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| CR            | 3 (9%)                       | 1 (3%)                            | 3 (9%)                     |
| PD            | 3 (9%)                       | 0 (0%)                            | 0 (0%)                     |
| PR            | 1 (3%)                       | 0 (0%)                            | 0 (0%)                     |
| SD            | 1 (3%)                       | 1 (3%)                            | 1 (3%)                     |
| nicht bekannt | 5 (16%)                      | 6 (19%)                           | 4 (12,5%)                  |

## 3.7 Vergleich der Befunde zum Zeitpunkt der dritten Zytogenetik zwischen Arm A (nach 8 Zyklen 5-Azacytidin) und Arm B (nach allogener Stammzelltransplantation d+100)

### 3.7.1 Blutwerte

#### 3.7.1.1 Hämoglobinwerte

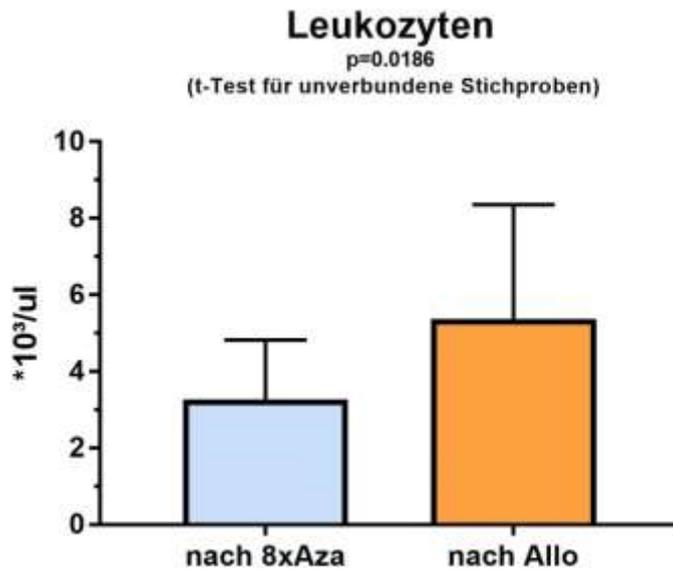
Der Hämoglobinmittelwert in Arm A war  $11,9 \pm 0,4$  g/dl und in Arm B  $11,1 \pm 0,3$  g/dl. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,17$ ) (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Vergleich des Hämoglobinwerts zwischen den beiden Armen

#### 3.7.1.2 Leukozyten

Der Leukozytenmittelwert in Arm A war  $3,2 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 0,4$  und in Arm B  $5,3 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 0,6$ . Der Leukozytenwert war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant besser ( $p=0,02$ ) (Abbildung 3).

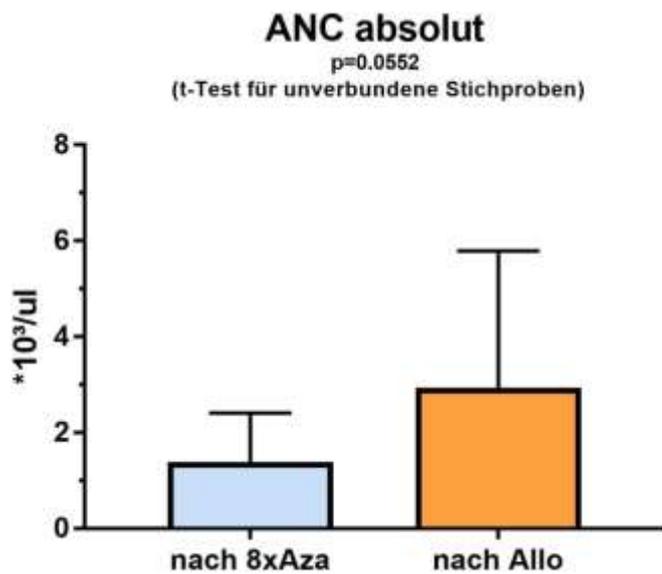


**Abbildung 3:** Vergleich der Leukozytenzahl zwischen den beiden Armen

### 3.7.1.3 Neutrophile

Der Neutrophilenmittelwert in Arm A war  $1,39 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 0,3$  und in Arm B  $2,94 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 0,5$ .

Der Neutrophilenwert war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant besser ( $p=0,05$ ) (Abbildung 4).

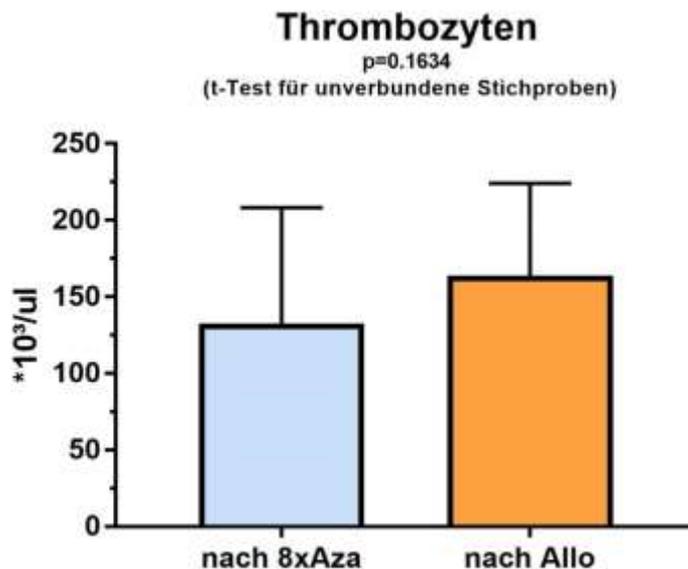


**Abbildung 4:** Vergleich der Neutrophilenzahl zwischen den beiden Armen

### 3.7.1.4 Thrombozyten

Der Thrombozytenmittelwert in Arm A war  $132 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 20$  und in Arm B  $163 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 11,8$ .

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,16$ ) (Abbildung 5).

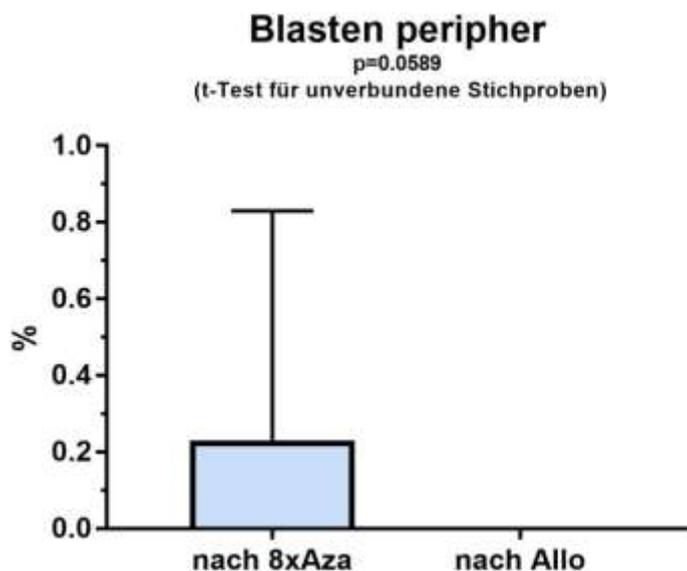


**Abbildung 5:** Vergleich der Thrombozytenzahl zwischen den beiden Armen

### 3.7.1.5 Blasten im peripheren Blut

Der Mittelwert des Blastenanteils im peripheren Blut in Arm A war  $0,2 \% \pm 0,2$  und in Arm B  $0\% \pm 0$ .

Der Blastenanteil im peripheren Blut war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant geringer ( $p=0,05$ ) (Abbildung 6).

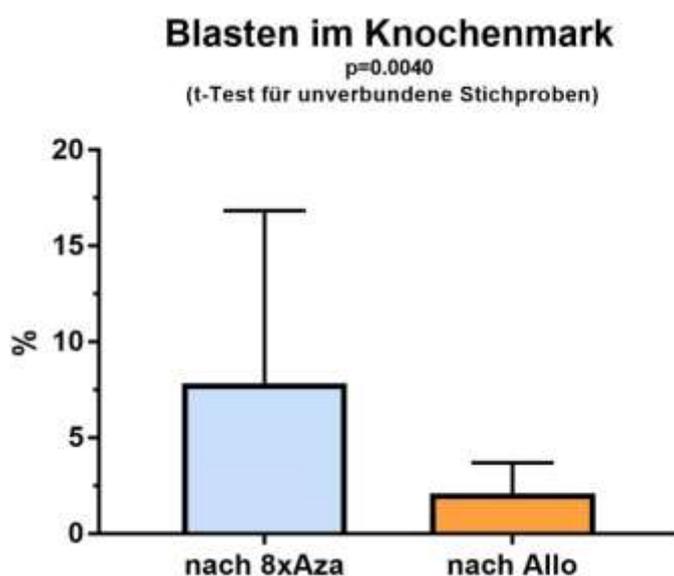


**Abbildung 6:** Vergleich des Blastenanteils im peripheren Blut zwischen den beiden Armen

### 3.7.2 Blasten im Knochenmark

Der Mittelwert des Blastenanteils im Knochenmark in Arm A war  $7,8 \% \pm 2,5$  und in Arm B  $2,1 \% \pm 0,3$ .

Der Blastenanteil war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant geringer ( $p=0,004$ ) (Abbildung 7).

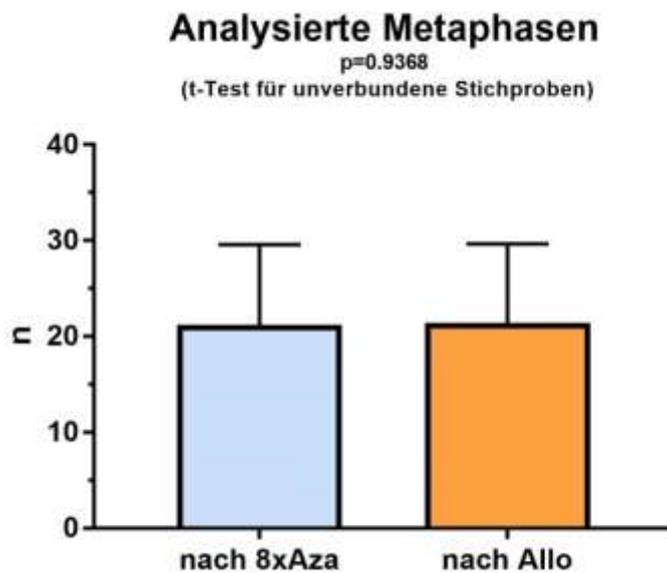


**Abbildung 7:** Vergleich des Blastenanteils im Knochenmark zwischen den beiden Armen

### 3.7.3 Anzahl der analysierten Metaphasen

Der Mittelwert der analysierten Metaphasen in Arm A war  $21,2 \% \pm 2,5$  und in Arm B  $21,4 \% \pm 1,8$ .

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,9$ ) (Abbildung 8).

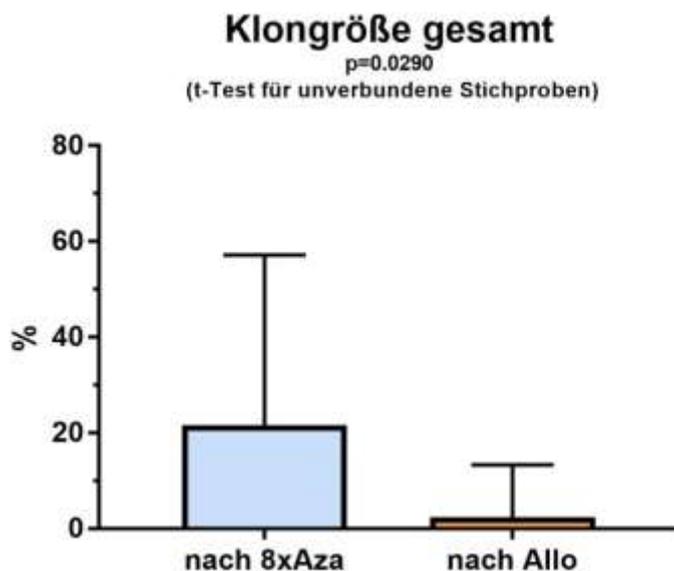


**Abbildung 8:** Vergleich der analysierten Metaphasen zwischen den beiden Armen

### 3.7.4 Unterschiede in der Klongröße zwischen Arm A und Arm B

Der Mittelwert der Klongröße in Arm A war  $21,5 \% \pm 10,8$  und in Arm B  $2,4 \% \pm 2,4$ .

Die Klongröße war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant niedriger ( $p=0,03$ ) (Abbildung 9).

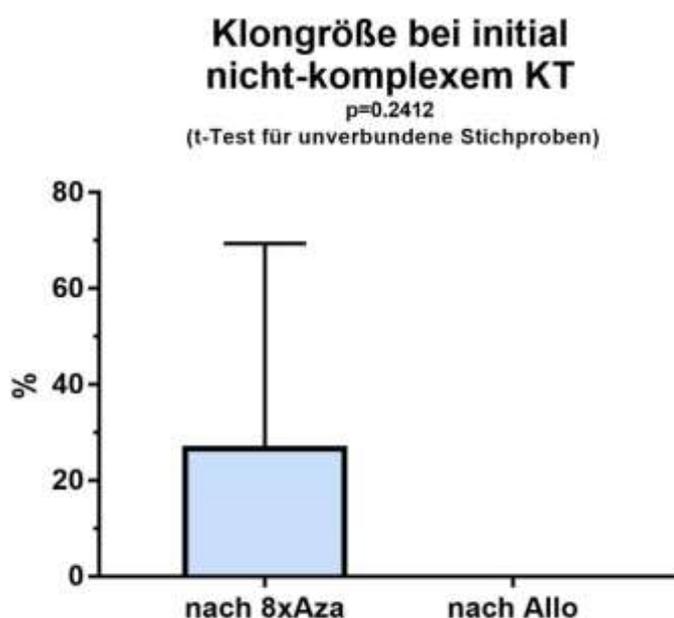


**Abbildung 9:** Vergleich der Klongröße zwischen den beiden Armen

#### 3.7.4.1 Klongröße bei initial nicht komplexem Karyotyp

Der Mittelwert der Klongröße bei initial nicht komplexem Karyotyp in Arm A war 27,2 %  $\pm$  17,2 und in Arm B 0%  $\pm$  0.

Die Klongröße bei initial nicht komplexem Karyotyp war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant niedriger ( $p=0,24$ ) (Abbildung 10).

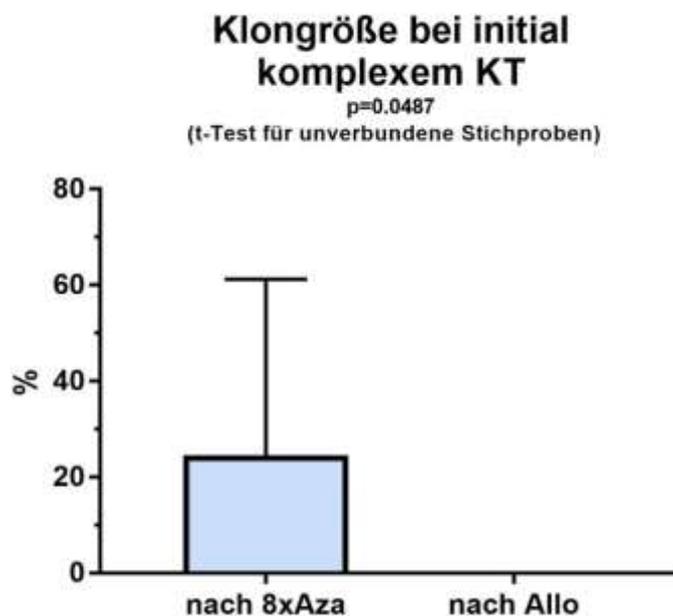


**Abbildung 10:** Vergleich der Klongröße bei initial nicht komplexem Karyotyp zwischen den beiden Armen

### 3.7.4.2 Klongröße bei initial komplexem Karyotyp

Der Mittelwert der Klongröße bei initial komplexem Karyotyp in Arm A war  $24,5 \% \pm 21$  und in Arm B  $0\% \pm 0$ .

Die Klongröße bei initial komplexem Karyotyp war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant niedriger ( $p=0,05$ ) (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Vergleich der Klongröße bei initial komplexem Karyotyp zwischen den beiden Armen

### 3.7.5 Aberrationen pro Fall

Der Mittelwert der Aberrationen pro Fall in Arm A war  $1,6 \pm 1,15$  und in Arm B  $0,04 \pm 0,8$ .

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,06$ ) (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Vergleich der Aberrationen pro Fall zwischen den beiden Armen

### 3.7.6 Transfusionsbedarf für Erythrozytenkonzentrate

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin (Arm A) waren drei Patienten (20%) transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate, zehn Patienten (67%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate. Bei zwei Patienten (13,3%) lag keine Information über Transfusionspflichtigkeit vor.

Nach allogener Stammzelltransplantation waren vier Patienten (13%) transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate, 21 Patienten (66%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Erythrozytenkonzentrate. Bei sieben Patienten (22%) lag keine Information über Transfusionspflichtigkeit vor.

Die Patienten in Arm B hatten einen signifikant reduzierten Transfusionsbedarf für Erythrozytenkonzentrate gegenüber den Patienten in Arm A ( $p=0,001$ ).

### 3.7.7 Transfusionsbedarf für Thrombozytenkonzentrate

Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin (Arm A) war ein Patient (6,7%) transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate, 13 Patienten (86,7%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate. Bei ein Patient lag keine Information über Transfusionspflichtigkeit für Thrombozytenkonzentrate vor.

Nach allogener Stammzelltransplantation (Arm B) waren drei Patienten (9%) transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate, 22 Patienten (69%) waren nicht mehr transfusionspflichtig für Thrombozytenkonzentrate. Bei sieben Patienten (22%) lag keine Information über Transfusionspflichtigkeit für Thrombozytenkonzentrate vor.

Die Patienten in Arm B hatten einen signifikant reduzierten Transfusionsbedarf für Thrombozytenkonzentrate gegenüber den Patienten in Arm A ( $p < 0,01$ ).

### 3.7.8 Zytogenetische Gruppen

Die zytogenetische Evolution nach 8 Zyklen 5-Azacytidin (Arm A) und nach allogener Stammzelltransplantation (Arm B) sind beschrieben in den Tabellen 19 und 20.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der zytogenetischen Evolution zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,15$ ).

### 3.7.9 Ansprechen nach Cheson-Kriterien

#### 3.7.9.1 Gesamtansprechen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtansprechen nach den Cheson-Kriterien zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,17$ ) (Tabelle 27).

**Tabelle 27.** Vergleich des gesamten Ansprechens nach Cheson-Kriterien zwischen Arm A (nach dem 8. Zyklus 5-Azacytidin) und Arm B (nach allogener Stammzelltransplantation d+100)

|  |                | Gesamtes Ansprechen<br>(Arm B) |    |    |    |    |        |
|--|----------------|--------------------------------|----|----|----|----|--------|
|  |                | unkontrolliert                 | CR | PD | PR | SD | Gesamt |
| <b>Gesamtes<br/>Ansprechen<br/>(Arm A)</b> | Unkontrolliert | 14                             | 12 | 5  | 1  | 4  | 36     |
|  | CR             | 3                              | 0  | 0  | 0  | 0  | 3      |
|  | PD             | 6                              | 0  | 0  | 0  | 0  | 6      |
|  | SD             | 5                              | 0  | 0  | 0  | 0  | 5      |
| Gesamt                                     |                | 28                             | 12 | 5  | 1  | 4  | 50     |

### 3.8 Analysen des Gesamtüberlebens

#### 3.8.1 Kumulierte Überlebensanteile nach Geschlecht

Der Medianwert des Überlebens bei Frauen war 760 Tage, bei Männern 688 Tage und insgesamt 688 Tage.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ( $p=0,4$ ) (Abbildung 13).

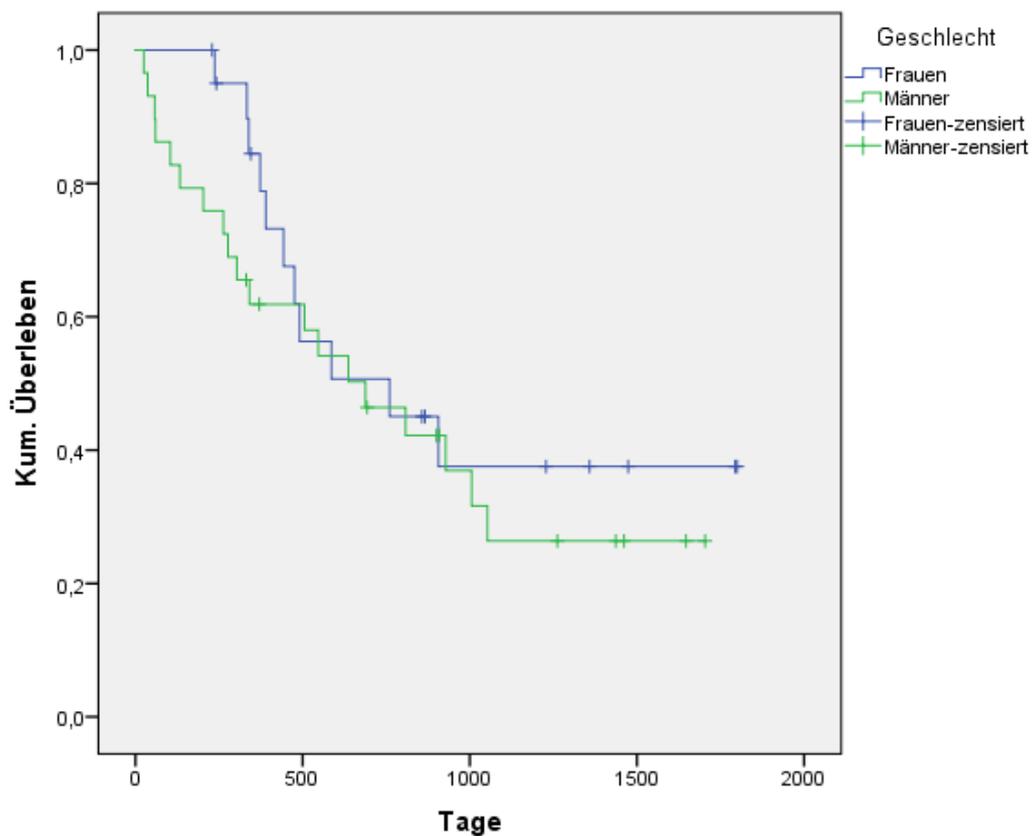
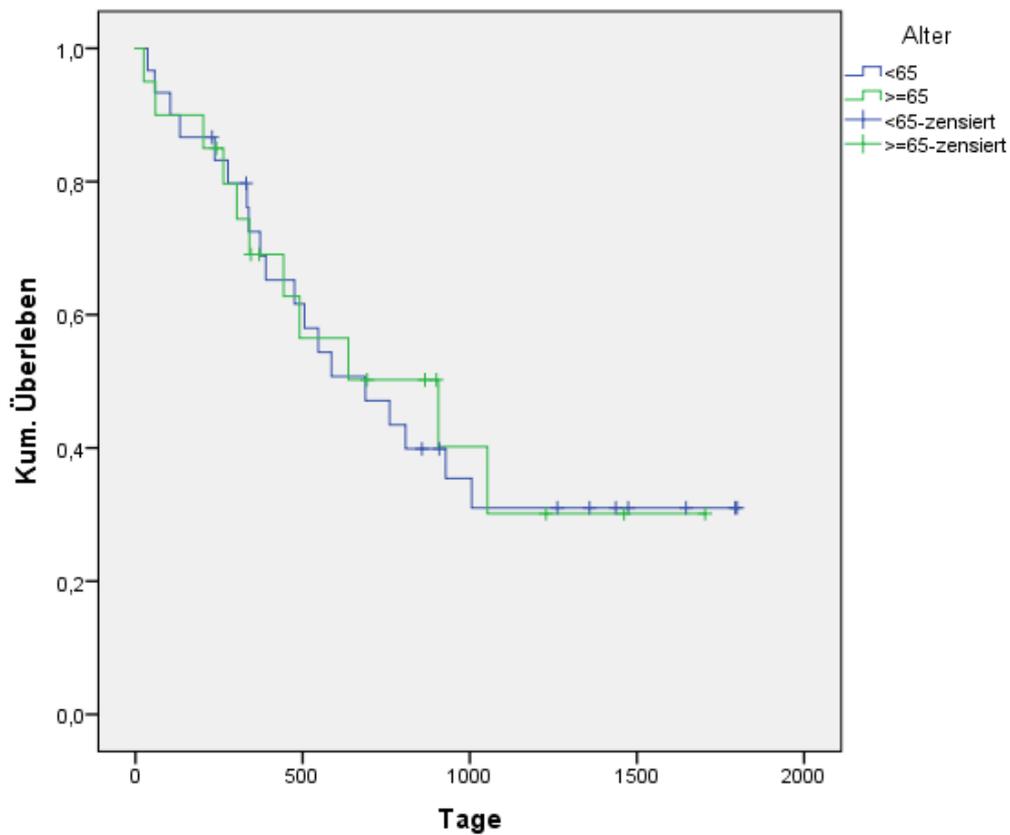


Abbildung 13: Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für den Faktor Geschlecht

#### 3.8.2 Kumulierte Überlebensanteile nach Altersgruppe

Der Medianwert der kumulierten Überlebensanteile bei Patienten unter 65 Jahren war 688 Tage, bei Patienten über 65 Jahre 906 Tage und insgesamt 688 Tage.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen ( $p=0,9$ ) (Abbildung 14).

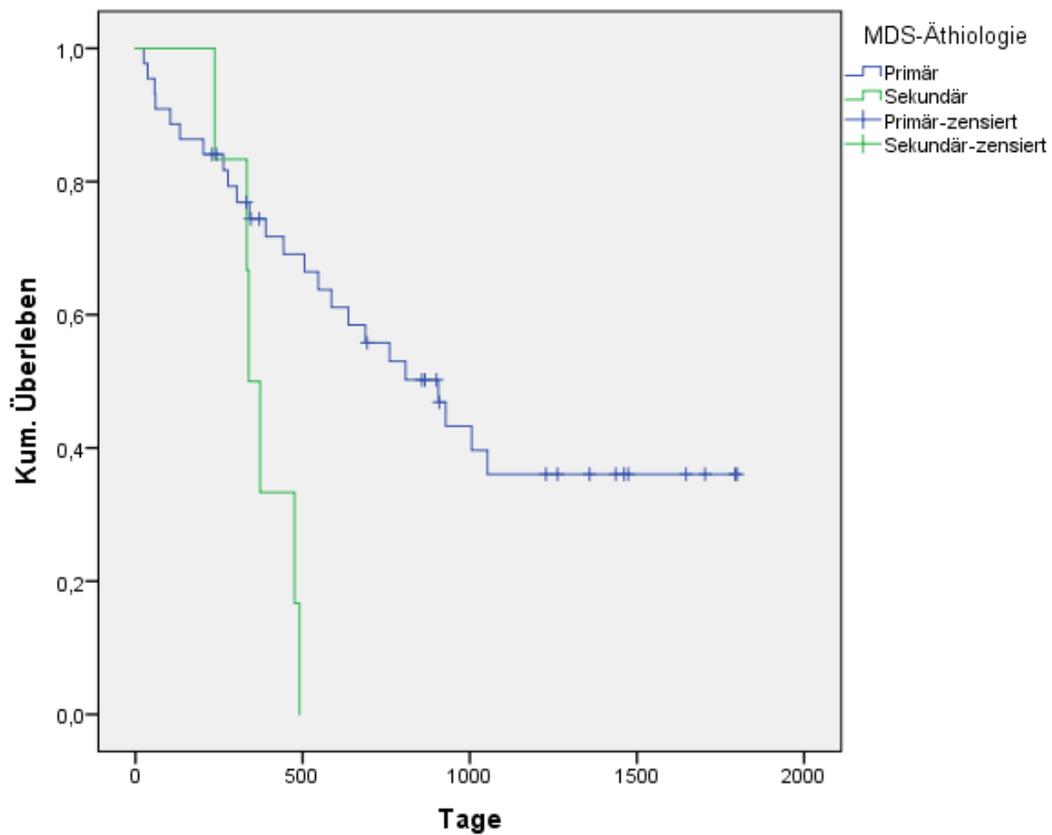


**Abbildung 14:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Altersgruppen

### 3.8.3 Kumulierte Überlebensanteile nach Ätiologie

Der Medianwert des Überlebens bei Patienten mit primären MDS war 906 Tage, bei Patienten mit sekundären MDS 339 Tage und insgesamt 688 Tage.

Die mediane Überlebensdauer war bei Patienten mit sekundären MDS signifikant reduziert ( $p=0,004$ ) (Abbildung 15).

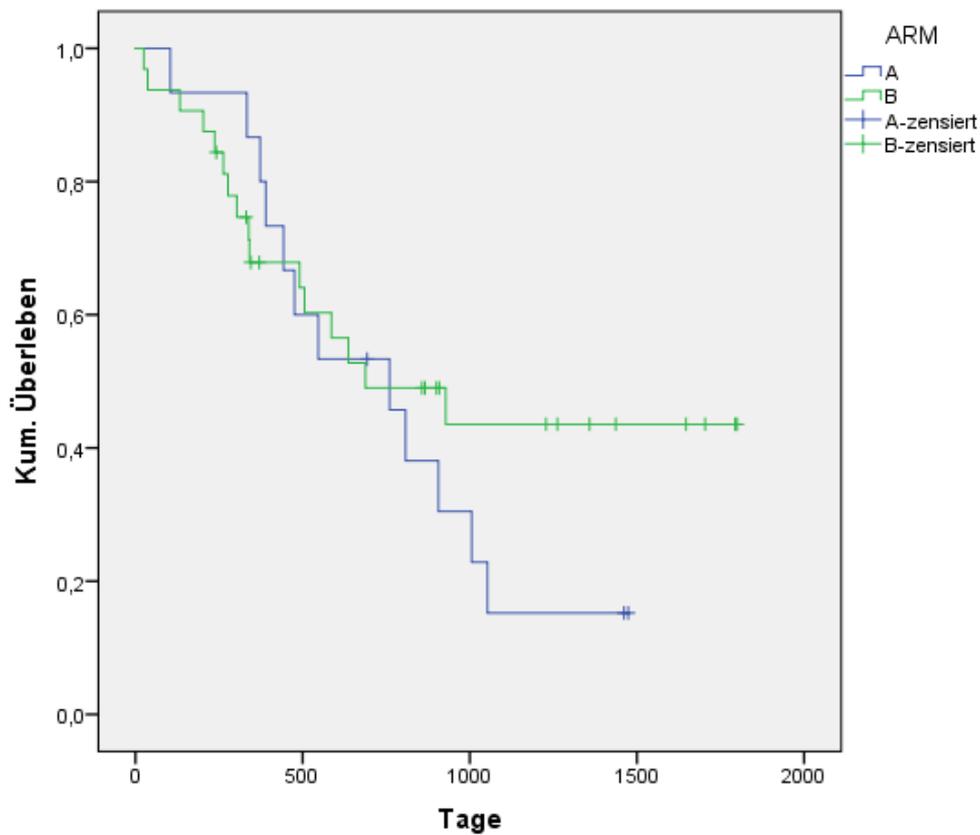


**Abbildung 15:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Ätiologie

#### 3.8.4 Kumulierte Überlebensanteile nach Studienarmen

Der Medianwert des Überlebens bei Patienten in Studienarm A war 760 Tage, bei Patienten in Studienarm B 688 Tage und insgesamt 760 Tage.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ( $p=0,37$ ) (Abbildung 16).

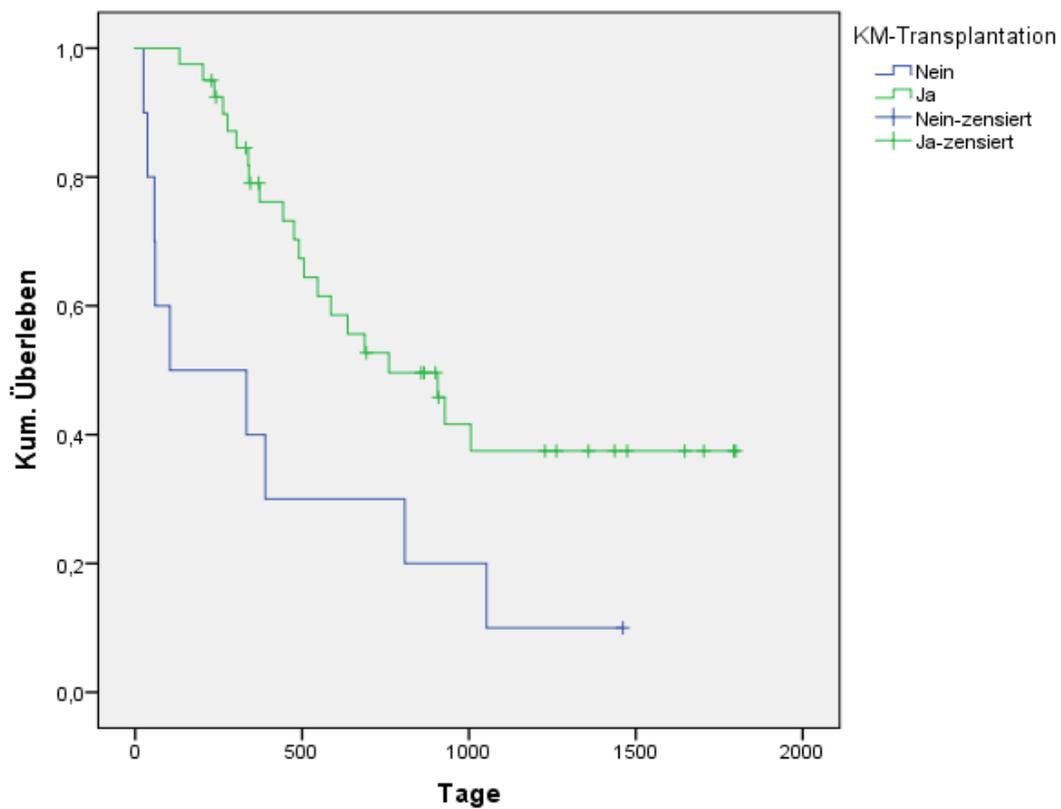


**Abbildung 16:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Studienarme

### 3.8.5 Kumulierte Überlebensanteile nach allogener Stammzelltransplantation

Der Medianwert des Überlebens bei Patienten ohne Stammzelltransplantation war 104 Tage, bei Patienten mit Stammzelltransplantation 760 Tage und insgesamt 688 Tage.

Die mediane Überlebensdauer war bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation signifikant erhöht ( $p=0,009$ ) (Abbildung 17).

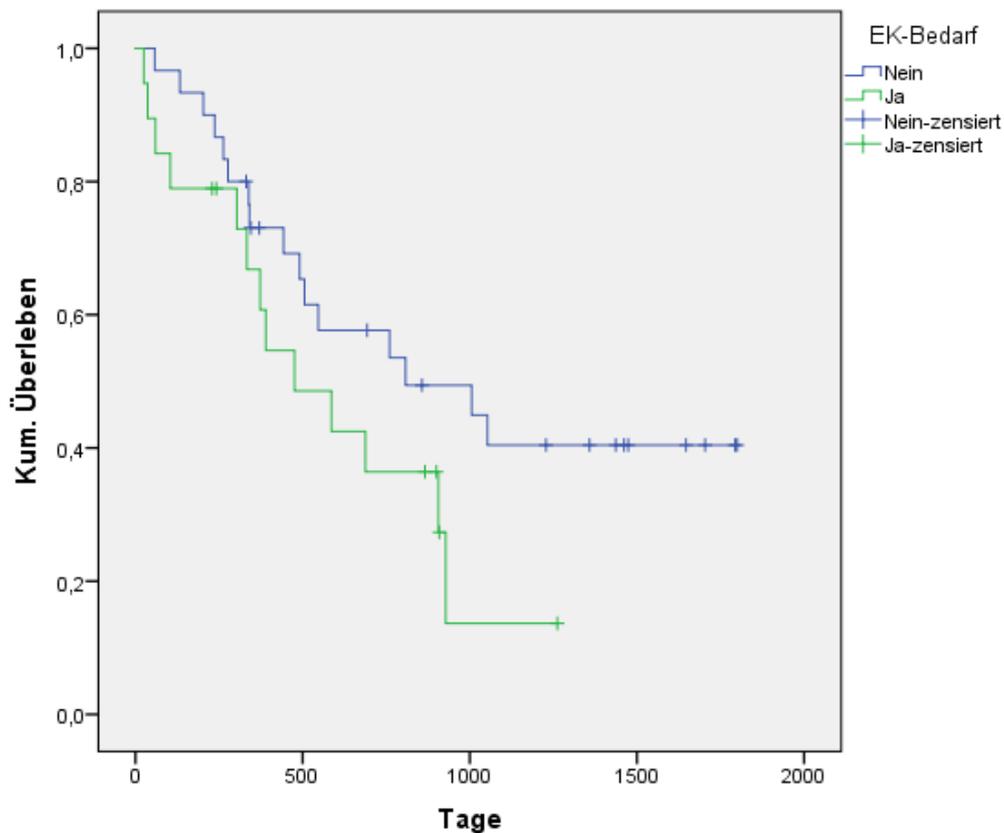


**Abbildung 17:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Patienten mit allogener Stammzelltransplantation

### 3.8.6 Kumulierte Überlebensanteile nach EK-Transfusionsbedarf

Der Medianwert des Überlebens bei Patienten mit EK-Transfusionsbedarf in Arm A war 808 Tage, bei Patienten mit EK-Transfusionsbedarf in Arm B 476 Tage.

Die mediane Überlebensdauer war bei Patienten mit EK-Transfusion verkürzt. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p=0,115$ ) (Abbildung 18).

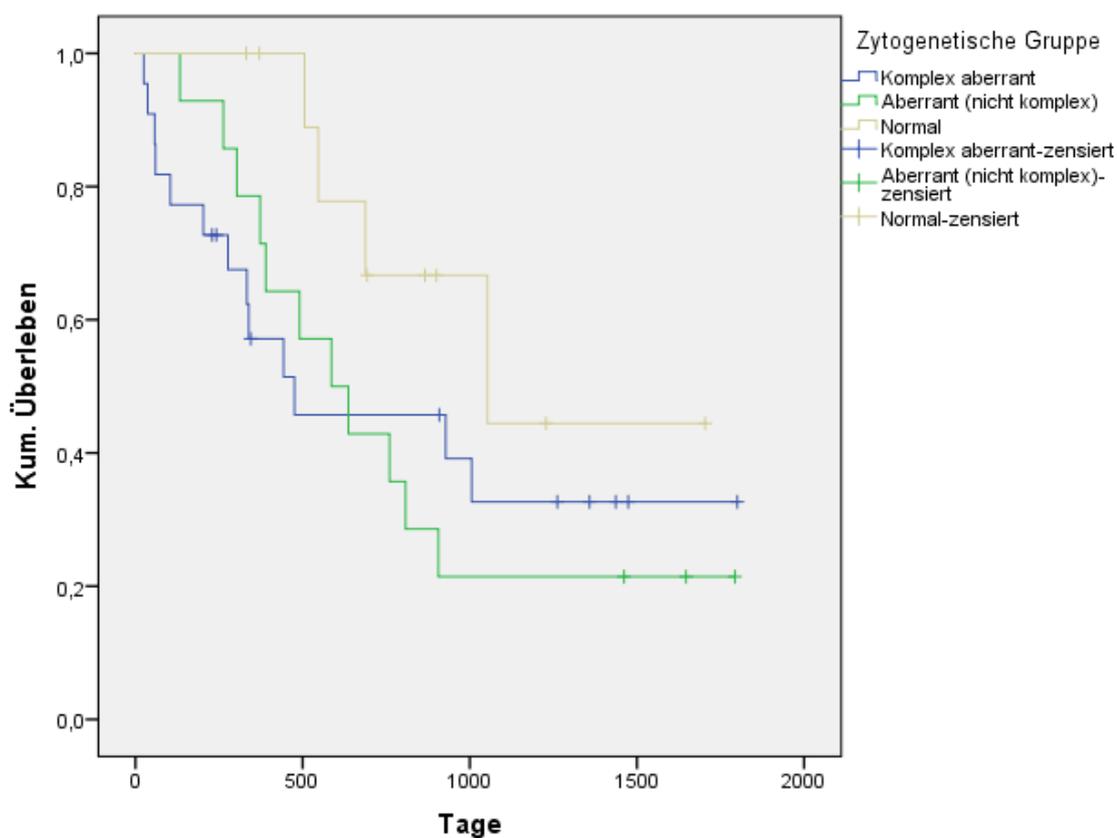


**Abbildung 18:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die Patienten mit EK-Transfusionsbedarf

### 3.8.7 Kumulierte Überlebensanteile nach initialer Zytogenetik

Der Medianwert des Überlebens war insgesamt 688 Tage. Der Medianwert des Überlebens war bei Patienten mit komplexem Karyotyp 476 Tage, bei Patienten mit nicht-komplexem Karyotyp 586 Tage, mit normalem Karyotyp 1053 Tage.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen drei Gruppen ( $p=0,24$ ) (Abbildung 19).

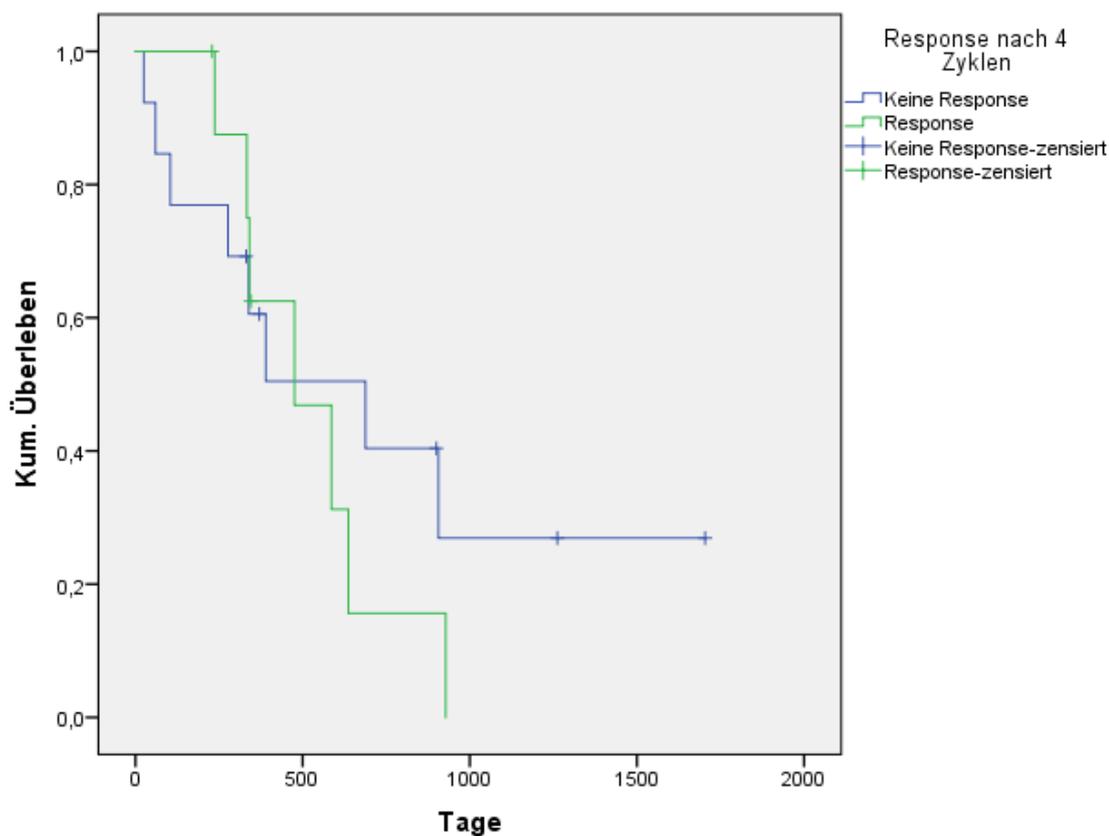


**Abbildung 19:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) für die initialen zytogenetischen Gruppen

### 3.8.8 Kumulierte Überlebensanteile nach zytogenetischer Response nach 4 Zyklen 5-Azacytidin

Der Medianwert des Überlebens bei Patienten mit zytogenetischer Response nach 4 Zyklen 5-Azacytidin war 476 Tage, bei Patienten ohne zytogenetische Response 688 Tage und insgesamt 476 Tage.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,5$ ) (Abbildung 20).

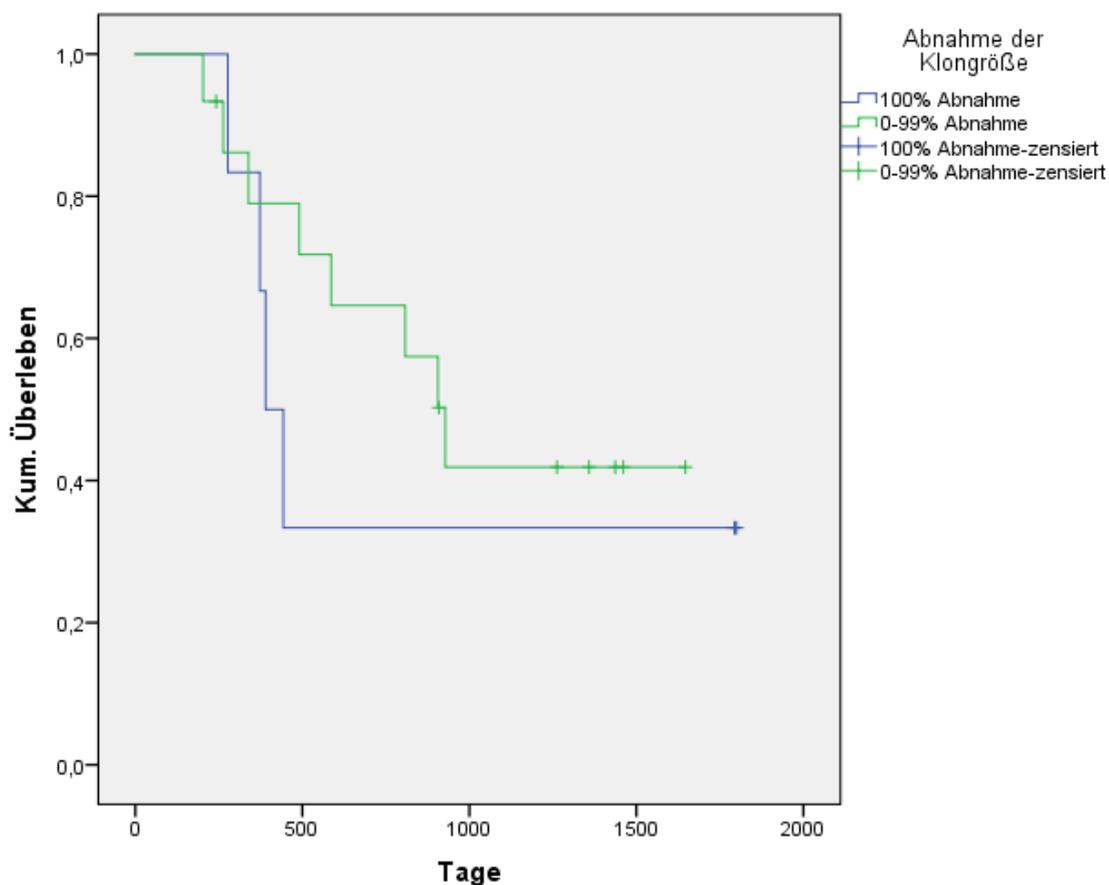


**Abbildung 20:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) nach zytogenetischer Response nach 4 Zyklen 5-Azacytidin

### 3.8.9 Kumulierte Überlebensanteile nach maximaler Abnahme der Klongröße

Der Medianwert des Überlebens bei Patienten mit maximaler Abnahme der Klongröße von <100% war 390 Tage, bei Patienten mit Abnahme der Klongröße von 100% 928 Tage und insgesamt 906 Tage.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,49$ ) (Abbildung 21).

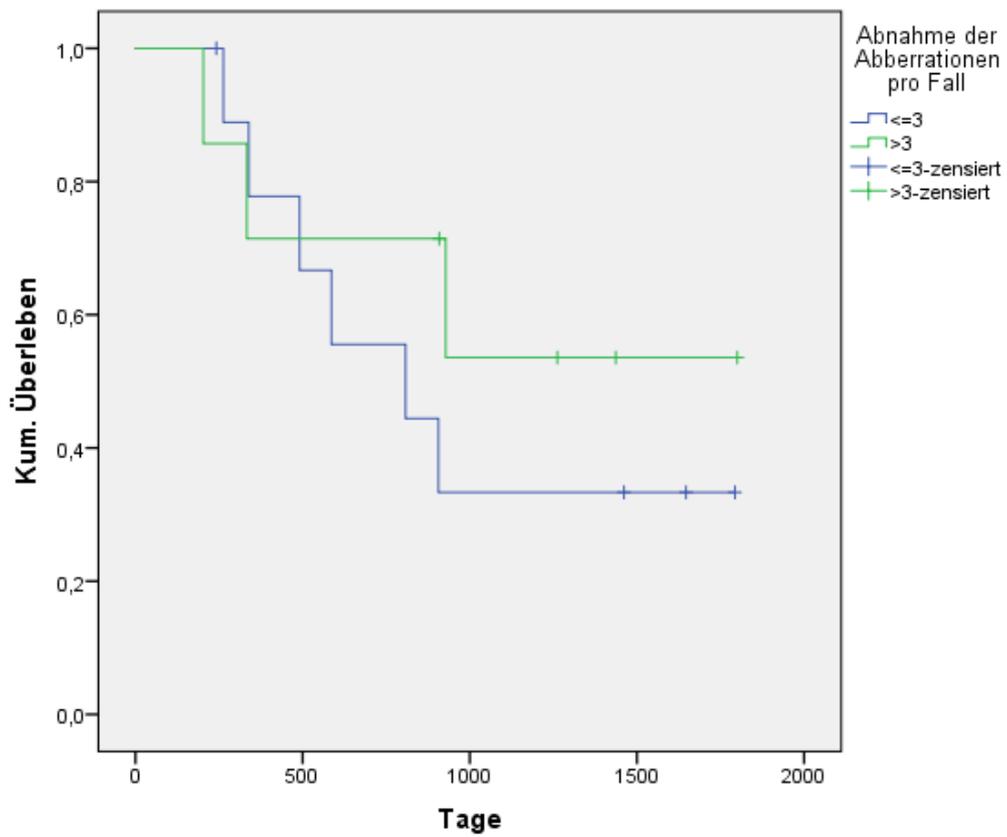


**Abbildung 21:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) nach maximaler Abnahme der Klonggröße

### 3.8.10 Kumulierte Überlebensanteile nach maximaler Abnahme der Anzahl der Aberrationen

Der Medianwert des Überlebens bei Patienten mit Abnahme der Aberrationen  $n < 3$  war 808 Tage, bei Patienten mit Abnahme der Anzahl  $n \geq 3$  wurde der Median nicht erreicht.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,45$ ) (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Kumulierte Überlebensanteile (Tage) nach maximaler Abnahme der Aberrationen

## 4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die zytogenetischen Verläufe bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem MDS unter zwei verschiedenen Therapiemodalitäten (mit 5-Azacytidin und mit 5-Azacytidin und allogener SZT) zu beschreiben und deren prognostische Bedeutung zu untersuchen. Es wurden Daten ausgewertet, die bei Erstdiagnose und bei Verlaufskontrollen unter beiden Therapiemodalitäten erhoben wurden.

Zur zytogenetischen Evolution von MDS unter Therapie liegen in der aktuellen Literatur wenige Daten vor. Die vorliegende Arbeit stellt daher einen wesentlichen Beitrag zur Klärung der klinischen und laborchemischen Verläufe sowie der zytogenetischen Evolutionsverläufe unter der laufenden Therapie dar. Zusätzlich gibt es zu Patienten >60 Jahre mit MDS, bei denen allogene SZT durchgeführt wurde, ebenfalls nur wenig Daten, so dass die vorliegende Erhebung auch hier neue Daten generieren kann.

Während des Krankheitsverlaufs des MDS führt die genetische Instabilität der malignen Klone zu einer zytogenetischen Evolution sowie zu einer Instabilität der Telomere und der Entwicklung einer zytogenetischen Heterogenität mit neuen Subklonen (Wang et al. 2010). Diese genetische Instabilität spielt bei der Transformation in eine AML eine wichtige Rolle (Greenberg et al. 1997).

Ein komplexer Karyotyp hat einen ungünstigen Einfluss auf die mediane Überlebenszeit (Haase et al. 2007, Haase 2008).

White et al. zeigten eine kürzere Überlebenszeit bei Patienten mit MDS, die initial einen normalen Karyotyp hatten, aber im Verlauf einen abnormale Klon entwickelten (White et al. 1994). In der vorliegenden Arbeit hatten die Patienten, die bei der Erstdiagnose einen komplexen Karyotyp zeigten, die größten Klone. Zwischen drei zytogenetischen Risikogruppen (komplex, nicht komplex, normal) konnten wir keine Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit zeigen ( $p=0,24$ ).

5-Azacytidin ist ein Pyrimidin-Analogon, das bei MDS-Patienten ab einem IPSS von 2 (intermediär) als Therapieoption zur Verfügung steht. Dieses Medikament steigert die Remissionsrate, verlängert das progressionsfreie Überleben und verbessert die Lebensqualität (Silverman et al. 2002, Fenaux et al. 2009).

Silverman et al. randomisierten 191 Patienten mit MDS in zwei Gruppen. Eine Gruppe erhielt eine Therapie mit 5-Azacytidin ( $n=99$ ), die andere Gruppe ( $n=92$ ) erhielt best supportive care (BSC). Keiner der Patienten in der BSC-Gruppe hatte eine CR oder PR. Das Ansprechen auf 5-Azacytidin lag bei 60 % und war unabhängig von der MDS-Klassifikation. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 64 Tage und bis zum

besten Ansprechen waren es 93 Tage. Die Häufigkeit der AML-Transformation war achtmal höher in der BSC-Gruppe (Silverman et al. 2002).

In der Analyse von Seymour et al. wurden Patienten mit einem Medianalter von 78 Jahre eingeschlossen, und es konnte gezeigt werden, dass 55% der Patienten unter 5-Azacytidin - Therapie noch im 2. Jahr nach Erstdiagnose lebten (Seymour et al. 2010).

In der vorliegender Arbeit hatten nach 4 Zyklen 5-Azacytidin fünf Patienten eine CR, ein Patient eine PR, 16 Patienten eine SD und 14 Patienten eine PD. Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin hatten in Arm A (n=15) zwei Patienten eine CR, zwei Patienten eine SD und ein Patient eine PD.

Fenaux et. al randomisierten 358 Hoch-Risiko-MDS-Patienten in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe waren 179 Patienten, die alle 5-Azacytidin erhielten. In die zweite Gruppe wurden 179 Patienten eingeschlossen, die andere Therapien (BSC, low dose Cytarabine, intensive Chemotherapie) erhielten. Die CR- und PR-Raten waren in der 5-Azacytidin-Gruppe im Vergleich signifikant höher als in der 2. Gruppe. Die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl waren signifikant höher in der 5-Azacytidin-Gruppe, und das hämatologische Ansprechen dauerte länger in der 5-Azacytidin-Gruppe (Fenaux et al. 2009).

Silverman et al. zeigten in ihrem Patientenkollektiv unter 5-Azacytidin-Therapie eine Erhöhung der Leukozytenzahl von 40% und eine Erhöhung der Thrombozytenzahl von 47% (Silverman et al. 2002).

In der vorliegender Arbeit waren nach 4 Zyklen 5-Azacytidin die Hämoglobinwerte und die Thrombozytenzahl signifikant höher ( $p=0,006$ ,  $p=0,04$ ) als vor der Therapie. Der Blastenanteil im Knochenmark war signifikant reduziert ( $p=0,001$ ). Nach acht Zyklen 5-Azacytidin waren die Hämoglobin- und Thrombozytenwerte weiterhin signifikant erhöht ( $p=0,007$ ,  $p=0,032$ ) und der Blastenanteil im Knochenmark weiterhin signifikant reduziert ( $p=0,024$ ).

In der Studie von Silverman et al. und Fenaux et al. waren 45% der Patienten unter 5-Azacytidin transfusionsfrei, die initial transfusionsbedürftig für EKs waren. (Silverman et al. 2002, Fenaux et al. 2009). Bei 9% der Patienten sank die Transfusionspflichtigkeit insgesamt um 50% (Silverman et al. 2002).

Silverman et al. hatten in einer weiteren Analyse gezeigt, dass transfusionspflichtige MDS-Patienten, die 5-Azacytidin erhielten und auf diese Therapie angesprochen hatten, unter dieser Therapie eine mediane transfusionsfreie Zeit von 9 Monate aufwiesen.

In unserer Erhebung war nach 4 Zyklen 5-Azacytidin nur der Bedarf für Thrombozytenkonzentrate signifikant reduziert ( $p=0,017$ ). Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Transfusionsbedarfs.

In der Literatur liegen nicht viele Daten zu der Thematik der Entwicklung der Zytogenetik unter 5-Azacytidin bei MDS-Patienten vor. Es liegen Daten vor, die zeigen, dass eine

kontinuierliche 5-Azacytidin-Therapie die MDS-Klone supprimiert (Silverman et al. 2002). Silverman et al. zeigten in einer anderen Studie, dass mindestens 4 Zyklen 5-Azacytidin - Therapie für ein klinisches Ansprechen notwendig sind und die Mehrheit der Patienten bis zum Ansprechen ca. 6 Zyklen Therapie benötigt (Silverman et al. 2006).

In dieser Arbeit konnte bereits nach 4 Zyklen 5-Azacytidin eine signifikante Besserung der Zytogenetik nachgewiesen werden. Die Klongrößen und die Anzahl der Aberrationen waren signifikant reduziert. Die mediane Anzahl der Metaphasen zum Zeitpunkt der zweiten Zytogenetik nach 4 Zyklen 5-Azacytidin war im Vergleich zur initialen Untersuchung ebenfalls signifikant reduziert. Dies kann als Hinweis interpretiert werden, dass sich unter 5-Azacytidin die Kinetik der Zellen verändern kann. Möglicherweise könnte die Wachstumkinetik unter 5-Azacytidin verlangsamt sein.

Zwischen den zytogenetischen Untersuchungen nach 4 Zyklen 5-Azacytidin und 8 Zyklen 5-Azacytidin gab es ebenfalls signifikante Unterschiede. Die Klongrößen waren signifikant reduziert nach dem 8. Zyklus ( $p < 0,01$ ).

Diese Auswertungen zeigten, dass das Ansprechen auf 5-Azacytidin schon nach dem 4. Zyklus zu beobachten ist. Nach dem 8. Zyklus konnte der Unterschied nicht mehr statistisch gezeigt werden. Das hämatologische Ansprechen zeigte sich früher als das zytogenetische Ansprechen unter der 5-Azacytidin-Therapie.

Die allogene Stammzelltransplantation ist die einzige kurative Therapieoption bei MDS und hängt mit einer großen Therapie-assoziierten Morbidität und Mortalität zusammen. Diese Therapiemodalität wird bei intermediär II- und Hoch-Risiko-MDS-Patienten mit gutem Performance-Status empfohlen. Bei Patienten über 70 Jahre wird eine reduced intensity conditioning (RIC) empfohlen (Heidenreich et al. 2017, Hofmann et al. 2016). Heidenreich et al. berichteten, dass bei den älteren Patienten (>70 Jahre) die wichtigsten prognostischen Parameter, die die Ergebnisse der allogener SZT beeinflussen, der Performance-Status und der CMV-Status sind (Heidenreich et al. 2017). Das Alter war nicht als entscheidender Faktor aufgeführt. Lim et al. zeigten, dass das Krankheitsstadium der wichtigste Faktor ist und nicht das Alter oder die Dosisintensität (Lim et al. 2010).

Platzbecker et al. publizierten eine retrospektive Kohortenanalyse, in der die Ergebnisse bei Hoch-Risiko-MDS-Patienten im Alter zwischen 60-70 Jahren nach allogener SZT ( $n=103$ , Datenbank aus Deutschland, USA) und nach Therapie mit 5-Azacytidin ( $n=75$ , Datenbank aus Frankreich) analysiert wurden. Die Daten zeigten, dass die allogene SZT bei fortgeschrittenem MDS eine langfristige Krankheitskontrolle und einen Überlebensvorteil bringen kann. Die Daten dieser Analyse konnten aber keine Überlegenheit der SZT gegenüber einer 5-Azacytidin Therapie zeigen (Platzbecker et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit waren die Hämoglobin-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl nach allogener Stammzelltransplantation signifikant höher ( $p=0,07$ ,  $p=0,012$ ,  $p < 0,01$ ), und der Blastenanteil im Knochenmark war hoch signifikant reduziert im Vergleich zu den

initialen Werten ( $p < 0,01$ ). Verglichen mit den Daten nach 4 Zyklen 5-Azacytidin war die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl nach allogener SZT ebenfalls signifikant höher ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,001$ ). Darüber hinaus war der Blastenanteil im Knochenmark und im peripheren Blut signifikant reduziert ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,005$ ). Bezüglich der Transfusionsbedürftigkeit zeigte sich kein Unterschied, da bis zum d+100 nach allogener SZT in einigen Fällen die komplette Remission des Blutbildes noch nicht erfolgt war.

Nach allogener SZT waren die Klongrößen und die Anzahl der Aberrationen signifikant reduziert im Vergleich zur initialen und zur zweiten zytogenetischen Untersuchung (nach 4 Zyklen 5-Azacytidin) ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,019$ ).

Zytogenetisch war nach allogener SZT bei keinem der Patienten ein komplexer Karyotyp nachweisbar. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtansprechens nach den Cheson-Kriterien zwischen den drei zytogenetischen Gruppen.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit die Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen Arm A (Therapie mit 5-Azacytidin) und Arm B (Therapie mit allogener SZT) verglichen. Bei vielen Parametern zeigten die Patienten in Arm B bessere Ergebnisse. Die Leukozyten- und die Neutrophilenzahl war in Arm B signifikant höher ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,05$ ) und der Blastenanteil im peripheren Blut und im Knochenmark signifikant reduziert ( $p = 0,05$ ,  $p = 0,004$ ).

Der Transfusionsbedarf für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate war in Arm B signifikant reduziert ( $p = 0,001$ ,  $p < 0,01$ ).

Die Klongrößen in Arm B waren signifikant kleiner ( $p = 0,03$ ). Die initial komplexen Karyotypen hatten nach der allogener SZT eine erhöhte Reduktion der Klonggröße im Vergleich zu anderen zytogenetischen Gruppen ( $p = 0,05$ ). Das zeigt uns, dass die komplexen Karyotypen genetisch instabiler sind und die Patienten mit komplexem Karyotyp von der allogenen SZT profitieren.

Bei den Analysen des Gesamtüberlebens zeigte sich, dass sekundäre MDS-Patienten ein signifikant kürzeres Überleben haben ( $p = 0,004$ ). Diese Daten sind mit der aktuellen Literatur vereinbar (Hofmann et al. 2016).

Die Auswertung der Überlebensdaten in der vorliegenden Arbeit zeigte, dass die Patienten mit allogener SZT eine signifikant bessere Überlebensrate hatten ( $p = 0,009$ ). Der Unterschied konnte zwischen den beiden Armen nicht nachgewiesen werden, da im Verlauf auch Patienten aus Arm A transplantiert wurden.

Die IPSS- und IPSS-R-Systeme wurden mit den Daten von nicht therapierten MDS - Patienten entwickelt (Greenberg et al. 2012, Schanz et al. 2012). Schanz et al berichteten ein medianes Überleben von 47,4 Monaten bei normalem Karyotyp und von 24,4 Monaten für einen abnormalen Karyotyp. In der vorliegenden Arbeit gab es keine signifikanten

Unterschiede bei den Überlebensraten zwischen den drei zytogenetischen Gruppen ( $p=0,24$ ). Der Medianwert des Überlebens war bei Patienten mit komplexem Karyotyp 476 Tage, bei Patienten mit nicht-komplexem Karyotyp 586 Tage und mit normalem Karyotyp 1053 Tage. Es konnte kein Unterschied bezüglich des Überlebens gezeigt werden. Möglicherweise ist dies dadurch begründet, dass die Arbeit Patientenkollektive unter Therapie untersucht. Außerdem ist statistisch ein Therapieansprechen bei beiden Gruppen unter beiden Therapiemodalitäten zu sehen, was ebenfalls einen Einfluss auf das Überleben hat.

In der Literatur zeigte sich eine Inzidenz der zytogenetischen Evolution von 7,5-39% bei Patienten mit MDS (White et al. 1994, Tien et al. 1995, Bernasconi et al. 2010). Bei AML aus MDS stieg die Inzidenz der zytogenetischen Evolution auf bis zu 38-86% (Tien et al. 1995).

Es wurde gezeigt, dass die zytogenetischen Evolution mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist (Wang et al. 2010).

Horiike et al. berichteten von insgesamt 30 Patienten, bei denen regelmäßig zytogenetische Untersuchungen durchgeführt wurden (Horiike et al. 1998). Bei 20 Patienten ohne zytogenetische Evolution lag die mediane Überlebenszeit in einem Beobachtungszeitraum von 11 Monaten bei 21 Monaten, bei den zehn Patienten mit zytogenetischer Evolution lag sie in einem Beobachtungszeitraum von 10,5 Monaten bei zwei Monaten ( $p < 0,05$ ) (Horiike et al. 1998).

Bernasconi et al. hatten 153 Patienten mit MDS untersucht. 30,7% der Patienten zeigten eine zytogenetische Evolution. Bei den Patienten mit zytogenetischer Evolution war das Sterberisiko siebenfach und das Risiko auf eine Krankheitsprogression 36-fach erhöht (Bernasconi et al. 2010).

Schanz et al. werteten die Daten von 2902 Patienten mit MDS unter BSC-Therapie aus. Unter den Fällen mit aberrantem Karyotyp konnte bei den Patienten mit zytogenetischer Evolution eine Überlebenszeit von 11,4 Monaten und bei den Patienten ohne Evolution eine Überlebenszeit von 28,9 Monaten ( $p < 0,01$ ) nachgewiesen werden (Schanz et al. 2012).

In den drei oben genannten Studien hatten die Patienten noch keine Therapie für das MDS erhalten. Es wurden die klinischen Verläufe und zytogenetischen Verläufe ohne Therapie untersucht.

Da Silva-Coelho et al. haben in einer Studie mit elf Patienten mit MDS gezeigt, dass die Therapie auf die zytogenetische Evolution Einfluss haben kann. Es wurden zytogenetische Evolutionen bei beiden Patientengruppen unter Lenalidomid-Therapie und best supportive care beobachtet. Es konnte in der Studie gezeigt werden, dass unter der Therapie verschiedene klonale Patterns entstehen können (da Silva-Coelho et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit hatten die Patienten zwei Therapiemodalitäten. Die Klongrößenreduktion war in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation signifikant größer ( $p=0,03$ ).

In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Medianwert des Überlebens (OS) bei Patienten mit oder ohne Abnahme der Klonggröße gezeigt werden ( $p=0,49$ ). Es konnten auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens zwischen den Patienten nachgewiesen werden, die nach 4 Zyklen 5-Azacytidin eine zytogenetische Response zeigten und denen, die keine zytogenetische Response zeigten.

Die bisher veröffentlichten Studien zeigten, dass die MDS-Patienten, die keine Therapie erhielten und eine zytogenetische Evolution entwickeln, eine schlechtere Prognose hatten und dass bei diesen Patienten das Risiko für einen Übergang in eine AML höher ist. Wie die Therapien die zytogenetischen Verläufe beeinflussen, ist eine wichtige und noch offene Frage. Wir konnten mit unseren Daten zeigen, dass die Therapie mit 5-Azacytidin und allogener SZT die pathologischen Klone reduzieren kann. Es ist noch unklar welche Therapie für die Patienten am effektivsten ist, die im Verlauf eine zytogenetische Evolution entwickeln. Weitere Studien sind zur Klärung dieser Frage erforderlich.

## 5 Zusammenfassung

Die Myelodysplastischen Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe maligner hämatologischer Erkrankungen, die durch eine ineffektive Hämatopoese charakterisiert sind und in eine AML transformieren können. Die genetische Instabilität der malignen Klone kann zu einer zytogenetischen Evolution führen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir die klinischen Verläufe und die zytogenetischen Evolutionsverläufe bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem MDS unter zwei verschiedenen Therapiemodalitäten (mit 5-Azacytidin und mit 5-Azacytidin und allogener SZT) beschrieben und die prognostische Bedeutung der zytogenetischen Verläufe untersucht.

Die Daten von 50 Patienten wurden im Rahmen der Studie "Die klonale und zytogenetische Evolution bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem MDS unter alleiniger 5-Azacytidin Therapie im Vergleich zur Therapie mit 5-Azacytidin gefolgt von allogener Stammzelltransplantation" erhoben. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie nach Gabe der ersten 4 Zyklen 5-Azacytidin nach Spenderverfügbarkeit in zwei Arme eingeteilt: Die Patienten mit gutem Ansprechen oder stabiler Erkrankung und ohne HLA-kompatiblen Spender (10/10 Allelen) wurden in den Arm A gruppiert. In diesem Arm wurden die Patienten weiter mit 5-Azacytidin behandelt. Im Fall der Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Spenders wurden die Patienten hingegen in den Arm B eingeteilt und erhielten nach 4 Zyklen 5-Azacytidin eine allogene Stammzelltransplantation. Die Daten wurden bei Erstdiagnose und bei Verlaufskontrollen ausgewertet. Die Untersuchungen sind an den folgenden Zeitpunkten durchgeführt worden: 1. Zytogenetik: bei Erstdiagnose, 2. Zytogenetik: nach 4 Zyklen 5-Azacytidin, 3. Zytogenetik: in Arm A nach 8 Zyklen 5-Azacytidin und in Arm B: am d+100 nach allogener Stammzelltransplantation.

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 50 Patienten ausgewertet: 15 Patienten aus dem Arm A und 32 Patienten aus dem Arm B. Drei Patienten konnten nicht auf einen der Arme verteilt werden, da sie so rasch progredient waren, dass sie aus der Studie ausgeschlossen wurden. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Stratifizierung in drei unterschiedliche zytogenetische Gruppen: komplex, nicht-komplex und normal.

In unserer vorliegenden Arbeit gab es keine signifikanten Unterschiede der Überlebensrate zwischen den drei zytogenetischen Gruppen ( $p=0,24$ ).

In der vorliegenden Arbeit waren nach 4 Zyklen 5-Azacytidin die Hämoglobinwerte und Thrombozytenzahlen signifikant höher als bei Erstdiagnose ( $p=0,007$ ,  $p=0,004$ ). Der Blastenanteil im Knochenmark war signifikant reduziert ( $p=0,001$ ). Nach 8 Zyklen 5-Azacytidin waren die Hämoglobin-, und Thrombozytenwerte ebenfalls signifikant erhöht

( $p=0,007$ ,  $p=0,032$ ), und der Blastenanteil im Knochenmark war signifikant reduziert ( $p=0,024$ ).

Nach 4 Zyklen 5-Azacytidin zeigte sich eine signifikante Besserung bezüglich der Verteilung der Patienten in die zytogenetischen Gruppen ( $p=0,027$ ). Weiterhin waren die Klongrößen signifikant kleiner als im Initialbefund ( $p=0,023$ ).

Es konnte gezeigt werden, dass ein Ansprechen auf 5-Azacytidin schon nach dem 4. Zyklus vorliegt. Das hämatologische Ansprechen wurde früher erreicht als das zytogenetische Ansprechen unter der 5-Azacytidin -Therapie.

Nach allogener Stammzelltransplantation waren die Hämoglobin-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl im Vergleich zum initialen Befund signifikant höher ( $p=0,07$ ,  $p=0,012$ ,  $p<0,01$ ), und der Blastenanteil im Knochenmark war signifikant reduziert ( $p<0,01$ ).

Beim Vergleich der beiden Therapiearme zeigten die Patienten in Arm B bessere Ergebnisse. Die Leukozyten- und Neutrophilenzahl war in Arm B signifikant höher ( $p=0,02$ ,  $p=0,005$ ), und der Blastenanteil im peripheren Blut und im Knochenmark war signifikant niedriger ( $p=0,05$ ,  $p=0,004$ ). Der Transfusionsbedarf für Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate war in Arm B signifikant niedriger ( $p=0,001$ ,  $p<0,01$ ).

Die Klongrößen waren in Arm B nach allogener Stammzelltransplantation im Vergleich zur alleinigen Therapie mit 5-Azacytidin (in Arm A) signifikant kleiner ( $p=0,03$ ). Das Überleben von Patienten mit allogener Stammzelltransplantation war deutlich länger. Der Medianwert des Überlebens bei Patienten ohne Stammzelltransplantation war 104 Tage und bei Patienten mit Stammzelltransplantation 760 Tage. Das Überleben war bei den Patienten mit allogener Stammzelltransplantation signifikant erhöht.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Medianwert des Überlebens (OS) bei Patienten mit oder ohne Abnahme der Klonggröße gezeigt werden ( $p=0,49$ ).

Die bisher durchgeführten Studien zeigten, dass die MDS-Patienten, die eine zytogenetische Evolution entwickelten, eine schlechtere Prognose hatten und dass bei diesen Patienten das Risiko eines Übergangs in eine AML höher ist. Diese Patienten hatten aber keine MDS-Therapien erhalten. In dieser Studie wurden die Verläufe unter Therapie untersucht. Die Auswertung dieser Daten zeigte, dass die Therapien mit 5-Azacytidin und allogener SZT die pathologischen Klone reduzieren können. Es werden noch weitere Studien gebraucht, um die Frage zu beantworten, welche Therapie am effektivsten für die Patienten ist, die im Verlauf eine zytogenetische Evolution entwickeln.

## 6 Literaturverzeichnis

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1982): Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51, 189-199

Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Giardani I, Rocca B, Zappatore R, Dambrosio I, Calvelo C, Caresana M (2010): Does cytogenetic evolution have any prognostic relevance in myelodysplastic syndromes? A study on 153 patients from a single institution. *Ann Hematol* 89, 545-551

Cermák J, Belicková M, Krejcová H, Michalová K, Zilovcová, Zemanová Z, Brezinová J, Siegllová Z (2005): The presence of clonal cell subpopulations in peripheral blood and bone marrow of patients with refractory cytopenia with multilineage dysplasia but not in patients with refractory anemia may reflect a multistep pathogenesis of myelodysplasia. *Leuk Res* 29, 371-379

Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM (2006): Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 108, 419-425

da Silva-Coelho, Kroeze LI, Yoshida K, Koorenhof-Scheele TN, Knops R, van de Locht LT, de Graaf AO, Massop M, Sandmann S, Dugas M (2017): Clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Commun* 8, 15099

de Souza Fernandez T, Ornellas MH, Otero de Carvalho L, Tabak D, Abdelhay E (2000): Chromosomal alterations associated with evolution from myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 24, 839-848

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A (2009): Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 10, 223-232

Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Duehrsen U, Gore SD, Ramos F, Beyne-Rauzy O, List A (2010a): Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol* 149, 244-249

Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF (2010b): Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28, 562-569

- Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N (2004): No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 89, 905-910
- Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N (2013): Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 110, 783-790
- Götze K, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lübbert M, Aul C, Ganser A, Germing U, Hofmann WK (2010): Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. *Ann Hematol* 89, 841-850
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89, 2079-2088
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenau P, Dreyfus F (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120, 2454-2465
- Haase D (2008): Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 87, 515-526
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA (2007): New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110, 4385-4395
- Heidenreich S, Ziagkos D, de Wreede LC, van Biezen A, Finke J, Platzbecker U, Niederwieser D, Einsele H, Bethge W, Schleuning M (2017): Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age  $\geq$  70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant* 23, 44-52
- Hofmann WK, Platzbecker U, Götze K, Stauder R, Passweg J, Germing U (2016): Leitlinie Myelodysplastische Syndrome (MDS). Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie : <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@view/html/index.html>; Zugriff am 25.11.2017
- Horiike S, Taniwaki M, Misawa S, Abe T (1998): Chromosome abnormalities and karyotypic evolution in 83 patients with myelodysplastic syndrome and predictive value for prognosis. *Cancer* 62, 1129-1138
- Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 53, 457-481
- Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, Powell BL, DeCastro C, Ellerton J, Larson RA (2002): Impact of azacytidine on the quality of life of

patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 20, 2441-2452

Lim Z, Brand R, Martino R, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Devergie A, Alessandrino E, Willemze R (2010): Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28, 405-411

Mc Gowan J, Simons A, Schmid A: An international System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger, Basel 2016

Mufti GJ, Potter V (2012): Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012, 49-55

Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 35, 1591-1596

Parker JE, Mufti GJ (2001): The role of apoptosis in the pathogenesis of the myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 73, 416-428

Pearson K (1900): On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine* 50, 157-175

Peto R, Pike MC, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG (1977): Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 35, 1-39

Platzbecker U, Schetelig J, Finke J, Trenschele R, Scott BL, Kobbe G, Schaefer-Eckart K, Bornhäuser M, Itzykson R, Germing U (2012): Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant* 18, 1415-1421

Raskind WH, Tirumali N, Jacobson R, Singer J, Fialkow PJ (1984): Evidence for a multistep pathogenesis of a myelodysplastic syndrome. *Blood* 63, 1318-1323

Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, Granada I, Hildebrandt B, Slovak ML, Ohyashiki K (2012): New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 30, 820-829

- Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, List A, Fryzek J, Paquette R, Maciejewski JP (2008): Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* 100, 1542-1551
- Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, List AF, Gore SD, Backstrom J, McKenzie D (2010): Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly ( $\geq 75$  years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol* 76, 218-227
- Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM (2002): Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 20, 2429-2440
- Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA; Cancer and Leukemia Group B (2006): Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 24, 3895-3903
- Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luño E, Prieto F, Granada I, Hernández JM, Cigudosa JC (2000): Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. *Br J Haematol* 108, 346-356
- Student (1908): The Probable Error of a Mean. *Biometrika* 6, 1-25
- Tien HF, Wang CH, Chuang SM, Lee FY, Liu MC, Chen YC, Shen MC, Lin KH, Lin DT (1995): Acute leukemic transformation of myelodysplastic syndrome--immunophenotypic, genotypic, and cytogenetic studies. *Leuk Res* 19, 595-603
- Tricot, G, Vlietinck R, Boogaerts MA, Hendrickx B, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe H, Verwilghen RL (1985): Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes: importance of initial data on peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine biopsy and chromosomal analysis. *Br J Haematol* 60, 19-32
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A (2009): The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114, 937-951
- Wang H, Wang XQ, Xu XP, Lin GW (2010): Cytogenetic evolution correlates with poor prognosis in myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 196, 159-166

---

Welch BL (1951): On the Comparison of Several Mean Values: An Alternative Approach. *Biometrika* 38, 330-336

White AD, Hoy TG, Jacobs A (1994): Extended cytogenetic follow-up and clinical progress in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Lymphoma* 12, 401-412

## Danksagung

Mein Dank geht an Herr Prof. Dr. med. L. Trümper, der mir diese Dissertation durch seine Unterstützung ermöglicht hat. Ebenfalls möchte ich Herrn Prof. Dr. med. D. Haase, dem Leiter des INDIGHO Labor der Universitätsmedizin Göttingen, für die Auswahl und die Vergabe des Dissertationsthemas und seine Unterstützung danken.

Meinen herzlichsten Dank möchte ich meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. J. Schanz für ihre Zeit, die umfangreiche Betreuung und ihre tatkräftige Unterstützung in allen Fragen und Anliegen aussprechen. Ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, dem Klinikdirektor der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg und Herrn Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker, dem Leiter der Ambulanz für Hämatologie und Hämostaseologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden für die Unterstützung in der Datenakquise für diese Arbeit danken.

Ein besonderer Dank geht an meine Oberärztin PD Dr. med. A. Bleckmann, die immer für alle Belange ein offenes Ohr hatte und mir mit Zeit und Rat zur Seite gestanden ist.

Für die Unterstützung in formalen und stilistischen Fragen bedanke mich auch bei Frau Dr. med. H. Quack, Frau Dr. med. J. König und Frau Dr. med. Madita Schuelper.

Zu guter Letzt möchte ich noch meiner Familie danken, die mir immer Kraft und Vertrauen gegeben hat.