

Aus der Abteilung Hämatologie und Medizinische Onkologie

(Prof. Dr. med. L. Trümper)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Dissektion der prognostischen
Heterogenität komplexer Anomalien beim
myelodysplastischen Syndrom (MDS) durch
Entwicklung eines Punkte Scores**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

für Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Nicolas Arps

aus

Freiburg i. Br.

Göttingen 2022

Dekan:

Prof. Dr. med. W. Brück

Referentin:

PD Dr. med. J. Schanz

Ko-Referent/in:

.....

Drittreferent/in:

.....

Datum der mündlichen Prüfung:

.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Dissektion der prognostischen Heterogenität komplexer Anomalien beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) durch Entwicklung eines Punkte Scores" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Theoretischer Hintergrund	1
1.1.1 Zytogenetik und Myelodysplastische Syndrome	1
1.1.2 Myelodysplastische Syndrome.....	2
1.1.3 Klassifikationssysteme für MDS	4
1.1.4 Prognostische Scoring-Systeme für MDS.....	5
1.1.5 Komplexe Anomalien bei MDS.....	6
1.1.6 Therapeutische Optionen bei MDS	7
1.2 Ziel der Studie	8
1.2.1 Fragestellungen	8
2 Patienten und Methoden.....	10
2.1 Auswahlkriterien des Patientenkollektives und Datenerhebung.....	10
2.2 Geschlechter- und Altersverteilung	10
2.3 Klinische Daten	10
2.4 Statistische Methoden	11
3 Ergebnisse	12
3.1 Patientenkollektiv	12
3.1.1 Zytogenetische Aberrationen in unserem Patientenkollektiv.....	12
3.1.2 Blastenanteil	13
3.1.3 Zytopenien.....	14
3.2 Spezielle zytogenetische Analysen	16
3.2.1 Überzufällig häufig auftretende Anomalie-Paarungen	18
3.2.2 Klinische Bedeutung überzufällig häufiger Kombinationen aus Anomalien.....	19
3.2.3 Prognostische Relevanz von Einzelanomalien und Kombinationen innerhalb komplex aberranter Karyotypanomalien.....	19
3.3 Entwicklung eines Scores für komplexe Anomalien	22
3.3.1 Struktur und Anwendung des Scores.....	24
3.3.2 Prognostische Relevanz der durch den Score gebildeten Gruppen	25
4 Diskussion.....	28
4.1 Ausblick	31

5	Zusammenfassung	32
6	Literaturverzeichnis	33

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prognostische Relevanz nach Anzahl der klonalen Aberrationen	13
Abbildung 2: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Blastenanteil im Knochenmark	14
Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit der Anzahl von Zytopenien	15
Abbildung 4: Überlebenskurve der zytogenetischen Gruppen nach Kaplan-Meier	23
Abbildung 5: Verteilung der Scoring-Punkte im Gesamtkollektiv.....	25
Abbildung 6: Überlebenszeit-Kurven nach Kaplan-Meier bei Anwendung des Scores.....	26
Abbildung 7: AML-freie Überlebenszeit-Kurven nach Kaplan-Meier bei Anwendung des Scores.....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	FAB-Klassifikation	4
Tabelle 2:	WHO-Klassifikation	5
Tabelle 3:	Prognostische Relevanz zytogenetischer Subgruppen.....	6
Tabelle 4:	Häufigkeit und Verteilung distinkter Chromosomen-Anomalien bei 2.072 MDS-Patienten mit MDS.....	7
Tabelle 5:	Absolute (und relative) Häufigkeit der Aberrationen pro Fall	12
Tabelle 6:	Anzahl und Häufigkeit der Zytopenien	14
Tabelle 7:	Gesamtüberblick von peripheren Blutwerten innerhalb des Patientenkollektivs....	15
Tabelle 8:	Übersicht der Häufigkeiten des Auftretens von Aberrationen innerhalb komplexer- und nicht komplexer Karyotypen.....	17
Tabelle 9:	Überdurchschnittlich häufig gemeinsam auftretende Aberrationen.....	18
Tabelle 10:	Median spezieller klinischer Parameter in Abhängigkeit von Anomalien	19
Tabelle 11:	Zugehörige p-Werte zu den Werten aus Tabelle 10.....	19
Tabelle 12:	Darstellung der prognostisch relevanten Anomalien und überzufällig auftretenden Anomalie-Paarungen	21
Tabelle 13:	Kategorien der klinischen Parameter.....	22
Tabelle 14:	Kategorien spezieller zytogenetischer Parameter	23
Tabelle 15:	Überlebenszeiten in den zytogenetischen Subgruppen	24
Tabelle 16:	Vergabe der Scoring Punkte für die Einzelvariablen	24
Tabelle 17:	Definition der Risikogruppen nach Anwendung der Score-Punkte.....	25

Abkürzungsverzeichnis

A/F	Aberrationen pro Fall
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
BLK	Blastenzahl im Knochenmark
BMI	Body-Mass-Index
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
EPO	Erythropoetin
FAB	<i>French-American-British</i>
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
HB	Hämoglobin-Konzentration
HGP	Human Genom Project
HR	Hazard Ratio
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-Revised
KM	Knochenmark
Kum.	Kummulierte
MAR	Markerchromosom
MDS	Myelodysplastische Syndrome
OS	Overall survival
t-MDS	Therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom
WHO	World Health Organization
ZYP	Zytopenie

1 Einleitung

1.1 Theoretischer Hintergrund

1.1.1 Zytogenetik und Myelodysplastische Syndrome

Mit der wissenschaftlichen Abhandlung von Theodor Boveri über die Frage zur Entstehung maligner Tumoren (1914) ist die Bedeutung der Genetik und deren Einfluss auf Krebserkrankungen erstmals beschrieben worden.

Im Jahr 1955 wurde die Anzahl der Chromosomen im menschlichen Chromosomensatz erstmals bestimmt und wenig später publiziert (Tjio und Levan 1956).

Dass genetische Anomalien die Ursache für phänotypische Veränderungen und klinische Syndrome sein können, wurde Anfang der 1960er Jahre in Verbindung mit Deletionen an den Chromosomen 4p, 5p, 18q oder Verlust eines ganzen Chromosoms, wie Monosomie 21 gezeigt (Lejeune et al. 1964, Harper 2006). Mit der Entwicklung der Bänderungstechnik durch Lore Zech aus Stockholm zwischen 1969 und 1971 konnte eine zuverlässige und einfache Methode zum Nachweis von Neuaneordnungen innerhalb eines Chromosomensatzes standardisiert werden (Harper 2006).

Bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) ist die Heterogenität der chromosomalen Veränderungen hoch: So wurden in einer Arbeit von 2007 bei MDS-Patienten 684 verschiedene zytogenetische Anomalien beschrieben (Haase et al. 2007). Diese Heterogenität führt – im Gegensatz zu monogenetischen Erkrankungen wie der chronischen myeloischen Leukämie – zu einer erschwerten diagnostischen und prognostischen Einordnung der gefundenen chromosomalen Aberrationen.

In den folgenden Kapiteln werden der Wissenstand über MDS und die Entwicklung der vorhandenen Klassifikations- und Prognose-Systeme vorgestellt. Als Ergänzung der bereits vorhandenen Prognose-Scores für MDS wird im Ergebnisteil dieser Arbeit ein neuer Score zur prognostischen Klassifikation der Patienten mit komplex aberrantem Karyotyp bei MDS vorgestellt. Unter komplex aberrantem Karyotyp versteht man Patienten, die drei oder mehr zytogenetische Aberrationen in einer Zelle aufweisen. Der komplex aberrante Karyotyp ist mit einer sehr ungünstigen Überlebensprognose und mit hohem Risiko für eine Transformation des MDS in akute myeloische Leukämie (AML) assoziiert.

1.1.2 Myelodysplastische Syndrome

MDS sind maligne Erkrankungen der blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks (KM). Charakteristisch sind eine insuffiziente Hämatopoese, eine erhöhte Apoptose-Rate sowie Zytopenien im peripheren Blut (Aul et al. 1998). MDS kann spontan entstehen (*de novo* MDS) oder therapieassoziiert auf Grund einer Behandlung mit Chemotherapeutika oder Radiatio (t-MDS; Farrow et al. 1989). Meistens beruhen MDS auf primären Stammzelldefekten, sie können jedoch sekundär in Verbindung mit aplastischen Anämien entstehen (Aul et al. 1998). Im zeitlichen Verlauf können verschiedene Syndrome des Knochenmarkversagens ineinander übergehen.

Bei ca. 10% der MDS-Patienten wird die Diagnose t-MDS nach vorangegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie gestellt. Mehr als 50% der Betroffenen weisen bei Diagnosestellung chromosomale Aberrationen auf (Hofmann et al. 2020), wobei Zytopenien in einer oder mehreren Zellreihen auftreten können.

Mit einer Inzidenz von 4-5/100.000 Einwohnern pro Jahr gehören MDS zu den häufigsten hämatologischen Erkrankungen. Bei über 70-Jährigen steigt die Inzidenz auf > 30/100.000 an (Hofmann et al. 2020). In einer Studie von Germing et al. (2004) lag das mediane Alter zum Zeitpunkt der MDS-Diagnose bei 72 Jahren. Es zeigte sich, dass ab einem Alter von 70 Jahren die MDS-Inzidenz bei Männern signifikant höher ist als bei Frauen (42,3/100.000 vs. 19,0/100.000).

Bei Patienten, die an MDS leiden, ist der Nachweis MDS-assoziiertes, genetischer Aberrationen von großer prognostischer Bedeutung (Haase et al. 2007). Der Verlust genetischen Materials wird hierbei häufiger beobachtet als ein Zugewinn. Ergebnisse aus einer Studie, die Anfang der 90er Jahre publiziert wurde, deuten auf einen Zusammenhang zwischen Defekten in Tumor-Suppressor-Genen (vor allem p53) und der Entstehung von MDS hin (Bartram 1992). In einer Studie von Haase (2008) wird darauf hingewiesen, dass der Verlust bzw. die Inaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen als erster Auslöser auf molekularer Ebene zur Entstehung von MDS beitragen könne. Dabei scheint die Aktivierung von Onkogenen in Bezug auf MDS weniger relevant zu sein (Haase 2008).

Klinische Symptome variieren bei MDS stark und sind in hohem Maße vom Schweregrad der Anämien sowie Blutungsneigung und Infektanfälligkeit der Patienten abhängig. Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Dyspnoe, erhöhte Blutungsneigung und Infektionen korrelieren mit den pathologisch betroffenen Zellreihen (Giagounidis 2013). Spontanblutungen z.B. der Mundschleimhaut und hyperplastische Gingiva können bei MDS-Patienten als Folge der Zytopenien auftreten und zu notfallmäßiger stationärer Aufnahme mit Überwachung und Notwendigkeit lokaler Blutstillungsmaßnahmen sowie Übertragung von Blutprodukten führen (3 Patientenfälle aus eigener Erfahrung im Bereitschaftsdienst der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Städtischen Klinikum Karlsruhe von 2014 bis 2018).

Der Krankheitsverlauf und das Krankheitsbild können bei MDS sehr unterschiedlich sein und von einer über Jahre bestehenden, nicht therapiebedürftigen gestörten Hämatopoese bis zu einem schnellen Übergang in eine akute myeloische Anämie reichen (Germing und Haas 2009). Anämien in Verbindung mit MDS sind auf eine Therapie mit Eisen, Vitamin B12 und Folsäure refraktär. Maßgeblich für die Diagnose von MDS sind vermehrtes Auftreten von Blasten im peripheren Blutkreislauf und Knochenmark sowie abnorme Veränderungen der Zellen (z.B. doppelkernige Normoblasten, Kernabsprengungen und Ringsideroblasten).

Ein pathophysiologisches Merkmal bei MDS ist, dass periphere Zytopenien mit einer Hyperzellularität im Knochenmark einhergehen. Hervorgerufen wird dieser vermeintliche Widerspruch durch eine erhöhte Apoptoserate im Knochenmark, wobei parallel dazu im Stammzell-Kompartiment eine kompensatorische, verstärkte Proliferation stattfindet (Raza et al. 1995; Raza et al. 1996).

Nach Mufti et al. (2008) gehen ca. 30 % der MDS in eine AML über. In der für diese Arbeit vorliegenden Datenbank wurde eine Transformation des MDS in eine AML in 39,5% der Fälle dokumentiert. Wenn MDS in eine AML übergeht, sind die Ansprechraten auf eine Standard-AML-Therapie niedriger als bei de novo AML (Greenberg et al. 2013). Diese Aussage wird von einer dänischen Arbeitsgruppe auf den negativen Einfluss des bei MDS-Patienten oft erhöhten Alters, den häufig schlechten Allgemeinzustand sowie ungünstige zytogenetische Befunde zurückgeführt (Ostgård et al. 2010). Die mediane Überlebenszeit liegt bei Post-MDS AML zwischen 7,2 (bei Chemotherapie) und 13,2 (bei Therapie mit Azacitidine) Monaten (Dumas et al. 2017). Ein letaler Verlauf eines MDS ist nicht an die Transformation in eine AML gebunden. Häufig bei MDS vorkommende Anomalien sind: Deletion 5q, Monosomie 7, Trisomie 8, der Verlust von Chromosom Y und Deletion 20q. In ca. 10% aller MDS finden sich mehr als 3 Aberrationen, was mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. (Greenberg et al. 1997; Solé et al. 2005; Haase et al. 2007).

Die unkontrollierte Entstehung von Aberrationen, Zugewinn weiterer Aberrationen im Krankheitsverlauf und das Phänomen, dass es einen gewissen Punkt im Krankheitsverlauf geben kann, an welchem eine nicht nachvollziehbare, hochkomplexe, genetische Veränderung stattfindet, wird als Chromothripsis bezeichnet. Diese wird in der Literatur als häufig in Verbindung mit TP53-Mutation und Aberration 17p vorkommend sowie mit einer sehr schlechten Prognose (medianes OS 3 Monate) beschrieben (Zemanova et al. 2018). Es ist seit 1985 bekannt (Tricot et al. 1985), dass der Zugewinn von Aberrationen (klonale Evolution) einen negativen Einfluss auf die Prognose von MDS-Patienten hat. Trotz breitgefächerter Studienlage im Bereich der klonalen Evolution und der Chromothripsis wurden diese aktuell noch in keinen prognostischen Score integriert. Auch in die Entwicklung unseres Scores der vorliegenden Arbeit konnten wir die klonale Evolution und das Phänomen der Chromothripsis nicht integrieren. Es ist uns jedoch unter Anwendung unseres neu entwickelten Scores gelungen, aus dem Patientenkollektiv von 253 Patienten eine Gruppe (Gruppe

C; n = 47) zu generieren, welche prognostisch ähnlich ungünstige Survival-Zeiten (3,5 Monate) zeigte wie die Patientengruppe in o.g. Studie von Zemanova et al. (2018) beim Vorkommen von Chromothripsis (medianes OS = 3 Monate).

1.1.3 Klassifikationssysteme für MDS

Die Angaben über die Überlebenszeit nach Diagnosestellung eines MDS variieren zwischen wenigen Monaten und mehr als zehn Jahren (Mufti et al. 2008). Sehr unterschiedliches Ansprechen auf Therapiemaßnahmen und die ausgeprägte Heterogenität zytogenetischer Befunde erschweren die Beurteilung der Prognose eines neu diagnostizierten MDS (Haase et al. 2007).

Um nach der MDS-Diagnose die Kategorisierung der Erkrankung in definierte Subgruppen zu ermöglichen, wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Systeme zur Klassifikation entwickelt. 1982 wurde die French-American-British (FAB)-Klassifikation eingeführt (Bennett et al. 1982). Diese erlaubte erstmals eine Klassifikation der Myelodysplastischen Syndrome anhand definierter zytomorphologischer Kriterien.

Tabelle 1: FAB-Klassifikation (Bennett et al. 1982)

Kategorie	Blut	Knochenmark
Refraktäre Anämie	Blasten < 1%,	Blasten < 5%
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	Blasten < 1%	Blasten < 5% > 15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anämie mit Blastenschub	Blasten < 5%	Blasten 5 – 20%,
Refraktäre Anämie mit Blastenschub in Transformation	Blasten ≥ 5%	Blasten 21 – 30%
Chronische myelomonozytäre Leukämie	Monozyten > 1 x 10 ⁹ /l	Blasten < 20%

Derzeit ist die aktualisierte Klassifikation der World Health Organization (WHO) in der Fassung von 2016 (Arber et al. 2016) der weltweite Standard zur Klassifikation des MDS. Die WHO-Klassifikation erlaubt eine validere Klassifikation und bezieht auch genetische Marker in die Einteilung ein.

Tabelle 2: WHO-Klassifikation (Arber et al. 2016)

Kategorie	Blut	Knochenmark
MDS mit Einlinien-Dysplasie	1 – 2 Zytopenien, Blasten < 1%	Blasten < 5%, keine Auerstäbchen, < 15% Ringsideroblasten
MDS mit Mehrlinien-Dysplasie	1 – 3 Zytopenien, Blasten < 1%	Blasten < 5%, keine Auerstäbchen, < 15% Ringsideroblasten
MDS mit Einliniendysplasie und Ringsideroblasten	1 – 2 Zytopenien Blasten < 1%	Blasten < 5%, keine Auerstäbchen, > 15% Ringsideroblasten oder > 5% und SF3B1 Mutation
MDS mit Mehrlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten	1 – 3 Zytopenien, Blasten < 1%	Blasten < 5%, keine Auerstäbchen, > 15% Ringsideroblasten oder > 5% und SF3B1 Mutation
MDS mit Deletion 5q	1 – 2 Zytopenien, Blasten < 1%	Blasten < 5%, keine Auerstäbchen, Deletion 5q allein oder mit einer Zu- satzanomalie (außer Chromosom 7)
MDS mit Blastenvermehrung 1	1 – 3 Zytopenien, Blasten < 5%	Blasten < 10%, keine Auerstäbchen
MDS mit Blastenvermehrung 2	1 – 3 Zytopenien, Blasten < 20%	Blasten < 20%, Auerstäbchen mög- lich

1.1.4 Prognostische Scoring-Systeme für MDS

Der erste für MDS publizierte Prognosescore war der Bournemouth Score, welcher von einer britischen Gruppe um Mufti et al. 1985 entwickelt wurde.

Um gezieltere prognostische Aussagen zu treffen werden seither Scoring-Systeme stetig weiterentwickelt. Das von Greenberg et al. 1997 publizierte International Prognostic Scoring System (IPSS) war bis 2012 zur Prognose-Bewertung von erwachsenen MDS-Patienten Standard. Unter Berücksichtigung von zytogenetischen Befunden, Anzahl der Zytopenien und dem Knochenmark-Blastenanteil werden im IPSS vier prognostisch relevante Gruppen unterschieden.

Patienten, die der Risikogruppe „intermediate-2 oder high“ nach IPSS zugeordnet werden, haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 1-2 Jahren. Patienten der „intermediate-1 oder low“-Risikogruppen haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 3 – 5 Jahren (Hofmann et al. 2020).

2012 wurde das sogenannte „Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)“ publiziert. Dieses wurde aus Daten von 7012 Patienten (vgl. IPSS n = 816) zur Optimierung des IPSS erstellt (Greenberg et al. 2012).

Dass das IPSS-R zur Vorhersage der Prognose besser geeignet ist als das IPSS wurde von verschiedenen unabhängigen Arbeitsgruppen (Savic et al. 2013; Scheid et al. 2017) verifiziert. Die Basis der Risikostratifizierung im IPSS-R sind nach wie vor die Anzahl der Knochenmarkblasten, zytogenetische Veränderungen im Knochenmark sowie Zytopenien. Es wurden jedoch eine neue zytogenetische Klassifikation sowie eine andere Wichtung der prognostisch relevanten Parameter eingeführt. Die zytogenetischen Risikogruppen bestehen aus fünf statt wie im IPSS bisher aus drei zytogenetischen Risikogruppen (Schanz et al. 2012). So konnten eine verfeinerte prognostische Klassifikation sowie die Integration von im IPSS nicht berücksichtigter Kategorien erreicht werden.

Tabelle 3: Prognostische Relevanz zytogenetischer Subgruppen (Schanz et al. 2012)

Prognosekategorie	Zytogenetische Aberrationen
Sehr günstig	-Y oder del(11q)
günstig	Normaler Karyotyp, del(20q), del(5q), del(12p), del(5q) mit maximal einer Zusatzanomalie
intermediär	+8, del(7q), i(17q), +19, Kombination aus zwei Anomalien ohne Beteiligung von del(5q) oder -7/del(7q), jede andere isolierte Anomalie
ungünstig	7, inv(3)/t(3q)/del(3q), -7/del(7q) mit maximal einer Zusatzanomalie, komplexer Karyotyp mit drei Anomalien
sehr ungünstig	Komplexer Karyotyp mit mehr als drei Anomalien

Schon vor einigen Jahren wurde gezeigt, dass im IPSS (Greenberg et al. 1997) die Rolle der Zytogenetik im Vergleich zu anderen prognostischen Variablen unterschätzt und nicht genügend gewichtet wurde (Schanz et al. 2011)

Die Herausforderung der Entwicklung des IPSS-R lag in der Berücksichtigung diverser vorher nicht klassifizierter zytogenetischer Subgruppen und damit der Integration möglichst vieler definierter Anomalien.

1.1.5 Komplexe Anomalien bei MDS

Man spricht per Definition von einem komplexen Karyotyp, wenn drei oder mehr Anomalien innerhalb einer Zelle nachweisbar sind. Bei ca. 10% der MDS-Patienten wird ein komplex aberranter Karyotyp festgestellt (Haase et al. 2019).

Der Nachweis von komplexen Anomalien bei MDS wird allgemein als prognostisch ungünstig angesehen. Mediane Überlebenszeiten werden in der Literatur aktuell zwischen 0,9 Jahren (Haase et al. 2019) und 13 Monaten (Ren et al. 2018) angegeben. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit komplexem Karyotyp wurde von Solé et al. (2005) bei einem Patientenkollektiv von 968 Patienten sogar mit nur 0,5 Jahren angegeben. Patienten mit normalem Karyotyp dagegen zeigen eine deutlich längere mediane Überlebenszeit von 3,6 Jahren.

Tabelle 4 zeigt die beim MDS häufigsten zytogenetischen Anomalien und deren Vorkommen als Einzelanomalien, als Anomalie mit einer zusätzlichen Aberration oder innerhalb eines komplex aberranten Karyotyps.

Tabelle 4: Häufigkeit und Verteilung distinkter Chromosomen-Anomalien bei 2.072 MDS-Patienten mit MDS (Haase 2008)

Anomalie	Gesamt n (%)	Isoliert n (%)	2 Anomalien n (%)	Komplex n (%)
del(5q)	312 (15.1)	146 (47)	52 (17)	114 (36)
-7/del(7q)	230 (11.1)	86 (37.5)	31 (13.5)	113 (49)
+8	173 (8.4)	81 (46.8)	37 (21.4)	55 (31.8)
del(20q)	74 (3.6)	36 (48.6)	10 (13.5)	28 (37.8)
-Y	58 (2.8)	41 (70.7)	5 (8.6)	12 (20.7)
-17/del(17p)	42 (2.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	40 (95.2)

1.1.6 Therapeutische Optionen bei MDS

Das über die beschriebenen Scoring-Systeme ermittelte Risikoprofil zusammen mit dem Allgemeinzustand und individuellen Faktoren bestimmen bei MDS die Therapie.

Im Falle von Niedrigrisiko-Patienten wird im Allgemeinen eine supportive, den Krankheitsverlauf stabilisierende Therapie angestrebt (Hofmann et al. 2020).

Bei Niedrigrisiko-Patienten stehen des weiteren therapeutischen Maßnahmen wie die Gabe von Blutprodukten und Erythropoese stimulierenden Medikamenten sowie Bekämpfung der gegebenenfalls auftretenden Infektionen zur Verfügung. Transfusionspflichtige MDS-Patienten können unter bestimmten Voraussetzungen eine Eisenchelattherapie und immunmodulierende Substanzen wie Lenalidomid erhalten (Germing et al. 2013). Supportive Maßnahmen nehmen bei MDS-Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eine zentrale Rolle ein. Diese bestehen im Wesentlichen aus:

Übertragung von Blutprodukten, Infektionsprophylaxe bzw. Therapie von gegebenenfalls vorhandenen Infektionen sowie der Gabe von G-CSF (Granulozyten Kolonie stimulierender Faktor) und Erythropoetin (Hofmann et al. 2020).

Durch supportive Maßnahmen lassen sich auch Chemotherapie bedingte Nebenwirkungen reduzieren.

In den derzeit gültigen Leitlinien zu hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wird angegeben, dass G-CSF bei MDS die Anzahl neutrophiler Granulozyten erhöht. Neben der Anwendung von Wachstumsfaktoren gehört auch die Gabe von Antibiotika und Antimykotika im Falle von auftretenden Infektionen zur supportiven Behandlung (Malcovati et al. 2013).

Obwohl Nebenwirkungen bei Patienten, welche lediglich supportive Therapie erhalten vergleichsweise selten vorkommen, bringen auch diese Maßnahmen nicht zu unterschätzende Risiken mit sich. Kontinuierliche Gabe von Erythrozyten-Konzentraten birgt die Gefahr der Eisenüberlagerung, der transfusionsassoziierten Infektion sowie der Hämolyse durch Antikörper-Induktion. Die Gabe von G-CSF kann im ungünstigsten Fall die Blastenproliferation stimulieren und so zur Beschleunigung des Krankheitsverlaufs beitragen. Bei der Übertragung von Thrombozyten kann es zu einer Antikörperbildung gegen Histokompatibilitäts-Antigene (HLA) oder thrombozytäre Antigene (HPA) kommen, was eine weitere Gabe von Spender-Thrombozyten schwierig macht (Hofmann et al. 2020).

Allogene Knochenmarkstransplantationen bieten bei MDS-Patienten einen kurativen Therapieansatz. Die Schwierigkeit bei der Patientenauswahl zur allogenen Knochenmarkstransplantation besteht in der Tatsache, dass viele Betroffene bereits ein Alter bzw. einen Allgemeinzustand erreicht haben, welcher in Bezug auf eine Knochenmarkstransplantation kritisch zu betrachten ist. Hochrisiko-MDS-Patienten, für die eine Knochenmarkstransplantation nicht in Frage kommt, werden mit demethylierenden Substanzen wie Azacytidine oder Chemotherapie behandelt (Hofmann et al. 2020).

1.2 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie ist es, durch eine retrospektive Analyse zytogenetischer Befunde im Zusammenhang mit klinischen Daten die Zusammensetzung komplexer Karyotypen genauer zu beschreiben und dadurch die Prognose zu bestimmen. Durch die Suche nach Subgruppen innerhalb des vorliegenden Patientenkollektives soll dann mit Hilfe eines neu entwickelten prognostischen Scores die prognostische Subklassifikation unseres Patientenkollektives von komplexen Anomalien erfolgen.

1.2.1 Fragestellungen

Um eine individuell angepasste Therapie zu ermöglichen, existieren bereits verschiedene Klassifikations- und Prognosesysteme (siehe oben). Eine ständige Aktualisierung und Weiterentwicklung von MDS-Scores ist jedoch die Voraussetzung für eine optimale Therapie. Da die Prognose und Überlebensrate von MDS-Patienten vor allem von der zugrundeliegenden Genetik abhängt, diese jedoch wie bereits oben erwähnt eine große Anzahl an bisher nicht klassifizierten Kombinationen von Anomalien aufweist, gilt es in dieser Studie MDS-Patienten mit komplexen Anomalien nach Gemeinsamkeiten und Auffälligkeiten zu gruppieren, um prognostisch differente Untergruppen zu charakterisieren und entsprechend ihrer Prognose zu beurteilen.

Folgende Fragen sind in der vorliegenden Arbeit von zentraler Bedeutung:

1. Gibt es innerhalb der komplexen Anomalien bestimmte Aberrationskombinationen, die häufiger als andere sind und beeinflussen diese den Krankheitsverlauf signifikant positiv oder negativ?

2. Gibt es zwischen bestimmten zytogenetischen Subgruppen innerhalb der komplexen Anomalien und den zugehörigen klinischen Parametern einen Zusammenhang?
3. Lassen sich mit Hilfe eines Scoring-Systems für komplexe Anomalien bei MDS neue, bisher nicht bekannte Gruppierungskriterien finden und anwenden?

2 Patienten und Methoden

2.1 Auswahlkriterien des Patientenkollektives und Datenerhebung

Grundlage dieser Dissertation bietet die Datenauswertung von 253 Patienten mit MDS und komplexen Anomalien in Form einer retrospektiven Datenanalyse. Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum zwischen April 1974 und November 2004 bei Erstdiagnose des MDS. Dabei wurden bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung nur Patienten in die Datenbank aufgenommen, die bis dato noch keine Therapie erhalten hatten.

Durch dieses Vorgehen konnte der natürliche Verlauf der Krankheit erfasst werden und therapieassoziierte Änderungen des Krankheitsverlaufes (z. B. erworbene Erbgutveränderungen als Folge von Radio- oder Chemotherapie) ausgeschlossen werden. Folglich bezieht sich die Studie ausschließlich auf Daten von Patienten mit primärem MDS. Neben den Basisdaten (wie z. B. Alter und Geschlecht) wurden bei allen Patienten zytogenetische Befunde (Karyogramm, Aberrationen pro Fall, Verteilungsmuster und Klonggröße) dokumentiert. Informationen über Hämoglobin-Wert, Leukozytenzahl, sowie über die Transformation zu AML und die zensierte Überlebenszeit bzw. den letzten Patientenkontakt lagen ebenfalls vor.

2.2 Geschlechter- und Altersverteilung

In der für diese Arbeit zu Grunde gelegten Datenbank liegen die Untersuchungsdaten von 131 (52%) Männern und 122 (48 %) Frauen vor. Hier zeigt sich das in zahlreichen Publikationen als typisch beschriebene Geschlechterverhältnis bei Patienten mit MDS.

Es wurden Daten von Patienten im Alter zwischen 36 und 90 Jahren analysiert. Der Altersmedian lag bei 68,2 Jahren.

2.3 Klinische Daten

Die hier zugrunde gelegte Datensammlung beinhaltet Informationen über: Geschlecht, Alter, Zeit bis zur Transformation in eine akute Myeloische Leukämie (in Monaten), Überlebenszeit (in Monaten), FAB und/oder WHO-Klassifikation, Werte des peripheren Blutbildes (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten), Blastenzahl in Blut und Knochenmark sowie zytogenetische Befunde. Diese wurden entsprechend der international gebräuchlichen und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jeweils gültigen ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) beschrieben (Shaffer et al. 2013).

2.4 Statistische Methoden

Die Datensätze der 253 Patienten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle gelistet und mittels Filterfunktion und weiteren Analysefeatures innerhalb des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Excel gruppiert. Weitergehende statistische Analysen wurden unter Verwendung der Statistik-Software SPSS (24) (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, New York) durchgeführt. Zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde die von Kaplan und Meier (1958) beschriebene Methode angewendet, zur Signifikanzberechnung für die Gruppenvergleiche wurde der Log-Rank-Test (Peto et al. 1977) verwendet. Als Grenzen wurden Unterschiede bei p-Werten $< 0,05$ als signifikant und Unterschiede bei p-Werten von $< 0,01$ als hoch signifikant eingestuft. Sowohl Patienten, die am Ende des Dokumentationszeitraumes noch lebten, als auch Patienten mit einem „lost for follow up“ wurden zensiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Bei 230 Patienten wurde die Anzahl der Blasten im Knochenmark bestimmt. Periphere Blutwerte wie Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen lagen bei 175 Patienten vor. Zytogenetische Befunde wurden im gesamten Kollektiv der vorliegenden Arbeit (253 Patienten) dokumentiert.

3.1.1 Zytogenetische Aberrationen in unserem Patientenkollektiv

Die von uns untersuchten Patienten wiesen mindestens drei und maximal 20 klonale chromosomale Aberrationen auf.

Zur Klassifikation der komplexen Anomalien wurde das Patientenkollektiv zunächst nach Anzahl der Aberrationen pro Fall (A/F) unterteilt.

Tabelle 5: Absolute (und relative) Häufigkeit der Aberrationen pro Fall

Aberrationen pro Fall	n (%)
3	59 (24,0)
4	43 (17,6)
5	36 (14,7)
6	33 (13,5)
7	23 (9,4)
8	16 (6,5)
9	10 (4,1)
10	7 (2,9)
11	6 (2,4)
12	7 (2,9)
> 12	5 (2,0)
Gesamt	245

Abbildung 1 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der prognostischen Relevanz in Abhängigkeit der Anzahl von Aberrationen pro Fall. Hier zeigt sich die bereits bekannte Tendenz einer schlechteren Prognose bei zunehmender genetischer Komplexität (Haase et al. 2019) auch für unser Patientenkollektiv.

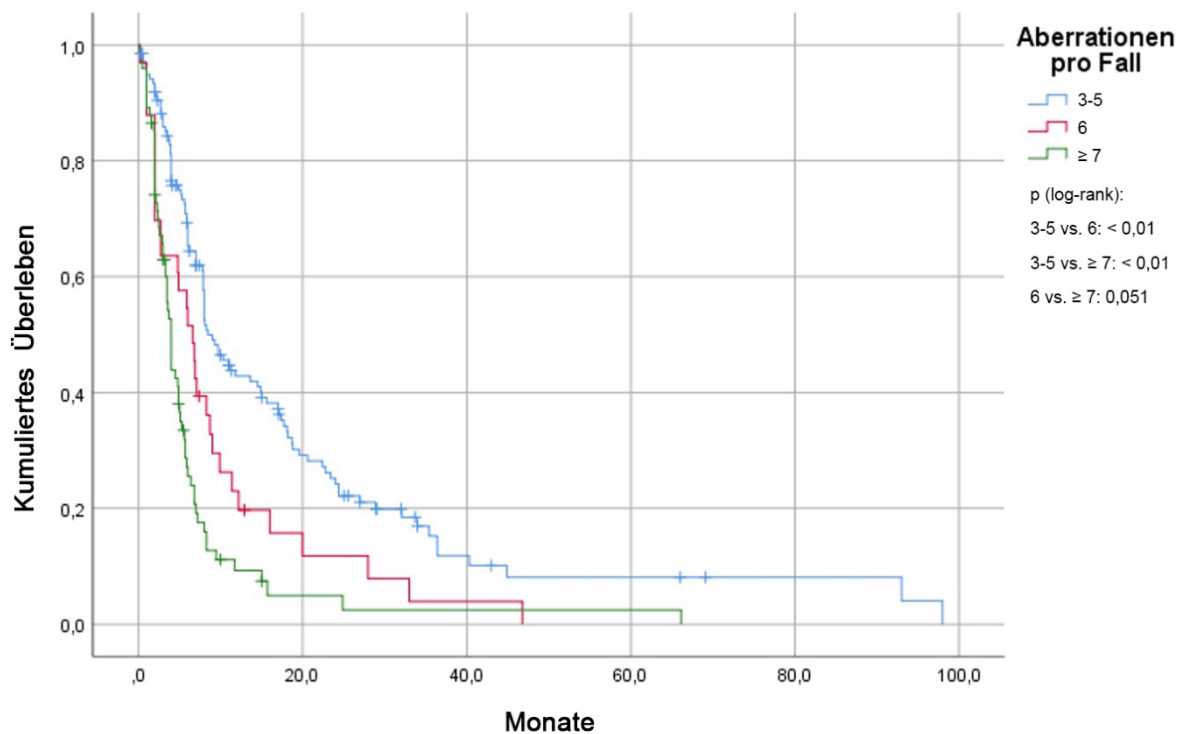


Abbildung 1: Prognostische Relevanz nach Anzahl der klonalen Aberrationen

3.1.2 Blastenteil

Ein in Scoring-Systemen schon seit 1985 (Mufti et al.) etablierter prognostischer Parameter ist die prozentuale Zahl der Blasten im Knochenmark. Dieser konnte in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden. Abbildung 2 zeigt die Überlebensfunktion in Abhängigkeit von der Anzahl der Blasten im Knochenmark.

Auch hier konnte gezeigt werden, dass sich mit zunehmendem Blastenteil die Prognose verschlechtert. Dies gilt auch innerhalb der komplex aberranten Karyotypen. Es zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den entsprechend der WHO-Klassifikation definierten Subgruppen.

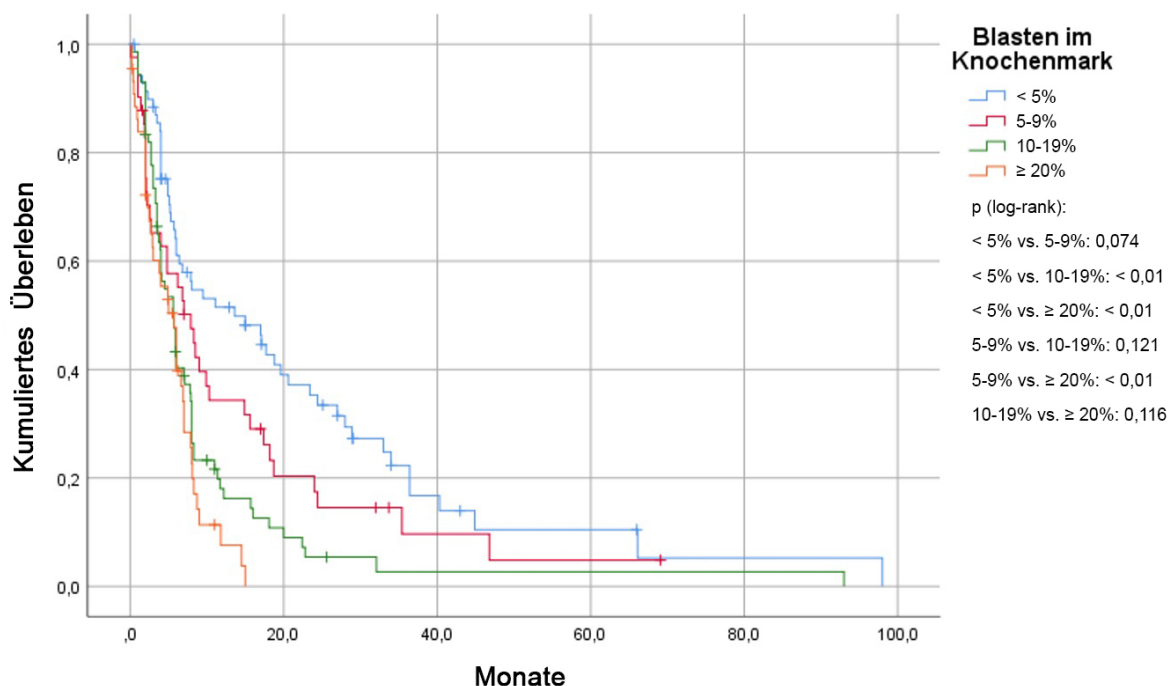


Abbildung 2: Überlebensfunktion in Abhängigkeit vom Blastenanteil im Knochenmark

3.1.3 Zytopenien

Wie beim MDS typisch konnten auch in unserem Patientenkollektiv Zytopenien in einer oder mehreren Zellreihen festgestellt werden. Als Zytopenie wurde hierbei gemäß internationaler Definition ein Hämoglobin-Wert < 10 g/dl, ein Neutrophilen-Wert (ANC) $< 1,8 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ und/oder ein Thrombozytenwert von $< 100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ definiert.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über Häufigkeitsverteilung der Zytopenien in unserem Patientenkollektiv:

Tabelle 6: Anzahl und Häufigkeit der Zytopenien

Anzahl der Zytopenien	n (%)
0	12 (7,1)
1	46 (27,4)
2	61 (36,3)
3	49 (29,2)

In der folgenden Tabelle wird eine genauere Aufstellung von Häufigkeit und Schweregrad der beobachteten Zytopenien im analysierten Patientenkollektiv gezeigt.

Tabelle 7: Gesamtüberblick von peripheren Blutwerten innerhalb des Patientenkollektivs

	Hämoglobin g/dl		Neutrophile (ANC) *10 ³ /μl		Thrombozyten *10 ³ /μl	
	< 10	≥ 10	< 1,8	≥ 1,8	< 100	≥ 100
Patienten (n)	40	134	83	86	69	106
Häufigkeit (%)	23	77	49	51	39	61
Median	8,6		1,4		79	
Min-Max	4,5-14,4		0,1-27,0		0-999	

In einem weiteren Schritt wurde die prognostische Bedeutung der Zytopenien innerhalb unseres Kollektivs untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt:

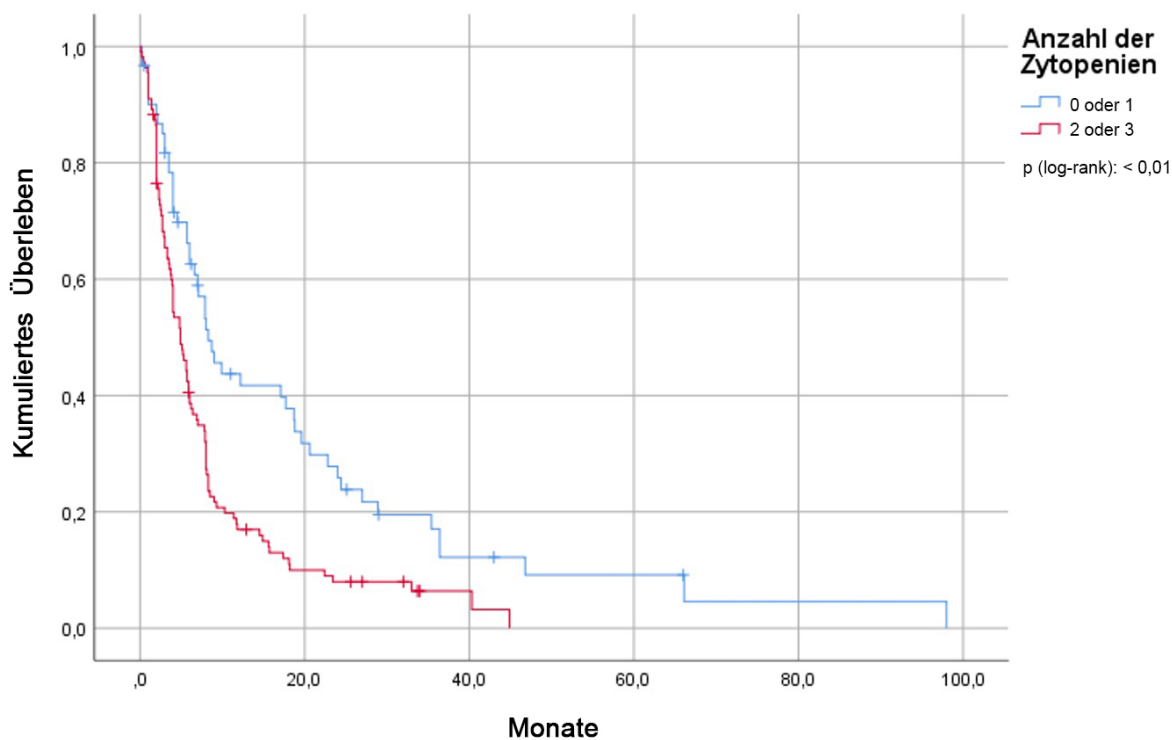


Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit der Anzahl von Zytopenien

Nach den oben durchgeführten Analysen zeigt sich, dass die bekannten Einzelvariablen mit prognostischer Relevanz (Anzahl der Aberrationen pro Fall, Blastenanteil, Anzahl der Zytopenien) auch innerhalb der Subgruppe von MDS-Patienten mit komplexen Anomalien ihre Gültigkeit behalten.

3.2 Spezielle zytogenetische Analysen

In einem ersten Schritt bei der Analyse der Zytogenetik wurde die Häufigkeit distinkter Anomalien komplex aberranter Fälle mit dem Kollektiv der nicht komplex aberranten Fälle verglichen. Als Grundlage für den Vergleich diente die Arbeit von Schanz et al. (2012). Tabelle 8 zeigt den Überblick über die Häufigkeiten.

Tabelle 8: Übersicht der Häufigkeiten des Auftretens von Aberrationen innerhalb komplexer- und nicht komplexer Karyotypen (Schanz et al. 2012)

Anomalie	Komplexe Anomalien		Nicht-komplexe Anomalien*		p (Chi ²)
	n	%	n	%	p (X ²)
+mar	107	42,3	5	0,5	< 0,01
5q-	104	41,1	226	22,6	< 0,01
-7	70	27,7	79	7,9	< 0,01
-5	50	19,8	0	0,0	< 0,01
-17/17p-	47	18,6	6	0,6	< 0,01
-18/18q-	47	18,6	0	0,0	< 0,01
+8	44	17,4	133	13,3	0,090
-13/13q-	36	14,2	0	0,0	< 0,01
-20/20q-	30	11,9	48	4,8	< 0,01
-12/12p-	28	11,1	18	1,8	< 0,01
-3/3p-	26	10,3	0	0,0	< 0,01
-21	26	10,3	8	0,8	< 0,01
7q-	24	9,5	13	1,3	< 0,01
-11/11q-	22	8,7	20	2,0	< 0,01
-6/6q-	21	8,3	0	0,0	< 0,01
+21	20	7,9	9	0,9	< 0,01
-Y	20	7,9	63	6,3	0,357
+1q	19	7,5	5	0,5	< 0,01
-8	18	7,1	0	0,0	< 0,01
-22/22q-	17	6,7	0	0,0	< 0,01
-16	16	6,3	0	0,0	< 0,01
-9	14	5,5	0	0,0	< 0,01
+9	14	5,5	0	0,0	< 0,01
+11	14	5,5	5	0,5	< 0,01
-14	14	5,5	0	0,0	< 0,01
-19	14	5,5	0	0,0	< 0,01
-1/1q-	13	5,1	6	0,6	< 0,01
-X	11	4,3	9	0,9	< 0,01
+2	10	4,0	0	0,0	< 0,01
-10	10	4,0	0	0,0	< 0,01
+14	10	4,0	0	0,0	< 0,01

Hier zeigte sich, dass nur 2 Anomalien (Y-Verlust, Trisomie 8) genauso häufig in nicht-komplexen wie in komplexen Karyotypen zu finden sind.

3.2.1 Überzufällig häufig auftretende Anomalie-Paarungen

Im Folgenden wurden die Häufigkeiten von Anomalie-Paarungen bestimmt, um überzufällig auftretende Paarungen zu identifizieren.

Dabei zeigte sich die Kombination aus einer Trisomie 11 in Kombination mit einer Trisomie 14 auffällig häufig (siehe Tabelle 9).

Diese Kombination ist in der Literatur bisher noch nicht als Besonderheit in Verbindung mit MDS beschrieben worden.

Tabelle 9 zeigt die Rangliste (sortiert nach Signifikanz) der 14 Aberrations-Kombinationen, deren gemeinsames Auftreten überzufällig häufig zu beobachten ist.

Tabelle 9: Überdurchschnittlich häufig gemeinsam auftretende Aberrationen (statistisch bestimmt durch Fishers exact test)

Kombination	Häufigkeit im Gesamtkollektiv (%)	P*
+11/+14	2,4	0,000002
+8/+14	2,8	0,0002
+19/+21	2,0	0,0003
-21/+mar	7,9	0,0009
del(16q)/del(17p)	0,8	0,002
+14/+21	1,6	0,004
+11/+13	1,2	0,005
+(1q)/t(9q)	1,2	0,006
-13/+mar	9,1	0,007
-7/+8	3,6	0,010
-1/-9	1,6	0,011
-1/-13	2,0	0,012
del(11q)/-Y	1,6	0,017
+11/+21	1,6	0,022

Die in Tabelle 9 aufgelisteten Anomalie-Paarungen wurden über deren Abweichung von der durchschnittlichen Häufigkeit einer Anomalie in Kombination mit einer beliebigen anderen Anomalie in unserem Kollektiv vorzukommen ermittelt. Der p-Wert gibt hierbei an, ob die Anomalie-Paarung signifikant häufiger als zufällig zu erwarten aufgetreten ist. Hier zeigt sich, dass beispielsweise die Kombination +11/+14 hochsignifikant häufiger auftritt, als dies per Zufall zu erwarten wäre.

3.2.2 Klinische Bedeutung überzufällig häufiger Kombinationen aus Anomalien

Zur weiteren speziellen Analyse sind in Tabelle 10 die Medianwerte verschiedener klinisch relevanter Parameter angegeben. Zur Bestimmung der Unterschiede zwischen distinkten Anomalien bzw. zwischen den Anomalie-Kombinationen sind in Tabelle 11 die zugehörigen p-Werte aufgeführt. Diese wurden durch Anwendung des log-rank-test bestimmt.

Tabelle 10: Median spezieller klinischer Parameter in Abhängigkeit von Anomalien

	Alter Jahre	A/F n	Hb g/dl	BLK %	LEU *10³/ul	PLT *10³/ul	ANC *10³/ul
+11/+14	71,3	11,0	10,0	12,5	3,3	56,0	1,1
+19/+21	68,0	9,0	8,8	18,0	5,3	37,0	0,6
del(5q)	71,7	5,0	8,2	9,0	3,2	83,5	1,4
-7	73,0	6,0	8,6	10,0	4,0	67,0	1,7
+8	70,5	5,5	8,4	4,5	3,9	61,0	1,8
del(16q)/del(17p)	71,6	6,5	8,3	14,0	3,0	85,0	1,3
Gesamt	70,6	5,0	8,6	10,0	3,6	79,0	1,4

Tabelle 11: Zugehörige p-Werte zu den Werten aus Tabelle 10

	Alter	A/F	Hb	BLK	LEU	PLT	ANC
+11/+14	0,362	< 0,01	0,197	0,440	0,663	0,947	0,472
+19/+21	0,936	0,015	0,854	0,458	0,739	0,259	0,264
del(5q)	0,065	0,283	0,065	0,481	0,342	0,692	0,578
-7	0,343	< 0,01	0,529	0,667	0,641	0,196	0,886
+8	0,822	< 0,01	0,734	< 0,01	0,686	0,527	0,905
del(16q)/del(17p)	0,542	0,124	0,664	0,107	0,458	0,465	0,571

Hier wird sichtbar, dass eine Kombination aus Trisomie 11 und Trisomie 14 mit einer signifikant höheren Anzahl an Anomalien pro Fall einhergeht. Trisomie 8 hingegen ist zusätzlich signifikant mit einem höheren Blastenanteil assoziiert.

3.2.3 Prognostische Relevanz von Einzelanomalien und Kombinationen innerhalb komplex aberranter Karyotypanomalien

Im Folgenden wurden die statistischen Schritte zur Bestimmung der prognostisch relevanten Einzelanomalien und Kombinationen von zwei Anomalien innerhalb komplex aberranter

Karyotypanomalien durchgeführt. In Tabelle 12 sind die Häufigkeiten sowie die prognostische Relevanz durch Bestimmung und Signifikanztestung der medianen Überlebenszeit (MÜZ) bei Vorhandensein im Vergleich zu nicht Vorhandensein der einzelnen Anomalie dargestellt. Aus Platzgründen werden die Überlebenskurven nicht grafisch dargestellt. Die Anomalien, welche einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten, sind in der Tabelle rot markiert. Diese wurden dann im Verlauf in die Entwicklung unseres prognostischen Scores für komplexe Anomalien integriert und entsprechend gewichtet.

Des Weiteren sind die überzufällig häufig auftretenden Anomalie-Paarungen aus Tabelle 9 und deren prognostische Auswirkungen in der folgenden Tabelle dargestellt. Auch diese wurden – sofern prognostisch relevant und ausreichend häufig vorkommend – zur Entwicklung unseres Scores mit aufgenommen.

Tabelle 12: Darstellung der prognostisch relevanten Anomalien und überzufällig auftretenden Anomalie-Paarungen

Aberration	vorhanden			nicht vorhanden			p (log-rank)
	n	%	MÜZ Monate	n	%	MÜZ Monate	
+mar	103	42,0	4,9	142	58,0	8,7	< 0,01
+1q	17	6,9	6,2	228	93,1	5,8	0,544
-1	18	7,3	8,3	227	92,7	6,4	0,482
+2	10	4,1	2,0	235	95,9	7,0	< 0,01
-3	25	10,2	4,9	220	89,8	6,9	0,299
-5q	106	43,3	6,0	139	56,7	7,0	0,996
-5	39	15,9	4,5	206	84,1	7,0	< 0,01
-6	21	8,6	4,0	224	91,4	7,0	< 0,01
-7	70	28,6	5,9	175	71,4	6,9	0,126
-7q	23	9,4	3,5	222	90,6	7,0	0,011
+8	41	16,7	6,8	204	83,3	6,6	0,669
-8	17	6,9	3,5	228	93,1	6,8	0,044
-9	15	6,1	7,1	230	93,9	6,4	0,604
+9	15	5,7	5,7	231	94,3	6,8	0,845
-10	9	3,7	2,7	236	96,3	6,8	0,949
-11	24	9,8	8,0	221	90,2	6,4	0,716
+11	14	5,7	5,6	231	94,3	6,9	0,086
-12	29	11,8	7,0	217	88,2	6,6	0,776
-13	36	14,7	5,7	209	85,3	6,8	0,327
-14	14	5,7	5,1	231	94,3	6,8	0,693
+14	9	3,7	5,7	236	96,3	6,9	0,023
-16	16	6,5	7,0	229	93,5	6,6	0,950
-17	49	20,0	4,9	196	80,0	7,0	0,060
-18	44	18,0	4,9	201	82,0	7,2	0,029
-19	14	5,7	4,9	231	94,3	6,8	0,725
-20	38	15,5	5,1	207	84,5	6,9	0,054
-21	27	11,0	4,8	218	89,0	7,0	0,342
+21	20	8,2	6,4	225	91,8	6,8	0,672

Aberration	vorhanden			nicht vorhanden			p (log-rank)
	n	%	MÜZ Monate	n	%	MÜZ Monate	
-22	17	6,9	5,1	228	93,1	6,8	0,396
-X	11	4,5	8,0	234	95,5	6,6	0,893
-Y	19	7,8	4,8	226	92,2	6,8	0,442
+11,+14	6	2,4	5,7	239	97,6	6,8	0,089
+8,+14	6	2,4	2,6	239	97,6	6,8	0,022
+19,+21	4	1,6	2,0	241	98,4	6,8	0,138
-21,+mar	20	8,2	4,8	225	91,8	7,0	0,010
-16q,-17p	6	2,4	8,3	239	97,6	6,6	0,698
+14,+21	4	1,6	4,0	241	98,4	6,8	0,172
+11,+13	3	1,2	6,6	242	98,8	6,8	0,472
+1q,+9q	2	0,8	28,9	243	99,2	6,6	0,058
-13,+mar	23	9,4	4,9	222	90,6	7,0	0,012
-7,+8	5	2,0	7,9	240	98,0	6,8	0,716
-1,-9	2	0,8	6,8	243	99,2	6,6	0,795
-1,-13	6	2,4	6,8	239	97,6	6,6	0,798
-11q,-Y	4	1,6	1,9	241	98,4	6,8	0,440
+11,+21	4	1,6	4,0	241	98,4	6,8	0,172

3.3 Entwicklung eines Scores für komplexe Anomalien

Um ein Risikoprofil in Form eines Punkte-Scores zu erstellen, wurden die in den vorangegangenen Abschnitten erläuterten Parameter integriert und gewichtet. Hierbei wurden folgende Kategorien für die klinischen Parameter definiert:

Tabelle 13: Kategorien der klinischen Parameter

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Zytopenien	0 oder 1	2 oder 3		
A/Fall	3-5	6	≥ 7	
Blastenanteil	< 5%	5-9%	10-19%	≥ 20%

Für die zytogenetischen Parameter wurde eine analoge Klassifikation, die sowohl Einzelanomalien als auch überzufällig auftretende Kombinationen von 2 Anomalien integriert, erstellt.

Tabelle 14: Kategorien spezieller zytogenetischer Parameter

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Einzelanomalie	Alle nicht in B oder C erfassten Anomalien	+14, +mar, -18, 18q-, -13, 13q-,	-5, -6, 7q-, -8, +2
Kombination		-13 und +mar	-21 und +mar +8 und +14

Im nächsten Schritt wurde die prognostische Trennfähigkeit der zytogenetischen Gruppen getestet. Hierbei zeigte sich eine hochsignifikante Unterscheidung der Gruppen A-C sowohl voneinander als auch jeweils untereinander. Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse der entsprechenden Kaplan-Meier-Analyse.

Tabelle 15 zeigt die Überlebenszeiten (median und 95% Konfidenzintervall) für die 3 zytogenetischen Gruppen. Im Vergleich zum medianen Überleben der Gesamtgruppe komplexer Anomalien zeigt sich hier für die Gruppe A eine Überlebenszeit, die deutlich besser ist als die der komplexen Anomalien in ihrer Gesamtheit. Unter Berücksichtigung des IPSS-R würde man die Gruppe A somit eher als „poor risk“ denn als „very poor risk“ klassifizieren.

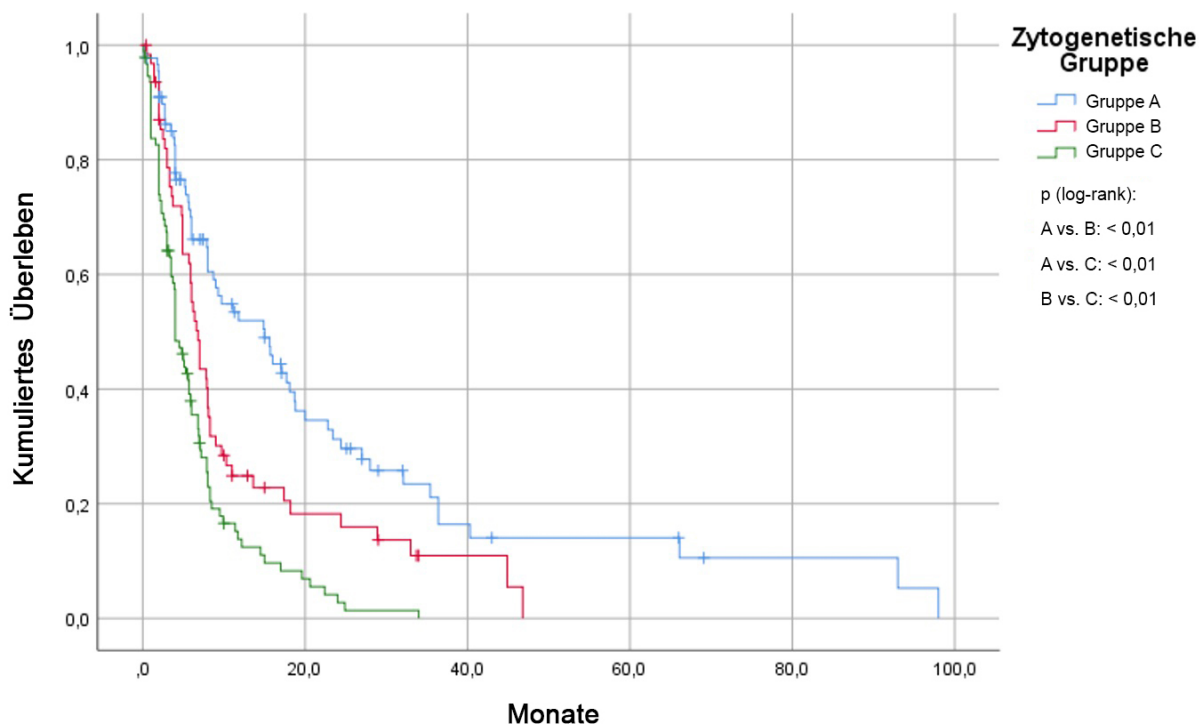


Abbildung 4: Überlebenskurve der zytogenetischen Gruppen nach Kaplan-Meier

Tabelle 15: Überlebenszeiten in den zytogenetischen Subgruppen

	Median	95% Konfidenzintervall		P (log-rank)
		Untere Grenze	Obere Grenze	< 0,01
A	15,0	8,6	21,4	
B	6,8	5,7	7,9	
C	4,0	3,1	4,9	
Gesamt	6,8	5,7	7,9	

3.3.1 Struktur und Anwendung des Scores

Nach Definition der in den Score einzubringenden Variablen wurden diese entsprechend ihrer prognostischen Bedeutung mit Score-Punkten versehen. Hierbei wurden die jeweiligen Punkte entsprechend der folgenden Tabelle vergeben. Für die Zytogenetik galt, wenn ein Fall in zwei Gruppen gleichzeitig fällt, wird die ungünstigere von beiden berechnet.

Tabelle 16: Vergabe der Scoring Punkte für die Einzelvariablen

	0 Punkte	0,5 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Anzahl Zytopenien	0/1	2/3		
Blastenanteil (%)	< 5	5-9	10-19	≥ 20
Aberrationen pro Fall		3-5	6	≥ 7
Zytogenetische Gruppe*	A		B	C

Nach Anwendung des Scores auf das hier zugrunde gelegte Kollektiv ergaben sich im Mittel 3,5 Scoring Punkte (Minimum: 0,5 Punkte, Maximum 7 Punkte). Die Berechnung konnte bei 173 Patienten mit vollständigen Daten für alle verwendeten Parameter erfolgen. Bei den übrigen Patienten waren die klinischen Daten nicht vollständig eruierbar, so dass hier die Berechnung nicht erfolgen konnte. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Scoring Punkte auf das Kollektiv.

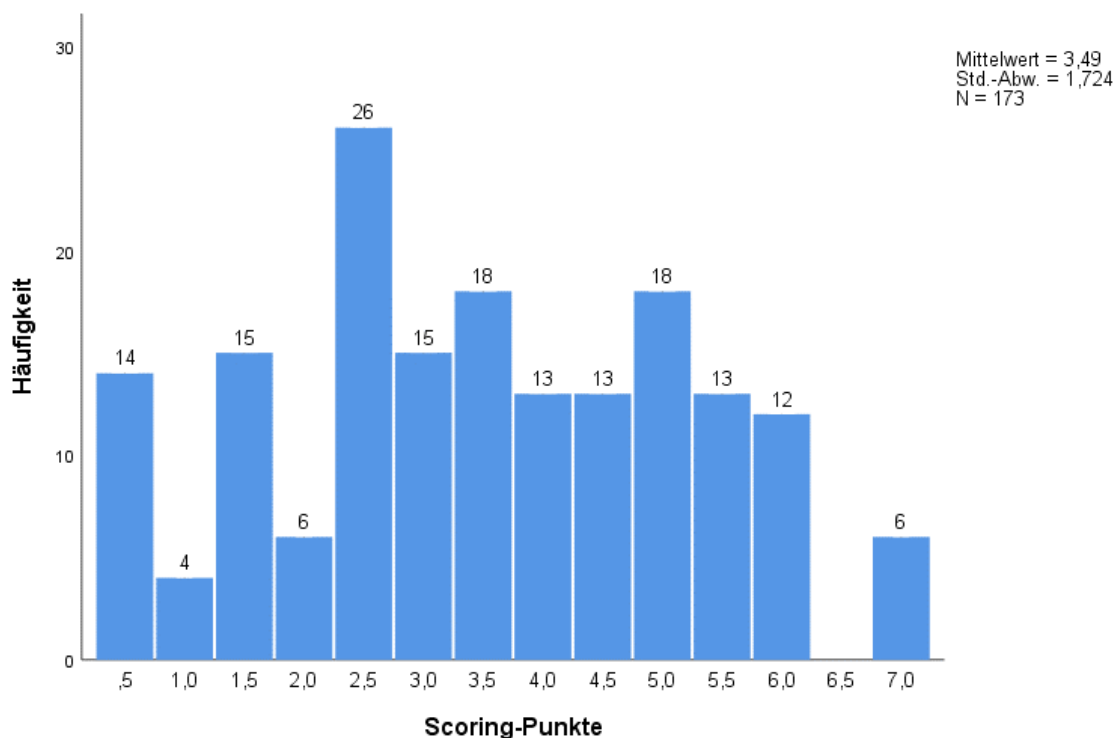


Abbildung 5: Verteilung der Scoring-Punkte im Gesamtkollektiv

Im Folgenden wurden dann aus den Scoring-Punkten prognostisch relevante Gruppen gebildet. Die p-Werte wurde statistisch durch den log-rank-Test bestimmt. Hierbei zeigte sich folgende Verteilung:

Tabelle 17: Definition der Risikogruppen nach Anwendung der Score-Punkte

Punkte	Gruppe	Patienten (n/%)	Mediane Über- lebenszeit (Monate)	p	Mediane AML-freie Zeit (Monate)	p
0-2	A	65	15,6	< 0,01	29,6	< 0,01
3-4	B	58	6,6		9,3	
≥ 5	C	47	3,5		5,0	

3.3.2 Prognostische Relevanz der durch den Score gebildeten Gruppen

Nachdem die Patienten entsprechend der Score-Punkteverteilung in eine der drei prognostischen Gruppen eingeteilt wurden, konnte mittels Kaplan-Meier Analyse gezeigt werden, dass der Score eine valide und hochsignifikante Diskriminierung von Risikogruppen innerhalb der komplex aberranten Anomalien erlaubt. Dies gilt sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Risiko, eine Transformation in eine AML zu erleiden.

In Abbildung 6 sind die Überlebenszeiten und in Abbildung 7 die AML-freien Überlebenszeiten dargestellt.

Es zeigt sich, dass sich sowohl alle Gruppen zusammengenommen als auch die Einzelgruppen untereinander hochsignifikant voneinander unterscheiden.

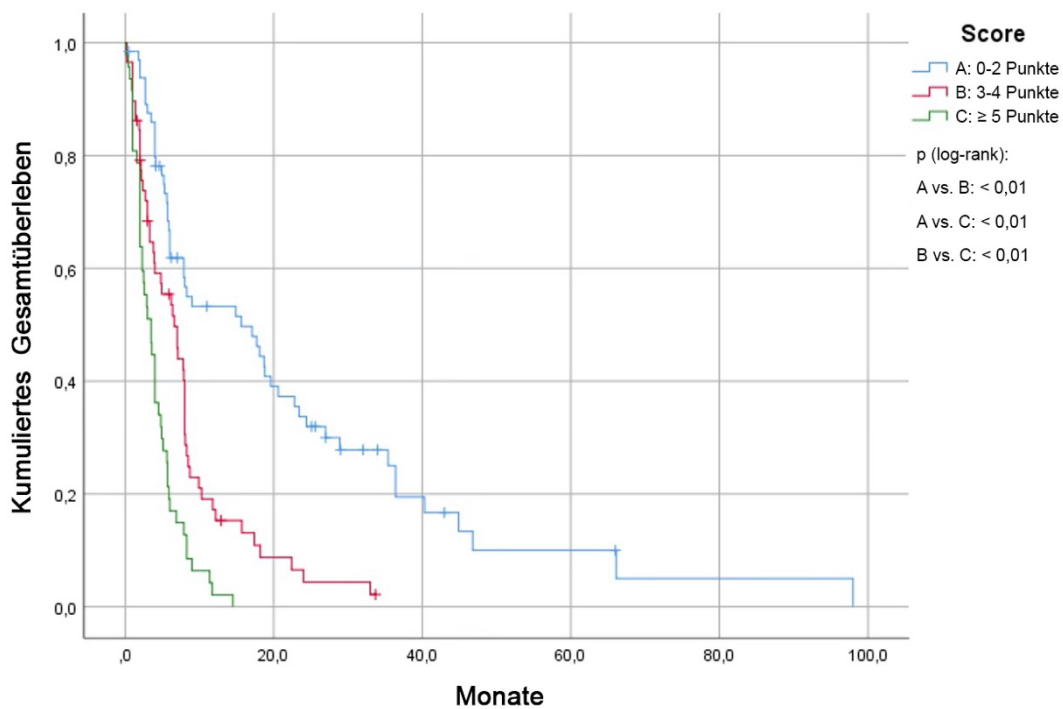


Abbildung 6: Überlebenszeit-Kurven nach Kaplan-Meier bei Anwendung des Scores

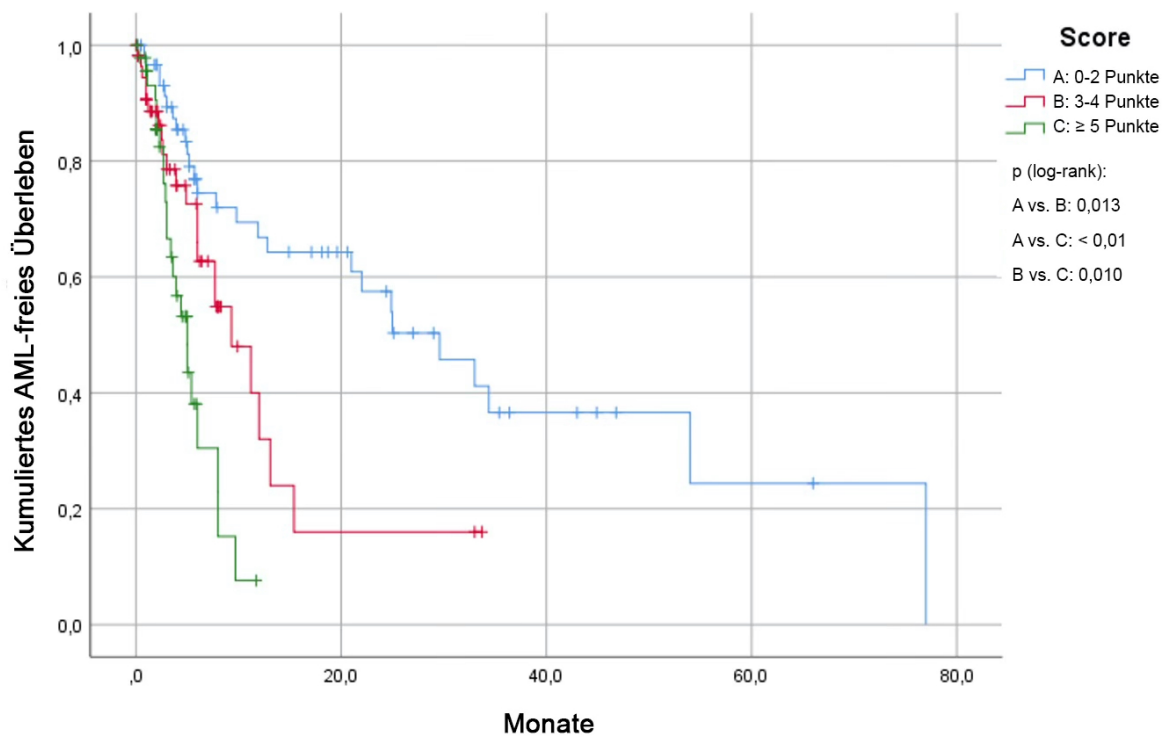


Abbildung 7: AML-freie Überlebenszeit-Kurven nach Kaplan-Meier bei Anwendung des Scores

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, prognostisch definierte Gruppen zu generieren und dabei einen in der Klinik anwendbaren Score für MDS-Patienten mit komplexen Anomalien zu entwickeln. Es wurden dazu für diese Arbeit zahlreiche Analysen zur Dissektion der prognostischen Heterogenität des Patientenguts ($n = 253$) durchgeführt. Diese Analysen beruhten auf der Untersuchung von auftretenden Aberrationen und möglicher Konsequenzen eines überdurchschnittlich häufigen, gemeinsamen Vorkommens distinkter Aberrationen, wie auch von Aberrationen in Verbindung mit klinischen Faktoren wie Hämoglobinwert, Leukozyten-, Neutrophilen-, Blasten- und Thrombozytenzahl.

Das Patientenkollektiv dieser Studie wurde nach Anzahl der Aberrationen und deren Einfluss auf das Überleben untersucht. Es wurden dann für die Analysen sukzessive immer mehr Faktoren in die prognostische Bewertung einbezogen. Dabei zeigte sich, dass sowohl verschiedene Zytopenie- als auch distinkte Aberrationsgruppen zur Einteilung signifikant unterschiedlicher Gruppen führten. Bei der Einteilung des Patientenguts unter Berücksichtigung von Aberrationen und Zytopenien in derselben Analyse zeigte sich, dass bis zu einer Anzahl von sechs Aberrationen die Anzahl der Zytopenien die Prognose beeinflusst. Diese Zusammenhänge sind bereits aus zahlreichen Studien bekannt und konnten hier erneut reproduziert werden.

Als nächster prognostisch relevanter Faktor wurde der Anteil der Blasten im Knochenmark zunächst allein und dann in Kombination mit Zytopenien und Aberrationen zur Gruppeneinteilung angewendet. Auch bei dieser Analyse zeigte sich, dass schon durch Einteilung der Patientenkohorte unter alleiniger Berücksichtigung des Blastenanteils vier signifikant unterschiedliche Gruppen entstanden. Auch diese Gruppierungen konnten durch Anwendung weiterer Parameter (Anzahl der Zytopenien, Aberrationenzahl) entsprechend der prognostischen Relevanz optimiert werden.

Neben dem Blastenanteil, der Zytopenie-Anzahl und der Anzahl der Anomalien pro Fall zeigte sich eine zytogenetische Gruppe, welche durch eine besonders schlechte Prognose auffiel. Diese Gruppe setzte sich zusammen aus allen Patienten, welche eine der folgenden Anomalien: $+mar,+2,-5,-6,-7q,-8,+14,-18,-20$; bzw. folgende Anomalie-Paarungen $(+8,14)$; $(-21,+mar)$; $(-13,+mar)$, enthielt (siehe Tabelle 12).

Durch die bisher in dieser Art noch nie durchgeführte statistische Analyse überzufällig häufig auftretender Anomalie-Paarungen in unserem Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass innerhalb der komplexen Anomalien beim MDS zwei Trisomien überdurchschnittlich häufig auftreten. Dieser Sachverhalt ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Bei Durchsicht der Literatur finden sich zahlreiche Publikationen zum Thema Trisomien bei MDS als Einzelanomalie und im Vergleich dazu Trisomien in Verbindung mit einer weiteren Anomalie (Saumell et al. 2012, Ma et al. 2010). Im Rahmen der Literaturrecherche für diese

Arbeit konnte keine Studie gefunden werden, welche sich mit der prognostischen Wertigkeit und der Analyse zweier Trisomien innerhalb eines Karyotyps auseinandersetzt.

Die Erkenntnis, dass Trisomie 11 und 14, wie auch Trisomie 8 und 14 überdurchschnittlich häufig gemeinsam vorkommen, ist erstmalig in der vorliegenden Arbeit beschrieben. Die Tatsache, dass die Patienten, bei denen zwei Trisomien (besonders Trisomie 11 und 14) gleichzeitig vorkommen und dass diese eine signifikant schlechtere Prognose als ein Gesamtkollektiv komplex aberranter Anomalien aufweisen, ist ebenfalls neu und wurde in den in dieser Arbeit entwickelten Score integriert. Im Rahmen der Analysen in Verbindung mit Trisomie 14 zeigte sich, dass diese mit hochkomplexem Karyotyp einhergeht (durchschnittlich 10 Aberrationen pro Fall). Die bereits gut untersuchte und in Verbindung mit MDS erforschte Trisomie 21 wurde ebenfalls in unseren Score integriert. Trisomie 21 wirkte sich in unserer Studie in Kombination mit einer weiteren Trisomie (überdurchschnittlich häufig zusammen mit Trisomie 19) positiv auf die Prognose aus. In einer Studie von Larsson et al. (2012) wurden MDS, welche Trisomie 21 im Karyotyp enthalten als klinisch höchst variabel eingestuft. Die Kombination von Trisomie 21 mit Trisomie 19 sowie Daten zu deren prognostischer Relevanz wurde bei Durchsicht der Literatur nicht gefunden. Innerhalb von Monosomie-Analysen unseres Patientenkollektives zeigte sich eine ausgesprochen heterogene Gruppe.

Bisher finden sich in der Literatur nur spärliche Daten zur gesonderten prognostischen Dissektion von komplexen Anomalien beim MDS. Es ist daher wünschenswert, den in dieser Arbeit entwickelten Score und die daraus resultierenden Risikogruppen entsprechend der bereits bekannten Überlebensdaten und Risikostratifizierungen zu berücksichtigen und bei Therapie und Vorgehensweise für eine optimierte Behandlung von MDS-Patienten ergänzend anzuwenden.

Bei dem für die vorliegende Arbeit zu Grunde liegenden Patientenkollektiv lag die mediane Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv bei 5,9 Monaten. Diese Angabe der Überlebenszeit deckt sich mit der zytogenetischen Subgruppe (> 3 Anomalien OS = 5,7 Monate) oben genannter Studie (Schanz et al. 2012), welche auf einer Gesamtzahl von 2902 MDS-Patienten basierte. Weitere, in der Literatur beschriebene Überlebenszeiten (Prognostische Gruppen „Poor“ oder „Very Poor“) bei MDS-Patienten mit komplexem Karyotyp liegen ebenfalls im Bereich zwischen 5,5-7 Monaten (Schanz 2013). Nach Anwendung des in der vorliegenden Dissertation entwickelten Scores für komplexe Anomalien zeigt sich die prognostisch beste Gruppe innerhalb komplexer Anomalien mit einer medianen Überlebenszeit von 15,6 Monaten. (Gruppe 1: $n = 65$).

Prognostische Parameter auf molekularer Ebene, welche in zukünftige Scoring-Systeme integriert werden könnten, werden bei Itzykson et al. (2013) beschrieben.

In der Arbeit konnten Genmutationen bei 75-80% der MDS in vier Gruppen identifiziert werden. Die vier Gruppen von Genmutationen wurden in Zytokinsignal- (RAS), DNA-Methylations- (TET2, IDH1/2, DNMT3a), Histonmodifikations- (ASXL1 und EZH2) und

Splicisom-Gene (SF3B1 und SRSF2) zusammen mit RUNX1 und TP 53 klassifiziert. Außer SF3B1 und TET2 zeigten alle oben erwähnten Mutationen einen prognostisch schlechten Einfluss.

Mit der DNA-Sequenzierungstechnologie wird sich die Diagnostik des MDS in den kommenden Jahren voraussichtlich noch weiter verfeinern lassen, was an dieser Stelle im Gesamtzusammenhang einen Ausblick geben soll, jedoch nicht Teil dieser Arbeit ist.

Der Einfluss von Chromosomen-Anomalien auf die Krankheitsprognose und die Überlebenszeit bei MDS wird bei der Einteilung von Patienten in Risikogruppen in der klinischen Praxis berücksichtigt. Besonders in Bezug auf komplexe Anomalien ist jedoch nach wie vor eine detailliertere Beurteilung und weitere Dissektion der verschiedenen Anomalien nötig. Wir wissen noch nicht genug über prognostisch relevante Untergruppen innerhalb der Population von komplexen Anomalien. In den letzten Jahren konnten anhand der Zytogenetik immunmodulierende Medikamente wie z. B. Lenalidomid bei Deletion des langen Armes von Chromosom 5 sehr effizient eingesetzt werden (Giagounidis et al. 2014). Nach Integration des in dieser Arbeit entwickelten Scores in das bestehende IPSS-R könnte gegebenenfalls die Prognose der komplex aberranten MDS genauer beschrieben werden. Möglicherweise werden aktuell im IPSS-R komplexe Anomalien zu schlecht bewertet. Diese werden im IPSS-R in nur zwei unterschiedliche Gruppen unterteilt. Durch den in dieser Arbeit entwickelten Prognose-Score konnten drei unterschiedliche Gruppen gebildet werden, wodurch ein weiterer Schritt zur Differenzierung der komplexen Anomalien gemacht wurde.

Scoring-Systeme wie IPSS-R oder WPSS sind darauf ausgelegt, bei MDS-Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf ein individuelles Prognoseprofil zu erstellen (Greenberg et al. 2012; Malcovati et al. 2007).

Während das WPSS auch nach Angaben des Autors eher für Low-risk-Patienten von Bedeutung ist (Malcovati et al. 2007), wurde das IPSS-R anhand einer bisher einzigartigen Patientenkohorte von 7012 Patienten zur Weiterentwicklung des IPSS ($n = 816$) für Patienten aller Risikogruppen entwickelt.

Die aktuell international angewendeten Scoring-Systeme (IPSS und IPSS-R) berücksichtigen zwar das Vorhandensein von Chromosomen-Anomalien, können jedoch auch eher nur groben Aufschluss über die Anomalien bzw Anomalie-Kombinationen bei komplexem Karyotyp und deren Effekte und Aussagekraft hinsichtlich der Prognose geben. Durch die vorliegende Arbeit konnte an 253 Patienten ein Score für den komplex aberranten Karyotyp entwickelt und angewendet werden. Dieser erlaubt eine Einteilung der Patientenkohorte in drei hochsignifikant unterschiedliche Gruppen. Die Integration des in dieser Arbeit entwickelten Scores in den IPSS-R wäre daher mit dem Ziel einer noch präziseren Einteilung denkbar. Im Rahmen weiterer retrospektiver und im Verlauf auch prospektiver Studien könnte dieser Score validiert werden und idealerweise als Prognosescore bei Patienten mit komplexem Karyotyp und/oder klonaler Evolution als additiver Score dienen. Die meisten Patienten mit

mehr als drei Aberrationen werden routinemäßig in eine prognostisch sehr ungünstig klassifiziert, was weitreichenden Einfluss auf die Therapie hat. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine beträchtliche Anzahl von Patienten (Gruppe 1 des Scores $n=65$) mit drei oder mehr Aberrationen und einer medianen Überlebenszeit von 15,6 Monaten prognostisch besser zu beurteilen ist, als nach den aktuellen Scoring-Systemen bisher angenommen.

4.1 Ausblick

Zur besseren Analyse des Einflusses der Aberrationen auf den Krankheitsverlauf von MDS wären mehrere zytogenetische Untersuchungen pro Patient, welche beispielsweise einen Zugewinn von Aberrationen zum Zeitpunkt X nach diagnostiziertem MDS zeigen könnten, nötig. Zur Optimierung der Studien könnte dazu ein Patientenkollektiv aus internationalen und regelmäßig aktualisierten Daten erstellt werden.

In den letzten Jahrzehnten erschienen immer wieder Publikationen mit dem Ziel, die prognostische Aussagefähigkeit von zytogenetischen Befunden zu verbessern (Morel et al., 1993; Toyama et al., 1993; Greenberg et al., 1997; Solé et al., 2005; Schanz et al., 2012, Schanz J, 2013, Haase et al., 2019). Auch in folgenden Arbeiten wird der Fokus auf der Erforschung des Zusammenhanges zwischen Anomalien und Krankheitsbild (Zytopenien, Blastenzahlen, AML-Transformation und Overall-Survival) liegen. Molekulargenetische Aspekte in Verbindung mit MDS sind in den letzten Jahren erforscht und als vielversprechend für die prognostische Klassifikation von MDS-Patienten erachtet worden. Dabei ist zu erwähnen, dass die dafür zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden sehr kostenintensiv und aufwändig sind.

Die routinemäßige Anwendung des IPSS-R - gegebenenfalls in Verbindung mit einem fakultativen Scoring-System zur Dissektion der prognostischen Heterogenität von komplexen Anomalien - könnte in Zukunft die Beurteilung der MDS weiter optimieren.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines additiven Scores zur prognostischen Einteilung von MDS-Patienten mit drei oder mehr Chromosomenanomalien.

Zur Erstellung des Scores wurden 253 Patienten retrospektiv analysiert. Dieser Score ermöglicht durch unterschiedliche Parameter eine prognostische Einteilung. Dabei werden Faktoren wie der Einfluss von Aberrationen, Zytopenien, Blastenanteil sowie deren kombiniertes Auftreten berücksichtigt.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen statistisch unerwartet häufig auftretenden Anomalie-Kombinationen sowie distinkten Anomalien und deren prognostischer Aussagefähigkeit in Bezug auf die Überlebenszeit von MDS-Patienten gezeigt werden.

Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass sich die Kombination einiger bislang noch nicht speziell mit MDS assoziierter Anomalien negativ auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Der in dieser Arbeit entwickelte Punkte-Score dient der Einordnung von MDS-Patienten mit komplexem Karyotyp in drei verschiedene Risikogruppen in Abhängigkeit von Aberrationen und weiteren klinischen Parametern.

6 Literaturverzeichnis

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391-2405

Aul C, Bowen DT, Yoshida Y (1998): Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 83, 71-86

Bartram CR (1992): Molecular genetic aspects of myelodysplastic syndromes. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 6, 557-570

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

Boveri T: Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Gustav Fischer, Jena 1914

Dumas PY, Bertoli S, Berard E, Mediavilla C, Yon E, Tavitian S, Leguay T, Huguet F, Forcade E, Milpied N, et al. (2017): Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 8, 79126-79136

Farrow A, Jacobs A, West RR (1989): Myelodysplasia, chemical exposure, and other environmental factors. *Leukemia* 3, 33-35

Germing U, Haas R: 25 Jahre MDS-Register. In: Germing U, Haas R (Hrsg.): Myelodysplastische Syndrome, Bilanz des aktuellen Wissens. Düsseldorf University Press, Düsseldorf 2009, 1-2

Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N (2013): Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 46, 783-90

Giagounidis A: Myelodysplastische Syndrome. In: Mösser J (Hrsg.): Der Internist. Springer Verlag, Berlin 2013, 699-708

Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Germing U, List A, MacBeth KJ (2014): Lenalidomide as a disease-modifying agent in patients with del(5q) myelodysplastic syndromes: linking mechanism of action to clinical outcomes. *Annals of Hematology* 93, 1-11

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, et al. (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89, 2079-2088

Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, Borate U, De Castro CM, Deeg HJ, Frankfurt O, Gaensler K, Garcia-Manero G, et al. (2013): Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 11, 838-874

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, et al. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120, 2454-2465

Haase D (2008): Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology* 87, 515-526

Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lubbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, et al. (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

Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, Maciejewski JP, Nazha A, Sekeres MA, Ebert BL, Garcia-Manero G, Haferlach C, Haferlach T, et al. (2019): TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia* 33, 1747-1758

Harper PS (Hrsg.): *First Years of human Chromosomes: The beginnings of human Cytogenetics*. Scion, Wickford 2006

Hofmann WK, Platzbecker U, Götze K, Haase D, Thol F, Stauder R, Passweg J, Germing U, (2020): Leitlinie Myelodysplastische Syndrome – Onkopedia Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds. Abgerufen am 07.07.2021

Itzykson R, Kosmider O, Fenaux P (2013): Somatic mutations and epigenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 26, 355-364

Kaplan EL, Meier P (1958): Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457-81

Larsson N, Lilljebjorn H, Lassen C, Johansson B, Fioretos T (2012): Myeloid malignancies with acquired trisomy 21 as the sole cytogenetic change are clinically highly variable and display a heterogeneous pattern of copy number alterations and mutations. *European Journal of Haematology* 88, 136-143

Lejeune J, Gautier M, Lafourcade J, Berger R, Turpin R (1964): Partial Deletion of the Short Arm of the 5 Chromosome: The 5th Case of Crying Cat Syndrome. *Annales de genetique* 7, 7-10

Ma Y, Wang X, Xu X, Lin G (2010): Prognostic value of trisomy 8 in primary myelodysplastic syndrome. *Internal Medicine Journal* 40, 697-703

Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, et al. (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, 3503-3510

Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U et al. (2013): Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122, 2943-64

Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, Cazzola M, Fenaux P, Germing U, Hellstrom-Lindberg E, et al. (2008): Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 93, 1712-1717

Ostgard LS, Kjeldsen E, Holm MS, Brown Pde N, Pedersen BB, Bendix K, Johansen P, Kristensen JS, Norgaard JM (2010): Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *European Journal of Haematology* 85, 217-226

Peto R, Pike MC, Armitage P, 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. *British Journal of Cancer* 35, 1-39

Raza A, Gezer S, Mundle S, Gao XZ, Alvi S, Borok R, Rifkin S, Iftikhar A, Shetty V, Parcharidou A, et al. (1995): Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 86, 268-276

Raza A, Mundle S, Shetty V, Alvi S, Chopra H, Span L, Parcharidou A, Dar S, Venugopal P, Borok R, et al. (1996): Novel insights into the biology of myelodysplastic syndromes: excessive apoptosis and the role of cytokines. *International Journal of Hematology* 63, 265-278

Ren Y, Mei C, Ye L, Luo Y, Zhou X, Yang H, Lin P, Xu W, Ma L, Jin J, et al. (2019): Analysis of clinical and molecular features of MDS patients with complex karyotype in China. *Blood Cells, Molecules & Diseases* 75, 13-19

Saumell S, Florensa L, Luno E, Sanzo C, Canizo C, Hernandez JM, Cervera J, Gallart MA, Carbonell F, Collado R, et al. (2012): Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology* 159, 311-321

Savic A, Marisavljevic D, Kvrjic V, Stanisavljevic N (2014): Validation of the Revised International Prognostic Scoring System for patients with myelodysplastic syndromes. *Acta Haematologica* 131, 231-238

Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Tuechler H, Valent P, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, et al. (2011): Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, 1963-1970

Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, Granada I, Hildebrandt B, Slovak ML, Ohyashiki K, et al. (2012): New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, 820-829

Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, Grau J, Hildebrandt B, Slovak ML, Ohyashiki K, et al. (2013): Monosomal karyotype in MDS: Explaining the poor prognosis? *Leukemia* 27, 1988-1995

Schanz J: Individualisierte prognostische Klassifikation zytogenetischer Aberration bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen (MDS). *Med. Habil.-Schr. Göttingen* 2013

Scheid C, de Wreede L, van Biezen A, Koenecke C, Gohring G, Volin L, Maertens J, Finke J, Passweg J, Beelen D, et al. (2017): Validation of the revised IPSS at transplant in patients with myelodysplastic syndrome/transformed acute myelogenous leukemia receiving allogeneic stem cell transplantation: a retrospective analysis of the EBMT chronic malignancies working party. *Bone marrow transplantation* 52, 1519-1525

Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (Hrsg): *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature.* Karger, Basel, 2013

Sole F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Cigudosa JC, Milla F, Ribera JM, et al. (2005): Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 20, 1168-1178

Tjio JH, Levan A (1956): The chromosome number of man. *Hereditas* 42, 1-6

Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, Hirashima K, Hotta T, Kuramoto A, Kuriya S, et al. (1993): Clinical implications of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 7, 499-508

Tricot G, Boogaerts MA, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe H, Verwilghen RL (1985): The myelodysplastic syndromes: different evolution patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigations. *British Journal of Haematology* 59, 659-670

Wolf U, Reinwein H, Porsch R, Schroter R, Baitsch H (1965): Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4. *Humangenetik* 1, 397-413

Zemanova Z, Michalova K, Syobodova K, Brezinova J, Lhotska H, Liscova L, Sarova I, Izakova S, Hodanova L, Vesela D et al. (2018): Chromothripsis in High-Risk Myelodysplastic Syndromes: Incidence, Genetic Features, Clinical Implications and Impact on Survival of Patients Treated with Azacytidine. Posterpräsentation im Rahmen des 60th ASH Annual Meeting, San Diego CA, 01.12.-04.12.2018