

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie
und klinische Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. R. Haas

**Diagnostische und prognostische Bedeutung der Morphologie
beim Myelodysplastischen Syndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Carsten Starke

2010

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. U. Germing

Korreferent: Prof. Dr. med. S. Baldus

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	I
II. Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung.....	1
1.1. <i>Definition der Myelodysplastischen Syndrome</i>	1
1.2. <i>Epidemiologie.....</i>	1
1.3. <i>Ätiologie</i>	1
1.5. <i>Klassifikation</i>	2
1.6. <i>Klinik.....</i>	5
1.7. <i>Diagnostik</i>	5
1.8. <i>Therapie</i>	7
1.9. <i>Prognose</i>	8
2. Fragestellung und Zielsetzung	10
3. Material und Methoden	11
3.1. <i>Patienten</i>	11
3.1.1. <i>Patientenrekrutierung und Diagnosekriterien</i>	11
3.1.2. <i>Dokumentation und Verlaufsbeobachtung.....</i>	12
3.2. <i>Zytomorphologische Untersuchungen</i>	13
3.2.1. <i>Zytochemische Färbungen</i>	13
3.2.2. <i>FAB-Klassifikation und Befundung der Morphologie</i>	13
3.3. <i>Statistische Methoden.....</i>	14
4. Ergebnisse.....	16
4.1. <i>Deskriptive Analyse der Morphologie</i>	16
4.1.1. <i>Zytomorphologische Befunde im peripheren Blut</i>	16
4.1.1.1. <i>Zytomorphologische Befunde der Erythropoese im peripheren Blut</i>	16
4.1.1.2. <i>Zytomorphologische Befunde der Granulopoese im peripheren Blut</i>	21
4.1.1.3. <i>Zytomorphologische Befunde der Megakaryopoese im peripheren Blut</i>	23
4.1.2. <i>Blastenanteil im peripheren Blut</i>	25
4.1.3. <i>Zellularität des Knochenmarkes</i>	27
4.1.4. <i>Zytomorphologische Befunde des Knochenmarkes</i>	29
4.1.4.1. <i>Zytomorphologische Befunde in der Erythropoese des Knochenmarkes</i>	29

4.1.4.2. Zytomorphologische Befunde in der Granulopoese des Knochenmarkes	33
4.1.4.3. Zytomorphologische Befunde in der Megakaryopoese des Knochenmarkes	37
4.1.5. Zytomorphologische Befunde des Stromas	40
4.1.6. Blastenanteil im Knochenmark	42
4.2. <i>Morphologische Prognoseevaluation</i>	44
4.2.1. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut	44
4.2.1.1. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RA im peripheren Blut	45
4.2.1.2. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RARS im peripheren Blut ..	46
4.2.1.3. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD im peripheren Blut ..	47
4.2.1.4. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD-RS im peripheren Blut	48
4.2.1.5. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei 5q-Syndrom im peripheren Blut	50
4.2.1.6. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB I im peripheren Blut ..	51
4.2.1.7. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB II im peripheren Blut	52
4.2.1.8. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML I im peripheren Blut	54
4.2.1.9. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML II im peripheren Blut	55
4.2.1.10. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB-T im peripheren Blut	56
4.2.1.11. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei der Gesamtgruppe im peripheren Blut.....	58
4.2.1.12. Zusammenfassung.....	61
4.2.2. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark.....	64
4.2.2.1. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RA im Knochenmark.....	64
4.2.2.2. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RARS im Knochenmark	68
4.2.2.3. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD im Knochenmark ...	71
4.2.2.4. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD-RS im Knochenmark	76
4.2.2.5. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei 5q-Syndrom im Knochenmark.....	80
4.2.2.6. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB I im Knochenmark ...	84
4.2.2.7. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB II im Knochenmark ..	89
4.2.2.8. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML I im Knochenmark ..	94
4.2.2.9. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML II im Knochenmark ..	97

4.2.2.10. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB-T im Knochenmark	100
4.2.2.11. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei der Gesamtgruppe im Knochenmark.....	104
4.2.2.12. Zusammenfassung.....	111
4.3. Gesamtzahl der Dysplasieparameter im Knochenmark	115
4.3.1. Deskriptive Analyse	115
4.3.2. Prognoseevaluation unter Berücksichtigung der Anzahl der Dysplasien	117
4.3.2.1. Prognose für Dysplasien in allen 3 hämatopoetischen Reihen	117
4.3.2.2. Prognose für Dysplasien in der erythropoetischen Reihe	119
4.3.2.3. Prognose für Dysplasien in der granulopoetischen Reihe.....	121
4.3.2.4. Prognose für Dysplasien in der megakaryopoetischen Reihe	123
4.4. Identifikation von MDS-Subgruppen anhand von morphologischen Hauptparametern.....	126
4.4.1. Identifikation von RCMD / RCMD-RS.....	126
4.4.2. Identifikation von RAEB I /RAEB II /RAEB-T.....	131
4.5. Multivariate Analyse	134
4.6. Beziehung zwischen IPSS und Anzahl der Dysplasien im KM.....	136
4.7. KM-Morphologie bei primären versus sekundären MDS	138
4.8. Korrelation von Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut mit dem Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen im KM.....	141
5. Diskussion.....	142
6. Zusammenfassung	157
III. Literaturverzeichnis.....	158
Eidesstattliche Erklärung.....	165

II. Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute Myeloische Leukämie
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of Differentiation
CMML	Chronische Myelomonozytäre Leukämie
FAB	French American British Classification
IPSS	International Prognostic Scoring System
LDH	Lactatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS- U	Unklassifizierte Myelodysplastische Syndrome
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 multilineären Dysplasien
RCMD- RS	Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
t- AML	therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
t- MDS	therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Definition der Myelodysplastischen Syndrome

Myelodysplastische Syndrome sind klonale neoplastische Erkrankungen, die überwiegend bei älteren Menschen auftreten. Sie sind erworbene Knochenmarkerkrankungen, die durch Reifungs- und Funktionsdefekte hämatopoetischer Zellen, ineffektive Hämatopoese sowie gehäuftem Übergang in eine akute Leukämie gekennzeichnet sind (Germin, 2004). Die Namensgebung beruht auf den in den einzelnen Zellreihen vorliegenden Dysplasien. Zusätzlich zu den dysplastischen hämatopoetischen Zellen findet man häufig ein hyperzelluläres Knochenmark und paradoxerweise progressive Mono-, Bi- oder Panzytopenien im peripheren Blut (Germin, 2001).

Bei primären MDS (pMDS), die in 90 % der Fälle vorliegen, gelingt es nicht, auslösende Ursachen zu ermitteln. Sekundäre MDS (sMDS) sind nach Exposition des Patienten mit organischen Lösungsmitteln (Benzol), vorausgegangener Chemotherapie und nach kombinierter Radiochemotherapie beschrieben (Godley, 2002).

Seit den neunziger Jahren werden die Daten für MDS in Bezug auf Epidemiologie, Verlauf, Prognose und Therapie vor allem von den Registern in Düsseldorf, Schweden und Großbritannien vorangetrieben.

1.2. Epidemiologie

Die Inzidenz der MDS liegt bei ca. 4 – 5/100.000/Jahr, bei den über 70-Jährigen sogar bei bis zu 20/100.000/Jahr. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren (Aul, 1992, Germin, 2004).

1.3. Ätiologie

Das primäre MDS, welches 90 % ausmacht und weitgehend im fortgeschrittenen Alter auftritt, hat weitgehend unbekanntes mutagenes Noxen zur Ursache. Sekundäre MDS (sMDS) machen die übrigen 10 % aus und sind nach Exposition der Patienten mit organischen Lösungsmitteln (Benzol), vorausgegangener Chemotherapie und nach Radio- oder kombinierter Radiochemotherapie aufgetreten. Bei den sMDS handelt es sich meist um aggressive Verlaufsformen, die eher jüngere Patienten betreffen, während es sich bei den de novo MDS eher um mildere Formen handelt, die eher ältere Patienten betreffen.

Ob Pestizide, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Haarfärbemittel, Alkohol und Rauchen relevante Faktoren sind, ist bislang noch ungeklärt.

1.4. Pathogenese

Die Pathogenese der MDS ist bislang noch ungeklärt. Diskutiert wird eine Mehrschrittpathogenese der malignen Entartung und klonalen Evolution. Eine unreife, wahrscheinlich myeloisch differenzierte Stammzelle wird als Zielzelle der neoplastischen Transformation vermutet. Dafür spricht sowohl, dass MDS fast ausschließlich in akute myeloische Leukämien und nur sehr selten in lymphatische Leukämien übergehen, als auch, dass häufig alle drei Zellreihen betroffen sind.

Verschiedene Faktoren werden diskutiert, die zunächst zur genetischen Instabilität und anschließend dann die maligne Transformation der Zielzelle führen: Einerseits Defekte in DNA-Reparaturmechanismen, andererseits die Aktivierung von Onkogenen (z.B. RAS) oder die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z.B. p53).

Als Folge der neoplastischen Transformation kommt es dann zu einem Verlust der Differenzierung der Hämatopoese und zur zunehmenden Blastenexpansion. Durch die Differenzierungsstörungen mit ineffektiver Hämatopoese und durch intramedulläre Apoptose wird dann die periphere Panzytopenie hervorgerufen (Gilliland, 2002) (Kollmannsberger, 1998) (Le Beau, 1999) (Smith, 2003).

1.5. Klassifikation

Jahrelang war die FAB Klassifikation (Bennett, 1982) der Leitfaden für die Einteilung der MDS. Sie basiert ausschließlich auf der Morphologie – und zwar auf dem prozentualen Anteil an Knochenmarks- und peripheren Myeloblasten und je nach Subtyp auf weiteren morphologischen Kriterien (Tabelle 1.1.).

Zu beachten ist, dass der prozentuale Anteil an Knochenmarkblasten von unter 5 % als ein Kriterium bei der RA und RARS für alle drei hämatopoetischen Zellreihen gilt. Durch die Klassifikation war es erstmals möglich, subtypenspezifische Aussagen über Wahrscheinlichkeit des Überlebens und des Auftretens einer AML zu machen, die bestimmend für die Prognose waren.

Subtyp	Blastenanteil		Weitere Veränderungen
	Blut	Knochenmark	
Refraktäre Anämie (RA)	≤1%	<5%	
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	≤1%	<5%	>15% Ring-Sideroblasten im KM
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB)	<5%	5-19%	
RAEB in Transformation (RAEB/T)	≥5%	20-29%	Fakultativ Auerstäbchen
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) Dysplastischer Typ: Leukos < 13000/μl Proliferativer Typ: Leukos ≤ 13000/μl	<5%	<20%	Periphere Monozytose (>10 ³ /μl)
Weitere Subtypen: - Hypoplastisches MDS (ca. 10% der MDS) - MDS mit Myelofibrose			

Tabelle 1.1 FAB- Klassifikation der MDS

1990 schlugen Gattermann et al. dann vor, die Gruppe der RARS in zwei Subtypen zu unterteilen: Die reine sideroblastische Anämie (PSA = Pure sideroblastic anaemia) und die sideroblastische Anämie mit multilineären Dysplasien (RSCMD = Refractory sideroblastic cytopenia with multilineage dysplasia) (Gattermann, 1990). Dies ebnete den Weg für die WHO-Klassifikation von 1999 (Tabelle 1.2.) (Bennett, 2000).

Subtyp	Blasten medullär	Blasten peripher	Weitere Kriterien
Refraktäre Anämie (RA)	< 5 %	≤ 1 %	
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien	< 5 %	≤ 1 %	Bi - oder Panzytopenie
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	< 5 %	≤ 1 %	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD-RS)	< 5 %	≤ 1 %	>15% Ringsideroblasten
RAEB I	5 – 10 %	< 5 %	
RAEB II	11 – 19 %	< 20 %	evtl. Auerstäbchen
Unklassifiziertes Myelodysplastisches Syndrom (MDS-U)	< 5 %	≤ 1 %	Unilineäre Dysplasien in Granulozyten/ Megakaryozyten
5q – Anomalie	< 5 %	≤ 1 %	Normal und erhöhte Megakaryozyten mit hypolobulierten Nuclei

Tabelle 1.2 WHO- Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2000)

Die Subtypen RA und RARS wurden in eine dyserythroetische (RA bzw. RARS nach WHO) sowie eine multilineär dysplastische Gruppe (RCMD bzw. RCMD-RS) unterteilt, welche mit Dysgranulopoese und / oder Dysmegakaryopoese einhergeht. Eine wichtige Änderung war weiterhin die Senkung des prozentualen Blastenanteils im Knochenmark von 30 % auf 20 % für die Diagnose einer AML, was zum Ausschluss der RAEB-T Kategorie führte. Ferner diente das Vorhandensein von Auerstäbchen nicht mehr als Kriterium für die Definition einer AML bzw. einer RAEB-T.

Die Unterteilung der RAEB in zwei Gruppen (RAEB 1 und RAEB 2) wurde aufgrund der Unterschiede in der Überlebenszeit bei RAEB entsprechend dem Blastenanteil vorgenommen.

Das 5q- Syndrom wurde nun ein separater Subtyp, da es sich nicht nur durch zytogenetische Befunde, sondern auch durch eine typische Morphologie und günstige Prognose auszeichnet.

Schließlich wurde die neue Kategorie „MDS/MPD“ begründet, in der die myeloproliferativen Merkmale der CMML berücksichtigt und in die Grenzfälle kategorisiert werden. Die Kategorie „unklassifizierbare MDS“ ist ebenfalls neu und macht wahrscheinlich nur 1 bis 2 % aller MDS-Diagnosen aus.

1.6. Klinik

Die Mehrzahl der Erwachsenen mit de novo MDS ist bei der Erstuntersuchung asymptomatisch. Ein Verdacht auf MDS entsteht oft dadurch, dass eine routinemäßige Blutuntersuchung eine oder mehrere Arten der Zytopenie zeigt und hierbei am häufigsten eine isolierte Anämie.

Die Patienten können durch die Anämiesymptomatik Blässe, Müdigkeit, Schwäche oder Dyspnoe zeigen. Die Anämie selber ist meist makrozytär mit niedrigem Retikulozytenindex. Aus diesem Grund müssen andere makrozytäre Anämien wie beispielsweise ein Folsäure- oder Vitamin B 12-Mangel vor der Diagnose eines MDS ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit Thrombozytopenie kann es zusätzlich zu Blutungen kommen.

Infektionen wie eine bakterielle Pneumonie oder Hautabzesse treten häufig bei MDS auf. Rezidivierende Infektionen können auch bei Patienten ohne Neutropenie auftreten, was in diesen Fällen meist auf eine Dysfunktion der neutrophilen Granulozyten und/oder andere Immundefekte hinweist.

Selten kann ein MDS mit Splenomegalie, Hepatomegalie und Lymphomen einhergehen.

1.7. Diagnostik

Die Diagnose eines MDS beruht auf dem Nachweis dysmorpher oder dysplastischer hämatopoetischer Zellen in einer oder mehreren myeloiden Zellreihen und eines bestimmten Anteils von Myeloblasten im Knochenmark. Eine oder mehrere Arten der Zytopenie bestätigen die Diagnose.

Zu den Untersuchungen für die Diagnosestellung des MDS gehören eine Knochenmarkmorphologie, Zytochemie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik und die Romanowsky-Färbung (Brunner, 2001). Die Diagnose stützt sich jedoch im Wesentlichen auf die morphologische Untersuchung des peripheren Blutes und des Knochenmarkes.

Die morphologische Diagnostik wurde durch die Vorschläge der FAB Cooperative Group (Bennett, 1982) standardisiert: Insbesondere wurden zu berücksichtigende Einzeldysplasien aufgeführt.

	Knochenmark	Peripheres Blut
Dyserythropoese	<ul style="list-style-type: none"> - Ringsideroblasten - Megaloblastäre Transformation - Mehrkernigkeit - Kernentrundungen - Kernfragmentierungen - Zytoplasmatische Veränderungen - Erythroblastenanteil 	<ul style="list-style-type: none"> - Anisozytose* - Poikilozytose* - Dimorphe Erythrozyten* - Hypochromasie* - Mikrozytose* - Hyperchromasie* - Megalozyten* - Ovalozyten* - Tränenform* - Basophile Tüpfelung* - Fragmentozyten* - Polychromasie*
Dysmegakaryopoese	<ul style="list-style-type: none"> - Mikromegakaryozyten - Mononukleäre Megakaryozyten - Abgerundete Kerne der Megakaryozyten - Kernreifungsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesenplättchen - (Thrombozytenanisometrie)?
Dysgranulopoese	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogranulierung - Pseudo-Pelger-Zellen (Hyposegmentierte Granulozyten) - Hypersegmentierte Granulozyten - Auerstäbchen 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypogranulierung - Hyposegmentierte Granulozyten - Hypersegmentierte Granulozyten - Auerstäbchen
Monozyten		Monozyten und Promonozyten $> 1 \times 10^9/\mu\text{l}$
Zellularität	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperzellulär 	

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Hypozellulär - normozellulär |
|---|

Tabelle 1.3. Morphologiekriterien nach FAB 1982 (Bennett, 1982), *ergänzt nach FAB 1982 Bennett et al.

Im peripheren Blutausstrich können sich als Zeichen der Dyserythropoese weiterhin Anisozytose, Poikilozytose, Dimorphe Erythrozyten, Hypochromasie, Hyperchromasie, Megalozyten, Mikrozytose, Ovalozyten, Basophile Tüpfelung, Fragmentozyten und eine Polychromasie finden

Im Blutbild lässt sich eine Panzytopenie oder Erniedrigung einzelner Zellreihen feststellen. Das LDH ist durch den Zellerfall erhöht, die Retikulozyten sind vermindert.

Bei der Chromosomenanalyse des Knochenmarkes finden sich bei 50 % der Patienten chromosomale Aberrationen (Haase, 2007).

Durch die histologische Untersuchung des Knochenmarkes können desweiteren die Zellularität bestimmt und eine eventuelle Fibrose oder abnorm lokalisierte unreife Vorstufen dargestellt werden.

1.8. Therapie

Mit Ausnahme der allogenen Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation, die bei Patienten mit weniger als 60 Jahren, die einen HLA-identischen Spender finden, nach myeloablativer Konditionierung durchgeführt wird, gibt es derzeit keine kurative Therapie beim MDS.

Hochrisikopatienten unter 60 Jahren können sich einer intensiven Chemotherapie unterziehen, wobei die Remissionsraten jedoch vom initialen Karyotyp abhängen (Knipp, 2007). Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz der Methyltransferase-Inhibitoren als epigenetisch wirksame Substanzen.

Die supportive Therapie beinhaltet dagegen folgende Maßnahmen: Je nach Bedarf erhalten die Patienten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und / oder Erythropoetin, sowie Antibiotika zur Vermeidung von Infektionen (Hellstrom-Lindberg, 1999).

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten birgt das Risiko einer Hämosiderose, aus der eine Cardiomyopathie resultieren kann, sodass diese Behandlung langfristig mit einer Eisenchelatortherapie begleitet werden muss (Int J Hematol, 2008).

Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Immunmodulation mit Antilymphozyten- oder Antithymozytenglobulin mit oder ohne Cyclosporin (Hellstrom-Lindberg, 1999) (Molldrem, 1997) (Stadler, 2004).

1.9. Prognose

Das IPSS (International Prognostic Scoring System) (Greenberg, 1997) wird derzeit als das beste zur Verfügung stehende Instrument angesehen, um einen AML-Übergang bzw. das mediane Überleben vorherzusagen. Der IPSS Score ist eine Funktion des prozentualen Blastenanteils im Knochenmark, zytogenetischer Befunde und Zahlen der Zytopenien.

Internationaler Prognosescore (IPSS) [Greenberg, 1997]

Punktzahl	0	0,5	1	1,5	2,0
Medullärer Blastenanteil (%)	0-4	5-10	-	11-20	21-29
Anzahl der peripheren Zytopenien ¹	0-1	2-3	-	-	-
zytogenetischer Risikogruppe ²	Niedrig	Mittel	Hoch		
Risikogruppe	Score				
Niedriges Risiko	0				
Intermediäres Risiko I	0,5-1				
Intermediäres Risiko II	1,5-2				
Hohes Risiko	≥ 2,5				

Tabellen 1.4.0. Internationaler Prognosescore (IPSS)

¹ Thrombozyten <100.000 / µl, Hämoglobin < 10g/dl, Granulozyten <1800 / µl

² niedriges Risiko = normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y

hohes Risiko = komplexe Karyotypveränderungen (≥ 3 Anomalien), Chromosom 7-Defekte

mittleres Risiko = alle anderen Anomalien

Der Düsseldorf-Score (Aul, 1992) (Aul, 1994), der aus den Parametern Hämoglobin, Thrombozyten, LDH und Blastenanteil im Knochenmark gebildet wird, ist ebenfalls ein Instrument zur Ermittlung der Prognose, das folglich auch dann benutzt werden kann, wenn keine Knochenmarkzytogenetik vorliegt. Er hat sich als zuverlässig erwiesen.

	Grenzwert	Punktzahl
Hämoglobin	< 9 g/ dl	1
Thrombozyten	< 100000/ ml	1
LDH	> 200 U/ l	1
Blastenanteil	>5 %	1
Knochenmark		

Tabelle 1.4.1: Düsseldorf Score

Risikogruppe	Score
Niedriges Risiko	0
Intermediäres Risiko	1-2
Hohes Risiko	3-4

Tabelle 1.4.2: Risikogruppen

2. Fragestellung und Zielsetzung

Erste Vorschläge zur morphologischen Diagnostik der MDS wurden 1982 von der FAB erstellt. Während die gute Reproduzierbarkeit der FAB-Klassifikation klar gezeigt wurde, gab es bisher kaum Daten zur deskriptiven Morphologie der verschiedenen MDS-Subgruppen. Desweiteren gab es bisher keine Arbeit, die systematisch die Einzelzell-dysplasien erfasst hat. Eine Anleitung zu effizienter Zytomorphologie existiert ebenfalls nicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand von zytomorphologischen Befunden, die im Blut und Knochenmark von 2939 Patienten mit primären und sekundären MDS nach den Kriterien der FAB Cooperative Group (Bennett, 1982) im hämatologischen Labor der Universitätsklinik Düsseldorf standardisiert erhoben wurden, die von Bennett vorgeschlagenen morphologischen Parameter genauer zu untersuchen.

Im Einzelnen sollen folgende Themenkomplexe bearbeitet werden:

- Deskription der Morphologie eines dysplastischen Knochenmarkes bei MDS nach den Kriterien von (Bennett, 1982).
- Darstellung der Verteilung der Dysplasiokriterien auf die verschiedenen Subgruppen nach FAB bzw. WHO
- Untersuchung der Frage, ob tatsächlich alle von (Bennett, 1982) vorgeschlagenen Parameter für Die Diagnose einer RCMD / RCMD-RS benötigt werden und falls dies nicht der Fall ist, Ermittlung der Hauptkriterien, die für die Diagnose von RCMD / RCMD-RS benötigt werden
- Überprüfung und Bewertung der Dysplasiokriterien nicht nur als diagnostische, sondern eventuell auch als prognostische Faktoren für Patienten mit MDS
- Bewertung der Morphologie von primären im Gegensatz zur Morphologie von sekundären therapieassoziierten MDS und Aufdeckung von eventuellen Unterschieden

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

3.1.1. Patientenrekrutierung und Diagnosekriterien

Grundlage für die Rekrutierung der Patienten waren alle Knochenmarkbefunde, die im hämatologischen Labor der Universitätsklinik Düsseldorf angefertigt wurden, sowie die Blutausstriche, die die Grundlage für die Beurteilung der Morphologie des peripheren Blutes bildeten. Zur Auswertung gelangten Knochenmarkausstriche, die von auswärtigen Krankenhäusern, niedergelassenen Ärzten eingesandt wurden und Knochenmarkausstriche von Patienten, die in der Medizinisch-Neurologisch-Radiologischen Klinik der Universität Düsseldorf behandelt wurden.

Nachdem sämtliche Krankenunterlagen ausgewertet und die Knochenmarkpräparate standardisiert zytomorphologisch begutachtet worden waren, wurden die Daten der Patienten mit MDS registriert.

Die von Bennett und Mitarbeitern 1982 vorgeschlagene FAB Klassifikation bildete zunächst die Basis für die Knochenmarkzytologie und die Morphologie des peripheren Blutes, später kamen noch Kriterien der WHO Klassifikation von 1997 durch Harris und Mitarbeitern hinzu.

Die Befundung der Zytomorphologie erfolgte ohne die Kenntnis anderer bei diesen Patienten erhobener Befunde und des Krankheitsverlaufes. Die Patienten, bei denen die zytomorphologischen Befunde nicht eindeutig für ein MDS sprachen, wurden aus dem Register ausgeschlossen.

Folgende Kriterien mussten für die Diagnose eines MDS erfüllt werden:

1. Nachweis einer peripheren Zytopenie einer oder mehrerer Zellreihen
2. Nachweis dysplastischer Veränderungen der Hämatopoese in der Zytomorphologie
3. Fehlen von Ausschlusskriterien (siehe Tab. 1)

Das Fehlen dieser Ausschlußkriterien wurde durch Einsichtnahme in die Krankenunterlagen der Patienten überprüft. Falls anamnestisch eine Strahlen-, Radiojod-, immunsuppressive oder zytostatische Therapie bekannt war, so galt dies nicht als Ausschlußkriterium.

Das Datum der ersten Knochenmarkuntersuchung galt als Diagnosezeitpunkt.

3.1.2. Dokumentation und Verlaufsbeobachtung

Alle Patientenenddaten und Befunde wurden standardisiert erfasst. Geburts-, Diagnose- und Todesdatum, die Zeitpunkte der Knochenmarkdiagnostik, Angaben zur Blut- und Knochenmarkmorphologie, Informationen zur Therapie sowie epidemiologische, klinische

und klinisch-chemische Daten wurden ausgewertet.

Akute myeloische Leukämie
Chronisch myeloproliferative Erkrankungen -CML -Polyzythämia vera -Essentielle Thrombozythämie -Osteomyelofibrose
Aplastische Anämie
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Knochenmarkkarzinose
Vitamin B 12 – oder Folsäuremangel
Hypersplenismus
Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Kongenitale dyserythropoetische Anämien

Tabelle 1: Ausschlußkriterien

Falls im Krankheitsverlauf weitere Knochenmarkausstriche angefertigt worden sind, wurden diese nach denselben morphologischen Kriterien untersucht und ausgewertet wie zum Diagnosezeitpunkt.

Die Erfassung der Leukämieübergänge gelang in vielen Fällen durch Knochenmarkpunktion und nur ganz vereinzelt wurden ein signifikanter Leukozytenanstieg und eine Zunahme des Blastenanteils im peripheren Blut über 30% für die Sicherung der Leukämieübergänge herangezogen. Eine weitere Beobachtung der Patienten bis zum Tod bzw. bis zum 31.08.2008 war in nahezu allen Fällen möglich. Sowohl von Hausärzten, als auch von den betreuenden Klinikärzten erhielten wir Berichte über den Krankheitsverlauf auswärtiger Patienten. Lediglich bei einem kleinen Teil der Patienten war eine Nachbeobachtung nicht möglich und sie wurden deshalb mit dem letzten Beobachtungszeitpunkt als „lost to follow-up“ beurteilt.

3.2. Zytomorphologische Untersuchungen

3.2.1. Zytochemische Färbungen

Die Färbung der Blut- und Knochenmarkausstriche erfolgte nach Standardmethoden (BEGEMANN 1994, SHIBATA 1985) im hämatologischen Labor der Uniklinik Düsseldorf. Von allen Knochenmarkausstrichen wurden panoptische Färbungen nach PAPENHEIM (MAY-GRÜNWALD-GIEMSA) angefertigt, um die Einzelzellmorphologie beurteilen zu können. Zum Nachweis der Myeloperoxidase wurde eine zytochemische Spezialfärbung nach HANKER (1978) durchgeführt. Um atypische Vorstufen der Erythropoese aufzuzeigen, wurde die PAS-Färbung nach der Methode von MCMANUS (1964) verwendet. Weiterhin wurde die Berliner-Blau-Färbung zur Beurteilung sideroblastischer Störungen der Erythropoese und zur Erhebung des Eisengehaltes erhoben. Hierbei galt der Sideroblastenanteil dann als erhöht, wenn in mindestens 60 % der Erythroblasten einzelne Eisengranula zu finden waren.

Ringsideroblasten mussten definitionsgemäß mindestens 10 Sideringranula im Kern enthalten (BERGMANN 1994). Desweiteren wurde nach LÖFFLER (1961) α -Naphthyl-Azetat als Substrat verwendet, um die unspezifische Esterase darzustellen, die ein Markerenzym der Monozytopenese ist.

3.2.2. FAB-Klassifikation und Befundung der Morphologie

1982 wurde von der French-American-British group (FAB) ein Klassifikationsschema für MDS entwickelt, um den umfassenden Bereich morphologischer Merkmale und klinischer Verläufe zu berücksichtigen. Diese Einteilung diente als Grundlage für die morphologische Beurteilung der Blut- und Knochenmarkausstriche (siehe Einleitung: Klassifikation).

In allen 5 Subgruppen können in der Regel erhebliche Dysplasiezeichen innerhalb der Hämatopoese (oft in mindestens 2 Zellreihen) nachgewiesen werden.

Die Ausstriche des peripheren Blutes wurden auf folgende Parameter untersucht: Anisozytose, Poikilozytose, dimorphe Erythrozyten, Hypochromasie, Mikrozytose, Hyperchromasie, Megalozyten, Ovalozyten, Tränenform, basophile Tüpfelung, Fragmentozyten, Polychromasie, Linksverschiebung der Leukozyten, Blastenanteil, degranulierte Vorstufen, Pseudo-Pelger-Zellen, absolute Monozytenzahl, absolute Lymphozytenzahl, Thrombozytenanisometrie, Thrombozytenriesenplättchen, Thrombozytenhypogranulation, Mikromegakaryozyten. Standardisiert wurden 200 Leukozyten in den Blutaussstrichen zur Beurteilung des Differentialblutbildes ausgezählt.

Um die Dysplasien innerhalb der Erythropoese zu beschreiben, wurden folgende Parameter erhoben: Erythrozytenhyperplasie, Erythroblastenanteil, megaloblastäre Transformation, Mehrkernigkeit, Kernabsprengungen, Kernfaltungen, Kernbrücken, Atypische Mitosen, zytoplasmatische Veränderungen, Reifungsstörung, qualitativer und quantitativer Nachweis von Ringsideroblasten, Sideroblastose und positiver Ausfall der PAS-Färbung.

Um die dysplastischen Veränderungen innerhalb der Granulopoese nachzuweisen, wurden folgende Parameter erhoben: Granulozytenhyperplasie, Linksverschiebung der Granulopoese, Typ Blasten im KM, Promyelozytenanteil im KM, Auerstäbchen, Hypogranulation von Promyelozyten und Myelozyten, Pseudo-Pelger-Zellen, Hypersegmentierung der Granulozytenkerne, Nachweis eines MPO-Defektes und Monozytenunspezifische Esterase. Der Blastenanteil wurde unter Auszählung von mindestens 500 kernhaltigen, durch Yamshidi-Punktion gewonnenen Knochenmarkzellen quantifiziert. Die Megakaryopoese wurde durch folgende dysplastische Parameter dargestellt: Zellularität Megakaryopoese, Reifungsstörungen der Megakaryopoese, Mikromegakaryozyten, mononukleäre Megakaryozyten, hypersegmentierte Megakaryozyten, Nachweis von multiplen Kernsegmenten.

Darüberhinaus wurde die Zellularität des Knochenmarks untersucht und in 3 Grade eingeteilt: hypozellulär, normozellulär und hyperzellulär. Außerdem wurde das Knochenmark noch auf eine Vermehrung von Plasmazellen bzw. Lymphozyten, auf die absolute Monozytenzahl und die quantitative Eisenspeicherung untersucht.

3.3. Statistische Methoden

Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (NORMAN u. NIE, 1983) wurde das Datenmaterial ausgewertet. Das von KPLAN u. MEIER (1958) beschriebene Verfahren wurde zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit genutzt. Es wurde hierbei ausschließlich der Todeszeitpunkt gewertet. Falls Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung (12.09.2008) noch lebten oder bereits als „lost-to-follow-up“ ausgeschlossen waren, wurden sie zensiert.

Mithilfe der nicht-parametrischen Testverfahren nach MANTEL-COX und BRESLOW (COX 1972) wurde die Güte der Überlebensverteilungen für zwei oder mehr Untergruppen überprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit $p = 0,05$ angegeben. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten sind als „p-Werte“ angegeben.

Auch für die Berechnung der kumulativen Raten des Leukämieüberganges zum Zeitpunkt t wurde die Produkt-Grenz-Methode verwendet.

Parameter, die bei der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, wurden in einem zweiten Schritt auf deren Gewichtung mithilfe einer multivariaten Analyse überprüft.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Analyse der Morphologie

4.1.1. Zytomorphologische Befunde im peripheren Blut

Periphere Blutbilder zum Diagnosezeitpunkt der Patienten wurden standardisiert zytomorphologisch befundet. Tabellen 4.1 bis 4.3 zeigen die quantitativen Befunde im peripheren Blut für die Gesamtgruppe und für die WHO-Subtypen.

Dysplasiezeichen aller drei Zellreihen konnten in der Mehrzahl der Fälle nachgewiesen werden.

4.1.1.1. Zytomorphologische Befunde der Erythropoese im peripheren Blut

Im Vordergrund stehen in allen Subtypen Dysplasiezeichen der Erythropoese. In der Gesamtgruppe fällt besonders der häufige Nachweis von Anisozytose (71 %), Poikilozytose (50 %) und megaloblastärer Transformation (27 %) auf. Desweiteren sind Hyperchromasie, Hypochromasie und Basophile Tüpfelung relevante dysplastische Parameter des peripheren Blutes in der Gesamtgruppe. Hingegen kommen dimorphe Erythrozyten (5,7 %), Mikrozytose (5,8 %) und Fragmentozyten (8,1 %) nur sehr selten im peripheren Blut der Gesamtgruppe.

Bei den WHO-Subgruppen führen ebenfalls Anisozytose, Poikilozytose und megaloblastäre Transformation, wohingegen dimorphe Erythrozyten, Mikrozytose und Fragmentozyten kaum von Bedeutung sind (mit Ausnahme der Gruppen RARS und RCMD-RS); diese Parameter sind in den Subgruppen bei weniger als 10 % der Patienten nachweisbar.

Erstaunlich ist, dass in der Gruppe der RARS fast alle Dysplasiekriterien in über 20 % der Fälle nachweisbar sind, insbesondere Anisozytose (90 %), Poikilozytose (63 %), Megaloblastäre Transformation (57 %), Hyperchromasie (51 %), Hypochromasie (39 %).

Überhaupt finden sich in den Subgruppen der RARS und RCMD-RS, also den Gruppen mit Ringsideroblasten, mit Abstand am häufigsten von allen WHO-Subgruppen Dysplasiezeichen der Erythropoese: Dimorphe Erythrozyten (RARS / RCMD-RS 31 % / 13 %), Hypochromasie (RARS / RCMD-RS 39 % / 21 %), Mikrozytose (RARS / RCMD-RS 23 % / 12 %), Hyperchromasie (RARS / RCMD-RS 51 % / 27 %), Megalozyten (57 % / 35 %), Basophile Tüpfelung (36 % / 26 %) während sie in den übrigen Subgruppen deutlich seltener vorhanden sind.

In der Gruppe der 5q-Syndrome sind nach Anisozytose (76 %), Poikilozytose (60 %) und Megalozyten (20 %), Hyperchromasie (22 %) und Ovalozyten (17 %) die wichtigsten dysplastischen Parameter des peripheren Blutes.

In den Subgruppen der RAEB kommen neben den bereits oben genannten Kriterien noch Ovalozyten (RAEB I / RAEB II 17% / 19%), Hyperchromasie (19 % / 20 %) und Polychromasie (20 % / 20 %) als wichtige Dysplasieparameter des peripheren Blutes vor.

Bei den Subgruppen der CMML ist zusätzlich die Hyperchromasie (CMML I / CMMLII 15 % / 24 %) relativ häufig im peripheren Blut nachweisbar, ebenso wie bei der Subgruppe der AML bzw. RAEB-T nach FAB, in der sich zusätzlich noch die Basophile Tüpfelung in 22 % der Fälle im peripheren Blut nachweisen lässt.

Hinsichtlich der Zellzahlen im peripheren Blut wurden Neutrophile, Lymphozyten und Monozyten untersucht. Hierbei fällt auf, dass die Zahl der Neutrophilen von den unilineär dysplastischen Subgruppen (RA und RARS) über die multilineär dysplastischen Subgruppen (RCMD und RCMD-RS) hin zu den RAEB und CMML kontinuierlich abfällt. Während bei RA und RARS noch im Median 56 bzw. 59 % der Zellen des peripheren Blutes Neutrophile Granulozyten sind, machen sie bei den RAEB nur noch 47 bzw. 40 % und bei den RAEB-T nach FAB sogar nur noch 33 % aus.

Ähnlich verhält es sich mit der Zahl der Monozyten. Patienten mit einer RA oder RARS haben im Median 210 bzw. 230 Monozyten / μl Blut, während Patienten mit einer RAEB II lediglich noch 96 Monozyten / μl und Patienten mit einer RAEB-T nach FAB median sogar nur nach 85 Monozyten / μl Blut besitzen. Selbstverständlich zeigen sich in der Gruppe der CMML sehr hohe Monozytenzahlen, da diese Gruppe eben dadurch charakterisiert ist. So liegt der Median bei Patienten mit CMML I bei 2329,5 Monozyten / μl Blut und bei denen mit CMML II bei 3910 Monozyten / μl Blut.

Hinsichtlich der absoluten Lymphozytenzahlen zeigt sich in beinahe allen Subgruppen eine ähnliche Verteilung um etwa 1300 Lymphozyten / μl Blut. Lediglich Patienten mit einer CMML weisen auffallend hohe Zahlen auf, so bei der CMML I 2106 / μl und bei der CMML II 3103 / μl Blut.

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
n, (%)	3156 (100)	218 (7)	185 (6)	25 (1)	783 (25)	349 (11)	89 (3)	361 (11)	445(14)	302 (10)	78 (2)	330 (10)
Geschlecht												
männlich	1737 (55)	104 (48)	88 (48)	10 (40)	445 (57)	174 (50)	31 (35)	210 (58)	249 (56)	194 (64)	49 (63)	179 (54)
weiblich	1419 (45)	114 (52)	97 (52)	15 (60)	338 (43)	175 (50)	58 (65)	151 (42)	196 (44)	108 (36)	29 (37)	151 (46)
Neutrophile Zellen relativ (%)												
-N	2163	133	154	23	507	242	60	222	292	245	54	228
-Mean	48,41	56,04	59,09	67,21	53,27	53,33	56,27	44,08	42,13	47,11	40,04	34,68
-Median	50,00	58,00	60,00	69,00	54,00	54,00	56	46,00	41,00	48,00	40,00	33,00
-Minimum	0,00	0,00	16,00	24,00	0,00	0,00	14	3,00	0,00	0,00	2,00	0,00
-Maximum	98,00	94,00	91,00	94,00	97,00	97,00	91	98,00	88,00	82,00	81,00	93,00
Lymphozyten absolut												
-N	2139	141	156	23	498	240	55	218	291	228	51	228
-Mean	1886	1370,73	1928,26	2045	1523,88	1631,03	1442,38	1624,66	1854,90	2833,31	4674,95	2008,12
-Median	1410	1242,00	1702,00	2023	1273,00	1448,80	1386,00	1409,00	1292,00	2106,00	3103,00	1309,7
-Minimum	0,00	52,00	0,00	0,00	0,00	0,00	237,60	0,00	0,00	0,00	540	0,00
-Maximum	41400,00	7434,00	8550,00	4440	16950,00	5429,00	3456,00	9792,24	41400,00	13510,00	31188,5	16940,0
Monozyten absolut												
- N	2247	147	159	23	529	255	56	228	304	246	61	259
- Mean	951,10	266,5	294,43	443,82	267,74	290,04	231,58	264,40	213,43	4304,72	8055,49	724,80
- Median	204,00	210,0	230,00	372,00	171,00	216,00	178,40	154,00	95,50	2329,5	3910,00	85,00
- Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	960,00	999,00	0,00
- Maximum	88450	996,00	996,00	948,00	993,60	936,00	980,00	992,00	996,00	44340,00	88450,00	32648

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
Anisozytose												
- Pos	1380 (71)	67 (63)	103 (90)	14 (100)	298 (61)	158 (72)	35 (76)	143 (69)	184 (70)	163 (79)	42 (81)	169 (79)
- Neg	570 (29)	40 (37)	11 (10)	0 (0)	192 (39)	62 (28)	11 (24)	65 (31)	80 (30)	43 (21)	10 (19)	44 (21)
Poikilozytose												
- Pos	945 (50)	39 (37)	69 (63)	11 (79)	191 (40)	129 (60)	26 (60)	106 (52)	135 (53)	83 (41)	24 (47)	124 (59)
- Neg	952 (50)	66 (63)	40 (37)	3 (21)	283 (60)	88 (40)	18 (40)	97 (48)	120 (47)	120 (59)	27 (53)	85 (41)
Dimorphe Erythrozyten												
- Pos	103 (6)	2 (2)	32 (31)	4 (28)	6 (1)	27 (13)	4 (10)	6 (3)	14 (6)	4 (2)	1 (2)	7 (4)
- Neg	1694 (94)	98 (98)	71 (69)	10 (72)	447 (99)	180 (87)	36 (90)	185 (97)	227 (94)	189 (98)	50 (98)	190 (96)
Hypo-chromasie												
- Pos	259 (14)	8 (8)	41 (39)	6 (43)	57 (12)	43 (21)	5 (13)	25 (13)	33 (14)	20 (10)	3 (6)	19 (10)
- Neg	1557 (86)	92 (92)	65 (61)	8 (57)	401 (88)	164 (79)	34 (87)	170 (87)	212 (86)	174 (89)	48 (94)	178 (90)
Mikrozytose												
- Pos	104 (6)	0 (0)	24 (23)	4 (29)	13 (3)	25 (12)	3 (8)	9 (5)	11 (5)	11 (6)	0%	3 (2)
- Neg	1695 (94)	101 (100)	79 (77)	10 (71)	440 (97)	181 (88)	37 (92)	182 (95)	232 (95)	181 (94)	51 (100)	194 (98)
Hyper-chromasie												
- Pos	370 (20)	9 (9)	53 (51)	8 (57)	58 (13)	57 (27)	9 (22)	37 (19)	49 (20)	29 (15)	12 (24)	54 (27)
- Neg	1439 (80)	91 (91)	50 (49)	6 (43)	399 (87)	151 (73)	32 (78)	156 (81)	194 (80)	163 (85)	39 (76)	143 (73)
Megalozyten												
- Pos	501 (28)	15 (15)	60 (57)	7 (50)	109 (24)	72 (35)	8 (20)	48 (25)	63 (26)	37 (19)	13 (25)	72 (36)
- Neg	1316 (72)	88 (85)	46 (43)	7 (50)	353 (76)	135 (65)	31 (80)	145 (75)	180 (74)	156 (81)	38 (75)	127 (64)

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
Ovalozyten												
- Pos	299 (17)	12 (12)	26 (25)	6 (43)	52 (11)	55 (26)	7 (17)	32 (17)	47 (19)	21 (11)	8 (16)	35 (18)
- Neg	1499 (83)	88 (88)	77 (75)	8 (57)	400 (89)	153 (74)	33 (83)	160 (83)	197(81)	170 (89)	43 (84)	162 (82)
Tränenform												
- Pos	229 (13)	11(11)	19 (18)	7 (54)	45 (10)	43 (21)	7 (8)	28 (14)	28 (12)	19 (10)	3 (6)	22 (11)
- Neg	1575 (87)	89 (89)	85 (82)	6 (46)	411 (90)	164 (79)	34 (82)	165 (86)	212 (88)	175 (90)	48 (94)	175 (89)
Basophile Tüpfelung												
- Pos	302 (17)	7 (7)	39 (36)	6 (43)	53 (11)	56 (26)	4 (10)	27 (14)	35 (14)	31 (16)	7 (14)	43 (22)
- Neg	1527 (83)	94 (93)	69 (64)	8 (57)	407 (89)	156 (74)	36 (90)	168 (86)	210 (86)	168 (84)	44 (86)	155 (78)
Fragmento- zyten												
- Pos	118 (8)	5 (5)	9 (11)	1 (9)	23 (6)	26 (14)	1 (3)	15 (10)	14 (8)	7 (5)	2 (6)	11 (8)
- Neg	1332 (92)	91 (95)	73 (89)	10 (91)	366 (94)	153 (86)	35 (97)	140 (90)	167 (92)	140 (95)	33 (94)	121 (92)
Poly- chromasie												
- Pos	312 (21)	20 (21)	18 (22)	3 (27)	92 (23)	35 (20)	5 (14)	30 (20)	37 (20)	33 (22)	8 (23)	28 (20)
- Neg	1154 (79)	75 (79)	65 (78)	8 (73)	306 (77)	142 (80)	30 (86)	122 (80)	145 (80)	117 (78)	26 (77)	109 (80)

Tabelle 4.1.1 Morphologische Befunde im peripheren Blut (Erythropoese) (Angaben in Anzahl und Prozent)

4.1.1.2. Zytomorphologische Befunde der Granulopoese im peripheren Blut

Die Granulopoese fällt besonders durch Linksverschiebung und Reifungsstörungen auf. Während nur 6 % bzw. 4 % der Patienten mit einer RA bzw. RARS eine Linksverschiebung aufweisen, zeigen 9 bzw. 6 % Patienten mit einer RCMD bzw. RCMD-RS und sogar 36 % der Patienten mit einer RAEB II eine Linksverschiebung im peripheren Blut. Diese Tendenz setzt sich auch bei den Patienten mit einer RAEB-T nach FAB fort, von denen 49 % eine Linksverschiebung besitzen.

Diese Tendenz setzt sich bei den Pseudo-Pelger-Zellen fort. Während nur 4 % der Patienten mit RA PSP im peripheren Blut aufweisen, sind es bereits 17 % der Patienten mit einer RCMD-RS und schon 22 % der Patienten mit einer RAEB II.

Patienten mit einer CMML passen allerdings nicht in dieses Schema: Hier zeigen 34 % der Patienten mit einer CMML I und 51 % der Patienten mit einer CMML II eine Linksverschiebung bzw. 11 % der Patienten mit CMML I und 10 % der Patienten mit CMML II PSP.

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-I</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
Linksverschiebung peripher												
- Pos	430 (23)	6 (6)	5 (4)	3 (23)	40 (9)	35 (16)	8 (21)	51 (27)	91 (36)	69 (34)	27 (51)	94 (49)
- Neg	1404 (77)	98 (94)	110 (96)	10 (77)	414 (91)	186 (84)	31 (79)	137 (73)	159 (64)	132 (66)	26 (49)	98 (51)
Degranulierte Vorstufen												
- Pos	124 (7)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	20(4)	9 (4)	2 (5)	15 (8)	25 (10)	14 (7)	6 (12)	27 (14)
- Neg	1675 (93)	103 (98)	106 (99)	13 (100)	433 (96)	199 (96)	37 (95)	173 (92)	216 (90)	183 (93)	44 (88)	166 (86)
Pseudo-Pelger-Zellen												
- Pos	261 (14)	4 (4)	3 (3)	2 (15)	51 (11)	35 (17)	5 (13)	32 (17)	54 (22)	21 (11)	5 (10)	48 (24)
- Neg	1561 (86)	103 (96)	105 (97)	11 (85)	410 (99)	176 (83)	34 (87)	158 (83)	189 (78)	177 (89)	45 (90)	148 (76)

Tabelle 4.1.2 Morphologische Befunde im peripheren Blut (Granulopoese) (Angaben in Anzahl und Prozent)

4.1.1.3. Zytomorphologische Befunde der Megakaryopoese im peripheren Blut

Veränderungen der Thrombozyten konnten am seltensten nachgewiesen werden, was möglicherweise an der besonders schweren Beurteilbarkeit dieser Zellen liegen könnte.

In den WHO-Subgruppen RARS und RCMD-RS besitzen 32 % bzw. 37 % aller Patienten eine Thrombozytenanisometrie, während nur 19 % bzw. 24 % der Patienten mit RA bzw. RCMD diese Dysplasie aufweisen. Ebenso zeigen 8 % bzw. 17 % der Personen mit RARS bzw. RCMD-RS Thrombozytenriesenplättchen, jedoch nur 3 % bzw. 11 % der Patienten mit RA bzw. RCMD.

Besonders häufig finden sich die beiden Dysplasiezeichen (Thrombozytenanisometrie 51%, Thrombozytenriesenplättchen 24%) im Blut der Patienten mit 5q- Syndrom.

Auch in der Gruppe der RAEB lassen sich häufig eine Thrombozytenanisometrie (RAEB I: 34 % bzw. RAEB II: 42 %) und Thrombozytenriesenplättchen nachweisen (RAEB I: 17 % bzw. RAEB II: 21 %).

Auch die Gruppe der CMML zeigt besonders häufig diese beiden Veränderungen in der Megakaryopoese (Thrombozytenanisometrie 44 bzw. 53%, Thrombozytenriesenplättchen 29 bzw. 25 %).

Hingegen werden die Dysplasiekriterien Mikromegakaryozyten und Thrombozytenhypogranulation in fast allen Subgruppen nur sehr selten nachgewiesen, mit Ausnahme der CMML II, in der 12 % der Patienten eine Thrombozytenhypogranulation aufweisen.

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML</u> (<u>RAEB-T nach</u> <u>FAB</u>)
Thrombozyten-anisometrie												
- Pos	644 (35)	19 (19)	36 (32)	11 (85)	109 (24)	77 (37)	22 (51)	65 (34)	105 (42)	84 (44)	27 (53)	91 (46)
- Neg	1179 (65)	80 (81)	78 (68)	2 (15)	349 (76)	130 (63)	21 (49)	127 (66)	146 (58)	108 (56)	24 (47)	107 (54)
Thrombozyten-Riesenplättchen												
- Pos	317 (18)	6 (3)	9 (8)	5 (36)	49 (11)	35 (17)	10 (24)	33 (17)	51 (21)	55 (29)	13 (25)	53 (27)
- Neg	1487 (82)	93 (97)	101 (92)	9 (64)	407 (89)	170 (83)	31 (76)	158 (83)	197 (79)	134 (71)	38 (75)	144 (73)
Thrombozytenhypogranulation												
- Pos	72 (4)	1(1)	0 (0)	1 (8)	7 (2)	8 (4)	1 (2)	5 (3)	16 (6)	9 (5)	6 (12)	18 (9)
- Neg	1720 (96)	98 (99)	110 (100)	12 (92)	445 (98)	197 (96)	40 (98)	185 (97)	230 (94)	177 (95)	45 (88)	177 (91)
Thrombo.-Mikromegakaryozyten												
- Pos	41 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	15 (3)	4 (2)	0 (0)	2 (1)	6 (2)	1 (1)	1 (2)	7 (4)
- Neg	1760 (98)	98 (98)	110 (99)	13 (100)	443 (97)	202 (98)	41(100)	188 (99)	240 (98)	185 (99)	50 (98)	188 (96)

Tabelle 4.1.3 Morphologische Befunde im peripheren Blut (Megakaryopoese) (Angaben in Anzahl und Prozent)

4.1.2. Blastenanteil im peripheren Blut

Tabelle 4.1.4. zeigt den Blastenanteil im peripheren Blut für die verschiedenen Subgruppen. In den Gruppen RA, RARS, RCMD, RCMD-RS und 5q- Syndrom können bei ca. 90 % der Präparate keine Blasten im peripheren Blut nachgewiesen werden.

Die Patienten mit einer RAEB I zeigen dagegen nur in 76 % der Präparate keine Blasten, jedoch in 16 % der Fälle 1-2 % Blasten. Bei Patienten mit einer RAEB II sind in 61 % der Präparate keine Blasten vorhanden, stattdessen lassen sich in 17 % der Ausstriche mehr als 5% Blasten im peripheren Blut nachweisen.

Definitionsgemäß zeigen sich innerhalb der RAEB-T in 34 % der Ausstriche mehr als 5 % Blasten im peripheren Blut, in 21 % der Ausstriche lassen sich sogar mehr als 10 % Blasten nachweisen.

Patienten mit einer CMML I weisen in 80 % der Ausstriche keine Blasten auf, wohingegen diejenigen mit einer CMML II in nur noch in 59 % der Präparate keine Blasten aufweisen.

		RA	RARS-T	RARS	RCMD	RCMD - RS	5q-Syndrom	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	AML (RAEB-T nach FAB)
n, (%)		218 (7)	25 (1)	185 (6)	783 (25)	349 (11)	89 (3)	361 (11)	445(14)	302 (10)	78 (2)	330 (10)
• Mittelwert		0,04	0,18	0,00	0,07	0,10	0,22	0,50	2,21	0,39	1,29	5,58
• Median		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Blastenanteil in Prozent im peripheren Blut	0%	N=176 (95,7%)	N=18 (82%)	N=164 (100%)	N=599 (93,4%)	N=264 (89,8%)	N=59 (86,8%)	N=230 (76,4%)	N=226 (61,4%)	N=213 (79,3%)	N=36 (58,1%)	N=139 (50,5%)
	1%	N=1 (4,3%)	N=4 (18%)		N=42 (6,6%)	N=30 (10,2%)	N=5 (7,4%)	N= 30 (10%)	N=19 (5,2%)	N=30 (11,2%)	N=9 (14,5%)	N=8 (2,9%)
	2%						N=3 (4,4%)	N=18 (6%)	N= 25 (6,8%)	N=12 (4,5%)	N=5 (8,1%)	N=18 (6,5%)
	3%							N=7 (2,3%)	N=14 (3,8%)	N=6 (2,2%)	N=5 (8,1%)	N=8 (2,9%)
	4%						N=1 (1,5%)	N=16 (5,3%)	N=20 (5,4%)	N=8 (3%)	N=3 (4,8%)	N=11 (4%)
	5%								N=16 (4,3%)		N=1 (1,6%)	N=5 (1,8%)
	6%								N=5 (1,4%)		N=1 (1,6%)	N=7 (2,5%)
	7%								N=4 (1,1%)			N=4 (1,5%)
	8%								N=8 (2,2%)		N=1 (1,6%)	N=6 (2,2%)
	9%								N=3 (0,8%)			N=6 (2,2%)
	10%								N=9 (2,4%)			N=6 (2,2%)
	11-15%								N=9 (2,4%)		N=1 (1,6%)	N=10 (3,7%)
	16-20%								N=10 (2,8%)			N=19 (7%)
	21-25%											N=14 (5,1%)
26-30%											N=14 (5,2%)	

Tabelle 4.1.4 Blastenanteil im peripheren Blut

4.1.3. Zellularität des Knochenmarkes

Durch standardisierte zytologische Beurteilung der Zellularität wurden alle Präparate in hypozellulär, normozellulär und hyperzellulär eingeteilt (siehe Tabelle 4.4.). Ca. 10 % der Knochenmarkpräparate waren hypozellulär. Der Anteil der hyperzellulären Präparate fiel in der Gruppe der CMML mit Abstand am höchsten aus (CMML I: 61 %, CMML II: 68 %); am niedrigsten war er in der Gruppe der RA (27 %).

Die Subgruppen RA und RCMD zeigten in der Mehrzahl ein normozelluläres Knochenmark (57 bzw. 51 %), ebenso wie die Subgruppen der RAEB (jeweils etwa 47 %), während sich bei RARS und RCMD-RS häufiger ein hyperzelluläres Knochenmark zeigte (53 bzw. 48 %).

Das 5q- Syndrom zeigt nur in 37 % der Fälle ein hyperzelluläres Knochenmark, es überwiegt hier ein normozelluläres Knochenmark.

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
n, (%)	3156 (100 %)	218 (7 %)	185 (6 %)	25 (1%)	783 (25 %)	349 (11 %)	89 (3 %)	361 (11 %)	445(14 %)	302 (10 %)	78 (2 %)	330 (10 %)
KM-Zell.Zytologie												
• hypozellulär	296 (10,8%)	27 (16,1%)	11 (6,4%)	0 (0%)	90 (12,9%)	20 (6,3)	8 (12,3%)	35 (11,4%)	44 (11,5%)	12 (4,6%)	7 (10,6%)	34 (12,5%)
• normozellulär	1202 (43,7%)	96 (57,1%)	70 (40,7%)	11 (44 %)	359 (51,6%)	144 (45,3)	33 (50,8%)	124 (40,5%)	163 (42,6%)	89 (34,2%)	14 (21,2%)	92 (33,7%)
• hyperzellulär	1251 (45,5%)	45 (26,8%)	91 (52,9)	14 (56%)	247 (35,5%)	154 (48,4%)	24 (36,9%)	147 (48%)	176 (46%)	159 (61,2%)	45 (68,2%)	147 (53,8%)

Tabelle 4.1.5. Zytologisch beurteilte Knochenmarkzellularität

4.1.4. Zytomorphologische Befunde des Knochenmarkes

4.1.4.1. Zytomorphologische Befunde in der Erythropoese des Knochenmarkes

Tabelle 4.5. zeigt die zytomorphologischen Befunde der Erythropoese. Fast alle Patienten wiesen Zeichen der Dyserythropoese auf. Etwa 40 % der Präparate zeigen eine hyperplastische Erythropoese mit einem Erythroblastenanteil von durchschnittlich 32 % der kernhaltigen Zellen.

Während 80 % der Patienten mit RARS und 65 % der Patienten mit RCMD-RS eine Erythrozytenhyperplasie (durchschnittlicher Erythroblastenanteil RARS 48 %, RCMD-RS 43 %) aufweisen, waren es bei denen mit einer RA (40 %) und einer RCMD (45 %) (durchschnittlicher Erythroblastenanteil jeweils 36 %) deutlich weniger.

Am seltensten tritt die Erythrozytenhyperplasie bei Patienten mit einer CMML (CMML I bzw. CMML II 12,5 %) auf (durchschnittlicher Erythroblastenanteil jeweils 15%); auch beim 5q- Syndrom ist der Anteil der Patienten mit Erythrozytenhyperplasie mit 24 % relativ niedrig (durchschnittlicher Erythroblastenanteil 26 %).

Innerhalb der Gesamtgruppe sind Megaloblastäre Transformation (58 %), Reifungsstörungen (60 %), Kerndysplasien (40 %), Mehrkernigkeit (36 %) und zytoplasmatische Dysplasien (14 %) typisch.

Die beiden Subgruppen der CMML zeigen am seltensten Dysplasien der Erythropoese im Knochenmark: Megaloblastäre Transformation (CMML I 29 % / CMML II 38 %), Mehrkernigkeit (CMML I 18 % / CMML II 19 %), Kernbrücken (CMML I 4 % / CMML II 0 %), Atypische Mitosen (CMML I 6 % / CMML II 5 %), Zytoplasmatische Dysplasien (CMML I 4 % / CMML II 3 %).

Desweiteren weisen nur 18 % der Patienten mit 5q- Syndrom eine Mehrkernigkeit und sogar nur 8 % Zytoplasmatische Dysplasien im KM auf.

Auffallend häufig sind Kerndysplasien bei Patienten mit einer RARS bzw. einer RCMD-RS im KM vorhanden (Kernabsprengungen RARS 44 %, RCMD-RS 49 % / Kernfaltungen RARS 40 %, RCMD-RS 33 %), während diese beiden Parameter im KM von Patienten mit RA bzw. RCMD deutlich seltener vorhanden sind (Kernabsprengungen RA 24 %, RCMD 37 % / Kernfaltungen RA 10 %, RCMD 15 %). Diese Tendenz zeigt sich auch hinsichtlich des Dysplasieparameters der Megaloblastären Transformation (RARS 72 %, RCMD-RS 71 % / RA 58 %, RCMD 62 %).

In ca. 16 % aller Knochenmarkausstriche konnten PAS-positive erythropoetische Zellen gefunden werden. Diese treten mit steigender Dysplasie immer häufiger im Knochenmark der Patienten auf. So zeigen bei Patienten mit RA 9 %, mit RARS 3 % und mit

5q- Syndrom 4 % aller Knochenmarkausstriche PAS-positive erythropoetische Zellen. Hingegen weisen Patienten mit RCMD und RCMD-RS in 10 % bzw. 19 % aller Knochenmarkausstriche, Patienten mit einer RAEB I schon in 17 % und solche mit einer RAEB II bzw. einer RAEB-T sogar in 29 % bzw. 26 % aller Knochenmarkausstriche, eine PAS-positive Erythropoese auf. Entsprechend waren es nur 8 % der Knochenmarkausstriche bei Patienten mit einer CMML I, aber bereits 19 % bei Patienten mit einer CMML II.

Durchschnittlich zeigen 46 % aller Knochenmarkausstriche Ringsideroblasten, wobei auch hier die stärker dysplastischen Subgruppen wie RAEB und RAEB-T deutlich häufiger Ringsideroblasten aufweisen (RAEB I 35 %, RAEB II 39 %, RAEB-T 36 %), während sich in der Subgruppen der RA (21 %) und der RCMD (27 %) mit schwächerer Dysplasie deutlich seltener Ringsideroblasten darstellen. Patienten mit 5q-Syndrom präsentieren mit 36 % der Fälle auffallend häufig Ringsideroblasten im Knochenmark. Logischerweise weisen sowohl die Patienten mit RARS, als auch die Patienten mit RCMD-RS in 100 % der Ausstriche Ringsideroblasten auf, da diese Gruppen ja eben dadurch definiert sind.

Patienten mit einer CMML I zeigen in 22 % der Ausstriche Ringsideroblasten, während bereits 31 % der Präparate mit einer CMML II diesen Parameter aufweisen.

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q- Syn- drome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
KM-Ery.- Hyperplasie												
• Pos	1113 (41%)	66 (39,8%)	137 (79,7%)	16 (70%)	310 (45,4%)	207 (64,9%)	16 (23,9%)	107 (36,1%)	135 (35,3%)	32 (12,5%)	8 (12,5%)	81 (29,9%)
• Neg	1599 (59%)	100 (60,2%)	35 (20,3%)	7 (30%)	373 (54,6%)	112 (35,1%)	51 (57,3%)	189 (63,9%)	247 (64,7%)	223 (87,5%)	56 (87,5%)	190 (70,1%)
Erythroblasten- Anteil												
• n	2320	124	155	22	592	272	56	253	328	221	58	235
• Mean	32,96	35,11	48,22	40,45	35,82	44,70	25,70	31,99	30,43	17,09	15,91	27,06
• Median	32,00	36,00	48,00	41,00	36,00	43,00	25,50	31,00	29,00	15,00	14,00	25,00
• Minimum	0	0	0	7	0	0	0	0	0	1	0	0
• Maximum	95	89	92	67	95	90	69	79	82	55	52	85
Megaloblastäre Transformation												
• negativ	1147 (42,3%)	69 (41,8%)	48 (27,7%)	10 (42%)	262 (37,9%)	89 (28,2)	31 (48,4)	124 (41,5%)	176 (46,2%)	178 (70,6%)	39 (61,9%)	111 (40,8%)
• in Klammern pos	536 (19,8%)	46 (27,9%)	50 (28,9%)	7 (29)	159 (23%)	71 (22,5%)	8 (12,5%)	50 (16,7%)	61 (16%)	26 (10,4%)	9 (14,3%)	47 (17,3%)
• - + und ++	1029 (37,9%)	50 (30,3%)	75 (43,4%)	7 (29)	270 (39,1%)	156 (49,4%)	25 (39,1%)	125 (41,8%)	144 (37,8%)	48 (19%)	15 (23,8%)	114 (41,9%)
KM-Ery. Mehrkernigkeit												
• negativ	1750 (64,3%)	106 (65%)	119 (70%)	15 (65%)	395 (57%)	161 (50,8%)	52 (81,3%)	208 (69,8%)	250 (65,3%)	210 (81,7%)	51 (81%)	177 (65,1%)
• in Klammern pos	352 (12,9%)	22 (13,5%)	29 (17,1%)	5 (22%)	112 (16,2%)	57 (18%)	4 (6,3%)	26 (8,7%)	44 (11,5%)	17 (6,6%)	3 (4,8%)	29 (10,7%)
• + und ++	618 (22,7%)	35 (21,5%)	22 (12,9%)	3 (13%)	186 (26,8%)	99 (31,2%)	8 (12,5%)	64 (21,5%)	89 (23,2%)	30 (11,7%)	9 (14,3%)	66 (24,3%)
KM-Ery. Kernabspre- nungen												
• negativ	1612 (59,3%)	126 (76,4%)	92 (54,1%)	13 (56%)	431 (62,6%)	160 (50,8%)	48 (73,8%)	163 (54%)	210 (55,1%)	192 (74,4%)	38 (60,3%)	132 (48,7%)
• in Klammern pos	343 (12,6%)	14 (8,5%)	30 (17,6%)	7 (31%)	87 (12,6%)	51 (16,2%)	7 (10,8%)	38 (12,6%)	47 (12,3%)	23 (8,9%)	8 (12,7%)	31 (11,4%)
• + und ++	764 (28,1%)	25 (15,2%)	48 (25,9%)	3 (13%)	171 (24,8%)	104 (33%)	10 (15,4%)	101 (33,4%)	124 (32,5%)	43 (16,7%)	17 (27%)	108 (39,9%)
KM-Ery. Kernfaltungen												
• negativ	2037 (75,5%)	146 (89,6%)	101 (59,4%)	14 (61%)	577 (84,1%)	215 (68,5%)	52 (81,3%)	218 (73,6%)	269 (71%)	217 (85,4)	46 (73%)	162 (60%)
• in Klammern pos	173 (6,4%)	8 (4,9%)	27 (15,9%)	5 (22%)	33 (4,8%)	32 (10,2%)	4 (6,3%)	17 (5,7%)	22 (5,8%)	8 (3,1%)	3 (4,8%)	19 (7%)
• + und ++	487 (18,1%)	9 (5,5%)	42 (24,7%)	4 (17%)	76 (11,1%)	67 (21,3)	8 (12,5%)	61 (20,6%)	88 (23,2%)	29 (11,4%)	14 (22,2%)	89 (33%)

KM-Ery. Kernbrücken												
• negativ	2477 (91,9%)	146 (89%)	156 (92,3%)	21 (91%)	616 (89,9%)	277 (88,5%)	62 (96,8%)	281 (94,9%)	351 (92,6%)	244 (96,1%)	63 (100%)	246 (91,4%)
• in Klammern pos	78 (2,9%)	10 (6,1%)	7 (4,1%)	2 (8%)	25 (3,6%)	17 (5,4%)	1 (1,6%)	5 (1,7%)	8 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (1,9%)
• + und ++	140 (5,2%)	8 (4,9%)	6 (3,6%)	0 (0%)	44 (6,4%)	19 (6,1%)	1 (1,6%)	10 (3,4%)	29 (5,3%)	10 (3,9%)	0 (0%)	18 (6,7%)
KM-Ery. Atypische Mitosen												
• Pos	437 (16,2%)	23 (14,1%)	10 (5,9%)	3 (13%)	150 (19,2%)	62 (19,7%)	10 (15,6%)	43 (14,5%)	64 (16,8%)	16 (6,3%)	3 (4,8%)	45 (16,9%)
• Neg	2263 (83,8%)	140 (85,9%)	160 (94,1%)	21 (87%)	539 (68,8%)	253 (80,3%)	54 (84,4%)	254 (85,5%)	316 (83,2%)	239 (93,7%)	60 (95,2%)	221 (83,1%)
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen												
• Pos	360 (13,5%)	18 (11,1%)	25 (14,8%)	2 (9%)	95 (14%)	70 (22,5%)	5 (7,9%)	34 (11,6%)	68 (18%)	9 (3,6%)	2 (3,2%)	29 (11%)
• Neg	2313 (86,5%)	144 (88,9%)	144 (85,2%)	21 (91%)	584 (86%)	241 (77,5%)	58 (92,1%)	260 (88,4%)	310 (82%)	243 (96,4%)	61 (96,8%)	235 (89%)
Sideroblastose												
• Pos	1044 (42,1%)	37 (24,2%)	156 (92,9%)	22 (96%)	163 (24,8%)	257 (81,6%)	24 (40%)	97 (36,9%)	127 (38,6%)	53 (23,9%)	21 (42%)	100 (44,4%)
• Neg	1433 (57,9%)	116 (75,8%)	12 (7,1%)	1 (4%)	494 (75,2%)	58 (18,4%)	36 (60%)	166 (63,1%)	202 (61,4%)	169 (76,1%)	29 (58%)	125 (55,6%)
Ringsideroblasten												
Pos	1176 (46%)	35 (21,2%)	185 (100%)	25 (100%)	185 (27,3%)	349 (100%)	23 (36,5%)	103 (35,4%)	136 (39%)	51 (22,4%)	18 (31,6%)	84 (36,1%)
Neg	1379 (54%)	130 (78,8%)	-	0 (0%)	492 (72,7%)	-	40 (63,5%)	188 (64,6%)	213 (61%)	177 (77,6%)	39 (68,4%)	149 (63,9%)
Ringsideroblastenanteil												
• n (valide)	2399	160	163	N=21	645	315	61	279	337	219	56	222
• Mean	11,09	0,93	43,58	43,19	1,35	38,26	8,48	5,94	6,72	2,05	3,86	4,79
• Median	0,00	0,00	40,00	45,00	0,00	31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
• Minimum	0	0	15	15	0	15	0	0	0	0	0	0
• Maximum	97	14	97	74	14	97	73	96	85	85	44	60
PAS-Färbung												
• Pos	261 (16,1%)	9 (8,9%)	2 (2,6%)	2 (17%)	41 (10,3%)	39 (19,4%)	2 (3,8%)	30 (17%)	66 (28,8%)	13 (8,4%)	7 (20,6%)	50 (26,6%)
• Neg	1359 (83,9%)	92 (91,1%)	76 (97,4%)	10 (83%)	356 (89,7%)	162 (80,6%)	50 (96,2%)	146 (83%)	163 (71,2%)	142 (91,6%)	27 (79,4%)	138 (73,4%)
KM-Ery. Reifungsstörung												
• Pos	1580 (60,4%)	68 (41,2%)	35 (21,7%)	18 (75%)	374 (47,8%)	213 (68,5%)	30 (45,5%)	170 (56,9%)	222 (61,5%)	127 (51,4%)	41 (67,2%)	189 (75%)
• Neg	1034 (39,6%)	97 (58,8%)	126 (78,3%)	6 (25%)	282 (36%)	98 (31,5%)	36 (54,5%)	129 (43,1%)	139 (38,5%)	120 (48,6%)	20 (32,8%)	63 (25%)

Tabelle 4.1.6. Zytomorphologische Befunde der Erythropoese

4.1.4.2. Zytomorphologische Befunde in der Granulopoese des Knochenmarkes

In Tabelle 4.1.6 sind die zytomorphologischen Charakteristika der Granulopoese der Gesamtgruppe und der WHO-Subgruppen dargestellt.

Charakteristische Zeichen sind z.B. Linksverschiebung, Pseudo-Pelger-Zellen (40 %) und hypo- und degranulierte Myelozyten (38 %).

Durchschnittlich findet sich in 60 % der Präparate eine Linksverschiebung. Sie nimmt mit stärkerer Dysplasie der Subgruppen zu: Während nur 11 % der Patienten mit RARS eine Linksverschiebung zeigen, sind es 81 % der Patienten mit einer RAEB-T.

Durchschnittlich weisen 35 % der Gesamtgruppe eine Granulozytenhyperplasie auf, wobei sie vor allem bei Patienten mit einer CMML (CMML I 68 % / CMML II 70 %) und bei den stärker dysplastischen Gruppen (RAEB 40 %, RAEB-T 55 %) besonders häufig im Knochenmark nachzuweisen ist.

Hinsichtlich der Parameter Hypogranulation, Pseudo Pelger Zellen und MPO Mangel zeigen sich keine substantiellen Differenzen zwischen den einzelnen Subgruppen: Bei Patienten mit einer RCMD, RCMD-RS, RAEB I, RAEB II und RAEB-T ließ sich jeweils gleich häufig eine Hypogranulation (RCMD 47 % / RAEB-T 42 %), ein Vorhandensein von Pseudo Pelger Zellen (RCMD 48 % / RAEB-T 41 %) und ein MPO Mangel (RCMD 25 % / RAEB-T 33 %) nachweisen, allerdings fanden sich bei den Patienten mit höherer Lebenserwartung (RA, RARS, 5q-) deutlich seltener die Parameter Hypogranulation, Pseudo Pelger Zellen und MPO Mangel als bei Patienten mit der Diagnose eines Subtyps mit schlechterer Prognose (RCMD, RCMD-RS, RAEB I + II, RAEB-T, CMML I + II).

Innerhalb der Subgruppe CMML zeigen sich dagegen hinsichtlich dieser Parameter deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit einer CMML I und denen mit einer CMML II: So weisen die Patienten mit einer CMML I etwa 10 % weniger Pseudo Pelger Zellen, Hypogranulation und MPO Mangel in den Knochenmarkpräparaten auf als Patienten mit einer CMML II (z.B. Pseudo Pelger Zellen CMML I 30 % / CMML II 40 %).

Auerstäbchen zeigen sich ausschließlich in den stark dysplastischen Subgruppen RAEB II (12 %) und RAEB-T (20 %).

Der Anteil der monozytären Zellen liegt außer in der CMML Gruppe meist sehr niedrig (CMML I: 15 Monozyten/ μ l ; CMML II: 20 Monozyten/ μ l). Dennoch finden sich in allen Subgruppen Patienten mit erhöhtem Monozytenanteil im Knochenmark. Erwar-

tungsgemäß liegt der Anteil der Esterase-positiven Zellen in der CMML-Gruppe am höchsten (jeweils 93 %).

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
Granulozyten-Hyperplasie												
• Pos	929 (34,4%)	28 (17,3%)	12 (7%)	5 (21%)	163 (24%)	52 (16,6%)	14 (21,5%)	124 (41,8%)	156 (40,9%)	173 (68,1%)	46 (70,8%)	150 (55,4%)
• Neg	1769 (65,6%)	134 (82,7%)	159 (85,9%)	19 (79%)	517 (76%)	262 (83,4%)	51 (78,5%)	173 (58,2%)	225 (59,1%)	81 (31,9%)	19 (29,2%)	121 (44,6%)
Granulozyten-Linksverschiebung KM												
• Pos	1600 (59%)	64 (39%)	22 (11,9%)	12 (52%)	338 (49,3%)	161 (50,5%)	29 (44,6%)	201 (67,2%)	287 (75,5%)	206 (80,5%)	53 (84,1%)	219 (81,1%)
• Neg	1112 (41%)	100 (61%)	151 (81,6%)	11 (48%)	347 (50,7%)	158 (49,5%)	36 (55,4%)	98 (32,8%)	93 (24,5%)	50 (19,5%)	10 (15,9%)	51 (18,9%)
Typ Blasten-KM												
• nur Typ 1 Blasten	578 (48,7%)	13 (52%)	5 (62,5%)	95 (60,5%)	95 (60,5%)	71 (71,7%)	12 (50%)	92 (46,9%)	134 (48,6%)	48 (38,7%)	13 (27,7%)	87 (39,9%)
• nur Typ 2 Blasten	113 (9,5%)	5 (20%)	0 (0%)	19 (12,1%)	19 (12,1%)	6 (6,1%)	0 (0%)	14 (7,1%)	23 (8,3%)	14 (11,3%)	3 (6,4%)	25 (11,5%)
• beide Blastentypen	497 (41,8%)	7 (28%)	3 (37,5%)	43 (27,4%)	43 (27,4%)	22 (22,2%)	12 (50%)	90 (45,9%)	119 (43,1%)	62 (50%)	31 (66%)	106 (48,6%)
Promyelozytenanteil KM												
• nicht erhöht	1405 (53,2%)	119 (73%)	154 (92,2%)	15 (68%)	408 (60,6%)	172 (56%)	45 (71,4%)	132 (45,1)	151 (40,6%)	91 (37%)	19 (29,2%)	94 (35,2%)
• erhöht	1237 (46,8%)	44 (27%)	13 (7,8%)	7 (32%)	265 (39,4)	135 (44%)	18 (28,6%)	161 (54,9%)	221 (59,4%)	155 (63%)	46 (70,8%)	173 (64,8%)
Auerstäbchen												
• Pos	113 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	47 (11,5%)	0 (0%)	0 (0%)	59 (19,4%)
• Neg	2764 (96,1%)	185(100%)	173 (100%)	25 (100%)	713 (100%)	318 (100%)	70 (100%)	318 (100%)	362 (88,5%)	277 (100%)	71 (100%)	245 (80,6%)
Hypogranulation												
• Pos	1073 (38,4%)	23 (11,5%)	9 (5,3%)	7 (28%)	334 (46,5%)	126 (39,9%)	14 (21,2%)	146 (48,4%)	156 (40,7%)	102 (38,9%)	31 (47,7%)	115 (42%)
• Neg	1721 (61,6%)	177 (88,5%)	162 (94,7%)	18 (72%)	385 (53,5%)	190 (60,1%)	52 (78,8%)	155 (51,5%)	227 (59,3%)	160 (61,1%)	34 (52,3%)	159 (58%)
Pseudo-Pelger KM												
• Pos	1141 (40,7%)	35 (17,5%)	24 (14%)	11 (44%)	347 (48,3%)	157 (49,7%)	21 (32,3%)	162 (53,1%)	165 (43%)	80 (30,7%)	26 (40%)	111 (40,5%)
• Neg	1660 (59,3%)	165 (82,5%)	148 (86%)	14 (56%)	372 (51,7%)	159 (50,3%)	44 (67,7%)	143 (46,9%)	219 (57%)	181 (69,3%)	39 (60%)	163 (59,5%)
Hypersegmentierung KM												
• Pos	456 (16,5%)	11 (5,6%)	5 (2,9%)	2 (8%)	108 (15,2%)	33 (10,5%)	1 (1,5%)	51 (17,1%)	59 (15,5%)	143 (55%)	29 (44,6%)	38 (14%)
• Neg	2313 (83,5%)	185 (94,4%)	166 (97,1%)	22 (92%)	603 (84,8%)	282 (89,5%)	64 (98,5%)	247 (82,9%)	322 (84,5%)	117 (45%)	36 (55,4%)	233 (86%)
Part. MPO-Mangel												
• Pos	432 (23,9%)	20 (17,4%)	2 (2,9%)	0 (0%)	117 (25%)	32 (16,4%)	6 (13%)	53 (25,9%)	80 (29,4%)	41 (22,9%)	17 (33,3%)	64 (33,2%)
• Neg	1372 (76,1%)	95 (82,6%)	68 (97,1%)	10 (100%)	351 (75%)	163 (83,6%)	40 (87%)	152 (74,1%)	192 (70,6%)	138 (77,1%)	34 (66,7%)	129 (66,8%)

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-</u> <u>Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML</u> <u>(RAEB-T</u> <u>nach FAB)</u>
Monozyten-unspezifische Esterase												
• Pos	599 (53,3%)	19 (31,1%)	20 (55,6%)	4 (57%)	86 (34%)	52 (46,8%)	8 (25%)	53 (49,5%)	83 (51,2%)	168 (92,3%)	44 (93,6%)	62 (48,8%)
• Neg	524 (46,7%)	42 (68,9%)	16 (44,4%)	3 (43%)	167 (66%)	57 (52,3%)	24 (75%)	54 (50,5%)	79 (48,8%)	14 (7,7%)	3 (6,4%)	65 (51,2%)
Monozyten Knochenmark												
• n (valide)	N=1842	N=81	N=139	N=14	N=397	N=209	N=38	N=200	N=280	N=221	N=61	N=198
• Mean	4,72	2,17	0,83	0,71	2,06	1,66	1,20	2,46	3,71	16,00	22,00	3,56
• Median	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	15,00	20,00	1,00
• Minimum	0,00	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	3	0
• Maximum	80	25	12	5	32	23	10	20	80	50	60	60

Tabelle 4.1.7. Zytomorphologische Befunde der Granulopoese

4.1.4.3. Zytomorphologische Befunde in der Megakaryopoese des Knochenmarkes

Tabelle 4.1.7 stellt die zytomorphologischen Charakteristika der Megakaryopoese der Gesamtgruppe und der WHO-Subtypen dar.

Während durchschnittlich 60 % aller Patienten eine Reifungsstörung der Megakaryopoese aufwiesen, waren es in den Gruppen RA und RARS nur 32 % bzw. 11 %. Diese beiden Gruppen zeigten die geringsten Veränderungen in der Megakaryopoese: Mikromegakaryozyten RA 12 %, RARS 2 % ; Mononukleäre Megakaryozyten RA 18 %, RARS 5 % ; Hypersegmentierte Megakaryozyten RA 19 %, RARS 9 %.

Zwischen den stärker dysplastischen WHO-Subgruppen (RCMD, RCMD-RS, RAEB I, RAEB II, RAEB-T) zeigt sich kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit der dysmegakaryopoetischen Parameter. So weisen beispielsweise in diesen Subgruppen jeweils etwa 65 % der Patienten Reifungsstörungen der Megakaryopoese auf; weiterhin zeigen jeweils ca. 35 % der Patienten mit diesen Subgruppen Mikromegakaryozyten, 40 % Mononukleäre Megakaryozyten und ca. 20 % Hypersegmentierte Megakaryozyten im Knochenmark.

Patienten mit 5q- Syndrom zeigen zwar hinsichtlich Reifungsstörung und Mikromegakaryozyten eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie die oben genannten Subgruppen, jedoch zeigt fast kein Patient mit 5q- Syndrom Hypersegmentierte Megakaryozyten im KM. Stattdessen lassen sich bei diesem Patientengut in 75 % der Präparate Mononukleäre Megakaryozyten nachweisen.

Die Patienten mit einer CMML weisen in etwa 25% Mikromegakaryozyten, in 30 % Mononukleäre Megakaryozyten und in etwa 35 % der Präparate Hypersegmentierte Megakaryozyten auf.

Hinsichtlich der Zellularität der Megakaryopoese zeigt sich in durchschnittlich 55 % der Präparate ein normozelluläres, in 20 % ein hyperzelluläres und in 25 % ein hypozelluläres Bild. Sowohl bei der Subgruppe der RA (64 %) als auch bei der RARS (77 %) zeigt sich in einer starken Mehrzahl der Präparate eine normozelluläre Megakaryopoese. Auch in den Subgruppen RCMD, RCMD-RS, RAEB I, RAEB II, CMML I und CMML II überwiegt ein normozelluläres Bild der Megakaryopoese, das jeweils in 50 % der Fälle vorhanden ist.

Lediglich Patienten mit einem 5q- Syndrom zeigen in der deutlichen Mehrzahl der Präparate (52 %) eine hyperzelluläre Megakaryopoese, wohingegen Patienten mit einer RAEB-T nach FAB eher eine hypozelluläre Megakaryopoese aufweisen.

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
Zellularität Megakaryopoese												
• hypozellulär	692 (25,1%)	45 (26,5%)	12 (6,9%)	0 (0%)	138 (19,9%)	35 (10,9%)	3 (4,5%)	98 (32,1%)	138 (35,9%)	60 (22,8%)	22 (33,8%)	125 (45,8%)
• normozellulär	1491 (54,1%)	108 (63,5%)	133 (76,9%)	6 (24%)	411 (59,1%)	179 (55,8%)	29 (43,3%)	141 (46,2%)	183 (47,7%)	146 (55,5%)	34 (52,4%)	109 (39,9%)
• hyperzellulär	573 (20,8%)	17 (10%)	28 (16,2%)	19 (76%)	146 (21%)	106 (30,4%)	35 (52,2%)	66 (21,6%)	63 (16,4%)	57 (21,7%)	9 (13,8%)	39 (14,3%)
Reifungsstörung Megakaryopoese												
• negativ	1105 (40,8%)	113 (66,9%)	153 (89%)	10 (42%)	247 (35,7%)	114 (35,7%)	23 (34,8%)	93 (31,3%)	128 (34%)	111 (44%)	23 (36,5%)	89 (34%)
• in Klammern pos	499 (18,4%)	35 (20,7%)	13 (7,6%)	6 (25%)	138 (20%)	74 (23,2%)	8 (12,1%)	56 (18,9%)	63 (16,7%)	41 (16,3%)	10 (15,9%)	46 (17,6%)
• + und ++	1106 (40,8%)	21 (12,4%)	6 (3,5%)	8 (33%)	306 (44,3%)	131 (41,1%)	35 (53%)	148 (49,8%)	186 (49,3%)	100 (39,7%)	30 (47,6%)	127 (48,5%)
Mikromegakaryozyten												
• negativ	1871 (68,4%)	174 (88,3%)	168 (98,2%)	22 (88%)	444 (62,6%)	216 (68,8%)	39 (59,1%)	172 (58,3%)	218 (58,9%)	199 (78,7%)	47 (75,8%)	167 (64,2%)
• in Klammern pos	284 (10,4%)	12 (6,1%)	2 (1,2%)	1 (4%)	82 (11,6%)	37 (11,8%)	13 (19,7%)	35 (11,9%)	50 (13,5%)	17 (6,7%)	3 (4,8%)	27 (10,4%)
• + und ++	581 (21,2%)	11 (5,6%)	1 (0,6%)	2 (8%)	183 (25,8%)	61 (19,4%)	14 (21,2%)	88 (29,8%)	102 (27,6%)	37 (14,6%)	12 (19,4%)	66 (25,4%)
Mononukleäre Megakaryozyten												
• negativ	1710 (62,7%)	161 (82,1%)	162 (95,3%)	16 (64%)	363 (51,1%)	177 (56,2%)	16 (24,6%)	159 (54,5%)	246 (66,8%)	190 (74,8%)	40 (64,5%)	169 (66,3%)
• in Klammern pos	264 (9,7%)	22 (11,2%)	5 (2,9%)	2 (8%)	77 (10,8%)	37 (11,7%)	9 (13,8%)	40 (13,7%)	29 (7,9%)	18 (7,1%)	4 (6,5%)	16 (6,3%)
• + und ++	752 (27,6%)	13 (6,6%)	3 (1,8%)	7 (28%)	270 (38%)	101 (32,1%)	40 (61,5%)	93 (31,8%)	93 (25,3%)	46 (18,1%)	18 (29%)	70 (27,5%)
Hypersegmentierte Megakaryozyten												
• negativ	2053 (77,4%)	134 (80,7%)	156 (91,2%)	14 (56%)	524 (76,5%)	230 (74,2%)	59 (95,2%)	226 (77,4%)	296 (80,9%)	167 (66,8%)	33 (53,2%)	196 (78,7%)
• in Klammern pos	166 (6,3%)	18 (10,8%)	7 (4,1%)	6 (24%)	33 (4,8%)	20 (6,5%)	1 (1,6%)	19 (6,5%)	20 (5,5%)	24 (9,6%)	6 (9,7%)	14 (5,6%)
• + und ++	434 (16,4%)	14 (8,4%)	8 (4,7%)	5 (20%)	128 (18,7%)	60 (19,4%)	2 (3,2%)	47 (16,1%)	50 (13,7%)	59 (23,6%)	23 (37,1%)	39 (15,7%)
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten												
• negativ	1726 (64,7%)	157 (80,5%)	164 (97%)	21 (84%)	369 (53,4%)	190 (61,7%)	49 (79%)	174 (61,3%)	227 (62,5%)	176 (71,3%)	43 (69,4%)	161 (64,7%)
• in Klammern pos	269 (10,1%)	27 (13,8%)	3 (1,8%)	1 (4%)	77 (11,1%)	33 (10,7%)	4 (6,5%)	29 (10,2%)	31 (8,5%)	25 (10,1%)	5 (8,1%)	23 (9,2%)
• + und ++	673 (25,2%)	11 (5,6%)	2 (1,2%)	3 (12%)	245 (35,5%)	85 (27,6%)	9 (14,5%)	81 (28,5%)	105 (28,9%)	46 (18,6%)	14 (22,6%)	65 (26,1%)

Tabelle 4.1.8. Zytomorphologische Befunde der Megakaryopoese

4.1.5. Zytomorphologische Befunde des Stromas

Tabelle 4.1.8 zeigt die zytomorphologischen Befunde im Stroma.

In den meisten Fällen ist der Eisengehalt im Knochenmark erhöht (45 %) oder normal (41 %), teilweise sogar massiv erhöht, was einer Eisenüberladung entspricht. So ist in den Gruppen RARS und RCMD-RS der Eisengehalt in 59 % bzw. 61 % der Fälle gesteigert und sogar in 30 % bzw. 16 % der Fälle massiv gesteigert. Im Gegensatz dazu überwiegt in den Gruppen RA und RCMD ein normaler Eisengehalt (jeweils 48 %); ein vermehrter Eisengehalt (gesteigert + massiv gesteigert) ist nur in jeweils 43 % der Fälle nachweisbar.

Beim 5q- Syndrom lag mit 63 % häufig ein vermehrter Eisengehalt (49 % gesteigert; 14 % massiv gesteigert) vor.

In der Gesamtgruppe liegt in 17 % der Fälle eine Vermehrung von Lymphozyten vor. Während die Gruppen RA und RCMD jeweils in etwa 20 % der Präparate eine vermehrt Lymphozyten aufweisen, ist dies bei der RARS nur in 8 % und bei der RCMD-RS nur in 11 % der Patienten der Fall.

Besonders häufig sind die Lymphozyten bei Patienten mit 5q- Syndrom vermehrt (38 %).

Desweiteren zeigt die Gruppe der RAEB jeweils in 20 % der Fälle eine Vermehrung von Lymphozyten, während sich diese bei der CMML nur in jeweils 5 % der Fälle darstellt.

Eine Plasmazellvermehrung liegt in ca. 13 % in der Gesamtgruppe vor. Auffallend ist, dass Patienten mit 5q- Syndrom dieses Kriterium besonders häufig im KM aufweisen (19 %). Auch bei der RAEB I (19 %) und der CMML I (20 %) zeigt sich häufig eine Vermehrung der Plasmazellen. In den übrigen Subgruppen ist dies deutlich seltener der Fall.

	<u>MDS</u>	<u>RA</u>	<u>RARS</u>	<u>RARS-T</u>	<u>RCMD</u>	<u>RCMD - RS</u>	<u>5q-Syndrome</u>	<u>RAEB I</u>	<u>RAEB II</u>	<u>CMML I</u>	<u>CMML II</u>	<u>AML (RAEB-T nach FAB)</u>
Vermehrung lymphatischer Zellen												
• Pos	451 (16,6%)	38 (22,4%)	13 (7,6%)	0 (0%)	141 (20,5%)	34 (10,7%)	25 (37,9%)	58 (19,3%)	85 (22,4%)	11 (4,2%)	4 (6,3%)	36 (13,5%)
• Neg	2270 (83,4%)	132 (77,6%)	158 (92,4%)	25 (100%)	547 (79,5%)	284 (89,3%)	41 (62,1%)	242 (80,7%)	295 (77,6%)	248 (95,8%)	59 (93,7%)	231 (86,5%)
Plasmazellvermehrung												
• Pos	365 (13,4%)	16 (9,5%)	18 (10,6%)	1 (4%)	71 (10,3%)	39 (12,1%)	12 (18,5%)	56 (18,9%)	53 (13,9%)	53 (20,6%)	10 (15,9%)	35 (13,2%)
• Neg	2350 (86,6%)	153 (90,5%)	152 (89,4%)	24 (96%)	615 (89,7%)	282 (87,9%)	53 (81,5%)	241 (81,1%)	328 (86,1%)	204 (79,4%)	53 (84,1%)	231 (86,8%)
Eisenspeicherung												
• Vermindert- fehlend												
• Normal	150 (6,4%)	14 (9,7%)	2 (1,2%)	2 (8%)	53 (8,3%)	11 (3,6%)	2 (3,4%)	14 (5,7%)	18 (5,9%)	17 (8,5%)	6 (13,3%)	9 (4,3%)
• Gesteigert	967 (41%)	69 (47,6%)	16 (9,6%)	5 (20%)	304 (47,8%)	62 (20,2%)	20 (33,9%)	106 (42,9%)	142 (46,4%)	118 (59%)	24 (53,3%)	91 (43,3%)
• Massiv gesteigert	1062 (45%)	56 (38,6)	98 (58,7%)	13 (52%)	262 (41,2)	186 (60,6%)	29 (49,2%)	112 (45,3%)	127 (41,5%)	58 (29%)	13 (28,9%)	103 (49%)
	180 (7,6%)	6 (4,1%)	51 (30,5%)	5 (20%)	17 (2,7%)	48 (15,6%)	8 (13,6%)	15 (6,1%)	19 (6,2%)	7 (3,5%)	2 (4,4%)	7 (3,3%)

Tabelle 4.1.9. Zytomorphologische Befunde im Stroma

4.1.6. Blastenanteil im Knochenmark

Tabelle 4.1.9 zeigt den medullären Blastenanteil für die Gesamtgruppe und die einzelnen Subgruppen. Definitionsgemäß war der Anteil in den Gruppen RAEB I, RAEB II, RAEB-T und zum Teil auch CMML I und CMML II erhöht.

In den Gruppen RA und RARS beträgt der Blastenanteil bei 57 % bzw. 79 % der Präparate 1 – 2 % und nur bei 31 % bzw. 9 % der Ausstriche 3 bis 4 % liegen, während er in den Gruppen RCMD und RCMD-RS nur in 51 % bzw. 58 % ein bis zwei Prozent beträgt und in 38 % bzw. 35 % der Ausstriche zwischen 3 und 4 % liegt.

In der Gruppe der 5q- wurde bei 60 % der Patienten ein Blastenanteil von 1 bis 2 % ermittelt, was den oben genannten Subgruppen in etwa entspricht.

Patienten mit einer RAEB I zeigen in 57 % der Fälle einen Blastenanteil von 8 bzw. 9 %, während diejenigen mit einer RAEB II in 70 % der Präparate einen Blastenanteil zwischen 11 und 15 % aufweisen.

In der Gruppe der CMML I lässt sich kein genauer Bereich nennen, in welchem die Blasten liegen, sondern der Blastenanteil ist hier über das gesamte Feld von 1 bis 10 % verteilt. Stattdessen zeigen 57 % der CMML II einen Blastenanteil, der zwischen 11 und 15 % beträgt.

Definitionsgemäß weisen die Patienten mit einer RAEB-T den höchsten Blastenanteil auf: In 52 % aller Präparate wurde ein Blastenanteil zwischen 21 und 25 % diagnostiziert, in 44 % sogar einer zwischen 26 und 30 %.

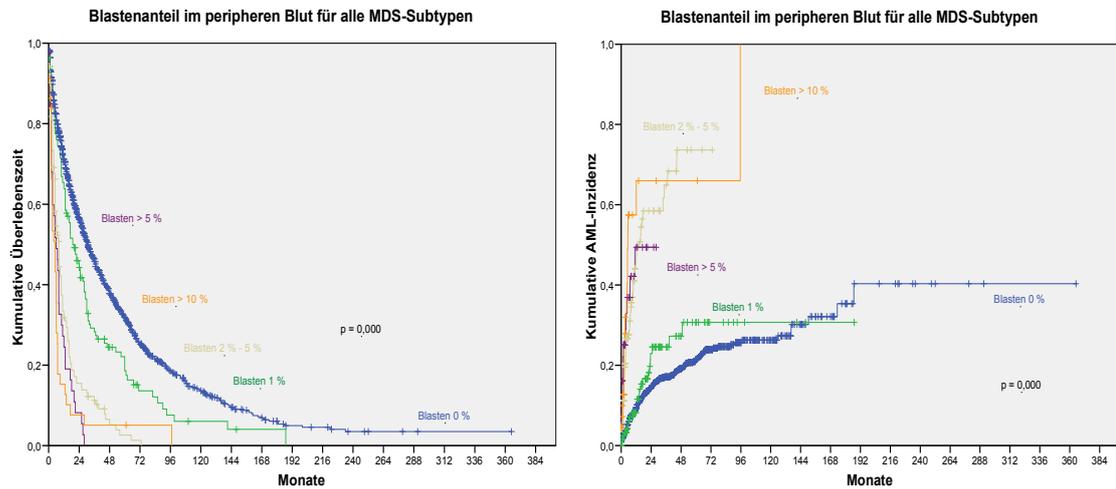
		RA	RARS	RARS-T	RCMD	RCMD - RS	5q-Syndrom	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	AML (RAEB-T nach FAB)
n, (%)		218 ()	185 ()	25	783 ()	349 ()	89 ()	360 ()	447()	302 ()	77 ()	330 ()
• Mittelwert		1,98	1,55	2,04	2,09	2,15	1,94	7,44	13,91	5,56	15,03	24,96
• Median		2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,50	8,00	14,00	5,00	15,00	25,00
Blastenanteil in Prozent im Knochen- mark	0%	N=25 (12,3%)	N=21 (12%)	N=5 (20%)	N=80 (10,7%)	N=23 (6,7%)	N=8 (9,3%)			N=5 (1,7%)		
	1%	N=52 (25,6%)	N=58 (33,1%)	N=4 (16%)	N=229 (30,5%)	N=103 (29,9%)	N=35 (40,7%)			N=16 (5,4%)		
	2%	N=63 (31%)	N=80 (45,7%)	N=8 (32%)	N=159 (21,2%)	N=97 (28,2%)	N=17 (19,8%)			N=22 (7,4%)		
	3%	N=28 (13,8%)	N=11 (6,3%)	N=2 (8%)	N=102 (13,6%)	N=41 (11,9%)	N=6 (7%)			N=13 (4,4%)		
	4%	N=35 (17,3%)	N=5 (2,9%)	N=6 (24%)	N=179 (23,9%)	N=80 (23,2%)	N=20 (23,3%)			N=34 (11,5%)		
	5%							N=27 (7,8%)		N=64 (21,6%)		
	6%							N=60 (17,3%)		N=31 (10,5%)		
	7%							N=53 (15,3%)		N=27 (9,1%)		
	8%							N=87 (25,1%)		N=41 (13,8%)		
	9%							N=111 (32%)		N=43 (14,5%)		
	10%							N=9 (2,5 %)			N=3 (4%)	
	11-15%								N=295 (69,9%)		N=43 (57,3%)	N=6 (1,8%)
	16-20%								N=130 (30,1%)		N=29 (38,7%)	N=8 (2,4%)
	21-25%											N=165 (52,3%)
26-30%											N=138 (43,5%)	

Tabelle 4.1.10. Blastenanteil im Knochenmark

4.2. Morphologische Prognoseevaluation

4.2.1. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut

Die Tabellen 4.2.1.1 bis 4.2.1.11 zeigen die Ergebnisse der prognostisch relevanten Parameter aus dem peripheren Blut. Herausragender Prognoseparameter für Überleben und Leukämieübergang ist hier der Nachweis von Blasten im peripheren Blut.



4.2.1.1. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RA im peripheren Blut

Für die Subgruppe der RA lässt sich kein relevanter Prognoseparameter erkennen, wie die Tabelle 4.2.1.1. zeigt.

Tabelle 4.2.1.1. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei RA

Dysplasie- parameter	Anzahl (%)	Medianes Über- leben in Monaten	P	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	P
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	176 (95,7 %)	66 Monate	0,127	4 %	7,5 %	0,918
- 1 %	5 (2,7 %)	17 Monate		0 %	0 %	
- 2 % - 5 %	3 (1,6 %)	56 Monate		0 %	0 %	
- > 5 %	-	-		-	-	
- > 10 %	-	-		-	-	
Anisozytose	Pos. 67 (62,6%) Neg. 40 (37,4%)	46,00 Monate Not reached	0,177	0% 11,7%	5,6% 11,7%	0,59
Poikilozytose	Pos. 39 (37,1%) Neg. 66 (62,9%)	65,94 Monate 46,98 Monate	0,992	5% 5,4%	13,6% 5,4%	0,618
Dimorphe Erythrozyten	Pos. 2 (2%) Neg. 98 (98%)	Alle Fälle zensiert	0,355	- 3,4%	- 8,8%	0,853
Hypochromasie	Pos. 8 (8%) Neg. 92 (92%)	Not reached 56,0 Monate	0,817	0 % 3,7 %	0 % 10,1 %	0,464
Mikrozytose	Pos. 0 (0%) Neg. 101 (100%)	- 65,93 Monate	-	- 3,3 %	- 8,7 %	-
Hyperchromasie	Pos. 9 (9%) Neg. 91 (91%)	46,98 Monate 68,0 Monate	0,257	0 % 3,7 %	0 % 9,7 %	0,362
Megalozyten	Pos. 9 (9%) Neg. 91 (91%)	65,94 Monate 68,99 Monate	0,809	0 % 4,1%	20 % 4,1 %	0,165
Ovalozyten	Pos. 12 (12%) Neg. 88 (88%)	34,99 Monate 65,94 Monate	0,543	0 % 3,7 %	0 % 9,7 %	0,543
Tränenform	Pos. 11(11%) Neg. 89 (89%)	Not reached 65,94 Monate	0,410	0 % 3,9 %	0 % 10,3 %	0,417
Basophile Tüpfelung	Pos. 7 (6,9%) Neg. 94 (93,1%)	34,99 Monate 68,00 Monate	0,381	0 % 3,7 %	0 % 9,3 %	0,582
Fragmentozyten	Pos. 5 (5,2%) Neg. 91 (94,8%)	19,1 Monate 53,95 Monate	0,568	0 % 4 %	0 % 12,7 %	0,616
Polychromasie	Pos. 20 (21,1%) Neg. 75 (78,9%)	41 Monate 56 Monate	0,530	0 % 5 %	16,7 % 5 %	0,995
Linksverschiebung peripher	Pos. 6 (5,8%) Neg. 98 (94,2%)	9 Monate 69 Monate	0,196	0 % 3,4 %	100 % 3,4 %	0,003
Degranulierte Vorstu- fen	Pos. 2 (1,9%) Neg. 103 (98,1%)	Alle zensiert	0,266	0 % 3,3 %	0 % 8,1 %	0,734
Pseudo-Pelger- Zellen	Pos. 4 (3,7%) Neg. 103 (96,3%)	Alle zensiert	0,403	0 % 3,3 %	zensiert 8,1 %	0,829
Thrombozyten- anisometrie	Pos. 19 (19,2%) Neg. 80 (80,8%)	141 Monate 56 Monate	0,229	0 % 4,4 %	0 % 11,7 %	0,987
Thrombozyten- riesenplättchen	Pos. 6 (2,8%) Neg. 93 (42,7%)	Not reached 65,9 Monate	0,722	0 % 3,8 %	0 % 9,4 %	0,604
Thrombozyten- Hypogranulation	Pos. 1(1%) Neg. 98 (99%)	0 Monate 68 Monate	<0,005	Alle zen- siert 3,5 %	zensiert 8,9 %	-
Thrombo.Mikro- megakaryozyten	Pos 2 (2%) Neg. 98 (98%)	- 68 Monate	-	- 3,5 %	- 9,9 %	-

4.2.1.2. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RARS im peripheren Blut

Tabelle 4.2.1.2. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei RARS

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	158 (96,3 %)	69 Monate	0,377	1,7 %	1,7 %	0,753
- 1 %	6 (3,7 %)	44 Monate		0 %	0 %	
- 2 % - 5 %	-	-		-	-	
- > 5 %	-	-		-	-	
- > 10 %	-	-		-	-	
Anisozytose	Pos. 103 (90,4%) Neg. 11 (9,6%)	63 Monate 51 Monate	0,396	1,3 % alle zensiert	1,3 % alle zensiert	0,783
Poikilozytose	Pos. 69 (63,3%) Neg. 40 (36,7%)	69 Monate 63 Monate	0,709	1,8 % alle zensiert	1,8 % alle zensiert	0,499
Dimorphe Erythrozyten	Pos. 32 (31,1%) Neg. 71 (68,9%)	63 Monate 61 Monate	0,965	1,9 % alle zensiert	1,9 % alle zensiert	0,484
Hypochromasie	Pos. 41 (38,7%) Neg. 65 (61,3%)	69 Monate 52 Monate	0,707	alle zensiert 2,1 %	alle zensiert 2,1 %	0,414
Mikrozytose	Pos. 24 (23,3%) Neg. 79 (76,7%)	69 Monate 56 Monate	0,611	alle zensiert 1,8 %	alle zensiert 1,8 %	0,531
Hyperchromasie	Pos. 53 (51,5%) Neg. 50 (48,5%)	69 Monate 52 Monate	0,248	alle zensiert 3,1 %	alle zensiert 3,1 %	0,226
Megalozyten	Pos. 60 (56,6%) Neg. 46 (43,4%)	69 Monate 42 Monate	0,036	alle zensiert 3,7 %	alle zensiert 3,7 %	0,154
Ovalozyten	Pos. 26 (25,2%) Neg. 77 (74,8%)	63 Monate 63 Monate	0,522	alle zensiert 1,8%	alle zensiert 1,8 %	0,522
Tränenform	Pos 19 (18,3%) Neg 85 (81,7%)	34 Monate 69 Monate	0,363	7,1 % alle zensiert	7,1 % alle zensiert	0,030
Basophile Tüpfelung	Pos 39 (36,1%) Neg 69 (63,9%)	70 Monate 60 Monate	0,851	3,4 % alle zensiert	3,4 % alle zensiert	0,172
Fragmentozyten	Pos 9 (11%) Neg 73 (89%)	42 Monate 69 Monate	0,674	alle zensiert	alle zensiert	-
Polychromasie	Pos 18 (21,7%) Neg 65 (78,3%)	70 Monate 69 Monate	0,967	alle zensiert	alle zensiert	-
Linksverschiebung peripher	Pos 5 (4,3%) Neg 110 (95,7%)	Not reached 63 Monate	0,21	alle zensiert 1,2%	alle zensiert 1,2%	0,826
Degranulierte Vorstufen	Pos 1 (0,9%) Neg 106 (57,8%)	alle zensiert	0,84	alle zensiert 1,3 %	alle zensiert 1,3 %	0,910
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 3 (2,8%) Neg 105 (97,2%)	Not reached 61 Monate	0,22	alle zensiert 1,3 %	alle zensiert 1,3 %	0,844
Thrombozyten-anisometrie	Pos 36 (31,6%) Neg 78 (68,4%)	76 Monate 59 Monate	0,537	alle zensiert 1,7 %	alle zensiert 1,7 %	0,495
Thrombozyten-riesenplättchen	Pos 9 (8,2%) Neg 101 (91,8%)	alle zensiert	0,324	alle zensiert 1,3 %	alle zensiert 1,3 %	0,961
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 0 (0%) Neg 110 (100%)	- 63 Monate	-	- 1,2 %	- 1,2 %	-
Thrombo.Mikro-megakaryozyten	Pos 1 (0,9%) Neg 110 (99,1%)	alle zensiert	0,744	alle zensiert 1,2 %	alle zensiert 1,2 %	-

Bei Patienten mit einer RARS zeigt sich kein relevanter Prognoseparameter, wie in Tabelle 4.2.1.2. dargestellt ist.

4.2.1.3. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD im peripheren Blut

Tabelle 4.2.1.3. zeigt die prognostisch relevanten Parameter im Blut bei Patienten mit einer RCMD. Hier waren der Nachweis von Hyperchromasie, Megalozyten, Linksverschiebung der Granulozyten und Pseudo-Pelger-Zellen mit einem geringeren medianen Überleben verbunden. Das Vorhandensein von Fragmentozyten und Linksverschiebung ging mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer AML einher. So zeigten Patienten mit einer RCMD und einer Linksverschiebung nach 5 Jahren zu 27 % einen AML-Übergang, während dies bei Patienten ohne Linksverschiebung nur zu 13 % der Fall war.

Tabelle 4.2.1.3. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei RCMD

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	599 (93,4 %)	37 Monate	0,991	9,3 %	15,4 %	0,473
- 1 %	42 (6,6 %)	32 Monate		11,6 %	20,4 %	
- 2 % - 5 %	-	-		-	-	
- > 5 %	-	-		-	-	
- > 10 %	-	-		-	-	
Anisozytose	Pos 298 (60,8%) Neg 192 (39,2%)	36 Monate 46 Monate	0,313	7,7 % 8,5 %	11,9 % 26,9 %	0,715
Poikilozytose	Pos 191 (40,3%) Neg 283 (59,7%)	31 Monate 48 Monate	0,21	8,9 % 6,4 %	16 % 11,9 %	0,316
Dimorphe Erythrozyten	Pos 6 (1,3 %) Neg 447 (98,7%)	Not reached 37 Monate	0,354	0 % 7,4 %	alle zensiert 13,7 %	0,598
Hypochromasie	Pos 57 (12,4%) Neg 401 (87,6%)	35 Monate 40 Monate	0,715	8,1 % 7,5 %	8,1 % 16,4 %	0,800
Mikrozytose	Pos 13 (2,9%) Neg 440 (97,1%)	25 Monate 41 Monate	0,170	25 % 6,6 %	25 % 13 %	0,210
Hyperchromasie	Pos 58 (12,7%) Neg 399 (87,3%)	31 Monate 43 Monate	0,018	5 % 7,6 %	10,6 % 14 %	0,543
Megalozyten	Pos 109 (23,6%) Neg 353 (76,4%)	32 Monate 45 Monate	0,042	8,7 % 6,8 %	13,4 % 13,5 %	0,932
Ovalozyten	Pos 52 (11,5%) Neg 400 (88,5%)	27 Monate 43 Monate	0,010	16,1 % 5,8 %	22,6 % 12,2 %	0,075
Tränenform	Pos 45 (9,9%) Neg 411 (90,1%)	31 Monate 40 Monate	0,378	13,4 % 6,5 %	20,6 % 12,7 %	0,551
Basophile Tüpfelung	Pos 53 (11,5%) Neg 407 (88,5%)	21 Monate 37 Monate	0,404	14,2 % 6,3 %	14,2 % 13,6 %	0,330
Fragmentozyten	Pos 23 (5,9%) Neg 366 (94,1%)	103 Monate 43 Monate	0,665	28 % 5,4 %	52 % 8,7 %	<0,005
Polychromasie	Pos 92 (23,1%) Neg 306 (76,9%)	31 Monate 43 Monate	0,658	10,2 % 6,6 %	13,8 % 11,3 %	0,728
Linksverschiebung peripher	Pos 40 (8,8%) Neg 414 (91,2%)	22 Monate 37 Monate	0,047	20,3 % 6,1 %	26,5 % 12,6 %	0,048
Degranulierte Vorstufen	Pos 20(4,4%) Neg 433 (95,6%)	26 Monate 37 Monate	0,298	0 % 7,9 %	20 % 13,7 %	0,706
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 51 (11,1%) Neg 410 (88,9%)	18 Monate 42 Monate	<0,005	8 % 7,5 %	8 % 14,3 %	0,815
Thrombozyten-anisometrie	Pos 109 (23,8%) Neg 349 (76,2%)	36 Monate 38 Monate	0,655	7,3 % 8,4 %	20,7 % 12,9 %	0,477
Thrombozyten-riesenplättchen	Pos 49 (10,7%) Neg 407 (89,3%)	36 Monate 37 Monate	0,654	3,6 % 8,7 %	18,4 % 13,8 %	0,421
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 7 (1,5%) Neg 445 (98,5%)	17 Monate 37 Monate	0,158	0 % 8,2 %	alle zensiert 14,4 %	0,592
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 15 (3,3%) Neg 443 (96,7%)	31 Monate 37 Monate	0,959	0 % 8,3 %	0 % 14,5 %	0,289

4.2.1.4. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD-RS im peripheren Blut

Patienten, bei denen eine RCMD-RS diagnostiziert wurde, zeigten keinen relevanten Prognoseparameter im peripheren Blut. Lediglich der Nachweis von Tränenform war paradoxerweise mit einem besseren medianen Überleben assoziiert, wie Tabelle 4.2.1.4. zeigt.

Tabelle 4.2.1.4. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei RCMD-RS

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	266 (90,2 %)	34 Monate	< 0,005	8,6 %	18,1 %	<0,005
- 1 %	29 (9,8 %)	25 Monate		7,7 %	7,7 %	
- 2 % - 5 %	-	-		-	-	
- > 5 %	-	-		-	-	
- > 10 %	-	-		-	-	
Anisozytose	Pos. 158 (71,8%) Neg. 62 (28,2%)	32 Monate 33 Monate	0,485	6,9 % 2,6 %	16,3 % 2,6 %	0,284
Poikilozytose	Pos. 129 (59,4%) Neg. 88 (40,6%)	31 Monate 33 Monate	0,707	9,1 % 1,6 %	17,2 % 12,1 %	0,288
Dimorphe Erythrozyten	Pos. 27 (13%) Neg. 180 (87%)	30 Monate 33 Monate	0,459	8,3 % 15,4 %	23,6 % 12,6 %	0,381
Hypochromasie	Pos. 43 (20,8%) Neg. 164 (79,2%)	25 Monate 36 Monate	0,133	6 % 5,9 %	23,3 % 12,3 %	0,513
Mikrozytose	Pos. 25 (12,1%) Neg. 181 (87,9%)	22 Monate 33 Monate	0,154	10 % 5,3 %	21,2 % 14,4 %	0,526
Hyperchromasie	Pos. 57 (27,4%) Neg. 151 (72,6%)	27 Monate 33 Monate	0,624	10,9 % 4,3 %	18,6 % 14,7 %	0,260
Megalozyten	Pos. 72 (34,8%) Neg. 135 (65,2%)	27 Monate 33 Monate	0,398	9 % 3,8 %	18,4 % 13,2 %	0,258
Ovalozyten	Pos. 55 (26,4%) Neg. 153 (73,6%)	34 Monate 32 Monate	0,802	5,7 % 6,1 %	10,9 % 17,5 %	0,628
Tränenform	Pos. 43 (20,8%) Neg. 164 (79,2%)	58 Monate 29 Monate	0,044	3,2 % 6,8 %	9,7 % 17,5 %	0,602
Basophile Tüpfelung	Pos. 56 (26,4%) Neg. 156 (73,6%)	29 Monate 33 Monate	0,521	9,3 % 4,3 %	19,1 % 13 %	0,274
Fragmentozyten	Pos. 26 (14,5 %) Neg. 153 (85,5%)	22 Monate 33 Monate	0,505	10,9 % 5,5 %	23,6 % 10 %	0,108
Polychromasie	Pos. 35 (19,8%) Neg. 142 (80,2%)	44 Monate 26 Monate	0,224	0 % 7 %	14,4 % 7 %	0,557
Linksverschiebung peripher	Pos. 35 (15,8%) Neg. 186 (84,2%)	12 Monate 33 Monate	0,088	15,8 % 6,1 %	21,8 % 15,7 %	0,087
Degranulierte Vorstufen	Pos. 9 (4,3%) Neg. 199 (95,7%)	30 Monate 33 Monate	0,459	23,8 % 5,7 %	23,8 % 14,7 %	0,034
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos. 35 (16,6%) Neg. 176 (83,4%)	32 Monate 31 Monate	0,801	17,9 % 3,7 %	17,9 % 15,1 %	0,148
Thrombozyten-anisometrie	Pos. 77 (37,2%) Neg. 130 (62,8%)	30 Monate 33 Monate	0,159	10,4 % 5,2 %	23,1 % 10,6 %	0,068
Thrombozyten-riesenplättchen	Pos. 35 (17,1%) Neg. 170 (82,9%)	26 Monate 33 Monate	0,312	14,7 % 5,7 %	23,2 % 15,1 %	0,055
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos. 8 (3,9%) Neg. 197 (96,1%)	6 Monate 33 Monate	0,043	14,3 % 7 %	14,3 % 16,4 %	0,031
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 4 (1,9%) Neg. 202 (98,1%)	21 Monate 33 Monate	0,148	0 % 7,5 %	0 % 16,8 %	0,546

4.2.1.5. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei 5q-Syndrom im peripheren Blut

Patienten mit 5q- Syndrom zeigten hinsichtlich des medianen Überlebens keinen relevanten Parameter, jedoch ging der Nachweis von Anisozytose und Poikilozytose paradoxerweise mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Leukämie einher, wie die Tabelle 4.2.1.5. zeigt.

Tabelle 4.2.1.5. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei 5q- Syndrom

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	59 (86,8 %)	76 Monate	0,026	2,5 %	14,2 %	< 0,005
- 1 %	5 (7,4 %)	17 Monate		33,3 %	100 %	
- 2 % - 5 %	4 (5,9 %)	14 Monate		66,7 %	66,7 %	
- > 5 %	-	-		-	-	
- > 10 %	-	-		-	-	
Anisozytose	Pos 35 (76,1%) Neg 11 (23,9%)	107 Monate 38 Monate	0,468	7,7 % 16,7 %	12,1 % 100 %	0,027
Poikilozytose	Pos 26 (59,1%) Neg 18 (40,9%)	80 Monate 61 Monate	0,838	10 % 10 %	10 % 100 %	0,047
Dimorphe Erythrozyten	Pos 4 (10%) Neg 36 (90%)	16 Monate 76 Monate	0,441	0 % 11,9 %	0 % 28,9 %	0,353
Hypochromasie	Pos 5 (12,8%) Neg 34 (87,2%)	107 Monate 61 Monate	0,857	0 % 8,7 %	0 % 29,4 %	0,612
Mikrozytose	Pos 3 (7,5%) Neg 37 (92,5%)	137 Monate 60 Monate	0,277	0 % 12,1 %	0 % 30,4 %	0,249
Hyperchromasie	Pos 9 (22%) Neg 32 (78%)	137 Monate 76 Monate	0,488	0 % 14,1 %	0 % 32,5 %	0,140
Megalozyten	Pos 8 (20,5%) Neg 31 (79,5%)	137 Monate 61 Monate	0,287	14,3 % 10,4 %	14,3 % 32,1 %	0,583
Ovalozyten	Pos 7 (17,5%) Neg 33 (82,5%)	45 Monate 80 Monate	0,318	14,3 % 9,6 %	31,4 % 24 %	0,572
Tränenform	Pos 7 (7,9%) Neg 34 (82,9%)	80 Monate 61 Monate	0,965	0 % 13,5%	0 % 35 %	0,090
Basophile Tüpfelung	Pos 4 (10%) Neg 36 (90%)	16 Monate 76 Monate	0,045	33,3 % 8 %	33,3 % 24,6 %	0,516
Fragmentozyten	Pos 1 (2,8%) Neg 35 (97,2%)	23 Monate 76 Monate	0,096	Alle zensiert 8,4 %	Alle zensiert 26,1 %	0,841
Polychromasie	Pos 5 (14,3%) Neg 30 (85,7%)	76 Monate 61 Monate	0,932	0 % 10,6 %	0 % 36 %	0,630
Linksverschiebung peripher	Pos 8 (20,5%) Neg 31 (79,5%)	17 Monate 137 Monate	0,039	33,3 % 4,8 %	33,3 % 23,4 %	0,085
Degranulierte Vorstufen	Pos 2 (5,1%) Neg 37 (94,9%)	Alle zensiert	0,160	0 % 11,4 %	0 % 26,6 %	0,514
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 5 (12,8%) Neg 34 (87,2%)	14 Monate 80 Monate	0,151	33,3 % 8,4 %	33,3 % 25,1 %	0,108
Thrombozyten-anisometrie	Pos 22 (51,2%) Neg 21 (48,8%)	76 Monate 58 Monate	1,00	13,3 % 7,1 %	22 % 37,3 %	0,827
Thrombozyten-Riesenplättchen	Pos 10 (24,4%) Neg 31 (75,6%)	76 Monate 58 Monate	0,626	14,3 % 9,3 %	14,3 % 31,8 %	0,923
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 1 (2,4%) Neg 40 (97,6%)	14 Monate 61 Monate	0,020	100 % 7,6 %	100 % 24,3 %	0,000
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Neg 41 (100%)	61 Monate	-	- 10,8 %	- 26,9 %	-

4.2.1.6. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB I im peripheren Blut

Bei Patienten mit einer RAEB I ließ sich kein bedeutender prognostischer Faktor auffindig machen (Tabelle 4.2.1.6.).

Tabelle 4.2.1.6. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei RAEB I

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	230 (76,2 %)	19 Monate	0,010	20 %	41,9 %	0,001
- 1 %	30 (9,9 %)	21 Monate		25,4 %	25,4 %	
- 2 % - 5 %	42 (13,9 %)	8 Monate		64 %	64 %	
- > 5 %	-	-		-	-	
- > 10 %	-	-		-	-	
Anisozytose	Pos 143 (68,8%) Neg 65 (31,2%)	16 Monate 26 Monate	0,216	29,6 % 10,7 %	47,2% 33 %	0,342
Poikilozytose	Pos 106 (52,2%) Neg 97 (47,8%)	18 Monate 19 Monate	0,407	29,6 % 18,3 %	55,1 % 28,5 %	0,106
Dimorphe Erythrozyten	Pos 6 (3,1%) Neg 185 (96,9%)	8 Monate 19 Monate	0,013	62,5 % 25,2 %	62,5 % 43,3 %	0,058
Hypochromasie	Pos 25 (12,8%) Neg 170 (87,2%)	10 Monate 18 Monate	0,772	13,5 % 27,8 %	44,4 % 44,8 %	0,505
Mikrozytose	Pos 9 (4,7%) Neg 182 (95,3%)	8 Monate 18 Monate	0,729	46,7 % 25,5 %	46,7 % 44,7 %	0,479
Hyperchromasie	Pos 37 (19,2%) Neg 156 (80,8%)	10 Monate 19 Monate	0,126	38 % 24,5 %	38 % 45,4 %	0,943
Megalozyten	Pos 48 (24,9%) Neg 145 (75,1%)	8 Monate 23 Monate	0,171	36,5 % 23,8 %	49,2 % 43,5 %	0,863
Ovalozyten	Pos 32 (16,7%) Neg 160 (83,3%)	16 Monate 17 Monate	0,502	45,6 % 21,9 %	72,8 % 37,3 %	0,053
Tränenform	Pos 28 (14,5%) Neg 165 (85,5%)	21 Monate 15 Monate	0,233	19,8 % 27,7 %	59,9 % 42,3 %	0,621
Basophile Tüpfelung	Pos 27 (13,8%) Neg 168 (86,2%)	21 Monate 15 Monate	0,449	34,1 % 25 %	34,1 % 44,5 %	0,619
Fragmentozyten	Pos 15 (9,7 %) Neg 140 (90,3%)	10 Monate 25 Monate	0,779	25,9 % 22,6 %	25,9 % 46,6 %	0,863
Polychromasie	Pos 30 (19,7%) Neg 122 (80,3%)	27 Monate 25 Monate	0,708	15,8 % 23,8 %	57,9 % 38,6 %	0,727
Linksverschiebung peripher	Pos 51 (27,1%) Neg 137 (72,9%)	10 Monate 19 Monate	0,166	34,6 % 23,7 %	45,5 % 45,3 %	0,880
Degranulierte Vorstufen	Pos 15 (8%) Neg 173 (92%)	13 Monate 15 Monate	0,688	40 % 24,6 %	40 % 45,1 %	0,937
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 32 (16,8%) Neg 158 (83,2%)	10 Monate 19 Monate	0,263	42,2 % 22,9 %	42,2 % 43,5 %	0,580
Thrombozyten-anisometrie	Pos 65 (33,9%) Neg 127 (66,1%)	12 Monate 22 Monate	0,661	31,4 % 20,2 %	45,1 % 42,3 %	0,937
Thrombozyten-riesenplättchen	Pos 33 (17,3%) Neg 158 (82,7%)	12 Monate 22 Monate	0,077	45,1 % 20,1 %	45,1 % 43,6 %	0,357
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 5 (2,6%) Neg 185 (97,4%)	12 Monate 19 Monate	0,662	33,3 % 24,6 %	33,3 % 45,4 %	0,805
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 2 (1,1 %) Neg 188 (98,9%)	6 Monate 18 Monate	0,643	100 % 24,3 %	100 % 44,1	0,136

4.2.1.7. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB II im peripheren Blut

In Tabelle 4.2.1.7. sind die Prognoseparameter im peripheren Blut der Patienten mit einer RAEB II dargestellt. Patienten, bei denen eine Poikilozytose, Hypochromasie, eine Linksverschiebung der Granulozyten, degranulierte Vorstufen oder eine Thrombozytenanisometrie gesehen wurde, zeigen ein geringeres medianes Überleben. So überlebten Patienten ohne Nachweis von degranulierten Vorstufen im Durchschnitt 8 Monate länger als Patienten mit diesem Dysplasiezeichen.

Weiterhin spielte hier der Nachweis von Hyperchromasie, Megalozyten und Thrombozytenriesenplättchen eine paradoxe Rolle für die Entwicklung einer AML: War einer dieser Parameter vorhanden, so entwickelten die Patienten in einem geringeren Prozentsatz eine Leukämie als die Patienten ohne eines dieser Dysplasiezeichen.

Tabelle 4.2.1.7. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei RAEB II

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	227 (61,4 %)	11 Monate	0,002	44,9 %	57,6 %	0,134
- 1 %	19 (5,1 %)	10 Monate		34,5 %	34,5 %	
- 2 % - 5 %	75 (20,3 %)	6 Monate		61,2 %	87,1 %	
- > 5 %	29 (7,8 %)	8 Monate		45,6 %	45,6 %	
- > 10 %	20 (5,4 %)	3 Monate		56,3 %	56,3 %	
Anisozytose	Pos 184 (69,7%) Neg 80 (30,3%)	10 Monate 15 Monate	0,173	46 % 56,2 %	62,8 % 100 %	0,249
Poikilozytose	Pos 135 (52,9%) Neg 120 (47,1%)	8 Monate 15 Monate	0,030	48,8 % 44,3 %	65,8 % 66,6 %	0,826
Dimorphe Erythrozyten	Pos 14 (5,8%) Neg 227 (94,2%)	8 Monate 11 Monate	0,186	61,8 % 45,3 %	61,8 % 65,2 %	0,097
Hypochromasie	Pos 33 (13,5%) Neg 212 (86,5%)	10 Monate 11 Monate	0,013	65,8 % 45,1 %	65,8 % 65,1 %	0,301
Mikrozytose	Pos 11 (4,5%) Neg 232 (95,5%)	8 Monate 11 Monate	0,086	59,5 % 47,4 %	59,5 % 66,5 %	0,183
Hyperchromasie	Pos 49 (20,2%) Neg 194 (79,8%)	13 Monate 10 Monate	0,795	34,7 % 51,1 %	34,7 % 78,4 %	0,019
Megalozyten	Pos 63 (25,9%) Neg 180 (74,1%)	11 Monate 10 Monate	0,632	37,6 % 50,7 %	37,6 % 79,2 %	0,012
Ovalozyten	Pos 47 (19,3%) Neg 197(80,7%)	10 Monate 11 Monate	0,936	49,2 % 45,7 %	74,6 % 64,2 %	0,632
Tränenform	Pos 28 (11,7%) Neg 212 (88,3%)	11 Monate 10 Monate	0,842	38,8 % 47,6 %	69,4 % 66,8 %	0,297
Basophile Tüpfelung	Pos 35 (14,3%) Neg 210 (85,7%)	12 Monate 10 Monate	0,895	62 % 44,3 %	62 % 69 %	0,945
Fragmentozyten	Pos 14 (7,7%) Neg 167 (92,3%)	1 Monat 12 Monate	0,020	25 % 52,8 %	25 % 66,4 %	0,300
Polychromasie	Pos 37 (20,3%) Neg 145 (79,7%)	12 Monate 11 Monate	0,867	53,1 % 50 %	53,1 % 65,7 %	0,872
Linksverschiebung peripher	Pos 91 (36,4%) Neg 159 (63,6%)	7 Monate 12 Monate	0,002	56,9 % 45,4 %	67,7 % 68,9 %	0,332
Degranulierte Vorstufen	Pos 25 (10,4%) Neg 216 (89,6%)	3 Monate 11 Monate	0,004	100 % 45,2 %	100 % 65,3 %	0,090
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 54 (22,2%) Neg 189 (77,8%)	10 Monate 10 Monate	0,514	42,3 % 50,4 %	49,6 % 72,8 %	0,288
Thrombozyten-anisometrie	Pos 105 (41,8%) Neg 146 (58,2%)	8 Monate 14 Monate	0,010	43,7 % 48,4 %	50,7 % 74,3 %	0,597
Thrombozyten-Riesenplättchen	Pos 51 (20,6%) Neg 197 (79,4%)	10 Monate 11 Monate	0,846	25,7 % 54,2 %	40,6 % 73,3 %	0,026
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 16 (6,5%) Neg 230 (93,5%)	9 Monate 11 Monate	0,626	40,3 % 48,2 %	40,3 % 66 %	0,712
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 6 (2,4%) Neg 240 (97,6%)	6 Monate 10 Monate	0,044	50 % 46,8 %	50 % 64,7 %	0,074

4.2.1.8. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML I im peripheren Blut

In der Gruppe der CMML I haben die Bestimmung von Hypochromasie, Hyperchromasie, Megalozyten und Linksverschiebung ein geringeres medianes Überleben zur Folge, wie die Tabelle 4.2.1.8. zeigt. So überleben Patienten mit einem Nachweis von Megalozyten im Median 13 Monate, während Patienten ohne Nachweis dieses Dysplasiezeichens 26 Monate überleben. Desweiteren haben Patienten, bei denen Megalozyten oder eine Linksverschiebung im peripheren Blut gesehen werden, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer AML: Mit Diagnose einer Linksverschiebung entwickeln die Patienten in 24 % nach 2 Jahren eine AML, was bei Patienten ohne dieses Dysplasiezeichen nur in 7 % der Fall ist.

Tabelle 4.2.1.8. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei CMML I

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	213 (79,2 %)	21 Monate	0,002	10,9 %	13,2 %	<0,005
- 1 %	30 (11,2 %)	13 Monate		42,3 %	51,9 %	
- 2 % - 5 %	26 (9,7 %)	16 Monate		30,9 %	65,4 %	
- > 5 %	-	-		-	-	
- > 10 %	-	-		-	-	
Anisozytose	Pos 163 (79,1%) Neg 43 (20,9%)	20 Monate 20 Monate	0,426	16,4 % 5,3 %	21,7 % 5,3 %	0,134
Poikilozytose	Pos 83 (40,9%) Neg 120 (59,1%)	20 Monate 20 Monate	0,340	18,9 % 10,9 %	27,8 % 13,1 %	0,102
Dimorphe Erythrozyten	Pos 4 (2,1%) Neg 189 (97,9%)	10 Monate 20 Monate	0,020	0 % 14,4 %	0 % 18 %	0,641
Hypochromasie	Pos 20 (10,3%) Neg 174 (89,7%)	15 Monate 20 Monate	0,041	0 % 15,4 %	33,3 % 16,9 %	0,690
Mikrozytose	Pos 11 (5,7%) Neg 181 (94,3%)	7 Monate 21 Monate	0,054	0 % 15 %	0 % 18,7 %	0,347
Hyperchromasie	Pos 29 (15,1%) Neg 163 (84,9%)	13 Monate 21 Monate	0,044	26,1 % 12,2 %	26,1 % 16,4 %	0,131
Megalozyten	Pos 37 (19,2%) Neg 156 (80,8%)	13 Monate 26 Monate	0,002	35,9 % 9,7 %	35,9 % 14 %	0,003
Ovalozyten	Pos 21 (11%) Neg 170 (89%)	15 Monate 20 Monate	0,877	19,2 % 14 %	19,2 % 15,6 %	0,434
Tränenform	Pos 19 (9,8%) Neg 175 (90,2%)	25 Monate 20 Monate	0,881	25 % 13,5 %	25 % 15 %	0,773
Basophile Tüpfelung	Pos 31 (15,6%) Neg 168 (84,4%)	16 Monate 20 Monate	0,112	28,4 % 11,8 %	52,2 % 13,3 %	0,069
Fragmentozyten	Pos 7 (4,8%) Neg 140 (95,2%)	15 Monate 20 Monate	0,117	33,3 % 15,5 %	33,3 % 17,5 %	0,536
Polychromasie	Pos 33 (22%) Neg 117 (78%)	17 Monate 21 Monate	0,812	22,2 % 10,7 %	22,2 % 13,2 %	0,509
Linksverschiebung peripher	Pos 69 (34,3%) Neg 132 (65,7%)	18 Monate 27 Monate	0,061	23,9 % 6,8 %	28,7 % 8,8 %	0,009
Degranulierte Vorstufen	Pos 14 (7,1%) Neg 183 (92,9%)	41 Monate 19 Monate	0,562	20 % 12,8 %	20 % 16,8 %	0,957
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 21 (10,6%) Neg 177 (89,4%)	20 Monate 21 Monate	0,158	26,1 % 12,3 %	26,1 % 15,9 %	0,262
Thrombozyten-anisometrie	Pos 84 (43,8%) Neg 108 (56,3%)	20 Monate 21 Monate	0,820	16,6 % 10,9 %	20,6 % 13,6 %	0,536
Thrombozyten-riesenplättchen	Pos 55 (29,1%) Neg 134 (70,9%)	20 Monate 20 Monate	0,803	20,7 % 11,4 %	26,4 % 13,4 %	0,259
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 9 (4,8%) Neg 177 (95,2%)	5 Monate 20 Monate	0,171	0 % 13,4 %	0 % 17 %	0,409
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 1 (0,5%) Neg 185 (99,5%)	3 Monate 20 Monate	0,006	Alle zensiert 12,9 %	Alle zensiert 16,4 %	0,889

4.2.1.9. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML II im peripheren Blut

Tabelle 4.2.1.9. zeigt lediglich die Bestimmung von Megalozyten als prognostisch relevanten Parameter für Patienten mit einer CMML II. Bei Nachweis dieses Dysplasiokriteriums überlebten die Patienten im Median 13 Monate kürzer als Patienten ohne diesen Parameter.

Tabelle 4.2.1.9. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei CMML II

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	36 (58,1 %)	13 Monate	0,011	13,5 %	71,2 %	0,838
- 1 %	9 (14,5 %)	10 Monate		60 %	60 %	
- 2 % - 5 %	14 (22,6 %)	13 Monate		23,8 %	61,9 %	
- > 5 %	2 (3,2 %)	7 Monate		0 %	-	
- > 10 %	1 (1,6 %)	0 Monate		0 %	-	
Anisozytose	Pos 42 (80,8%) Neg 10 (19,2%)	13 Monate 20 Monate	0,509	26,7 % 0 %	70,7 % 0 %	0,192
Poikilozytose	Pos 24 (47,1%) Neg 27 (52,9%)	11 Monate 15 Monate	0,368	26,2 % 25,3 %	75,4 % 50,2 %	0,305
Dimorphe Erythrozyten	Pos 1 (2%) Neg 50 (98%)	0 Monate 13 Monate	<0,005	Alle zensiert 24,1 %	Alle zensiert 62 %	-
Hypochromasie	Pos 3 (5,9%) Neg 48 (94,1%)	17 Monate 13 Monate	0,686	65,8 % 45,1 %	65,8 % 65,1 %	0,301
Mikrozytose	Pos 0% Neg 51 (100%)	- 13 Monate	-	- 24,1 %	- 62 %	-
Hyperchromasie	Pos 12 (23,5%) Neg 39 (76,5%)	4 Monate 17 Monate	0,053	34,4 % 22 %	100 % 53,2 %	0,171
Megalozyten	Pos 13 (25,5%) Neg 38 (74,5%)	4 Monate 17 Monate	0,034	28,9 % 22,4 %	100 % 53,5 %	0,246
Ovalozyten	Pos 8 (15,7%) Neg 43 (84,3%)	13 Monate 14 Monate	0,601	25 % 24,4 %	100 % 54,7 %	0,361
Tränenform	Pos 3 (5,9%) Neg 48 (94,1%)	13 Monate 13 Monate	0,723	Alle zensiert 24,6 %	Alle zensiert 62,3 %	0,668
Basophile Tüpfelung	Pos 7 (13,7%) Neg 44 (86,3%)	4 Monate 14 Monate	0,200	50 % 18,5 %	50 % 59,3 %	0,781
Fragmentozyten	Pos 2 (5,7%) Neg 33 (94,3%)	3 Monate 7 Monate	0,033	50 % 25,3 %	50 % 62,7 %	0,002
Polychromasie	Pos 8 (23,5%) Neg 26 (76,5%)	4 Monate 10 Monate	0,760	25 % 33,3 %	25 % 66,7 %	0,614
Linksverschiebung peripher	Pos 27 (50,9%) Neg 26 (49,1%)	10 Monate 13 Monate	0,587	31,6 % 13,5 %	77,2 % 56,7 %	0,419
Degranulierte Vorstufen	Pos 6 (12%) Neg 44 (88%)	22 Monate 11 Monate	0,199	60 % 14,1 %	80 % 71,4 %	0,095
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 5 (10%) Neg 45 (90%)	4 Monate 13 Monate	0,344	33,3 % 26,4 %	33,3 % 81,6 %	0,851
Thrombozyten-anisometrie	Pos 27 (52,9%) Neg 24 (47,1%)	11 Monate 15 Monate	0,508	22 % 26,2 %	74 % 51,1 %	0,522
Thrombozytenriesenplättchen	Pos 13 (25,5%) Neg 38 (74,5%)	10 Monate 15 Monate	0,252	23,8 % 33 %	100 % 53,8 %	0,481
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 6 (11,8%) Pos 45 (88,2%)	4 Monate 14 Monate	0,216	55,6 % 17,9 %	100 % 50,7 %	0,003
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 1 (2%) Neg 50 (98%)	5 Monate 13 Monate	0,358	100 % 21,5 %	100 % 60,7 %	0,017

4.2.1.10. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB-T im peripheren Blut

In der RAEB-T Gruppe spielen der Nachweis von Anisozytose, Poikilozytose, Megalozyten, Pseudo-Pelger-Zellen und Thrombozytenanisometrie eine Rolle für das mediane Überleben. Besonders deutlich war dies bei dem Dysplasiekriterium der Anisozytose zu erkennen; falls eine solche nicht vorhanden war, überlebten die Patienten nämlich im Median 11 Monate länger.

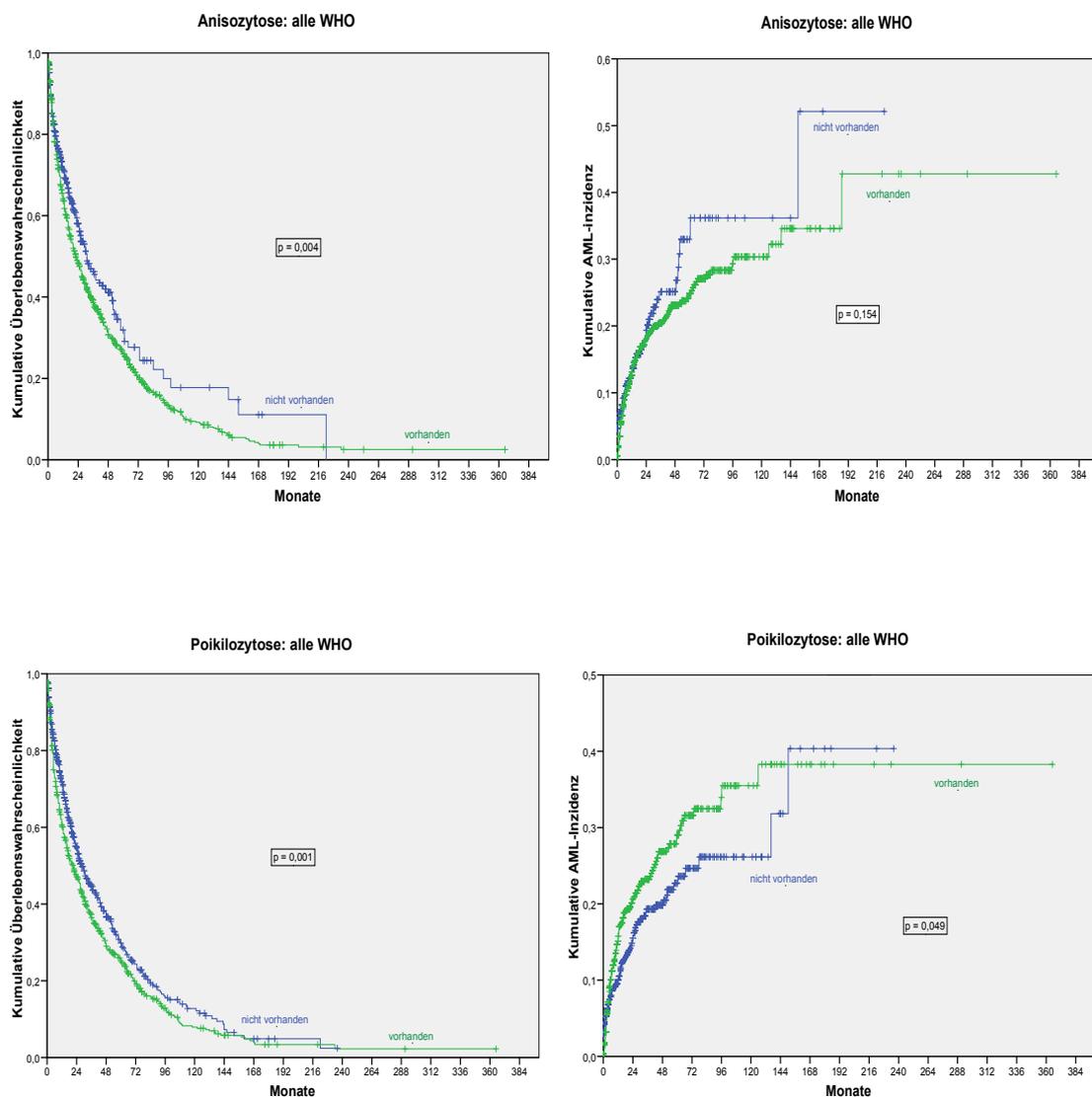
Hinsichtlich des AML-Übergangs ist die Bestimmung von Anisozytose und Hyperchromasie von Bedeutung. Während der Nachweis von Anisozytose mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer AML assoziiert ist, ist dies beim Nachweis einer Hyperchromasie genau umgekehrt: Patienten mit einer Hyperchromasie entwickelten nur in 58 % innerhalb von 2 Jahren eine AML, während dies bei Patienten ohne diesen Parameter in 83 % der Fälle war.

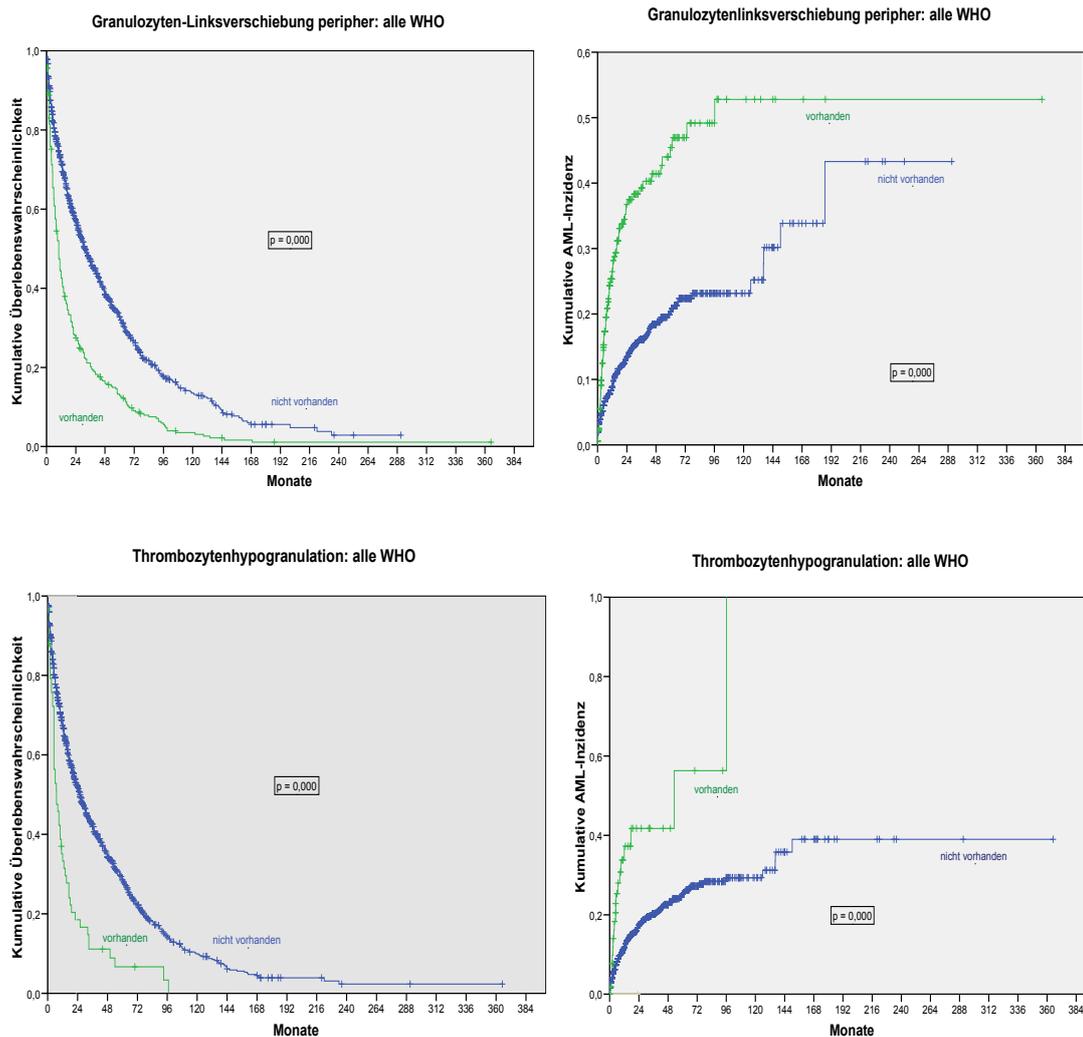
Tabelle 4.2.1.10. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei RAEB-T

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut - 0 % - 1 % - 2 % - 5 % - > 5 % - > 10 %	139 (50,5 %) 8 (2,9 %) 42 (15,3 %) 29 (10,5 %) 57 (20,7 %)	8 Monate 5 Monate 5 Monate 3 Monate 5 Monate	0,024	73,5 % 50 % 77,6 % 53,5 % 65,3 %	83,4 % 50 % 77,6 % 53,5 % 65,3 %	0,599
Anisozytose	Pos 169 (79,3%) Neg 44 (20,7%)	4 Monate 15 Monate	0,001	73,2 % 78,6 %	100 % 85,7 %	0,020
Poikilozytose	Pos 124 (59,3%) Neg 85 (40,7%)	4 Monate 6 Monate	0,005	76,8 % 71 %	76,8 % 80,7 %	0,613
Dimorphe Erythrozyten	Pos 7 (3,6%) Neg 190 (96,4%)	7 Monate 5 Monate	0,556	57,1 % 73,8 %	57,1 % 80,3 %	0,628
Hypochromasie	Pos 19 (9,6%) Neg 178 (90,4%)	5 Monate 5 Monate	0,404	59,5 % 73,4 %	59,5 % 80,1 %	0,685
Mikrozytose	Pos 3 (1,5%) Neg 194 (98,5%)	5 Monate 5 Monate	0,846	100 % 72,7 %	100 % 79,5 %	0,574
Hyperchromasie	Pos 54 (27,4%) Neg 143 (72,6%)	4 Monate 5 Monate	0,150	57,9 % 83,7 %	57,9 % 88,3 %	0,037
Megalozyten	Pos 72 (36,2%) Neg 127 (63,8%)	4 Monate 5 Monate	0,040	63,5 % 77,1 %	63,5 % 82,8 %	0,154
Ovalozyten	Pos 35 (17,8%) Neg 162 (82,2%)	5 Monate 5 Monate	0,385	69,1 % 73,2 %	69,1 % 79,9 %	0,985
Tränenform	Pos 22 (11,2%) Neg 175 (88,8%)	7 Monate 4 Monate	0,148	67,2 % 74,8 %	67,2 % 83,2 %	0,464
Basophile Tüpfelung	Pos 43 (21,7%) Neg 155 (78,3%)	5 Monate 5 Monate	0,299	62,1 % 76,3 %	62,1 % 82,2 %	0,064
Fragmentozyten	Pos 11 (8,3%) Neg 121 (91,7%)	7 Monate 6 Monate	0,651	100 % 73,3 %	100 % 82,2 %	0,470
Polychromasie	Pos 28 (20,4%) Neg 109 (79,6%)	5 Monate 5 Monate	0,040	100 % 72,7 %	100 % 81,8 %	0,444
Linksverschiebung peripher	Pos 94 (49%) Neg 98 (51%)	5 Monate 5 Monate	0,007	71,2 % 79,4 %	71,2 % 86,3 %	0,155
Degranulierte Vorstufen	Pos 27 (14,4%) Neg 166 (85,6%)	4 Monate 5 Monate	0,198	69,9 % 78,9 %	69,9 % 85,9 %	0,471
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 48 (24,5%) Neg 148 (75,5%)	3 Monate 6 Monate	0,025	53,3 % 82,6 %	53,3 % 88,4 %	0,093
Thrombozyten-anisometrie	Pos 91 (46 %) Neg 107 (54%)	4 Monate 6 Monate	0,001	81,5 % 69,8 %	81,5 % 77,4 %	0,246
Thrombozyten-riesenplättchen	Pos 53 (26,9%) Neg 144 (73,1%)	4,9 Monate 5 Monate	0,027	66,4 % 76 %	66,4 % 82 %	0,340
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 18 (9,2%) Neg 177 (90,8%)	5 Monate 5 Monate	0,555	76,4 % 74,3 %	76,4 % 80,8 %	0,635
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 7 (3,6%) Neg 188 (96,4%)	6 Monate 5 Monate	0,714	100 % 73,2 %	100 % 79,9 %	0,904

4.2.1.11. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei der Gesamtgruppe im peripheren Blut

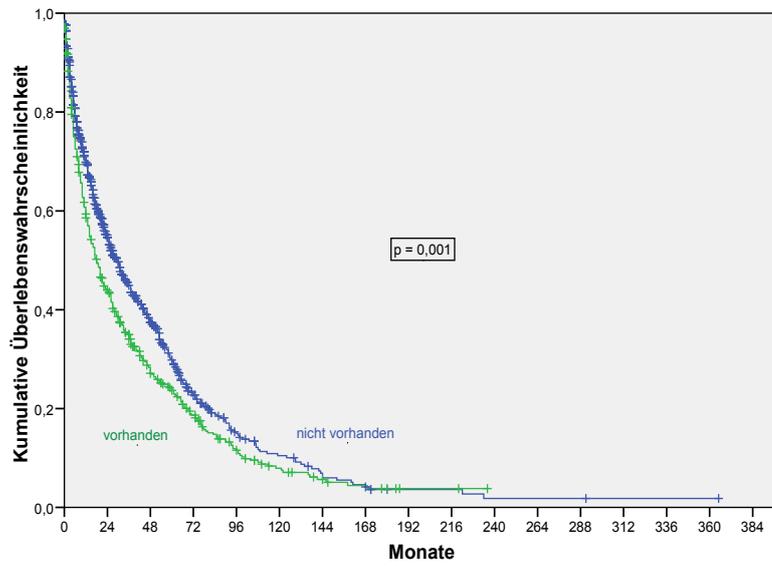
In der Gesamtgruppe (Tab. 4.2.1.11) hatten **Anisozytose**, **Poikilozytose**, Ovalozyten, Basophile Tüpfelung, Fragmentozyten, **Linksverschiebung der Granulopoese**, **Pseudo-Pelger-Zellen**, degranulierte Myelozyten, Thrombozytenanisometrie, Riesenthrombozyten, Mikromegakaryozyten und degranulierte Thrombozyten prognostisch ungünstigen Einfluss auf das mediane Überleben. Beispielsweise überlebten Patienten, bei denen keine Anisozytose nachgewiesen werden konnte, im Median 9 Monate länger.





Das Risiko einer Leukämietransformation stieg mit Nachweis einer Poikilozytose, Linksverschiebung der Granulopoese, Pseudo-Pelger-Zellen, degranulierter Vorstufen und Thrombozytenhypogranulation. So entwickelten Patienten mit Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut in 30 % nach 5 Jahren eine AML, während Patienten ohne diesen Parameter lediglich zu 25 % eine AML ausbildeten.

Thrombozytenanisometrie: alle WHO



Thrombozytenanisometrie: alle WHO

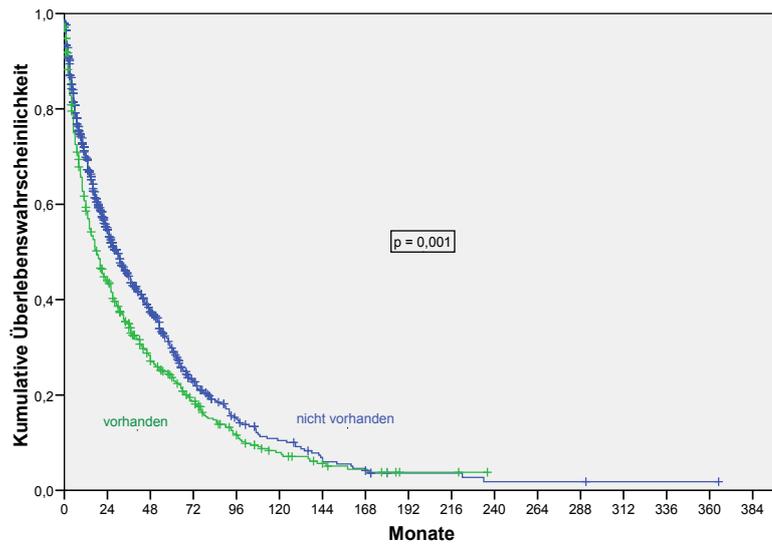


Tabelle 4.2.1.11. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im peripheren Blut bei **allen MDS-Subtypen**

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im peripheren Blut						
- 0 %	2126 (79,9 %)	31 Monate	<0,005	14,5 %	21,4 %	<0,005
- 1 %	178 (6,7 %)	19 Monate		22,9 %	30,7 %	
- 2 % - 5 %	213 (8,0 %)	8 Monate		58,5 %	73,7 %	
- > 5 %	62 (2,3 %)	6 Monate		49,4 %	49,4 %	
- > 10 %	83 (3,1 %)	5 Monate		66 %	66 %	
Anisozytose	Pos 1380 (70,8%) Neg 570 (29,2%)	22 Monate 31 Monate	0,004	18,1 % 19,4 %	24,9 % 33 %	0,154
Poikilozytose	Pos 945 (49,8%) Neg 952 (50,2%)	21 Monate 28 Monate	0,001	20,6 % 15,5 %	29 % 22,7 %	0,049
Dimorphe Erythrozyten	Pos 103 (5,7%) Neg 1694 (94,3%)	27 Monate 25 Monate	0,833	18,1 % 1,8%	26,2 % 1,8 %	0,327
Hypochromasie	Pos 259 (14,3%) Neg 1557 (85,7%)	23 Monate 25 Monate	0,955	13,2 % 19 %	20 % 27,6%	0,070
Mikrozytose	Pos 104 (5,8%) Neg 1695 (94,2%)	25 Monate 25 Monate	0,990	17,3 % 18,3 %	19,8 % 26,7 %	0,240
Hyperchromasie	Pos 370 (20,5%) Neg 1439 (79,5%)	21 Monate 26 Monate	0,058	16,2 % 18,6 %	19,7 % 28 %	0,055
Megalozyten	Pos 501 (27,6%) Neg 1316 (72,4%)	20 Monate 26 Monate	0,060	17,9 % 18,1 %	23,2 % 27,1 %	0,180
Ovalozyten	Pos 299 (16,6%) Neg 1499 (83,4%)	21 Monate 25 Monate	0,041	22,9 % 16,9 %	31,2 % 24,3 %	0,127
Tränenform	Pos 229 (12,7%) Neg 1575 (87,3%)	31 Monate 24 Monate	0,075	15 % 18,2 %	21,8 % 25,9 %	0,155
Basophile Tüpfelung	Pos 302 (16,5%) Neg 1527 (83,5%)	20 Monate 26 Monate	0,029	22,7 % 16,8 %	26,4 % 25,4 %	0,586
Fragmentozyten	Pos 118 (8,1%) Neg 1332 (91,9%)	18 Monate 28 Monate	0,026	22,7 % 16,6 %	31,3 % 22,9 %	0,140
Polychromasie	Pos 312 (21,3%) Neg 1154 (78,7%)	25 Monate 27 Monate	0,907	17 % 16,9 %	25,1 % 22,3 %	0,918
Linksverschiebung peripher	Pos 430 (23,4%) Neg 1404 (76,6%)	10 Monate 32 Monate	<0,005	36,7 % 13,4 %	45,4 % 20,4 %	<0,005
Degranulierte Vorstufen	Pos 124 (6,9%) Neg 1675 (93,1%)	11 Monate 26 Monate	<0,005	37,3 % 17,1 %	43,2 % 24,7 %	<0,005
Pseudo-Pelger-Zellen	Pos 261 (14,3%) Neg 1561 (85,7%)	12 Monate 27 Monate	<0,005	29,5 % 16,7 %	30,8 % 25 %	<0,005
Thrombozyten-anisometrie	Pos 644 (35,3%) Neg 1179 (64,7%)	18 Monate 30 Monate	0,001	21,7 % 16,2 %	30,6 % 23,6 %	0,051
Thrombozyten-riesenplättchen	Pos 317 (17,6%) Neg 1487 (82,4%)	Alle zensiert	0,001	23,9 % 17,3 %	32,6 % 25 %	0,221
Thrombozyten-Hypogranulation	Pos 72 (4,1%) Neg 1720 (95,9%)	7 Monate 26 Monate	0,000	41,7 % 17,4 %	56,3 % 25,1 %	<0,005
Thrombo.Mikromegakaryozyten	Pos 41 (2,3%) Neg 1760 (97,7%)	9 Monate 25 Monate	0,033	33,3 % 18 %	33,3 % 25,9 %	0,193

4.2.1.12. Zusammenfassung

Tabelle 4.2.1.12. zeigt noch einmal die Ergebnisse des Kapitels 4.2.1. in der Übersicht.

	Alle MDS		RA		RCMD-RS		RARS		RCMD		5q-Syndrom	
	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz
Erythropoese	Anisozytose	-	-	-	Tränenform	-	Megalozyten	-	Hyperchromasie	Fragmentozyten	-	Anisozytose
	Poikilozytose	Poikilozytose					-	Tränenform	Megalozyten		-	Poikilozytose
	Ovalozyten	-							Ovalozyten			
	Basophile Tüpfelung	-										
	Fragmentozyten	-										
Granulopoese	Linksverschiebung peripher	Linksverschiebung peripher							Pseudo-Pelger-Zellen	-		
	Degranulierte Vorstufen	Degranulierte Vorstufen							Linksverschiebung peripher	Linksverschiebung peripher		
	Pseudo-Pelger-Zellen	Pseudo-Pelger-Zellen										
Megakaryopoese	Thrombo.-Anisometrie	Thrombo.-Anisometrie										
	Thrombo.-Riesenplättchen	-										
	Thrombo.-Hypogranulation	Thrombo.-Hypogranulation										
	Thrombo.-Mikromegakaryozyten	-										

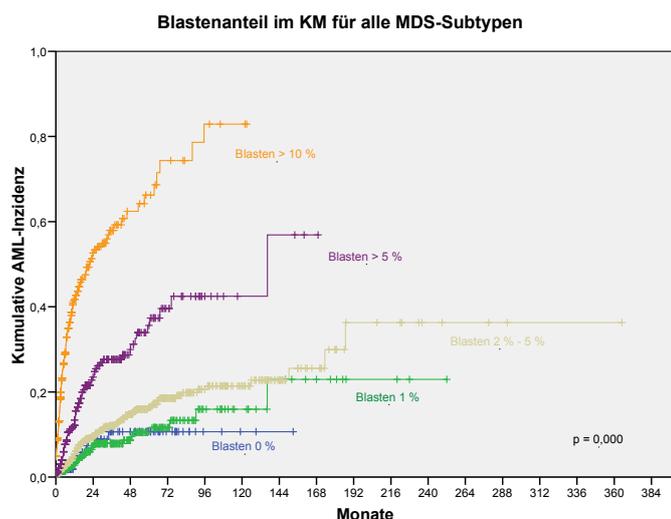
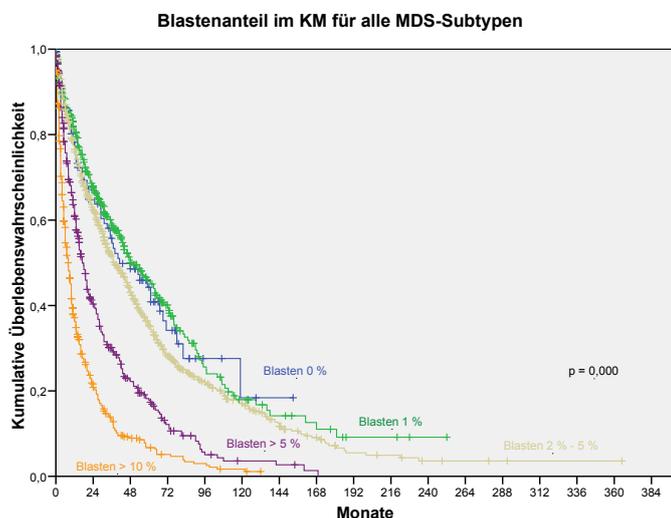
Tab. 14.2.1.12 Zusammenfassung der prognostischen Bedeutung morphologischer Parameter bei den unterschiedlichen MDS-Subtypen

	RAEB I		RAEB II		CMML I		CMML II		RAEB-T nach FAB	
	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz
Erythropoese	-	-	Poikilozytose	-	Hypochromasie	-	Megalozyten	-	Anisozytose	Anisozytose
			Hypochromasie	-	Hyperchromasie	-			Poikilozytose	-
			-	Hyperchromasie	Megalozyten	Megalozyten			Megalozyten	-
			-	Megalozyten						Hyperchromasie
			Fragmentozyten						Polychromasie	
Granulopoese			Linksverschiebung peripher		-	Linksverschiebung peripher			Pseudo-Pelger-Zellen	-
			Degranulierte Vorstufen						Linksverschiebung peripher	-
Megakaryopoese			Thrombo.-anisometrie	-					Thrombo.-anisometrie	-
			-	Thrombo.-Riesenplättchen					Thrombo.-Riesenplättchen	-

Tab. 14.2.1.12 Zusammenfassung der prognostischen Bedeutung morphologischer Parameter bei den unterschiedlichen MDS-Subtypen

4.2.2. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark

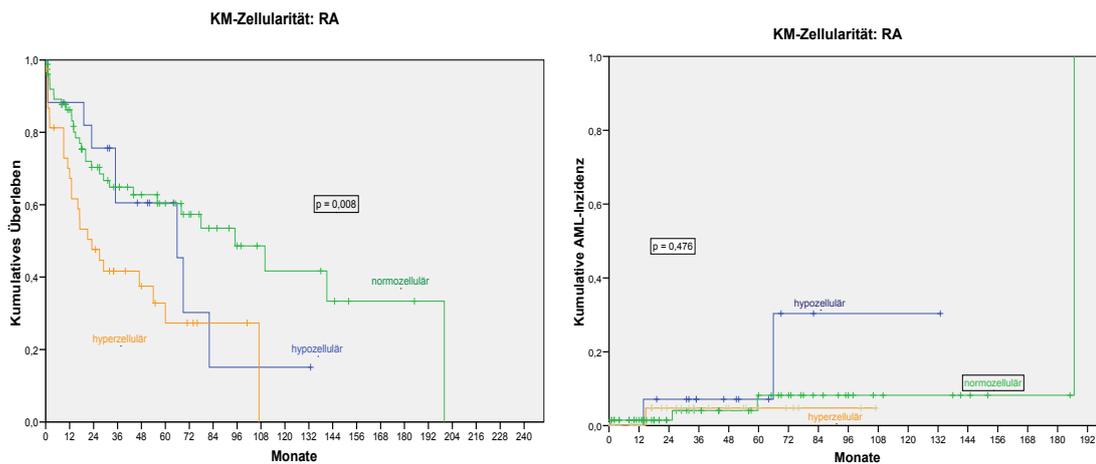
Die Tabellen 4.2.2.1 bis 4.2.2.11 zeigen die knochenmarkmorphologischen Parameter, die sich als prognostisch bedeutsam erwiesen haben. Große Bedeutung hatte dabei in der Gesamtgruppe der medulläre Blastenanteil.



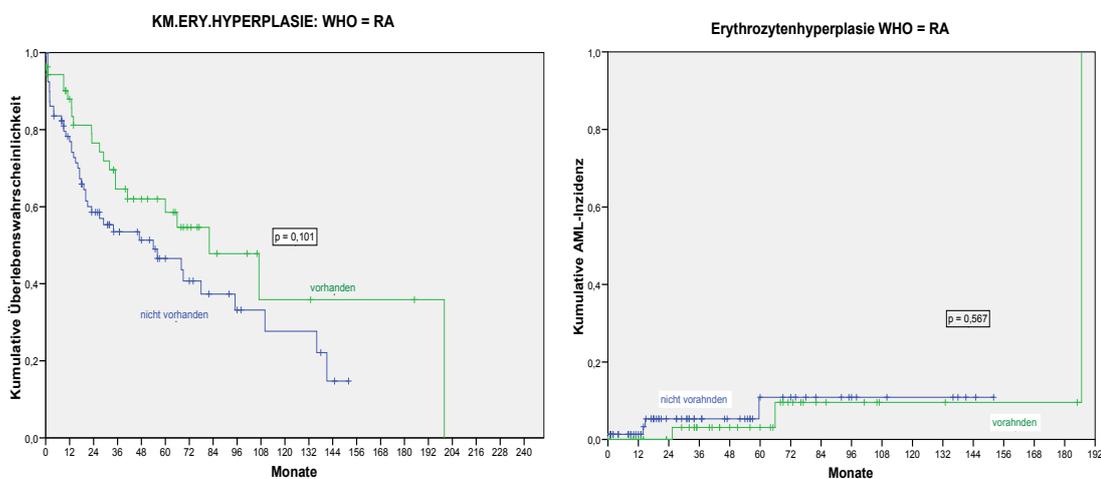
In der Gesamtgruppe hatten Patienten mit einem erhöhten Blastenanteil kürzere Überlebenszeiten und ein erhöhtes Risiko einer Leukämietransformation. In den MDS-Subgruppen zeigte sich kein relevanter Einfluss der Blasten auf Überlebenswahrscheinlichkeit und Leukämierisiko.

4.2.2.1. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RA im Knochenmark

In der WHO-Subgruppe der RA spielte die zytologisch bestimmte KM-Zellularität eine bedeutende Rolle für die Überlebenszeit.



So lag das mediane Überleben der Patienten mit hypozellulärem Knochenmark bei 66 Monaten, das der Patienten mit hyperzellulärem Knochenmark jedoch nur bei 23 Monaten. Auf die kumulative AML-Inzidenz hatte die KM-Zellularität jedoch keinen Einfluss. Auch die Erythrozytenhyperplasie hatte auf die AML-Inzidenz ebenso wenig Einfluss wie auf die Überlebenszeit.



Der Nachweis von hypersegmentierten Megakaryozyten ging bei Patienten mit RA mit einem geringeren medianen Überleben einher, hatte aber auf die kumulative AML-Inzidenz keinen Einfluss.

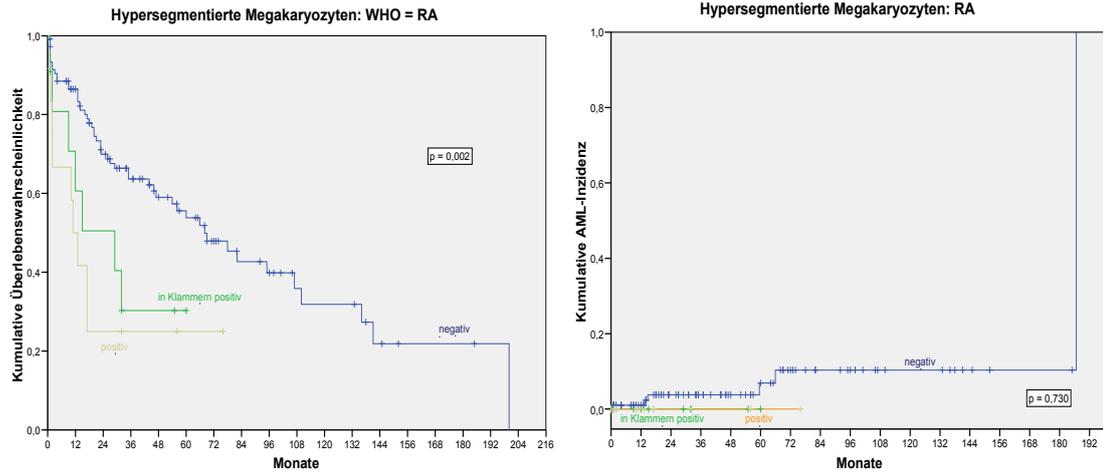


Tabelle 4.2.2.1 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei RA

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	25 (12,3 %)	82 Monate	0,122	-	-	0,350
1 %	52 (25,6 %)	95 Monate		0 %	9,1 %	
2 – 5 %	126 (62,1 %)	46 Monate		5,9 %	7,6 %	
> 5 %	-	-		-	-	
> 10 %	-	-				
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	27 (16,1%)	66 Monate	0,008	7,1 %	7,1 %	0,476
- normozellulär	96 (57,1%)	95 Monate		1,5 %	8,2%	
- hyperzellulär	45 (26,8%)	23 Monate		4,8 %	4,8 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 66 (39,8%) Neg 100 (60,2%)	83 Monate 54 Monate	0,101	0 % 5,3 %	3,1 % 10,9 %	0,567
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	69 (41,8%)	56 Monate	0,964	4,6 %	4,6 %	0,602
- in Klammern pos	46 (27,9%)	54 Monate		0 %	5,9 %	
- + und ++	50 (30,3%)	66 Monate		4 %	12 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	106 (65%)	68 Monate	0,060	4,5 %	7,6 %	0,507
in Klammern pos	22 (13,5%)	107 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	35 (21,5%)	17 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	126 (76,4%)	66 Monate	0,118	3,9 %	7,1 %	0,647
in Klammern pos	14 (8,5%)	-		0 %	0 %	
+ und ++	25 (15,2%)	13 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	146 (89,6%)	60 Monate	0,302	3,6 %	6,8 %	0,775
in Klammern pos	8 (4,9%)	107 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	9 (5,5%)	13 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	146 (89%)	66 Monate	0,031	3,6 %	6,7 %	0,746
in Klammern pos	10 (6,1%)	-		0 %	0 %	
+ und ++	8 (4,9%)	10 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 23 (14,1%) Neg. 140 (85,9%)	11 Monate 66 Monate	0,321	0 % 3,6 %	0 % 6,7 %	0,504
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 18 (11,1%) Neg 144 (88,9%)	20 Monate 68 Monate	0,068	0 % 3,7 %	0 % 6,6 %	0,556
Sideroblastose	Pos 37 (24,2%) Neg 116 (75,8%)	107 Monate 56 Monate	0,530	0 % 4,5 %	0 % 8,6 %	0,217
Ringsideroblasten	Pos 35 (21,2%) Neg 130 (78,8%)	30 Monate 68 Monate	0,058	0 % 5,2 %	0 % 8,2 %	0,312
PAS-Färbung	Pos 9 (8,9%) Neg 92 (91,1%)	21 Monate 78 Monate	0,104	0 % 3,4 %	0 % 8 %	0,643

KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 68 (41,2%) Neg 97 (58,8%)	78 Monate 56 Monate	0,494	0 % 3,7 %	0 % 6,6 %	0,556
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 28 (17,3%) Neg 134 (82,7%)	69 Monate 60 Monate	0,972	5,9 % 2,7 %	5,9 % 7 %	0,809
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 64 (39%) Neg 100 (61%)	69 Monate 54 Monate	0,984	2,9 % 4,5 %	2,9 % 10,4 %	0,188
Typ Blasten-KM nur Typ 1 Blasten nur Typ 2 Blasten beide Blastentypen	13 (52%) 5 (20%) 7 (28%)	69 Monate 10 Monate 60 Monate	0,651	14,3 % alle zensiert alle zensiert	14,3 % alle zensiert alle zensiert	0,807
Promyelozytenanteil KM nicht erhöht erhöht	119 (73%) 44 (27%)	46 Monate 69 Monate	0,892	3,1 % 4,2 %	8,8 % 4,2 %	0,433
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 185(100%)	- 66 Monate	-	- 3,8 %	- 7,3 %	-
Hypogranulation	Pos 23 (11,5%) Neg 177 (88,5%)	Not reached 52 Monate	0,18	8,3 % 3,9 %	8,3 % 7,4 %	0,876
Pseudo-Pelger KM	Pos 35 (17,5%) Neg 165 (82,5%)	110 Monate 60 Monate	0,880	4,3 % 4,4 %	4,3 % 6,6 %	0,880
Hypersegmentierung KM	Pos 11 (5,6%) Neg 185 (94,4%)	Not reached 56 Monate	0,499	0 % 4,8 %	0 % 7,1 %	0,500
Part. MPO-Mangel	Pos 20 (17,4%) Neg 95 (82,6%)	Not reached 35 Monate	0,749	0 % 4,9 %	0 % 12,3 %	0,401
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 19 (31,1%) Neg 42 (68,9%)	78 Monate 68 Monate	0,456	17,5 % 4,8 %	17,5 % 23,8 %	0,491
Zellularität Megakaryopoese hypozellulär normozellulär hyperzellulär	45 (26,5%) 108 (63,5%) 17 (10%)	66 Monate 69 Monate 27 Monate	0,712	5 % 1,2 % 11,1 %	16,9 % 3,5 % 11,1 %	0,188
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	113 (66,9%) 35 (20,7%) 21 (12,4%)	56 Monate 107 Monate 136 Monate	0,904	1,8 % 9,8 % 0 %	6,2 % 9,8 % 0 %	0,455
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	174 (88,3%) 12 (6,1%) 11 (5,6%)	68 Monate 23 Monate 33 Monate	0,162	3,1 % 16,7 % 14,3 %	5,4 % 16,7 % 14,3 %	0,118
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	161 (82,1%) 22 (11,2%) 13 (6,6%)	52 Monate Not reached 23 Monate	0,215	5,6 % 0 % 0 %	8,4 % 0 % 0 %	0,404
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	134 (80,7%) 18 (10,8%) 14 (8,4%)	68 Monate 29 Monate 11 Monate	0,002	3,8 % 0 % 0 %	6,9 % 0 % 0 %	0,730
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	157 (80,5%) 27 (13,8%) 11 (5,6%)	60 Monate 29 Monate 11 Monate	0,424	4,5 % 5,6 % 0 %	7,1 % 5,6 % 0 %	0,836
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 38 (22,4%) Neg 132 (77,6%)	60 Monate 66 Monate	0,751	10 % 1,5 %	10 % 5,4 %	0,359
Plasmazellvermehrung	Pos 16 (9,5%) Neg 153 (90,5%)	69 Monate 56 Monate	0,948	11,1 % 2,2 %	11,1 % 5,7 %	0,084
Eisenspeicherung Vermindert-fehlend Normal Gesteigert Massiv gesteigert	14 (9,7%) 69 (47,6%) 56 (38,6%) 6 (4,1%)	27 Monate 68 Monate 56 Monate 2 Monate	0,482	0 % 2,4 % 6,4 % 0 %	0 % 8,1 % 10,7 % 0 %	0,714

4.2.2.2. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RARS im Knochenmark

Bei Patienten, bei denen eine RARS diagnostiziert wurde, ist kein Einfluss eines morphologischen Parameters auf die Prognose zu erkennen. Insbesondere die zytologisch bestimmte Zellularität des Knochenmarkes und der Nachweis einer Erythrozytenhyperplasie hatten keinen Einfluss auf Überlebenswahrscheinlichkeit und AML-Inzidenz.

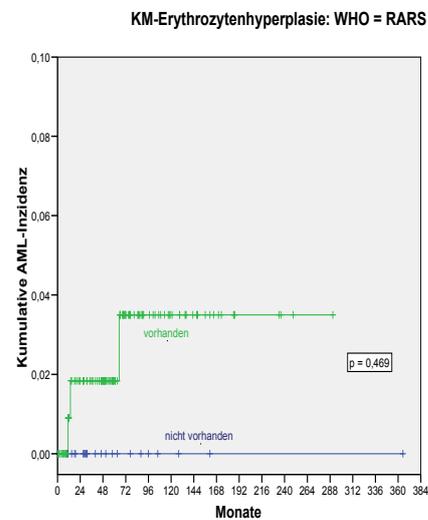
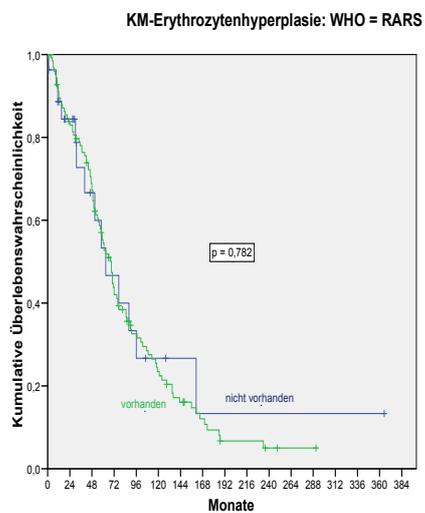
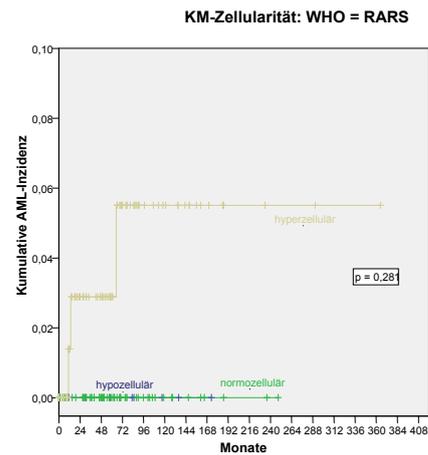
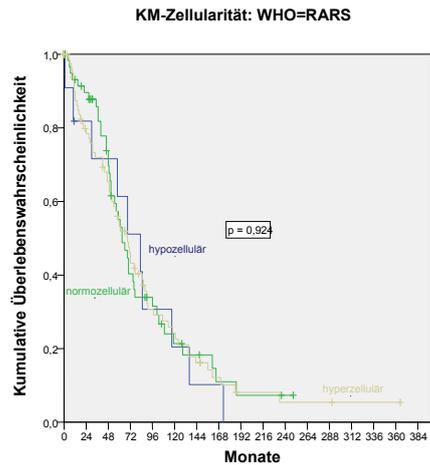


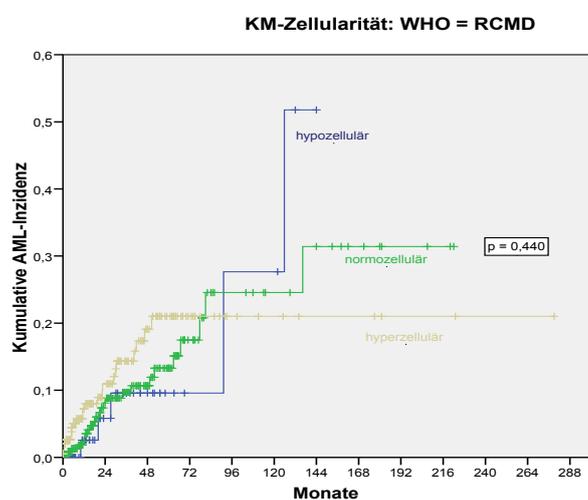
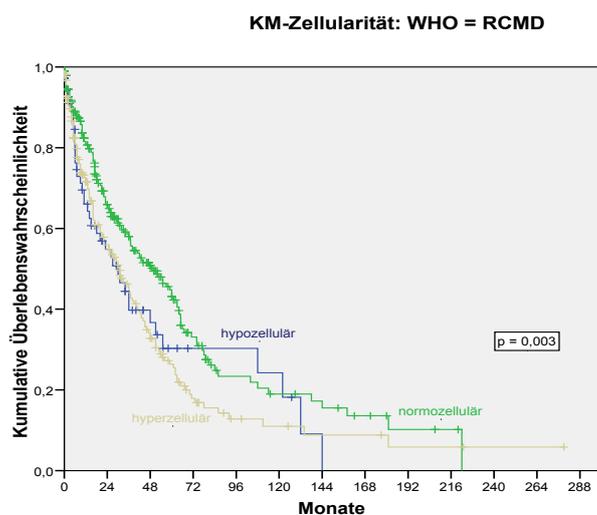
Tabelle 4.2.2.2 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei RARS

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	21 (11,9 %)	61 Monate	0,544	0 %	0 %	0,395
1 %	59 (33,5 %)	66 Monate		0 %	0 %	
2 – 5 %	96 (54,5 %)	69 Monate		2,5 %	2,5 %	
> 5 %	-	-		-	-	
> 10 %	-	-		-	-	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	11 (6,4%)	83 Monate	0,924	0 %	0 %	0,281
- normozellulär	70 (40,7%)	63 Monate		0 %	0 %	
- hyperzellulär	91 (52,9)	69 Monate		2,9 %	2,9 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 137 (79,7%) Neg 35 (20,3%)	69 Monate 63 Monate	0,782	1,8 % 0 %	1,8 % 0 %	0,469
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	48 (27,7%)	77 Monate	0,102	0 %	0 %	0,366
- in Klammern pos	50 (28,9%)	72 Monate		2,6 %	2,6 %	
- + und ++	75 (43,4%)	58 Monate		1,6 %	1,6 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	119 (70%)	70 Monate	0,239	1 %	1 %	0,037
in Klammern pos	29 (17,1%)	63 Monate		5,3 %	5,3 %	
+ und ++	22 (12,9%)	50 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	92 (54,1%)	59 Monate	0,919	1,4 %	1,4 %	0,698
in Klammern pos	30 (17,6%)	75 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	48 (25,9%)	69 Monate		2,5 %	2,5 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	101 (59,4%)	59 Monate	0,870	2,8 %	2,8 %	0,508
in Klammern pos	27 (15,9%)	63 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	42 (24,7%)	70 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	156 (92,3%)	63 Monate	0,126	1,7 %	1,7 %	0,873
in Klammern pos	7 (4,1%)	76 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	6 (3,6%)	161 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 10 (5,9%) Neg 160 (94,1%)	51 Monate 69 Monate	0,640	0 % 1,6 %	0 % 1,6 %	0,718
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 25 (14,8%) Neg 144 (85,2%)	76 Monate 63 Monate	0,758	0 % 1,9 %	0 % 1,9 %	0,435
Sideroblastose	Pos 156 (92,9%) Neg 12 (7,1%)	68 Monate Not reached	0,674	1,6 % 0 %	1,6 % 0 %	0,726
Ringsideroblasten	Pos 185 (100%) -	69 Monate -	-	1,5 %	1,5 %	-
PAS-Färbung	Pos 2 (2,6%) Neg 76 (97,4%)	85 Monate 63 Monate	0,850	Alle zensiert 1,9 %	Alle zensiert 1,9 %	0,847
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 35 (21,7%) 126 (78,3%)	70 Monate 51 Monate	0,465	0,9 % 6,7 %	0,9 % 6,7 %	0,135
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 12 (7%) Neg 159 (85,9%)	88 Monate 63 Monate	0,697	0 % 1,7 %	0 % 1,7 %	0,610
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 22 (11,9%) Neg 151 (81,6%)	96 Monate 63 Monate	0,187	0 % 1,7 %	0 % 1,7 %	0,563
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	5 (62,5%)	Alle zensiert	-	0 %	0 %	-
nur Typ 2 Blasten	0 (0%)			0 %	0 %	
beide Blastentypen	3 (37,5%)			0 %	0 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	154 (92,2%)	86 Monate	0,259	1,7 %	1,7 %	0,611
erhöht	13 (7,8%)	61 Monate		0 %	0 %	
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 173 (100%)			- 1,5 %	- 1,5 %	-
Hypogranulation	Pos 9 (5,3%) Neg 162 (94,7%)	71 Monate 66 Monate	0,971	0 % 1,6 %	0 % 1,6 %	1,672
Pseudo-Pelger KM	Pos 24 (14%) Neg 148 (86%)	71 Monate 66 Monate	0,333	0 % 1,8 %	0 % 1,8 %	0,507
Hypersegmentierung KM	Pos 5 (2,9%) Neg 166 (97,1%)	77 Monate 63 Monate	0,731	0 % 1,6 %	0 % 1,6 %	0,739

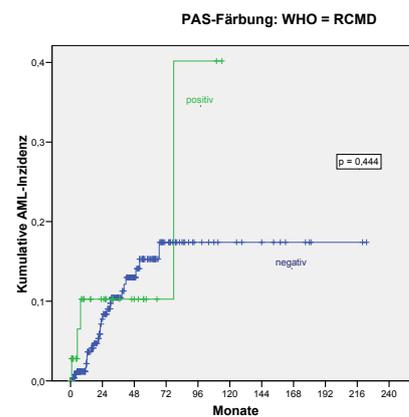
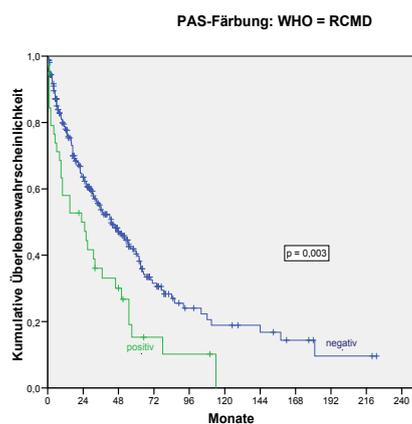
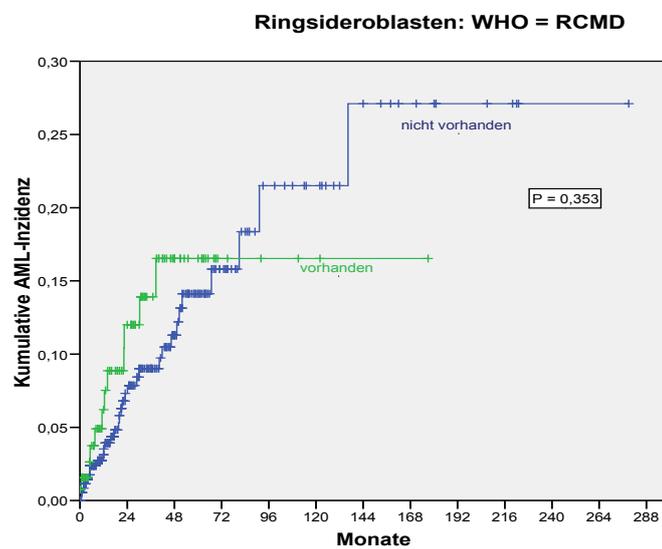
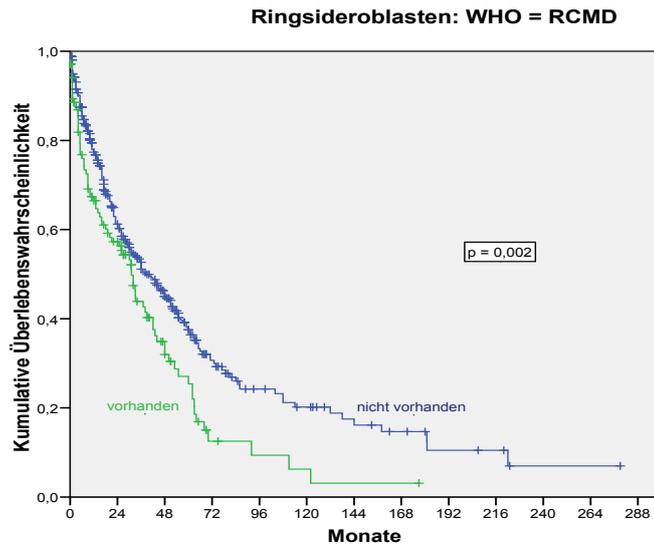
Part. MPO-Mangel	Pos 2 (2,9%) Neg 68 (97,1%)	31 Monate 70 Monate	0,467	0 % 0 %	0 % 0 %	-
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 20 (55,6%) Neg 16 (44,4%)	76 Monate 90 Monate	0,760	0 % 0 %	0 % 0 %	-
Zellularität Megakaryopoese						
hypozellulär	12 (6,9%)	69 Monate	0,886	0 %	0 %	0,667
normozellulär	133 (76,9%)	68 Monate		1,9 %	1,9 %	
hyperzellulär	28 (16,2%)	49 Monate		0 %	0 %	
Reifungsstörung Megakaryopoese						
negativ	153 (89%)	66 Monate	0,711	1,7 %	1,7 %	0,879
in Klammern pos	13 (7,6%)	61 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	6 (3,5%)	90 Monate		0 %	0 %	
Mikromegakaryozyten						
negativ	168 (98,2%)	66 Monate	-	1,6 %	1,6 %	0,893
in Klammern pos	2 (1,2%)	- Monate		0 %	0 %	
+ und ++	1 (0,6%)	- Monate		0 %	0 %	
Mononukleäre Megakaryozyten						
negativ	162 (95,3%)	66 Monate	0,805	0,8 %	0,8 %	0,980
in Klammern pos	5 (2,9%)	46 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	3 (1,8%)	71 Monate		0 %	0 %	
Hypersegmentierte Megakaryozyten						
negativ	156 (91,2%)	63 Monate	0,253	1,8 %	1,8 %	0,808
in Klammern pos	7 (4,1%)	118 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	8 (4,7%)	63 Monate		0 %	0 %	
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten						
negativ	164 (97%)		<0,005	0,8 %	0,8 %	0,996
in Klammern pos	3 (1,8%)			0 %	0 %	
+ und ++	2 (1,2%)	Alle zensiert		0 %	0 %	
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 13 (7,6%) Neg 158 (92,4%)	69 Monate 66 Monate	0,653	0 % 1,6 %	0 % 1,6 %	0,651
Plasmazellvermehrung	Pos 18 (10,6%) Neg 152 (89,4%)	77 Monate 63 Monate	0,974	0 % 1,8 %	0 % 1,8 %	0,281
Eisenspeicherung						
Vermindert-fehlend	2 (1,2%)	63 Monate	0,226	0 %	0 %	0,073
Normal	16 (9,6%)	124 Monate		12,5 %	12,5 %	
Gesteigert	98 (58,7%)	69 Monate		0 %	0 %	
Massiv gesteigert	51 (30,5%)	68 Monate		2,6 %	2,6 %	

4.2.2.3. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD im Knochenmark

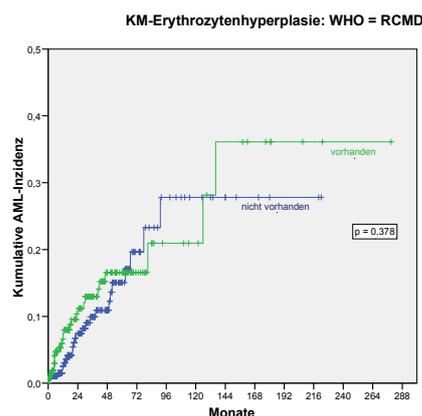
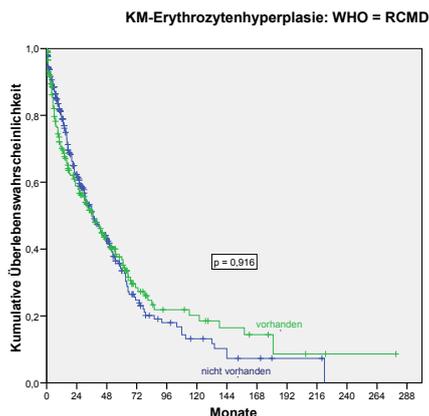
Bei Patienten mit einer RCMD zeigte sich ein deutlicher Einfluss der KM-Zellularität auf das mediane Überleben. Patienten mit Hypo- bzw. Hyperplasie des Knochenmarks überlebten im Median 30 bzw. 31 Monate, während Patienten mit normozellulären Knochenmark im Median 50 Monate überlebten. Auf die kumulative AML-Inzidenz hatte die KM-Zellularität jedoch keinen Einfluss.



Dysplasiezeichen der Erythropoese spielten in der Gruppe der RCMD für den Leukämieübergang keine Rolle, jedoch ging der Nachweis von Megaloblastärer Transformation, Erythrozytenmehrkernigkeit, Ringsideroblasten und PAS-Färbung mit einer deutlich geringeren Überlebenschance einher.

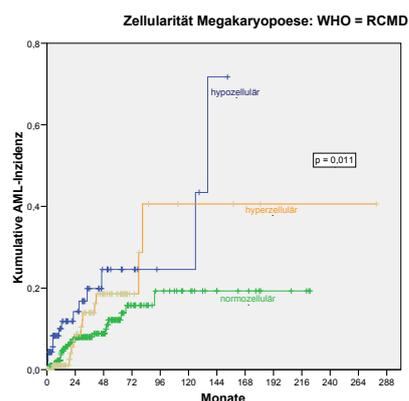
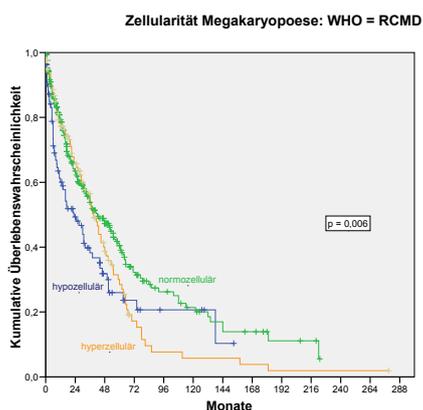


Der Nachweis einer Erythrozytenhyperplasie hatte keinen prognostischen Einfluss.



Bei den Dysplasiezeichen der Granulopoese waren der Nachweis von einer Granulozytenlinksverschiebung und ein erhöhter Promyelozytenanteil mit einem kürzeren medianen Überleben assoziiert; auf das Risiko eines AML Überganges hatten diese Parameter jedoch keinen Einfluß.

Innerhalb der Dysplasiekriterien der Megakaryopoese zeigten die Zellularität und der Nachweis von Mikromegakaryozyten und hypersegmentierten Megakaryozyten eine Korrelation mit einem deutlich verkürzten Überleben. Die Zellularität der Megakaryopoese hatte zudem Einfluß auf das AML-Risiko: Eine Hypoplasie der Megakaryopoese war nach 5 Jahren in 25 % der Patienten, eine Hyperplasie in 18 % der Patienten mit einer AML assoziiert, während Patienten mit einer normozellulären Megakaryopoese nur in 12 % der Fälle nach 5 Jahren eine AML entwickelt hatten.



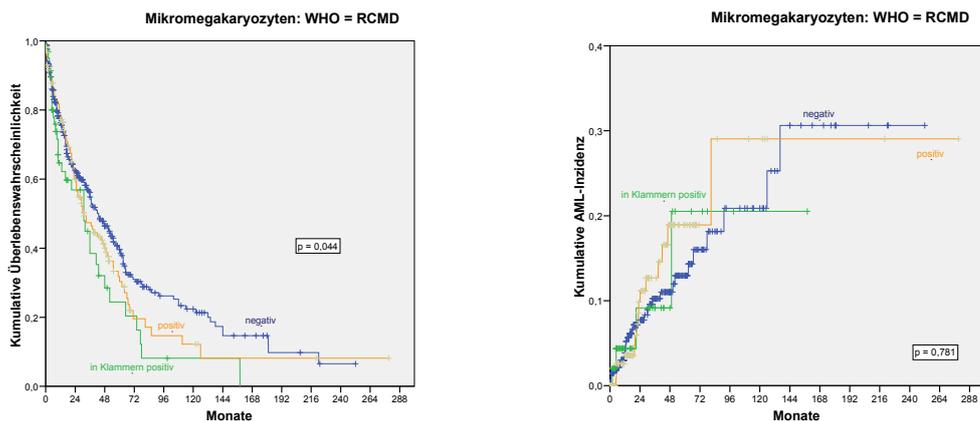


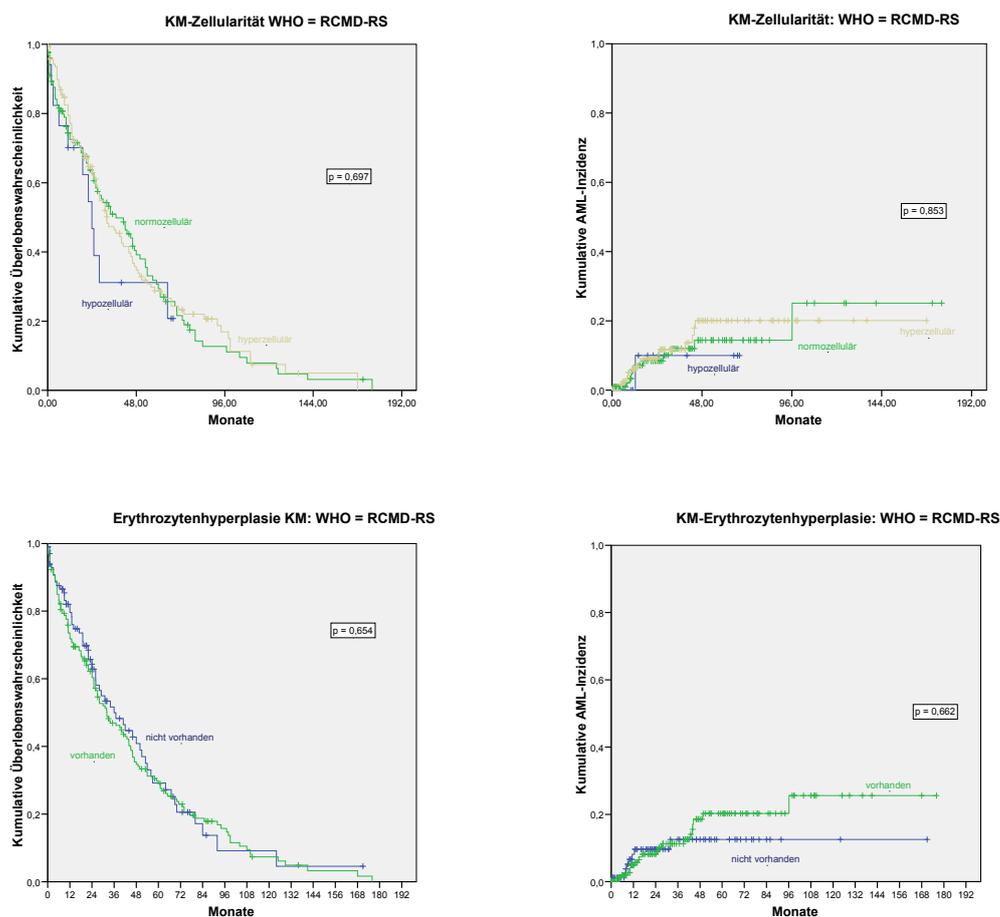
Tabelle 4.2.2.3 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei RCMD

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	82 (10,9 %)	29 Monate	0,170	17,4 %	21,2 %	0,617
1 %	229 (30,5 %)	43 Monate		11,2 %	12,4 %	
2 – 5 %	440 (58,6 %)	36 Monate		9,5 %	18,1 %	
> 5 %	-	-		-	-	
> 10 %	-	-		-	-	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	90 (12,9%)	30 Monate	0,003	5,8 %	9,6 %	0,440
- normozellulär	359 (51,6%)	50 Monate		8,1 %	13,3 %	
- hyperzellulär	247 (35,5%)	31 Monate		11 %	21 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 310 (45,4%) Neg 373 (54,6%)	36 Monate 37 Monate	0,916	10,4 % 7,4 %	16,6 % 15,1 %	0,378
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	262 (37,9%)	42 Monate	0,011	7,6 %	15,8 %	0,177
- in Klammern pos	159 (23%)	52 Monate		1,5 %	11,3 %	
- + und ++	270 (39,1%)	29 Monate		12,1 %	14,5 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	395 (57%)	39 Monate	0,010	6,5 %	14,1 %	0,004
in Klammern pos	112 (16,2%)	48 Monate		3,9 %	7,4 %	
+ und ++	186 (26,8%)	23 Monate		16,8 %	24,3 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	431 (62,6%)	43 Monate	0,028	6,6 %	15,2 %	0,539
in Klammern pos	87 (12,6%)	42 Monate		6,3 %	15,7 %	
+ und ++	171 (24,8%)	26 Monate		13,5 %	15,7 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	577 (84,1%)	43 Monate	0,005	7,5 %	15,1 %	0,284
in Klammern pos	33 (4,8%)	40 Monate		5,6 %	5,6 %	
+ und ++	76 (11,1%)	26 Monate		12,7 %	19,8 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	616 (89,9%)	37 Monate	0,495	8,1 %	15,2 %	0,076
in Klammern pos	25 (3,6%)	40 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	44 (6,4%)	36 Monate		15,1 %	23,6 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 150 (19,2%) Neg 539 (68,8%)	33 Monate 38 Monate	0,359	14,1 % 7,1 %	22,8 % 13,4 %	0,071
KM-Ery. Zytoplastische Veränderungen	Pos 95 (14%) Neg 584 (86%)	33 Monate 37 Monate	0,276	9,4 % 8,1 %	16,3 % 15,2 %	0,761
Sideroblastose	Pos 163 (24,8%) Neg 494 (75,2%)	107 Monate 56 Monate	0,530	11,5 % 7,4 %	21,8 % 12,6 %	0,214
Ringsideroblasten	Pos 185 (27,3%) Neg 492 (72,7%)	31 Monate 38 Monate	0,002	12 % 7,3 %	16,5 % 14,1 %	0,353
PAS-Färbung	Pos 41 (10,3%) Neg 356 (89,7%)	23 Monate 43 Monate	0,003	10,3 % 7,8 %	10,3 % 15,3 %	0,444
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 374 (47,8%) Neg 282 (36%)	37 Monate 49 Monate	0,597	8,3 % 9,6 %	11,2 % 22,9 %	0,483

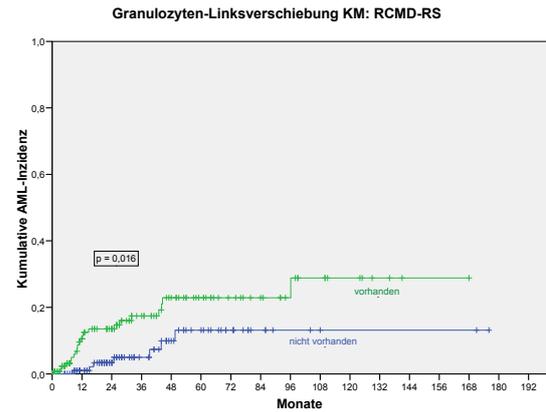
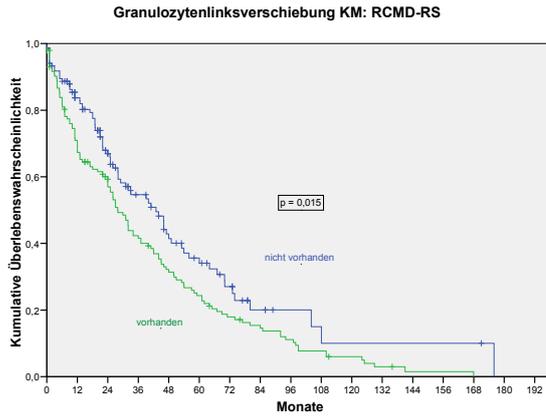
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 163 (24%) Neg 517 (76%)	32 Monate 43 Monate	0,063	6,7 % 9,5 %	13 % 16,9 %	0,902
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 338 (49,3%) Neg 347 (50,7%)	31 Monate 45 Monate	0,020	9,6 % 8,7 %	17,8 % 14,3 %	0,275
Typ Blasten-KM nur Typ 1 Blasten nur Typ 2 Blasten beide Blastentypen	95 (60,5%) 19 (12,1%) 43 (27,4%)	31 Monate 59 Monate 36 Monate	0,583	8,3 % 16,4 % 5 %	19,5 % 16,4 % 5 %	0,284
Promyelozytenanteil KM nicht erhöht erhöht	408 (60,6%) 265 (39,4)	31 Monate 44 Monate	0,009	9,9 % 8,8 %	14,7 % 18,4 %	0,368
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 713 (100%)	- Monate Monate	-	- 9,1 %	- 15,7 %	-
Hypogranulation	Pos 334 (46,5%) Neg 385 (53,5%)	36 Monate 36 Monate	0,596	8,8 % 9,3 %	13,7 % 18,3 %	0,397
Pseudo-Pelger KM	Pos 347 (48,3%) Neg 372 (51,7%)	37 Monate 36 Monate	0,692	7,6 % 10,6 %	15,2 % 16,4 %	0,682
Hypersegmentierung KM	Pos 108 (15,2%) Neg 603 (84,8%)	30 Monate 37 Monate	0,147	7,6 % 9,4 %	7,6 % 17 %	0,115
Part. MPO-Mangel	Pos 117 (25%) Neg 351 (75%)	48 Monate 45 Monate	0,942	12,4 % 6,2 %	21,6 % 12,6 %	0,113
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 86 (34%) Neg 167 (66%)	46 Monate 36 Monate	0,488	5,3 % 8 %	5,3 % 22,7 %	0,054
Zellularität Megakaryopoese hypozellulär normozellulär hyperzellulär	138 (19,9%) 411 (59,1%) 146 (21%)	23 Monate 42 Monate 39 Monate	0,006	14,3 % 7,4 % 8,7 %	24,6 % 12,2 % 18,5 %	0,011
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	247 (35,7%) 138 (20%) 306 (44,3%)	37 Monate 41 Monate 36 Monate	0,695	11,6 % 12,4 % 6 %	13,1 % 22,2 % 14,7 %	0,705
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	444 (62,6%) 82 (11,6%) 183 (25,8%)	43 Monate 31 Monate 31 Monate	0,044	7,7 % 9,2 % 9,8 %	12,9 % 20,5 % 18,9 %	0,781
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	363 (51,1%) 77 (10,8%) 270 (38%)	34 Monate 65 Monate 38 Monate	0,229	10 % 6,6 % 7,1 %	15,6 % 12,5 % 14,9 %	0,787
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	524 (76,5%) 33 (4,8%) 128 (18,7%)	41 Monate 36 Monate 22 Monate	0,023	8,1 % 7,1 % 12,1 %	14,8 % 7,1 % 22,2 %	0,241
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	369 (53,4%) 77 (11,1%) 245 (35,5%)	39 Monate 43 Monate 33 Monate	0,858	8,8 % 5,6 % 8,1 %	14,2 % 12,8 % 14,4 %	0,533
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 141 (20,5%) Neg 547 (79,5%)	37 Monate 37 Monate	0,704	14,8 % 7,3 %	20,3 % 14,7 %	0,037
Plasmazellvermehrung	Pos 71 (10,3%) Neg 615 (89,7%)	51 Monate 36 Monate	0,409	3,7 % 9,5 %	3,7 % 17,9 %	0,201
Eisenspeicherung Vermindert-fehlend Normal Gesteigert Massiv gesteigert	53 (8,3%) 304 (47,8%) 262 (41,2) 17 (2,7%)	41 Monate 37 Monate 36 Monate 45 Monate	0,837	3,8 % 6,8 % 12,1 % 0 %	3,8 % 16,3 % 15,4 % 0 %	0,397

4.2.2.4. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RCMD-RS im Knochenmark

Tabelle 4.2.2.4 zeigt die knochenmarkmorphologischen Parameter von Patienten mit einer RCMD-RS und deren Einfluss auf die Prognose. Weder KM-Zellularität noch Erythrozytenhyperplasie haben sich in dieser Gruppe als prognostisch bedeutsam erwiesen.



Während sich innerhalb der Erythropoese kein prognostisch relevanter Dysplasieparameter findet, korrelieren innerhalb der Granulopoese eine Granulozytenlinksverschiebung und ein erhöhter Promyelozytenanteil mit einer kürzeren Überlebenszeit und einem höheren AML-Risiko. Der Nachweis einer Granulozytenhyperplasie korrelierte weiterhin mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer AML.



Das prognostisch wertvollste Dysplasiezeichen der Megakaryopoese war der Nachweis von Mikromegakaryozyten, der mit einer kürzeren Überlebenszeit und einem höheren Risiko für einen AML-Übergang verbunden war.

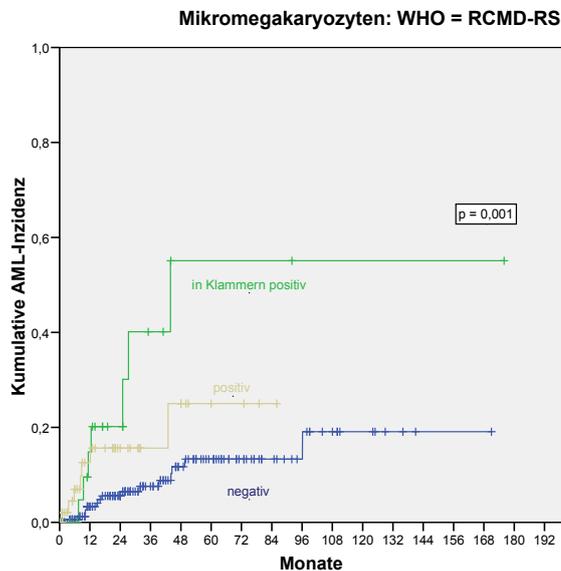
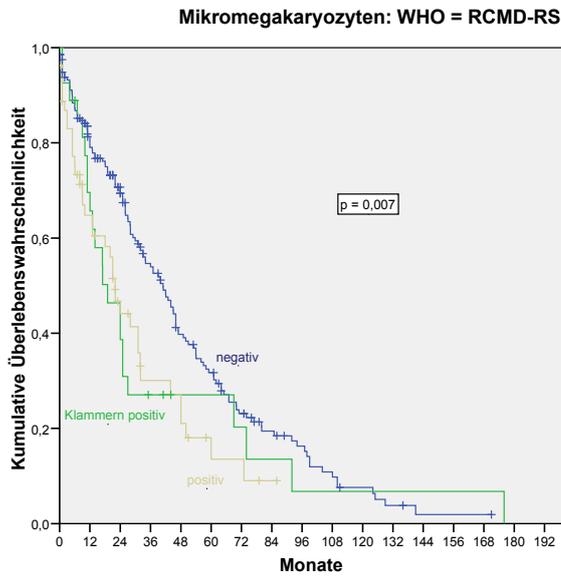


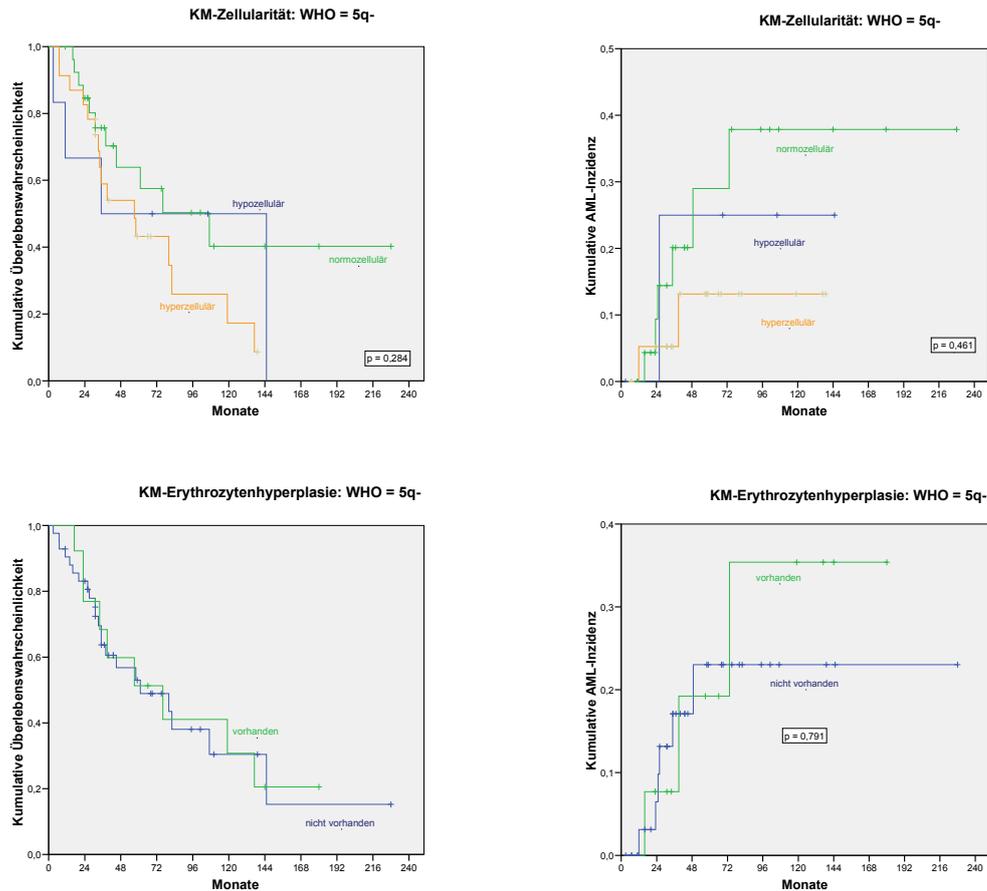
Tabelle 4.2.2.4 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei RCMD-RS

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	23 (6,7 %)	33 Monate	0,794	6,2 %	6,2 %	0,268
1 %	103 (29,9 %)	46 Monate		5,1 %	14,2 %	
2 – 5 %	218 (63,4 %)	31 Monate		11,3 %	20,5 %	
> 5 %	-	-		-	-	
> 10 %	-	-		-	-	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	20 (6,3)	24 Monate	0,697	10 %	10 %	0,853
- normozellulär	144 (45,3)	37 Monate		8,4 %	14,4 %	
- hyperzellulär	154 (48,4%)	32 Monate		9 %	20,1 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 207 (64,9%) Neg 112 (35,1%)	32 Monate 36 Monate	0,654	8,2 % 9,6 %	20,3 % 12,5 %	0,662
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	89 (28,2)	41 Monate	0,399	6,9 %	13,6 %	0,328
- in Klammern pos	71 (22,5%)	25 Monate		10,6 %	27 %	
+ und ++	156 (49,4%)	39 Monate		9,1 %	18 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	161 (50,8%)	33 Monate	0,499	6,8 %	13,1 %	0,209
in Klammern pos	57 (18%)	28 Monate		6,7 %	36,1 %	
+ und ++	99 (31,2%)	37 Monate		13,5 %	18,3 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	160 (50,8%)	32 Monate	0,542	6,9 %	11,6 %	0,023
in Klammern pos	51 (16,2%)	28 Monate		13,8 %	42,9 %	
+ und ++	104 (33%)	40 Monate		9,5 %	19,1 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	215 (68,5%)	36 Monate	0,412	6,1 %	13,4 %	0,150
in Klammern pos	32 (10,2%)	32 Monate		12,3 %	33 %	
+ und ++	67 (21,3)	27 Monate		14,1 %	22,4 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	277 (88,5%)	32 Monate	0,226	8,1 %	17,6 %	0,636
in Klammern pos	17 (5,4%)	33 Monate		12,5 %	12,5 %	
+ und ++	19 (6,1%)	61 Monate		18,5 %	30,2 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 62 (19,7%) Neg 253 (80,3%)	32 Monate 34 Monate	0,643	10,4 % 8,4 %	26,2 % 16,5 %	0,270
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 70 (22,5%) Neg 241 (77,5%)	32 Monate 33 Monate	0,151	10,2 % 4,2 %	19,3 % 16,7 %	0,576
Sideroblastose	Pos 257 (81,6%) Neg 58 (18,4%)	32 Monate 48 Monate	0,163	9,9 % 3,1 %	20,7 % 3,1 %	0,068
Ringsideroblasten	Pos 349 (100%)	33 Monate	-	9,3 % -	18 % -	-
PAS-Färbung	Pos 39 (19,4%) Neg 162 (80,6%)	24 Monate 37 Monate	0,107	10,8 % 6,7 %	10,8 % 15,2 %	0,848
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 213 (68,5%) Neg 98 (31,5%)	31 Monate 53 Monate	0,016	10,2 % 5,6 %	20,9 % 5,6 %	0,141
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 52 (16,6%) Neg 262 (83,4%)	27 Monate 37 Monate	0,091	19,8 % 5,7 %	25,2 % 16,5 %	0,015
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 161 (50,5%) Neg 158 (49,5%)	28 Monate 43 Monate	0,015	13,5 % 3,3 %	22,9 % 13,1 %	0,016
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	71 (71,7%)	24 Monate	0,325	15,5 %	26,5 %	0,360
nur Typ 2 Blasten	6 (6,1%)	25 Monate		0 %	alle zensiert	
beide Blastentypen	22 (22,2%)	32 Monate		5,9 %	5,9 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	172 (56%)	43 Monate	0,031	3,3 %	13,1 %	0,043
erhöht	135 (44%)	28 Monate		12,9 %	20,9 %	
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 318 (100%)			- 8,7 %	- 18,2 %	-
Hypogranulation	Pos 126 (39,9%) Neg 190 (60,1%)	31 Monate 36 Monate	0,271	10,4 % 7,5 %	19,6 % 17,6 %	0,443

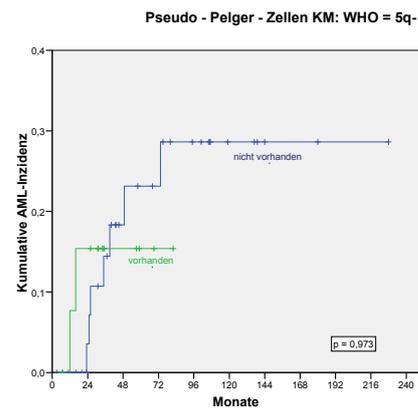
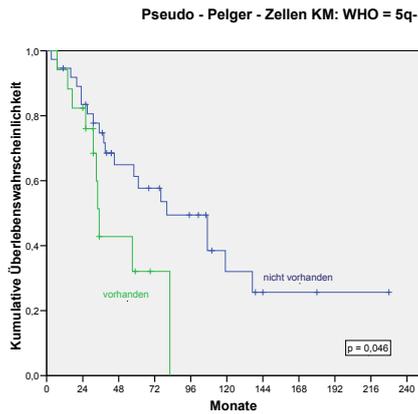
Pseudo-Pelger KM	Pos 157 (49,7%) Neg 159 (50,3%)	34 Monate 29 Monate	0,793	9,4 % 8 %	17,6 % 19,2 %	0,954
Hypersegmentierung KM	Pos 33 (10,5%) Neg 282 (89,5%)	28 Monate 33 Monate	0,759	5,6 % 9,1 %	5,6 % 19,6 %	0,302
Part. MPO-Mangel	Pos 32 (16,4%) Neg 163 (83,6%)	27 Monate 34 Monate	0,747	6,2 % 7,7 %	18 % 12 %	0,749
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 52 (46,8%) Neg 57 (52,3%)	44 Monate 33 Monate	0,066	6,2 % 5,8 %	15,9 % 10,1 %	0,727
Zellularität Megakaryopoese						
hypozellulär	35 (10,9%)	33 Monate	0,756	0 %	11,1 %	0,202
normozellulär	179 (55,8%)	36 Monate		8 %	16,2 %	
hyperzellulär	106 (30,4%)	31 Monate		11,9 %	23,5 %	
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ						
in Klammern pos	114 (35,7%)	40 Monate	0,314	1,3 %	12,9 %	0,056
+ und ++	74 (23,2%)	34 Monate		11,3 %	22,7 %	
	131 (41,1%)	26 Monate		13,5 %	21,1 %	
Mikromegakaryozyten negativ						
in Klammern pos	216 (68,8%)	41 Monate	0,007	5,6 %	13,3 %	0,001
+ und ++	37 (11,8%)	19 Monate		20,2 %	55,1 %	
	61 (19,4%)	22 Monate		15,6 %	25 %	
Mononukleäre Megakaryozyten negativ						
in Klammern pos	177 (56,2%)	34 Monate	0,193	6,1 %	19,8 %	0,441
+ und ++	37 (11,7%)	17 Monate		15 %	25,6 %	
	101 (32,1%)	32 Monate		11,7 %	16,5 %	
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ						
in Klammern pos	230 (74,2%)	33 Monate	0,741	11,5 %	19,8 %	0,089
+ und ++	20 (6,5%)	31 Monate		0 %	38,3 %	
	60 (19,4%)	28 Monate		2,8 %	2,8 %	
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ						
in Klammern pos	190 (61,7%)	40 Monate	0,315	8,6 %	15,8 %	0,509
+ und ++	33 (10,7%)	34 Monate		4,5 %	26,5 %	
	85 (27,6%)	26 Monate		12,2 %	21,4 %	
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 34 (10,7%) Neg 284 (89,3%)	26 Monate 33 Monate	0,053	0 % 9,3 %	0 % 19,2 %	0,228
Plasmazellvermehrung	Pos 39 (12,1%) Neg 282 (87,9%)	28 Monate 33 Monate	0,713	9,3 % 8,6 %	20,8 % 17,7 %	0,343
Eisenspeicherung						
Vermindert-fehlend	11 (3,6%)	17 Monate	0,718	16,7 %	16,7 %	0,109
Normal	62 (20,2%)	26 Monate		11,5 %	11,5 %	
Gesteigert	186 (60,6%)	32 Monate		7,2 %	11,8 %	
Massiv gesteigert	48 (15,6%)	44 Monate		9,7 %	37,6 %	

4.2.2.5. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei 5q-Syndrom im Knochenmark

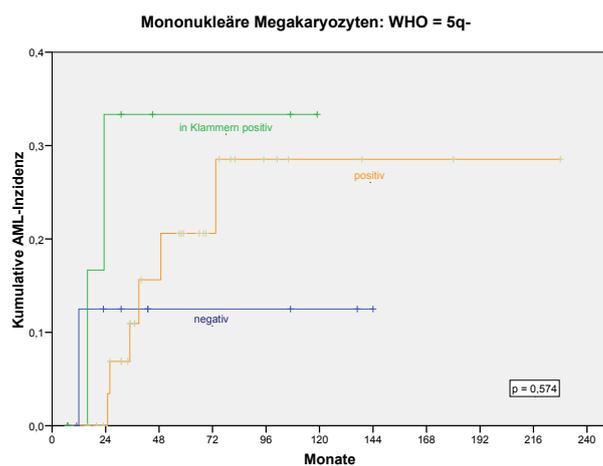
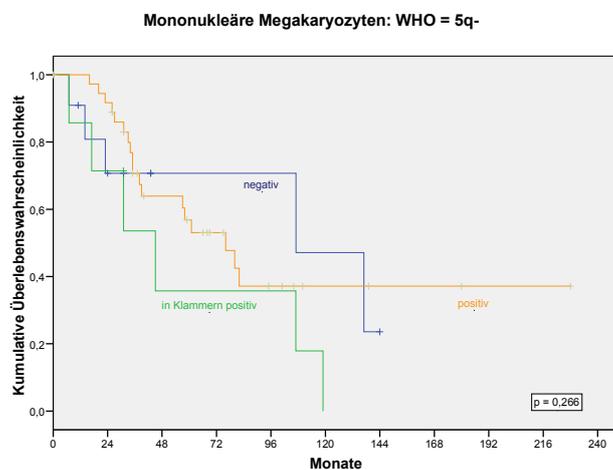
Tabelle 4.2.2.5 zeigt die Dysplasieparameter im KM bei Patienten mit 5q-Syndrom und deren prognostische Bedeutung für AML-Übergang und mediane Überlebenszeit. Auch hier hatten KM-Zellularität und der Nachweis einer Erythrozytenhyperplasie keinen Einfluß auf Überleben und AML-Übergang.



In der Erythropoese zeigte sich kein Dysplasiezeichen von prognostischer Relevanz, während innerhalb der Granulopoese der Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen mit einem deutlich kürzerem Überleben und einem höheren Risiko für die Entwicklung einer AML verbunden war.



Bezüglich der Megakaryopoese zeigte insbesondere der Nachweis von Mononukleären Megakaryozyten im Knochenmark keine prognostische Relevanz.



Die Zellularität der Megakaryopoese zeigte einen Einfluß auf das AML-Risiko: Dieses war bei einer normozellulären Megakaryopoese deutlich höher als bei einer hyperzellulären.

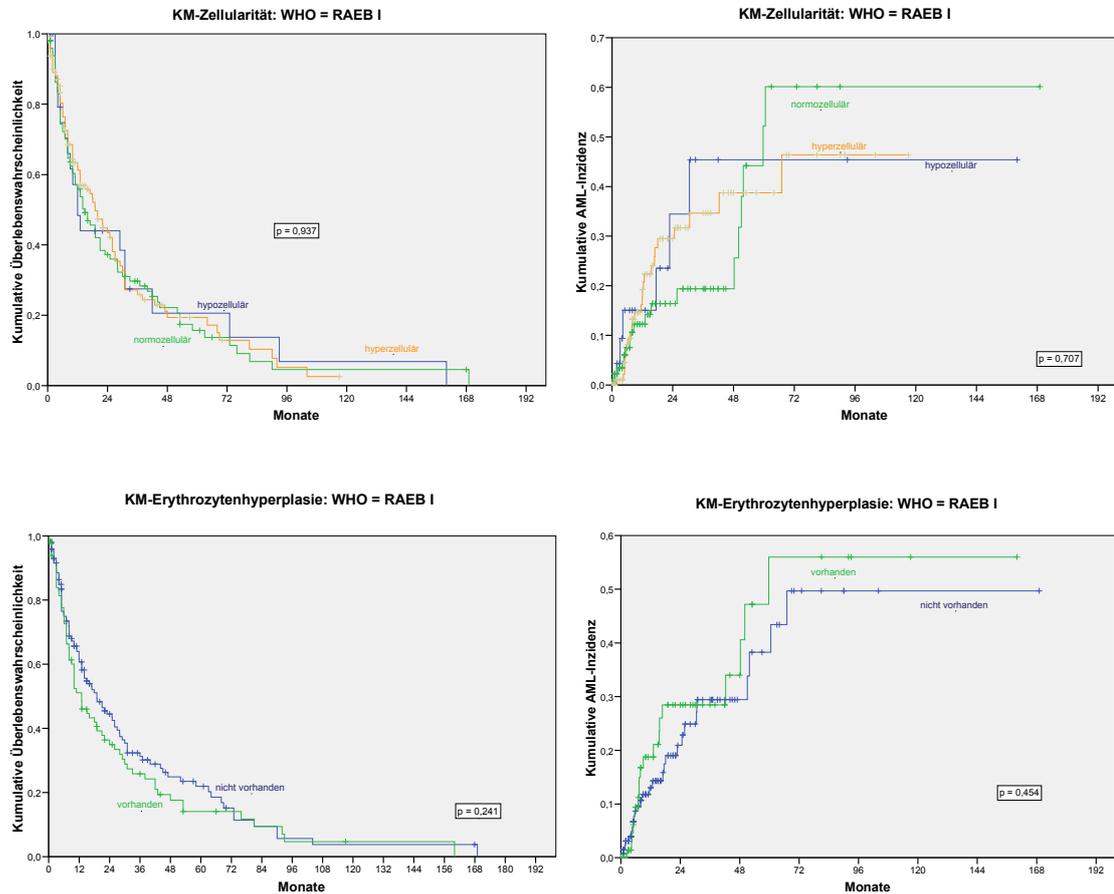
Tabelle 4.2.2.5 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei 5q- Syndrom

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	8 (9,3 %)	119 Monate	0,325	0 %	0 %	0,226
1 %	35 (40,7 %)	61 Monate		16,6 %	25,8 %	
2 – 5 %	43 (50 %)	57 Monate		6,1 %	21,8 %	
> 5 %	-	-		-	-	
> 10 %	-	-		-	-	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	8 (12,3%)	35 Monate	0,284	0 %	25 %	0,461
- normozellulär	33 (50,8%)	107 Monate		9,4 %	29 %	
- hyperzellulär	24 (36,9%)	57 Monate		5,3 %	13,2 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 16 (23,9) Neg 51 (57,3%)	76 Monate 61 Monate	0,938	7,7 % 6,5 %	19,2 % 33 %	0,791
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	31 (48,4)	61 Monate	0,972	5,3 %	25,8 %	0,888
- in Klammern pos	8 (12,5%)	45 Monate		16,7 %	16,7 %	
- + und ++	25 (39,1%)	80 Monate		5,9 %	20,9 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	52 (81,3%)	76 Monate	0,488	8,6 %	22 %	0,004
in Klammern pos	4 (6,3%)	- Monate		0 %	0 %	
+ und ++	8 (12,5%)	61 Monate		0 %	25 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	48 (73,8%)	76 Monate	0,235	9,4 %	25 %	0,475
in Klammern pos	7 (10,8%)	45 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	10 (15,4%)	80 Monate		0 %	16,7 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	52 (81,3%)	76 Monate	0,182	6,5 %	28,5 %	0,256
in Klammern pos	4 (6,3%)	35 Monate		25 %	25 %	
+ und ++	8 (12,5%)	80 Monate		0 %	0 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	62 (96,8%)	61 Monate	0,842	7,4 %	24,1 %	0,732
in Klammern pos	1 (1,6%)	119 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	1 (1,6%)	57 Monate		0 %	0%	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 10 (15,6%) Neg 54 (84,4%)	35 Monate 76 Monate	0,095	0 % 8,1 %	0 % 25,7 %	0,230
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 5 (7,9%) Neg 58 (92,1%)	17 Monate 76 Monate	0,003	33,3 % 5,2 %	33,3 % 21,9 %	0,367
Sideroblastose	Pos 24 (40%) Neg 36 (60%)	80 Monate 76 Monate	0,329	5,6 % 7,9 %	5,6 % 32,4 %	0,072
Ringsideroblasten	Pos 23 (36,5%) Neg 40 (63,5%)	61 Monate 76 Monate	0,435	5,9 % 8 %	25,1 % 21,6 %	0,591
PAS-Färbung	Pos 2 (3,8%) Neg 50 (96,2%)	7 Monate 61 Monate	0,014	0 % 8,2 %	0 % 26,4 %	0,698
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 30 (45,5%) Neg 36 (54,5%)	76 Monate 58 Monate	0,558	4,5 % 9,1 %	21,3 % 20,1 %	0,934
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 14 (21,5%) Neg 51 (78,5%)	61 Monate 76 Monate	0,715	10 % 6 %	22,9 % 20,9 %	0,857
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 29 (44,6%) Neg 36 (55,4%)	45 Monate 76 Monate	0,358	11,1 % 4,3 %	23 % 21,7 %	0,695
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	12 (50%)	34 Monate	0,139	18,2 %	28,4 %	0,378
nur Typ 2 Blasten	0 (0%)	- Monate		- %	- %	
beide Blastentypen	12 (50%)	58 Monate		0 %	16,7 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	45 (71,4%)	76 Monate	0,570	4 %	21,1 %	0,431
erhöht	18 (28,6%)	45 Monate		13,3 %	27,8 %	
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 70 (100%)	- Monate 76 Monate	-	- 8,2 %	- 22 %	-
Hypogranulation	Pos 14 (21,2%) Neg 52 (78,8%)	137 Monate 61 Monate	0,116	0 % 9 %	9,1 % 26,1 %	0,221
Pseudo-Pelger KM	Pos 21 (32,3%) Neg 44 (67,7%)	35 Monate 80 Monate	0,046	15,4 % 3,6 %	15,4 % 23,1 %	0,973

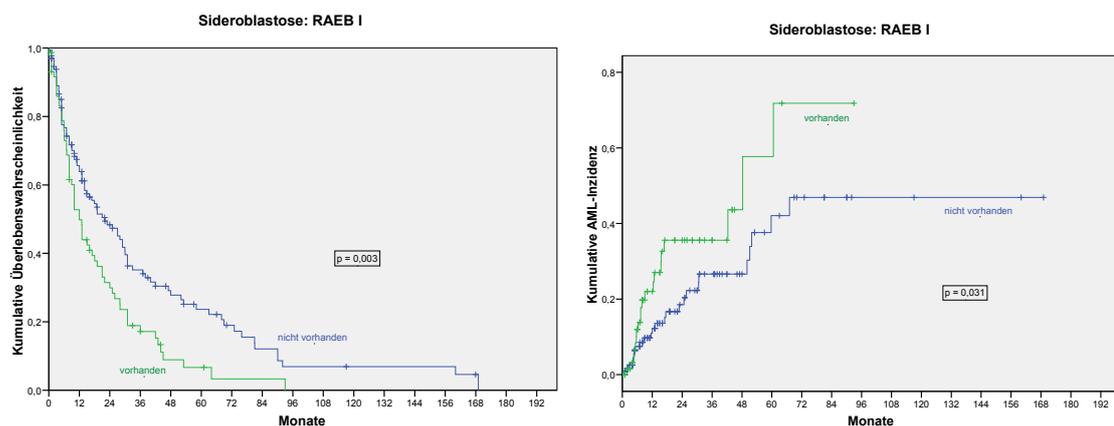
Hypersegmentierung KM	Pos 1 (1,5%) Neg 64 (98,5%)	- Monate 76 Monate	-	- 6,9 %	- 21,9 %	-
Part. MPO-Mangel	Pos 6 (13%) Neg 40 (87%)	39 Monate 57 Monate	0,789	0 % 11,4 %	50 % 32 %	0,455
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 8 (25%) Neg 24 (75%)	35 Monate 119 Monate	0,419	14,3 % 0 %	57,1 % 22,9 %	0,348
Zellularität Megakaryopoese hypozellulär normozellulär hyperzellulär	3 (4,5%) 29 (43,3%) 35 (52,2%)	11 Monate 107 Monate 61 Monate	0,104	0 % 14,6 % 0 %	100 % 24,6 % 13,4 %	0,050
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	23 (34,8%) 8 (12,1%) 35 (53%)	35 Monate 45 Monate 80 Monate	0,249	10 % 33,3 % 0 %	33,3 % 33,3 % 13,9 %	0,282
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	39 (59,1%) 13 (19,7%) 14 (21,2%)	80 Monate 58 Monate 82 Monate	0,701	7,9 % 10 % 0 %	20,9 % 46 % 0 %	0,355
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	16 (24,6%) 9 (13,8%) 40 (61,5%)	107 Monate 45 Monate 76 Monate	0,266	12,5 % 33,3 % 0 %	12,5 % 33,3 % 20,6 %	0,574
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	59 (95,2%) 1 (1,6%) 2 (3,2%)	76 Monate 17 Monate 35 Monate	0,009	5,3 % 100 % 0 %	16,1 % 100 % 100 %	<0,005
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	49 (79%) 4 (6,5%) 9 (14,5%)	61 Monate - Monate 39 Monate	0,210	9,9 % 0 % 0 %	27,3 % 0 % 25 %	0,364
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 25 (37,9%) Neg 41 (62,1%)	82 Monate 61 Monate	0,886	7,7 % 6,6 %	16,1 % 23,7 %	0,780
Plasmazellvermehrung	Pos 12 (18,5%) Neg 53 (81,5%)	82 Monate 61 Monate	0,289	0 % 9,1 %	20 % 23,6 %	0,607
Eisenspeicherung Vermindert-fehlend Normal Gesteigert Massiv gesteigert	2 (3,4%) 20 (33,9%) 29 (49,2%) 8 (13,6%)	7 Monate 76 Monate 61 Monate 80 Monate	0,611	0 % 0 % 10,4 % 0 %	0 % 7,1 % 33,2 % 0 %	0,490

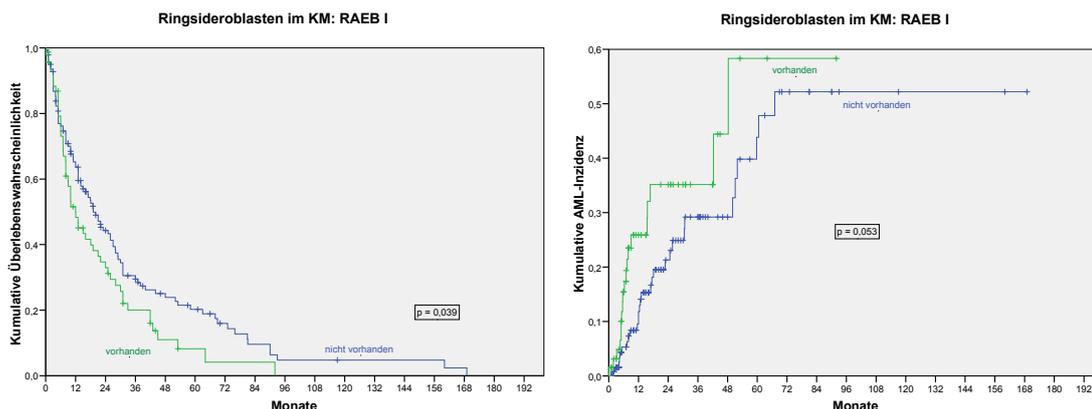
4.2.2.6. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB I im Knochenmark

Tabelle 4.2.2.6 sind für die Gruppe der RAEB I die knochenmarkmorphologischen Parameter und ihr Einfluß auf die Prognose aufgeführt.

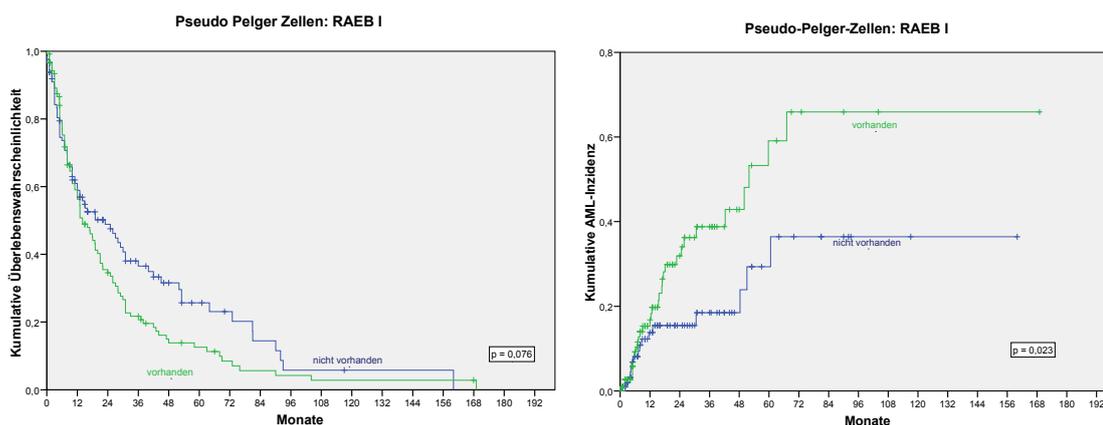


In der Gruppe der RAEB I hatten der Nachweis von KM-Zellularität und Erythrozytenhyperplasie keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, im Gegensatz zum nachweis einer Sideroblastose und von Ringsideroblasten: Eine Sideroblastose ging ebenso wie der Nachweis von Ringsideroblasten mit einer kürzeren Überlebenszeit und einem höheren Risiko für einen AML-Übergang einher.





Bezüglich der Granulopoese geht der Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen mit einem erhöhten Risiko für eine AML-Entwicklung einher, während das mediane Überleben unabhängig davon ist. So zeigen Patienten mit einer RAEB I, bei denen Pseudo-Pelger-Zellen diagnostiziert wurden, nach 5 Jahren zu 60 % eine AML, Patienten ohne Pseudo-Pelger-Zellen nur zu 30 %.



Innerhalb der Megakaryopoese korreliert die Zellularität mit dem Risiko eines AML-Überganges: Patienten mit einer Hypoplasie der Megakaryopoese im Knochenmark entwickeln deutlich früher und häufiger eine AML als Patienten mit normo- oder hyperzellulärer Megakaryopoese. Desweiteren ist paradoxerweise der Nachweis von Mononukleären Megakaryozyten mit einem etwas längeren Überleben assoziiert. Im Hinblick auf die Mikromegakaryozyten zeigt sich keine prognostische Bedeutung für AML-Übergang und medianes Überleben.

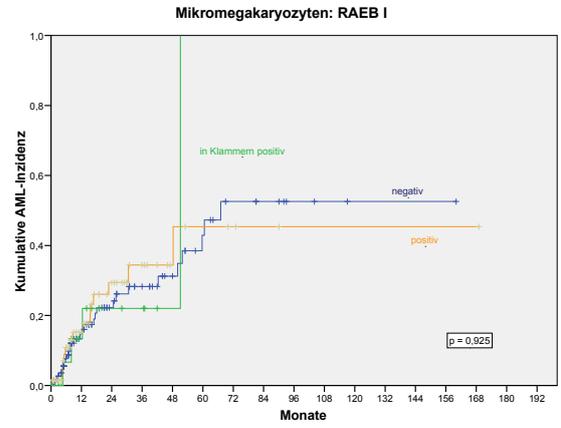
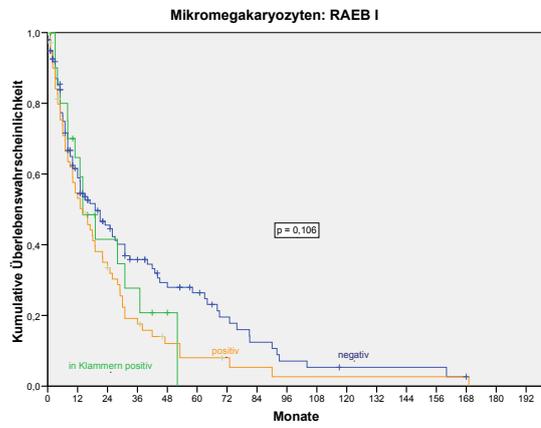
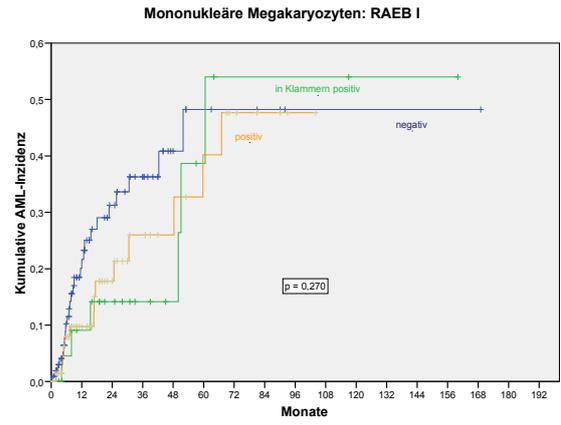
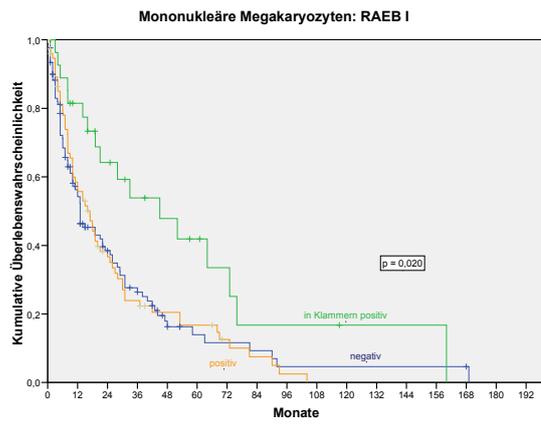


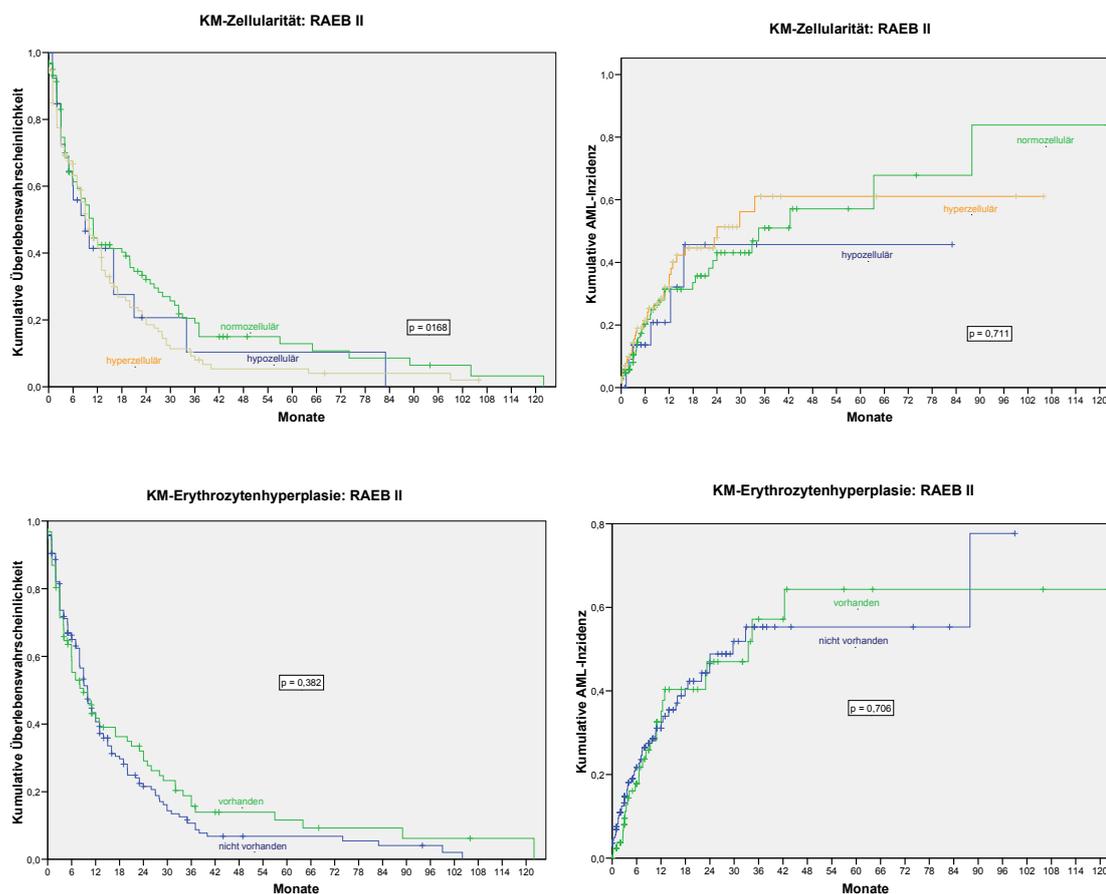
Tabelle 4.2.2.6 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei RAEB I

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark 0 % 1 % 2 – 5 % > 5 % > 10 %	1 (0,3 %) 2 (0,6 %) 35 (9,9 %) 313 (89,2 %) -	Alle zensiert	-	- - 5,3 % 25,1 % -	- - 71,9 % 38,4 % -	0,735
KM-Zell.Zytologie - hypozellulär - normozellulär - hyperzellulär	35 (11,4%) 124 (40,5%) 147 (48%)	12 Monate 15 Monate 19 Monate	0,937	34,5 % 16,4 % 29,5 %	45,4 % 52,2 % 38,7 %	0,707
KM-Ery.- Hyperplasie	Pos 107 (36,1%) Neg 189 (63,9%)	13 Monate 19 Monate	0,241	28,5 % 20,9 %	56 % 38,3 %	0,454
Megaloblastäre Transformation - negativ - in Klammern pos - + und ++	124 (41,5%) 50 (16,7%) 125 (41,8%)	21 Monate 14 Monate 13 Monate	0,912	20,7 % 25,7 % 27,6 %	62,9 % 40,6 % 50,3 %	0,263
KM-Ery. Mehrkernigkeit negativ in Klammern pos + und ++	208 (69,8%) 26 (8,7%) 64 (21,5%)	19 Monate 14 Monate 10 Monate	0,256	22,9 % 14,3 % 31,8 %	42,2 % 14,3 % 77,3 %	0,182
KM-Ery. Kernabsprengun- gen negativ in Klammern pos + und ++	163 (54%) 38 (12,6%) 101 (33,4%)	21 Monate 8 Monate 13 Monate	0,132	20,9 % 28,6 % 28,7 %	46,9 % 28,6 % 47,2 %	0,505
KM-Ery. Kernfaltungen negativ in Klammern pos + und ++	218 (73,6%) 17 (5,7%) 61 (20,6%)	21 Monate 10 Monate 10 Monate	<0,005	19 % 40 % 38,6 %	38,8 % 40 % 68,5 %	0,035
KM-Ery. Kernbrücken negativ in Klammern pos + und ++	281 (94,9%) 5 (1,7%) 10 (3,4%)	18 Monate 9 Monate 16 Monate	0,149	23,7 % 0 % 40 %	45 % 0 % 40 %	0,634
KM-Ery. Atypische Mito- sen	Pos 43 (14,5%) Neg 254 (85,5%)	10 Monate 18 Monate	0,417	37,1 % 22,9 %	37,1 % 45,1 %	0,530
KM-Ery. Zytoplasma- tische Veränderungen	Pos 34 (11,6%) Neg 260 (88,4%)	10 Monate 19 Monate	0,065	36,6 % 23,1 %	61,9 % 43,2 %	0,179
Sideroblastose	Pos 97 (36,9%) Neg 166 (63,1%)	12 Monate 22 Monate	0,003	35,6 % 18,5 %	57,7 % 42,1 %	0,031
Ringsideroblasten	Pos 103 (35,4%) Neg 188 (64,6%)	12 Monate 19 Monate	0,039	35,2 % 21,3 %	58,3 % 43,8 %	0,053
PAS-Färbung	Pos 30 (17%) Neg 146 (83%)	13 Monate 17 Monate	0,129	28 % 18 %	28 % 45,6 %	0,970
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 170 (56,9%) Neg 129 (43,1%)	18 Monate 15 Monate	0,875	26,2 % 23,5 %	44,4 % 61,4 %	0,781
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 124 (41,8%) Neg 173 (58,2%)	17 Monate 15 Monate	0,360	31,2 % 18,5 %	47,9 % 49,2 %	0,561
Granulozyten- Linksverschiebung KM	Pos 201 (67,2%) Neg 98 (32,8%)	15 Monate 23 Monate	0,420	29,3 % 11,7 %	46,4 % 49,3 %	0,320

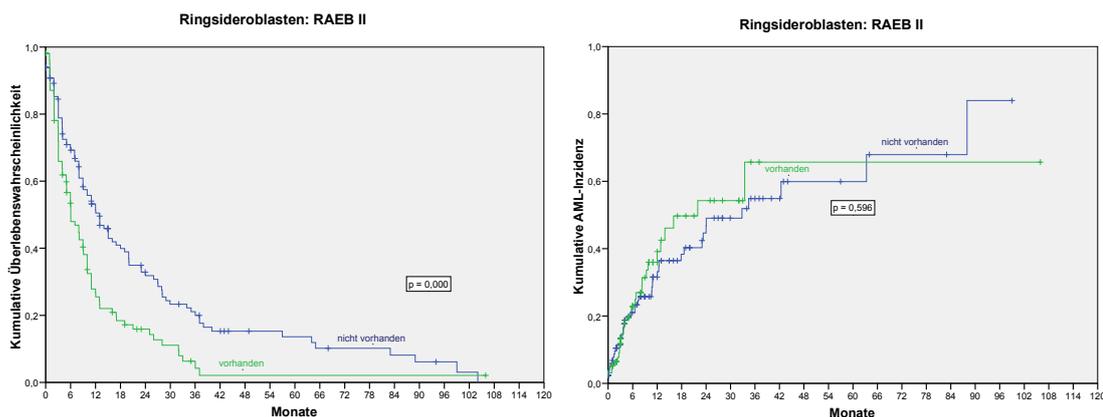
Typ Blasten-KM nur Typ 1 Blasten nur Typ 2 Blasten beide Blastentypen	92 (46,9%) 14 (7,1%) 90 (45,9%)	12 Monate 13 Monate 17 Monate	0,098	36,4 % 10 % 19,1 %	53,6 % 10 % 29,8 %	0,124
Promyelozytenanteil KM nicht erhöht erhöht	132 (45,1) 161 (54,9%)	20 Monate 14 Monate	0,386	18,9 % 27,6 %	64,8 % 43,3 %	0,849
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 318 (100%)	Monate Monate		- 23 %	- 42,3 %	-
Hypogranulation	Pos 146 (48,4%) Neg 155 (51,5%)	19 Monate 13 Monate	0,205	14,8 % 35,4 %	38,9 % 54,1 %	0,013
Pseudo-Pelger KM	Pos 162 (53,1%) Neg 143 (46,9%)	14 Monate 23 Monate	0,076	31,9 % 15,5 %	59,1 % 29,4 %	0,023
Hypersegmentierung KM	Pos 51 (17,1%) Neg 247 (82,9%)	13 Monate 18 Monate	0,437	20,9 % 24,5 %	34,1 % 46,1 %	0,696
Part. MPO-Mangel	Pos 53 (25,9%) Neg 152 (74,1%)	13 Monate 18 Monate	0,366	36,5 % 17,7 %	60,3 % 45,2 %	0,069
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 53 (49,5%) Neg 54 (50,5%)	19 Monate 17 Monate	0,404	27,1 % 18,4 %	45,4 % 38,8 %	0,693
Zellularität Megakaryopoese hypozellulär normozellulär hyperzellulär	98 (32,1%) 141 (46,2%) 66 (21,6%)	11 Monate 20 Monate 24 Monate	0,196	39,3 % 19 % 17,6 %	54,5 % 57 % 29,8 %	0,043
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	93 (31,3%) 56 (18,9%) 148 (49,8%)	13 Monate 14 Monate 19 Monate	0,987	30,3 % 33,8 % 18 %	35,2 % 50,3 % 43,1 %	0,176
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	172 (58,3%) 35 (11,9%) 88 (29,8%)	19 Monate 14 Monate 14 Monate	0,106	22,3 % 22 % 29,4 %	42,9 % 100 % 45,4 %	0,925
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	159 (54,5%) 40 (13,7%) 93 (31,8%)	13 Monate 45 Monate 17 Monate	0,020	31,3 % 14,1 % 17,8 %	48,2 % 38,7 % 40,2 %	0,270
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	226 (77,4%) 19 (6,5%) 47 (16,1%)	17 Monate 6 Monate 24 Monate	0,138	24,5 % 37,5 % 20,2 %	47,4 % 37,5 % 38,5 %	0,702
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	174 (61,3%) 29 (10,2%) 81 (28,5%)	17 Monate 11 Monate 19 Monate	0,969	24,9 % 23,2 % 24,4 %	41,3 % 61,6 % 54,1 %	0,959
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 58 (19,3%) Neg 242 (80,7%)	19 Monate 15 Monate	0,099	25,1 % 23,9 %	33,4 % 51,7 %	0,780
Plasmazellvermehrung	Pos 56 (18,9%) Neg 241 (81,1%)	11 Monate 19 Monate	0,438	39,8 % 20,6 %	45,2 % 48,8 %	0,290
Eisenspeicherung Vermindert-fehlend Normal Gesteigert Massiv gesteigert	14 (5,7%) 106 (42,9%) 112 (45,3%) 15 (6,1%)	16 Monate 23 Monate 13 Monate 13 Monate	0,077	0 % 22,2 % 30,7 % 41,7 %	33,3 % 45,4 % 51,5 % 41,7 %	0,414

4.2.2.7. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB II im Knochenmark

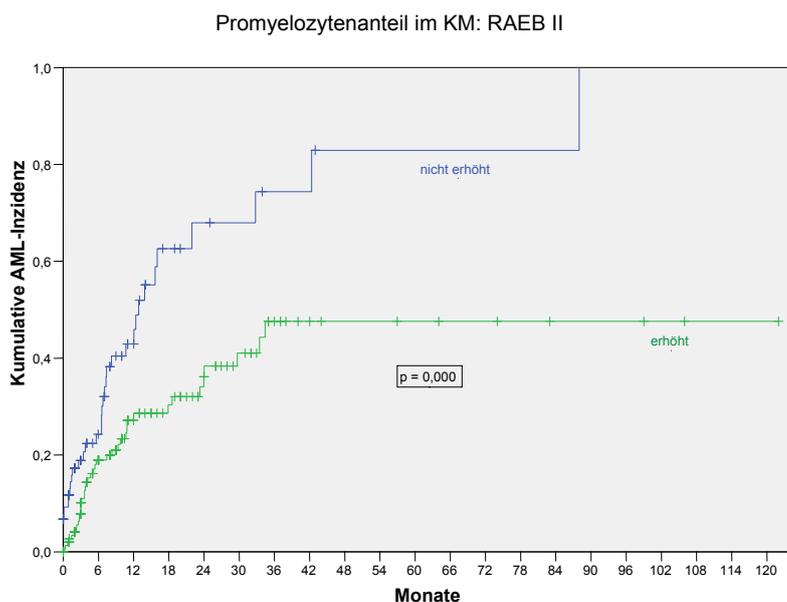
In Tabelle 4.2.2.7 sind für die Gruppe der RAEB II die morphologischen Parameter im Knochenmark und ihre Bedeutung für die Prognose dargestellt. Sowohl KM-Zellularität als auch Erythrozytenhyperplasie zeigen keine prognostische Relevanz.



Bezüglich der erythropoetischen Dysplasieparameter waren der Nachweis von Erythrozytenmehrkernigkeit, Sideroblastose, Ringsideroblasten und atypischen Mitosen mit einem kürzeren medianen Überleben und bei Nachweis von Mehrkernigkeit oder Ringsideroblasten zusätzlich mit einem höheren Risiko für einen AML-Übergang assoziiert.



Der Nachweis von Granulozytenhyperplasie und Granulozytenlinksverschiebung spielten als Dysplasiezeichen der Granulopoese eine Rolle für das Mediane Überleben, welches bei Nachweis dieser beiden Parameter leicht verkürzt war. Im Gegensatz dazu war ein erhöhter Promyelozytenanteil mit einem deutlich gesteigerten AML-Risiko assoziiert.



Dysplasiezeichen der Megakaryopoese spielten in der Gruppe der RAEB II keine Rolle für Medianes Überleben und AML-Übergang.

Im Unterschied dazu korrelierte eine Plasmazellvermehrung mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer AML, während eine Vermehrung der lymphatischen Zellen mit einem geringeren medianen Überleben einhergeht.

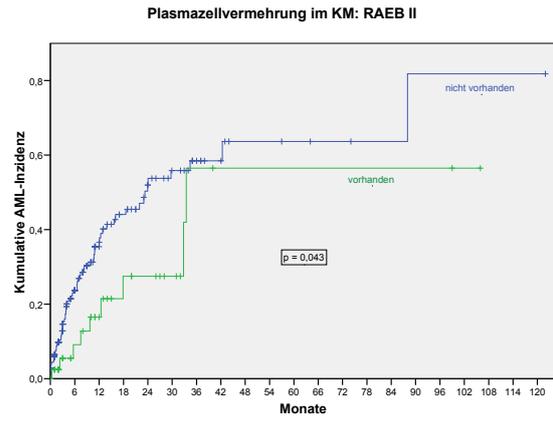
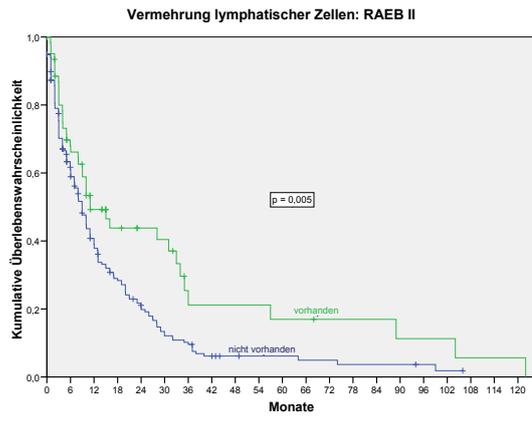


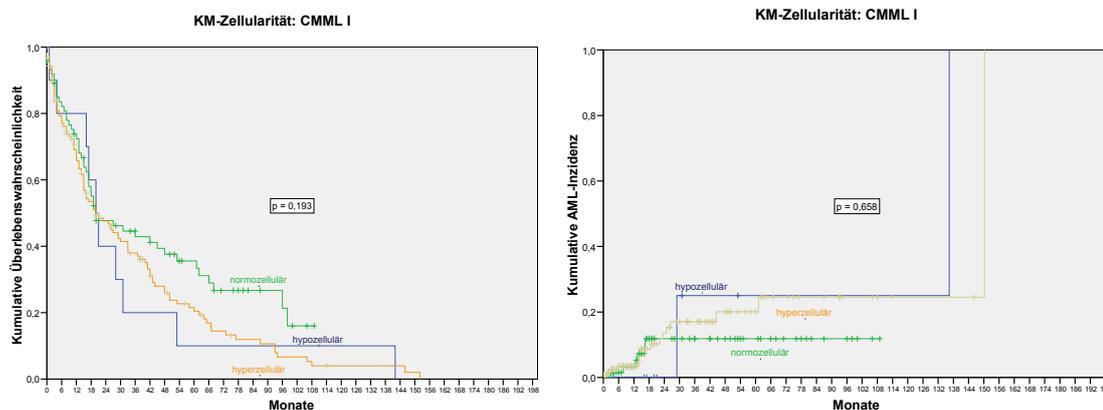
Tabelle 4.2.2.7 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei RAEB II

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	-	-		-	-	
1 %	2 (0,5 %)	7 Monate	0,829	50 %	50 %	0,498
2 – 5 %	12 (2,8 %)	14 Monate		20 %	20 %	
> 5 %	44 (10,1 %)	11 Monate		66,8 %	66,8 %	
> 10 %	376 (86,6 %)	9 Monate		46,2 %	59 %	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	44 (11,5%)	9 Monate	0,168	45,7 %	45,7 %	0,711
- normozellulär	163 (42,6%)	11 Monate		43,1 %	57,1 %	
- hyperzellulär	176 (46%)	9 Monate		47,9 %	61,1 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 135 (35,3%) Neg 247 (64,7%)	9 Monate 10 Monate	0,382	47 % 46,5 %	64,3 % 55,3 %	0,706
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	176 (46,2%)	10 Monate	0,775	46,2 %	72,5 %	0,448
- in Klammern pos	61 (16%)	13 Monate		52,8 %	62,2 %	
- + und ++	144 (37,8%)	9 Monate		41,9 %	47,7 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	250 (65,3%)	11 Monate	0,017	41,7 %	55,8 %	0,023
in Klammern pos	44 (11,5%)	5 Monate		88,6 %	88,6 %	
+ und ++	89 (23,2%)	8 Monate		46,7 %	60,1 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	210 (55,1%)	12 Monate	0,006	47,8 %	64,5 %	0,564
in Klammern pos	47 (12,3%)	4 Monate		48,2 %	48,2 %	
+ und ++	124 (32,5%)	8 Monate		41,7 %	48,2 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	269 (71%)	11 Monate	0,113	48,2 %	62,1 %	0,581
in Klammern pos	22 (5,8%)	3 Monate		52,4 %	52,4 %	
+ und ++	88 (23,2%)	9 Monate		37,7 %	51,5 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	351 (92,6%)	10 Monate	0,132	45,8 %	59,8 %	0,883
in Klammern pos	8 (2,1%)	2 Monate		100 %	100 %	
+ und ++	29 (5,3%)	6 Monate		33,2 %	33,2 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 64 (16,8%) Neg 316 (83,2%)	6 Monate 10 Monate	0,003	68,5 % 44,9 %	68,5 % 58,8 %	0,495
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 68 (18%) Neg 310 (82%)	8 Monate 10 Monate	0,146	52,3 % 44,2 %	71,4 % 55,7 %	0,691
Sideroblastose	Pos 127 (38,6%) Neg 202 (61,4%)	6 Monate 13 Monate	0,001	48 % 51,7 %	59,1 % 63,6 %	0,449
Ringsideroblasten	Pos 136 (39%) Neg 213 (61%)	6 Monate 13 Monate	<0,005	54,3 % 46,9 %	65,7 % 59,9 %	0,596
PAS-Färbung	Pos 66 (28,8%) Neg 163 (71,2%)	6 Monate 10 Monate	0,063	62,5 % 40,5 %	62,5 % 61,6 %	0,454
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 222 (61,5%) Neg 139 (38,5%)	9 Monate 13 Monate	0,087	36,1 % 62,2 %	46,9 % 85,8 %	0,012
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 156 (40,9%) Neg 225 (59,1%)	9 Monate 10 Monate	0,009	46,6 % 46,4 %	58,6 % 60,4 %	0,875
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 287 (75,5%) Neg 93 (24,5%)	9 Monate 15 Monate	0,011	43,7 % 54,2 %	56 % 69,5 %	0,804
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	134 (48,6%)	9 Monate	0,486	34,6 %	53,8 %	0,251
nur Typ 2 Blasten	23 (8,3%)	8 Monate		76,7 %	76,7 %	
beide Blastentypen	119 (43,1%)	11 Monate		42,7 %	51,3 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	151 (40,6%)	10 Monate	0,232	36,1 %	47,6 %	<0,005
erhöht	221 (59,4%)	9 Monate		67,9 %	82,9 %	
Auerstäbchen	Pos 47 (11,5%) Neg 362 (88,5%)	13 Monate 9 Monate	0,389	61,8 % 45,4 %	61,8 % 58,8 %	0,048
Hypogranulation	Pos 156 (40,7%) Neg 227 (59,3%)	9 Monate 10 Monate	0,294	39,8 % 51,7 %	48,6 % 66,7 %	0,054
Pseudo-Pelger KM	Pos 165 (43%) Neg 219 (57%)	9 Monate 10 Monate	0,119	40,8 % 51,3 %	44,7 % 69,3 %	0,203
Hypersegmentierung KM	Pos 59 (15,5%) Neg 322 (84,5%)	10 Monate 10 Monate	0,784	35,9 % 49,1 %	63,4 % 60,4 %	0,295

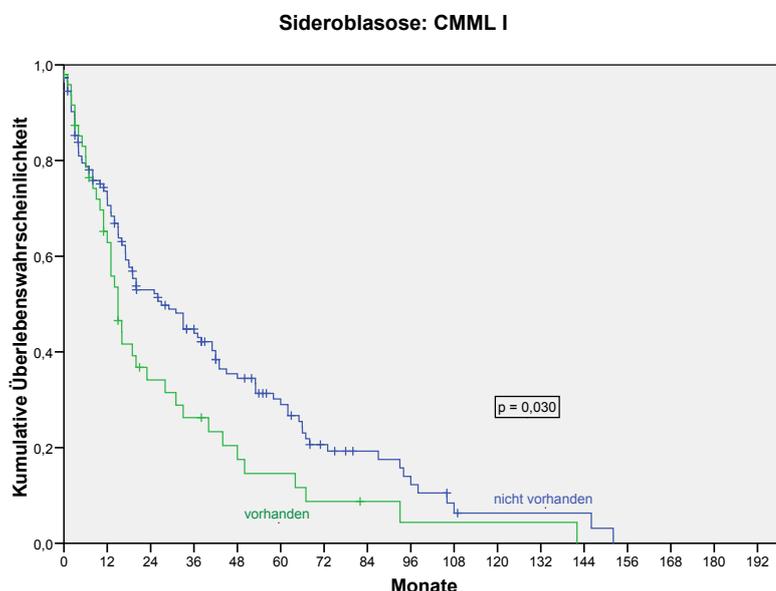
Part. MPO-Mangel	Pos 80 (29,4%) Neg 192 (70,6%)	9 Monate 9 Monate	0,441	52,6 % 48,7 %	52,6 % 65,2 %	0,821
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 83 (51,2%) Neg 79 (48,8%)	10 Monate 13 Monate	0,265	44,8 % 54,4 %	58 % 63,5 %	0,136
Zellularität Megakaryopoese hypozellulär normozellulär hyperzellulär	138 (35,9%) 183 (47,7%) 63 (16,4%)	9 Monate 10 Monate 13 Monate	0,638	45,1 % 47,8 % 45,1 %	45,1 % 64 % 63,4 %	0,994
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	128 (34%) 63 (16,7%) 186 (49,3%)	10 Monate 7 Monate 10 Monate	0,981	59,3 % 48,7 % 38,2 %	64,4 % 61,5 % 56 %	0,019
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	218 (58,9%) 50 (13,5%) 102 (27,6%)	9 Monate 9 Monate 11 Monate	0,940	46,7 % 50,5 % 46 %	63,4 % 50,5 % 59,5 %	0,351
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	246 (66,8%) 29 (7,9%) 93 (25,3%)	11 Monate 3 Monate 9 Monate	0,326	53,2 % 5,9 % 39,7 %	60 % 37,3 % 54,3 %	0,276
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	296 (80,9%) 20 (5,5%) 50 (13,7%)	9 Monate 4 Monate 13 Monate	0,721	42,3 % 59,6 % 63,3 %	55,6 % 79,8 % 63,3 %	0,427
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	227 (62,5%) 31 (8,5%) 105 (28,9%)	9 Monate 13 Monate 13 Monate	0,163	47,6 % 34,9 % 43,5 %	68,3 % 34,9 % 57 %	0,332
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 85 (22,4%) Neg 295 (77,6%)	11 Monate 9 Monate	0,005	41,9 % 48,8 %	61,9 % 59,5 %	0,704
Plasmazellvermehrung	Pos 53 (13,9%) Neg 328 (86,1%)	11 Monate 9 Monate	0,580	27,5 % 52 %	56,5 % 63,6 %	0,043
Eisenspeicherung Vermindert-fehlend Normal Gesteigert Massiv gesteigert	18 (5,9%) 142 (46,4%) 127 (41,5%) 19 (6,2%)	13 Monate 12 Monate 8 Monate 11 Monate	0,088	33,7 % 47,1 % 57,1 % 25,5 %	33,7 % 54,7 % 66,6 % 62,8 %	0,618

4.2.2.8. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML I im Knochenmark

Tabelle 4.2.2.8 zeigt die prognostische Bedeutung der morphologischen Parameter im Knochenmark von Patienten mit einer CMML I. Auch hier spielte die Zellularität des Knochenmarkes keine Rolle für die Prognose.



Dysplasiezeichen der Erythropoese spielen für kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit und AML-Übergang ebenfalls keine Rolle mit Ausnahme des Nachweises einer Sideroblastose: Dieser korreliert mit einem im Median 12 Monate kürzeren Überleben.



Innerhalb der Granulopoese zeigen lediglich der Nachweis einer Granulozytenhyperplasie und Hypersegmentierung eine Korrelation mit einem kürzeren medianen Überleben.

Bei den Dysplasiezeichen der Megakaryopoese zeigt lediglich die Zellularität eine Bedeutung für das mediane Überleben: Patienten mit einer hypozellulären und hyperzellulären Megakaryopoese besitzen ein etwa 12 Monate kürzeres medianes Überleben.

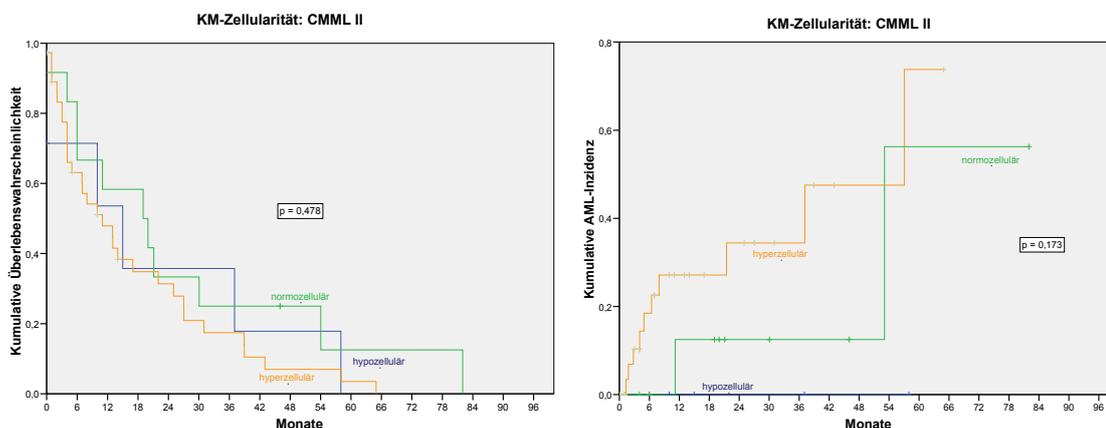
Tabelle 4.2.2.8 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei CMML I

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	5 (1,7 %)	13 Monate	0,342	0 %	0 %	0,459
1 %	16 (5,4 %)	31 Monate		0 %	0 %	
2 – 5 %	133 (44,9 %)	19 Monate		16,9 %	20,1 %	
> 5 %	142 (48 %)	20 Monate		13,8 %	25,8 %	
> 10 %	-	-		-	-	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	12 (4,6%)	20 Monate	0,193	0 %	25 %	0,658
- normozellulär	89 (34,2%)	20 Monate		11,9 %	11,9 %	
- hyperzellulär	159 (61,2%)	20 Monate		13,6 %	20,1 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 32 (12,5%) Neg 223 (87,5%)	20 Monate 20 Monate	0,960	10 % 13,1 %	22,9 % 16,8 %	0,964
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	178 (70,6%)	20 Monate	0,312	14,1 %	19,2 %	0,564
- in Klammern pos	26 (10,4%)	31 Monate		6,2 %	18 %	
- + und ++	48 (19%)	15 Monate		10,9 %	10,9 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	210 (81,7%)	21 Monate	0,111	11,5 %	17,2 %	0,160
in Klammern pos	17 (6,6%)	66 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	30 (11,7%)	13 Monate		29,7 %	29,7 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	192 (74,4%)	23 Monate	0,128	12,9 %	19 %	0,843
in Klammern pos	23 (8,9%)	20 Monate		6,2 %	6,2 %	
+ und ++	43 (16,7%)	12 Monate		12,7 %	12,7 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	217 (85,4)	25 Monate	0,002	11,1 %	16,8 %	0,380
in Klammern pos	8 (3,1%)	12 Monate		14,3 %	14,3 %	
+ und ++	29 (11,4%)	13 Monate		23 %	23 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	244 (96,1%)	20 Monate	0,517	12,1 %	17,2 %	0,250
in Klammern pos	0 (0%)	Monate		-	-	
+ und ++	10 (3,9%)	33 Monate		25,9 %	25,9 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 16 (6,3%) Neg 239 (93,7%)	19 Monate 20 Monate	0,258	20 % 12,5 %	20 % 17,5 %	0,854
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 9 (3,6%) Neg 243 (96,4%)	18 Monate 20 Monate	0,779	0 % 13,1 %	0 % 18,2 %	0,465
Sideroblastose	Pos 53 (23,9%) Neg 169 (76,1%)	15 Monate 27 Monate	0,030	20 % 11,6 %	26,1 % 13,1 %	0,178
Ringsideroblasten	Pos 51 (22,4%) Neg 177 (77,6%)	16 Monate 25 Monate	0,107	9,4 % 13,4 %	16,4 % 16,7 %	0,944
PAS-Färbung	Pos 13 (8,4%) Neg 142 (91,6%)	26 Monate 20 Monate	0,648	11,1 % 15,5 %	11,1 % 22,1 %	0,600
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 127 (51,4%) Neg 120 (48,6%)	20 Monate 21 Monate	0,461	12,3 % 12,4 %	16,6 % 18,5 %	0,935
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 173 (68,1%) Neg 81 (31,9%)	19 Monate 31 Monate	0,023	14,1 % 8,2 %	19,2 % 12,8 %	0,579
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 206 (80,5%) Neg 50 (19,5%)	20 Monate 19 Monate	0,867	12,3 % 14,2 %	17,8 % 14,2 %	0,892
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	48 (38,7%)	25 Monate	0,486	11,6 %	19,6 %	0,692
nur Typ 2 Blasten	14 (11,3%)	18 Monate		12,5 %	34,4 %	
beide Blastentypen	62 (50%)	30 Monate		20,1 %	23,5 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	91 (37%)	17 Monate	0,491	18,6 %	18,6 %	0,280
erhöht	155 (63%)	21 Monate		9,9 %	15,2 %	
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 277 (100%)	- -	-	- 13,8 %	- 18,3 %	-
Hypogranulation	Pos 102 (38,9%) Neg 160 (61,1%)	31 Monate 17 Monate	0,806	8,3 % 15,4 %	13,6 % 19,7 %	0,284

Pseudo-Pelger KM	Pos 80 (30,7%) Neg 181 (69,3%)	17 Monate 22 Monate	0,068	17,5 % 10,5 %	17,5 % 17 %	0,477
Hypersegmentierung KM	Pos 143 (55%) Neg 117 (45%)	17 Monate 25 Monate	0,043	9,4 % 14,7 %	15,9 % 18,3 %	0,596
Part. MPO-Mangel	Pos 41 (22,9%) Neg 138 (77,1%)	18 Monate 23 Monate	0,775	10,7 % 14,4 %	10,7 % 14,4 %	0,869
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 168 (92,3%) Neg 14 (7,7%)	20 Monate 20 Monate	0,879	11,9 % 0 %	15 % 0 %	0,359
Zellularität Megakaryopoese hypozellulär normozellulär hyperzellulär	60 (22,8%) 146 (55,5%) 57 (21,7%)	16 Monate 29 Monate 19 Monate	0,059	2,7 % 10,7 % 21,8 %	11,5 % 13,8 % 29,6 %	0,391
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	111 (44%) 41 (16,3%) 100 (39,7%)	19 Monate 31 Monate 18 Monate	0,198	9,6 % 15 % 13,6 %	12,5 % 26 % 17,6 %	0,319
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	199 (78,7%) 17 (6,7%) 37 (14,6%)	20 Monate 31 Monate 15 Monate	0,198	10,6 % 19,2 % 20,3 %	14,7 % 19,2 % 36,2 %	0,379
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	190 (74,8%) 18 (7,1%) 46 (18,1%)	19 Monate 26 Monate 30 Monate	0,824	13 % 15,4 % 11,2 %	18,3 % 32,3 % 11,2 %	0,269
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	167 (66,8%) 24 (9,6%) 59 (23,6%)	30 Monate 28 Monate 16 Monate	0,106	7,6 % 16,7 % 26,6 %	11,6 % 39,2 % 26,6 %	0,016
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	176 (71,3%) 25 (10,1%) 46 (18,6%)	23 Monate 31 Monate 18 Monate	0,573	10 % 15,8 % 24,6 %	14,6 % 15,8 % 34 %	0,365
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 11 (4,2%) Neg 248 (95,8%)	10 Monate 20 Monate	0,267	11,1 % 12,3 %	11,1 % 17,2 %	0,644
Plasmazellvermehrung	Pos 53 (20,6%) Neg 204 (79,4%)	15 Monate 21 Monate	0,931	16,9 % 11,3 %	21,8 % 16,3 %	0,433
Eisenspeicherung Vermindert-fehlend Normal Gesteigert Massiv gesteigert	17 (8,5%) 118 (59%) 58 (29%) 7 (3,5%)	31 Monate 26 Monate 19 Monate 15 Monate	0,300	16 % 10,2 % 24,6 % 0 %	30 % 12,3 % 24,6 % alle zensiert	0,611

4.2.2.9. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei CMML II im Knochenmark

In Tabelle 4.2.2.9 sind für die Gruppe der CMML II die morphologischen Parameter im Knochenmark und ihre Bedeutung für die Prognose dargestellt. Hinsichtlich der KM-Zellularität ergibt sich kein Hinweis auf eine Bedeutung für die Prognose.



Bei den Dysplasiezeichen der Erythropoese ist lediglich der Nachweis einer Erythrozytenhyperplasie mit einem 11 Monate geringeren medianen Überleben assoziiert. Sowohl Dysplasiezeichen der Granulopoese als auch der Megakaryopoese spielen keine Rolle für das mediane Überleben und die kumulative AML-Inzidenz. Hinsichtlich der Eisenspeicherung ist eine verminderte Eisenspeicherung mit einem etwa 12 Monate geringeren medianen Überleben bzw. einem deutlich höheren AML-Risiko assoziiert.

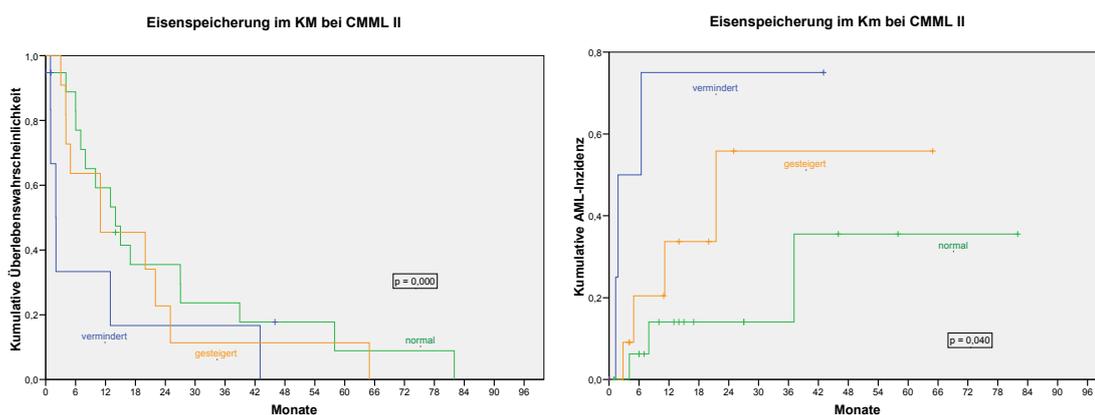


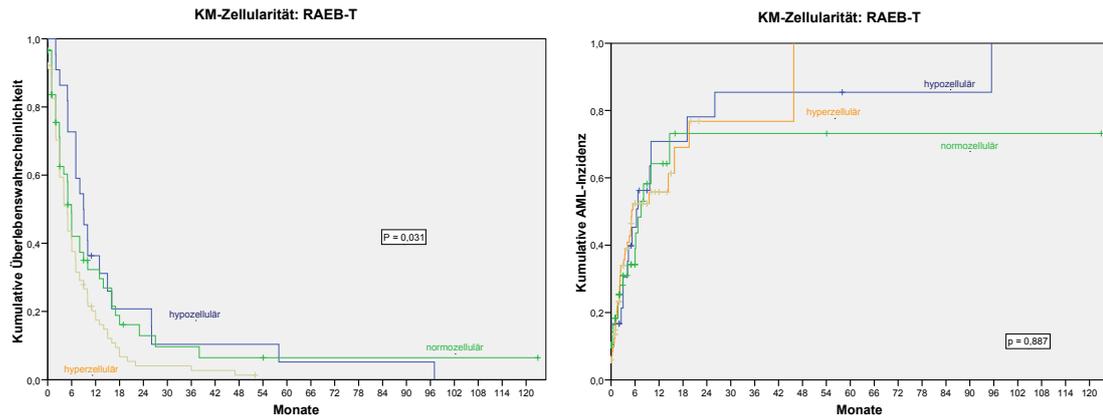
Tabelle 4.2.2.9 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei CMML II

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	-	-	0,709	-	-	0,511
1 %	-	-		-	-	
2 – 5 %	-	-		-	-	
> 5 %	3 (4 %)	19 Monate		0 %	0 %	
> 10 %	72 (96 %)	13 Monate		29,5 %	62,4 %	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	7 (10,6%)	15 Monate	0,478	0 %	0 %	0,173
- normozellulär	14 (21,2%)	19 Monate		12,5 %	56,2 %	
- hyperzellulär	45 (68,2%)	11 Monate		34,4 %	73,8 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 8 (12,5%) Neg 56 (87,5%)	4 Monate 15 Monate	0,024	58,3 % 23,4 %	58,3 % 59,2 %	0,085
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	39 (61,9%)	14 Monate	0,957	9,8 %	54,9 %	0,229
- in Klammern pos	9 (14,3%)	13 Monate		60 %	60 %	
- + und ++	15 (23,8%)	11 Monate		34,4 %	100 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	51 (81%)	13 Monate	0,796	29,2 %	64,6 %	0,651
in Klammern pos	3 (4,8%)	3 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	9 (14,3%)	11 Monate		16,7 %	16,7 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	38 (60,3%)	19 Monate	0,576	26,6 %	79,6 %	0,541
in Klammern pos	8 (12,7%)	7 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	17 (27%)	6 Monate		31,6 %	31,6 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	46 (73%)	14 Monate	0,959	27,2 %	59,5 %	0,684
in Klammern pos	3 (4,8%)	15 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	14 (22,2%)	5 Monate		29,9 %	64,9 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	63 (100%)	13 Monate	-	26,2 %	60,6 %	-
in Klammern pos	0 (0%)	- Monate		-	-	
+ und ++	0 (0%)	- Monate		-	-	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 3 (4,8%) Neg 60 (95,2%)	4 Monate 13 Monate	0,972	0 % 26,9 %	0 % 61 %	0,572
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 2 (3,2%) Neg 61 (96,8%)	3 Monate 13 Monate	0,968	50 % 24,9 %	50 % 60 %	0,201
Sideroblastose	Pos 21 (42%) Neg 29 (58%)	11 Monate 22 Monate	0,304	38 % 24,1 %	79,3 % 49,4 %	0,255
Ringsideroblasten	Pos 18 (31,6%) Neg 39 (68,4%)	13 Monate 20 Monate	0,166	52 % 25,2 %	100 % 51,9 %	0,171
PAS-Färbung	Pos 7 (20,6%) Neg 27 (79,4%)	4 Monate 11 Monate	0,680	16,7 % 43,1 %	100 % 43,1 %	0,934
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 41 (67,2%) Neg 20 (32,8%)	13 Monate 10 Monate	0,790	29,2 % 22,9 %	69,7 % 22,9 %	0,785
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 46 (70,8%) Neg 19 (29,2%)	13 Monate 8 Monate	0,384	24,9 % 31,4 %	60 % 31,4 %	0,699
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 53 (84,1%) Neg 10 (15,9%)	13 Monate 27 Monate	0,294	24,5 % 20 %	60,3 % 20 %	0,897
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	13 (27,7%)	Alle zensiert	-	27,3 %	27,3 %	0,649
nur Typ 2 Blasten	3 (6,4%)			0 %	alle zensiert	
beide Blastentypen	31 (66%)			30,6 %	61,4 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	19 (29,2%)	20 Monate	0,738	21,2 %	21,2 %	0,989
erhöht	46 (70,8%)	13 Monate		26 %	61,1 %	
Auerstäbchen	Pos 0 (0%) Neg 71 (100%)	Monate Monate	-	- 30 %	- 62,7 %	-
Hypogranulation	Pos 31 (47,7%) Neg 34 (52,3%)	17 Monate 10 Monate	0,066	19,3 % 38,2 %	57,6 % 38,2 %	0,245

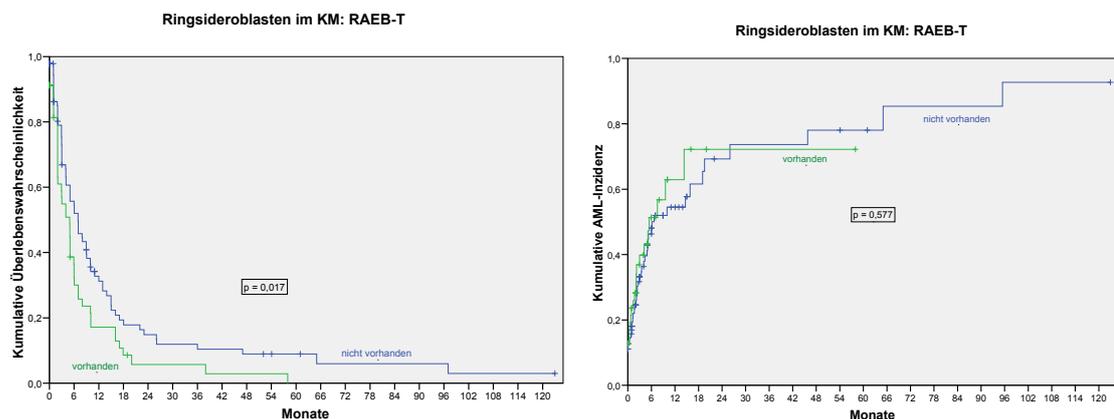
Pseudo-Pelger KM	Pos 26 (40%) Neg 39 (60%)	19 Monate 10 Monate	0,317	27,8 % 29,1 %	71,1 % 52,7 %	0,539
Hypersegmentierung KM	Pos 29 (44,6%) Neg 36 (55,4%)	8 Monate 20 Monate	0,667	36 % 19,9 %	61,6 % 46,6 %	0,837
Part. MPO-Mangel	Pos 17 (33,3%) Neg 34 (66,7%)	11 Monate 11 Monate	0,403	8,3 % 37,3 %	8,3 % 100 %	0,063
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 44 (93,6%) Neg 3 (6,4%)	Alle zensiert		23,6 % 0 %	49,8 % 0 %	0,854
Zellularität Megakaryopoese						
hypozellulär	22 (33,8%)	7 Monate	0,245	16,4 %	100 %	0,109
normozellulär	34 (52,4%)	17 Monate		15,8 %	45,9 %	
hyperzellulär	9 (13,8%)	8 Monate		70,8 %	70,8 %	
Reifungsstörung Megakaryopoese						
negativ	23 (36,5%)	8 Monate	0,559	24 %	100 %	0,872
in Klammern pos	10 (15,9%)	15 Monate		62,5 %	62,5 %	
+ und ++	30 (47,6%)	13 Monate		20,7 %	55,9 %	
Mikromegakaryozyten						
negativ	47 (75,8%)	14 Monate	0,894	23,9 %	54,3 %	0,083
in Klammern pos	3 (4,8%)	13 Monate		100 %	100 %	
+ und ++	12 (19,4%)	11 Monate		28,9 %	64,4 %	
Mononukleäre Megakaryozyten						
negativ	40 (64,5%)	8 Monate	0,053	32,1 %	77,4 %	0,359
in Klammern pos	4 (6,5%)	13 Monate		50 %	50 %	
+ und ++	18 (29%)	30 Monate		16,4 %	30,4 %	
Hypersegmentierte Megakaryozyten						
negativ	33 (53,2%)	19 Monate	0,494	19,5 %	59,8 %	0,548
in Klammern pos	6 (9,7%)	22 Monate		50 %	50 %	
+ und ++	23 (37,1%)	7 Monate		31,1 %	77 %	
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten						
negativ	43 (69,4%)	14 Monate	0,304	21,6 %	65,7 %	0,108
in Klammern pos	5 (8,1%)	15 Monate		0 %	0 %	
+ und ++	14 (22,6%)	7 Monate		45,1 %	45,1 %	
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 4 (6,3%) Neg 59 (93,7%)	5 Monate 13 Monate	0,375	50 % 25,1 %	50 % 60,1 %	0,373
Plasmazellvermehrung	Pos 10 (15,9%) Neg 53 (84,1%)	5 Monate 13 Monate	0,464	25 % 27 %	25 % 79,1 %	0,334
Eisenspeicherung						
Vermindert-fehlend	6 (13,3%)	2 Monate	<0,005	75 %	75 %	0,040
Normal	24 (53,3%)	14 Monate		14,1 %	35,5 %	
Gesteigert	13 (28,9%)	11 Monate		55,8 %	55,8 %	
Massiv gesteigert	2 (4,4%)	0 Monate		alle zensiert	alle zensiert	

4.2.2.10. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei RAEB-T im Knochenmark

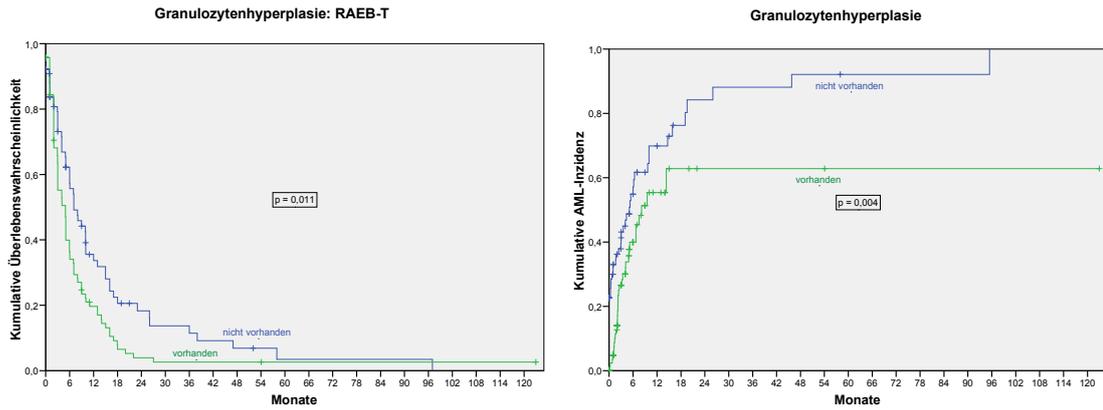
Tabelle 4.2.2.10 führt für die Patienten mit einer RAEB-T die morphologischen Kriterien im Knochenmark mit Bezug auf ihre Bedeutung für die Prognose auf. Patienten mit einer Hyperplasie des Knochenmarkes leben im Median etwa 5 Monate lang, während solche mit einer Hypoplasie im Median 9 Monate lang leben. Auf den AML-Übergang hat die KM-Zellularität keinen Einfluss.



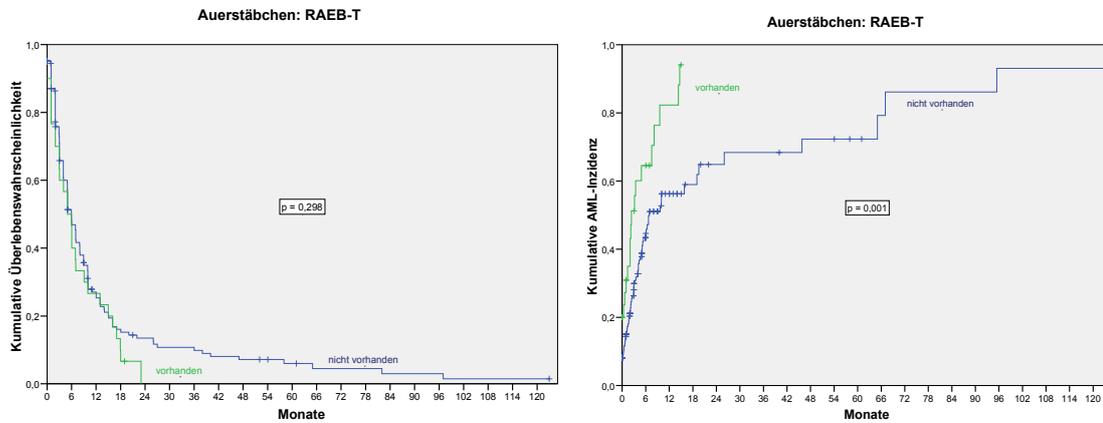
Dysplasiekriterien der Erythropoese spielen keine Rolle für die Prognose mit Ausnahme der Ringsideroblasten. Falls diese im Mark der Patienten nachgewiesen werden, liegt ihre mediane Überlebenszeit um 2 Monate kürzer. Für das AML-Risiko hat der Nachweis von Ringsideroblasten keine Bedeutung.



Der Nachweis von Granulozytenhyperplasie, einem erhöhten Promyelozytenanteil und einer Hypersegmentierung hatten einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit; ein Nachweis von Granulozytenhyperplasie und erhöhtem Promyelozytenanteil waren zusätzlich mit einem höheren Risiko für einen AML-Übergang verbunden.



Interessanteweise war der Nachweis von Auerstäbchen ohne Einfluss auf die Prognose.



Mit Blick auf die Dysplasiezeichen der Megakaryopoese war lediglich der Nachweis von Mononukleären Megakaryozyten mit einem geringgradig kürzeren medianen Überleben verknüpft.

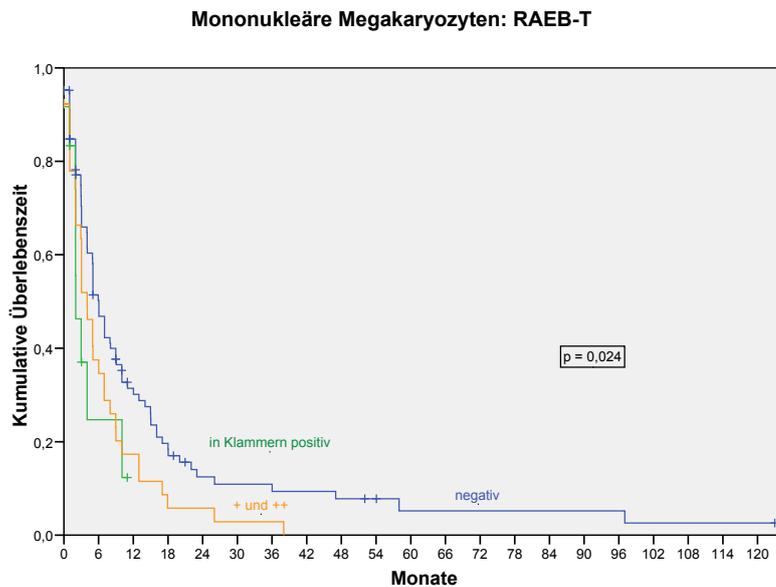


Tabelle 4.2.2.10 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei RAEB-T

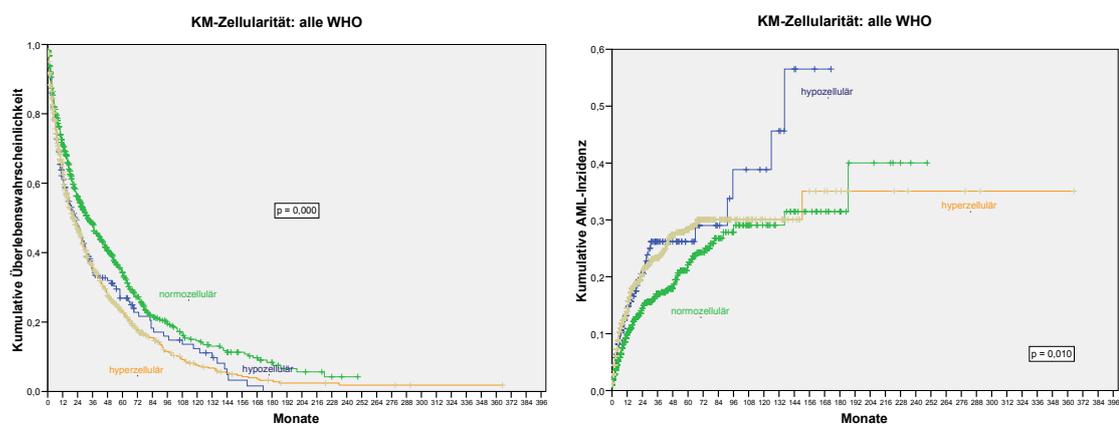
Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	-	-	0,565	-	-	0,070
1 %	-	-		-	-	
2 – 5 %	2 (0,6 %)	3 Monate		-	-	
> 5 %	5 (1,6 %)	7 Monate		100 %	100 %	
> 10 %	310 (97,8 %)	6 Monate		71,4 %	77,4 %	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	34 (12,5%)	9 Monate	0,031	78,1 %	85,4 %	0,887
- normozellulär	92 (33,7%)	6 Monate		73,2 %	73,2 %	
- hyperzellulär	147 (53,8%)	5 Monate		76,8 %	100 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 81 (29,9%) Neg 190 (70,1%)	5 Monate 6 Monate	0,307	75,9 % 78,7 %	100 % 82,9 %	0,617
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	111 (40,8%)	5 Monate	0,256	87,5 %	93,7 %	0,168
- in Klammern pos	47 (17,3%)	6 Monate		70,5 %	70,5 %	
- + und ++	114 (41,9%)	5 Monate		66,6 %	77,7 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	177 (65,1%)	5 Monate	0,298	73,9 %	84,3 %	0,780
in Klammern pos	29 (10,7%)	6 Monate		100 %	100 %	
+ und ++	66 (24,3%)	6 Monate		72,8 %	72,8 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	132 (48,7%)	6 Monate	0,234	91,3 %	91,3 %	0,014
in Klammern pos	31 (11,4%)	6 Monate		54,4 %	77,2 %	
+ und ++	108 (39,9%)	4 Monate		62,9 %	75,3 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	162 (60%)	6 Monate	0,066	83,7 %	87,7 %	0,015
in Klammern pos	19 (7%)	9 Monate		22,9 %	100 %	
+ und ++	89 (33%)	4 Monate		72,1 %	72,1 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	246 (91,4%)	5 Monate	0,695	74,9 %	83,2 %	0,371
in Klammern pos	5 (1,9%)	9 Monate		33,3 %	33,3 %	
+ und ++	18 (6,7%)	5 Monate		73,3 %	73,3 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 45 (16,9%) Neg 221 (83,1%)	3 Monate 6 Monate	0,325	68,8 % 77,6 %	68,8 % 86,6 %	0,903
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 29 (11%) Neg 235 (89%)	9 Monate 5 Monate	0,201	71,2 % 78,3 %	85,6 % 83,7 %	0,755
Sideroblastose	Pos 100 (44,4%) Neg 125 (55,6%)	5 Monate 5 Monate	0,453	65,6 % 79,4 %	82,8 % 84,6 %	0,081
Ringsideroblasten	Pos 84 (36,1%) Neg 149 (63,9%)	5 Monate 7 Monate	0,017	72,2 % 69,3 %	72,2 % 78 %	0,577
PAS-Färbung	Pos 50 (26,6%) Neg 138 (73,4%)	4 Monate 6 Monate	0,218	100 % 66,6 %	100 % 77,8 %	0,409
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 189 (75%) Neg 63 (25%)	5 Monate 9 Monate	0,065	69,2 % 93,1 %	75,3 % 100 %	0,001
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 150 (55,4%) Neg 121 (44,6%)	5 Monate 7 Monate	0,011	62,8 % 84,2 %	62,8 % 92,1 %	0,004
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 219 (81,1%) Neg 51 (18,9%)	5 Monate 9 Monate	0,004	74,8 % 82,2 %	91,6 % 82,2 %	0,098
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	87 (39,9%)	6 Monate	0,142	87,1 %	100 %	0,572
nur Typ 2 Blasten	25 (11,5%)	6 Monate		75 %	75 %	
beide Blastentypen	106 (48,6%)	4 Monate		63,6 %	63,6 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	94 (35,2%)	8 Monate	0,004	84,5 %	88,4 %	0,001
erhöht	173 (64,8%)	5 Monate		68,6 %	84,3 %	
Auerstäbchen	Pos 59 (19,4%) Neg 245 (80,6%)	5 Monate 6 Monate	0,298	94,1 % 64,8 %	94,1 % 72,3 %	0,001
Hypogranulation	Pos 115 (42%) Neg 159 (58%)	5 Monate 5 Monate	0,693	81,7 % 71,2 %	81,7 % 82,7 %	0,969
Pseudo-Pelger KM	Pos 111 (40,5%) Neg 163 (59,5%)	5 Monate 7 Monate	0,149	75,3 % 75,9 %	75,3 % 87,9 %	0,708

Hypersegmentierung KM	Pos 38 (14%) Neg 233 (86%)	3 Monate 6 Monate	0,004	81,9 % 74,8 %	81,9 % 83,2 %	0,284
Part. MPO-Mangel	Pos 64 (33,2%) Neg 129 (66,8%)	5 Monate 6 Monate	0,190	87,3 % 66,4 %	87,3 % 73,1 %	0,858
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 62 (48,8%) Neg 65 (51,2%)	4 Monate 7 Monate	0,145	79,5 % 64 %	100 % 64 %	0,360
Zellularität Megakaryopoese hypozellulär normozellulär hyperzellulär	125 (45,8%) 109 (39,9%) 39 (14,3%)	4 Monate 7 Monate 5 Monate	0,089	78,3 % 78,6 % 50,7 %	78,3 % 89,3 % 100 %	0,979
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	89 (34%) 46 (17,6%) 127 (48,5%)	7 Monate 5 Monate 4 Monate	0,073	75,2 % 70,1 % 76,2 %	83,5 % 100 % 76,2 %	0,313
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	167 (64,2%) 27 (10,4%) 66 (25,4%)	5 Monate 10 Monate 6 Monate	0,823	80,7 % 54,7 % 67,8 %	80,7 % 100 % 83,9 %	0,211
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	169 (66,3%) 16 (6,3%) 70 (27,5%)	6 Monate 2 Monate 4 Monate	0,024	73,9 % 70,2 % 77,9 %	79,1 % 70,2 % 100 %	1,000
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	196 (78,7%) 14 (5,6%) 39 (15,7%)	5 Monate 3 Monate 3 Monate	0,160	72,4 % 59,1 % 84 %	81,6 % 59,1 % 84 %	0,192
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	161 (64,7%) 23 (9,2%) 65 (26,1%)	5 Monate 10 Monate 4 Monate	0,119	71,4 % 100 % 77 %	77,1 % 100 % 100 %	0,115
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 36 (13,5%) Neg 231 (86,5%)	8 Monate 5 Monate	0,849	81,6 % 73,9 %	81,6 % 82,6 %	0,556
Plasmazellvermehrung	Pos 35 (13,2%) Neg 231 (86,8%)	6 Monate 5 Monate	0,642	43,6 % 79,6 %	43,6 % 89,8 %	0,065
Eisenspeicherung Vermindert-fehlend Normal Gesteigert Massiv gesteigert	9 (4,3%) 91 (43,3%) 103 (49%) 7 (3,3%)	5 Monate 8 Monate 5 Monate 5 Monate	0,042	71,4 % 66,8 % 84,4 % 100 %	71,4 % 83,4 % 84,4 % 100 %	0,021

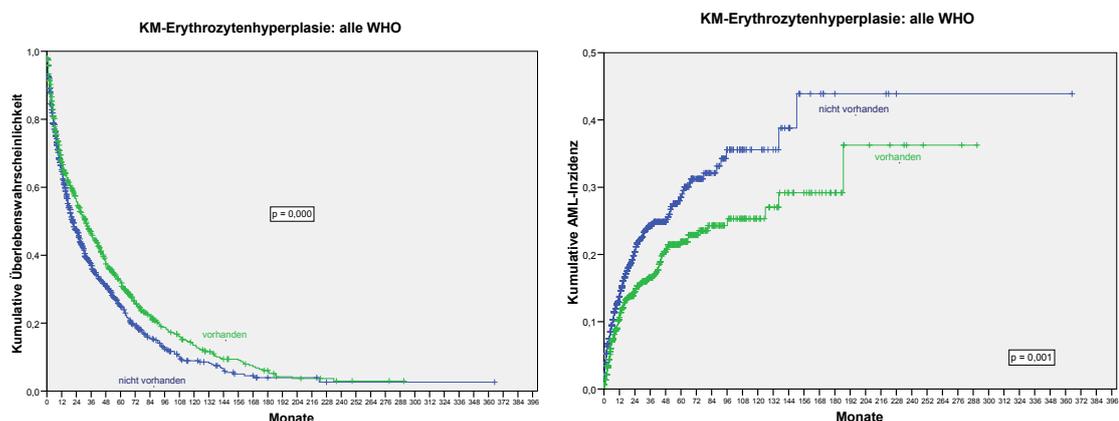
4.2.2.11. Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei der Gesamtgruppe im Knochenmark

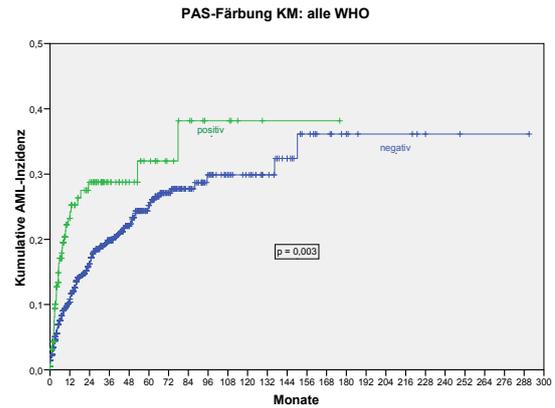
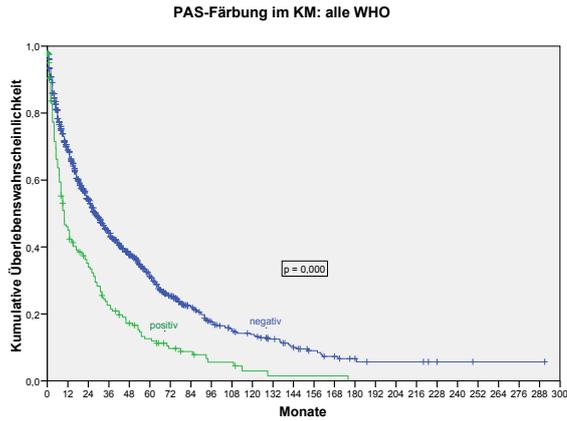
Tabelle 4.2.2.11 zeigt die knochenmarkmorphologischen Parameter im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Prognose. Übertreffende Bedeutung aller zyto- und histomorphologischen Parameter hat hier, wie schon oben erwähnt, der **medulläre Blastenteil**.

Patienten mit Hypo- oder Hyperplasie des Knochenmarkes hatten eine schlechtere Prognose hinsichtlich Überleben und Leukämieübergang als Patienten mit normozellulären Knochenmark.

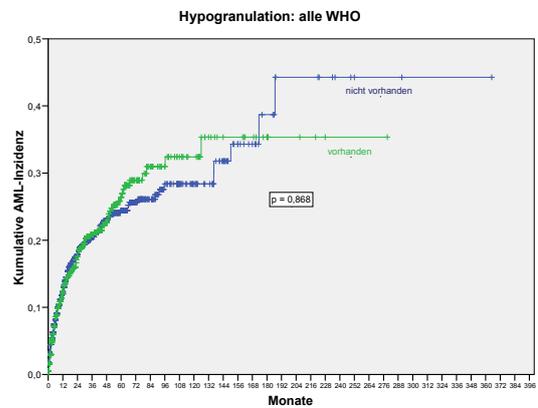
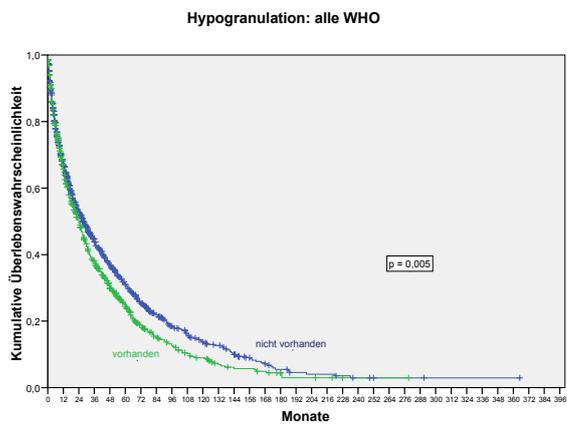
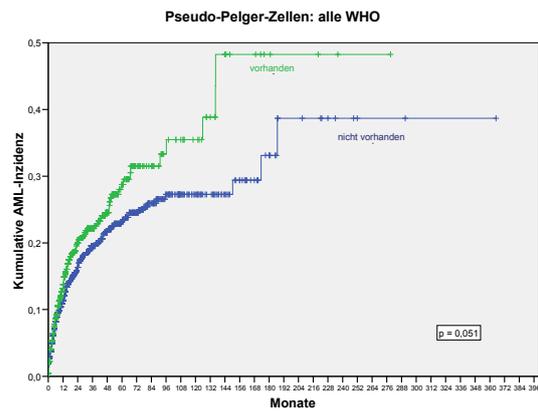
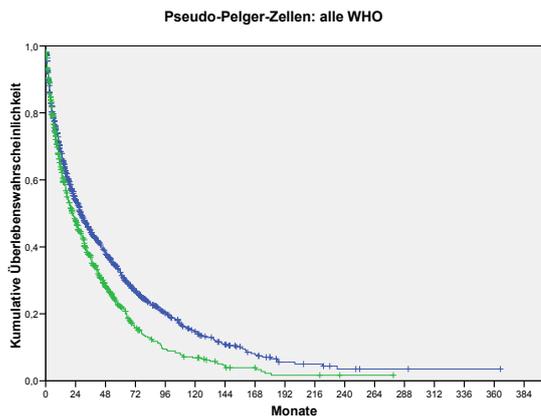


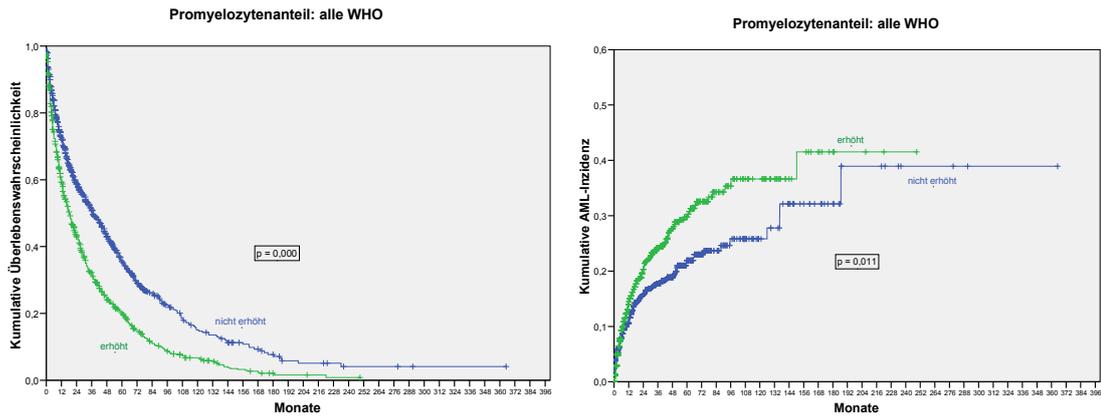
Weiterhin hatten in der Gesamtgruppe der Nachweis verschiedener Dysplasiezeichen aller drei Zellreihen negativen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Als Dysplasiezeichen der Erythropoese gingen der Nachweis von Erythrozytenhyperplasie, Megaloblastärer Transformation, Mehrkernigkeit, Kernabsprengungen, Kernfaltungen, Kernbrücken, Atypischen Mitosen, zytoplasmatischen Veränderungen und einer positiven PAS-Färbung mit einem geringeren medianen Überleben einher. Mit erhöhter Leukämieinzidenz war lediglich der Nachweis von Erythrozytenhyperplasie, Kernfaltungen, Kernbrücken, PAS-Färbung und Ringsideroblasten verknüpft.





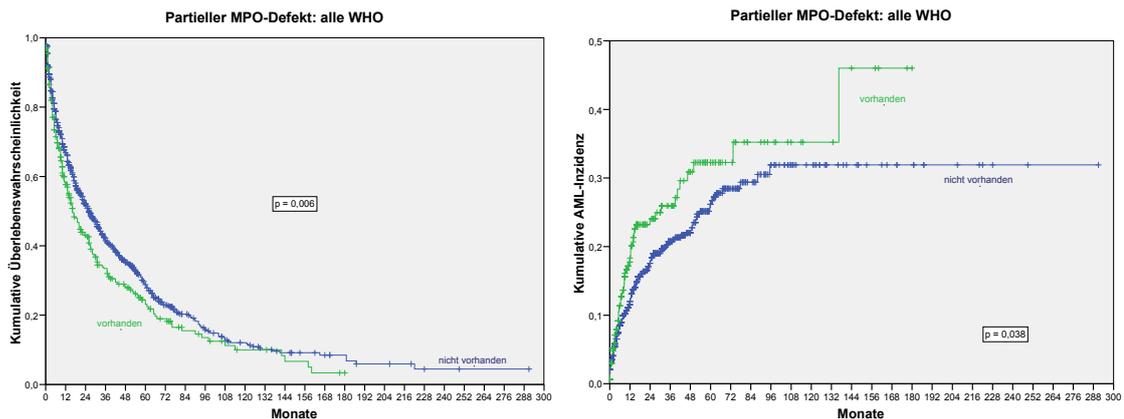
Im Hinblick auf die Granulopoese waren der Nachweis von Granulozytenhyperplasie, Granulozytenlinksverschiebung, Auerstäbchen, Hypogranulation, Pseudo-Pelger-Zellen, Hypersegmentierung und ein erhöhter Promyelozytenanteil mit einem negativen Einfluss für die Überlebenswahrscheinlichkeit verknüpft.



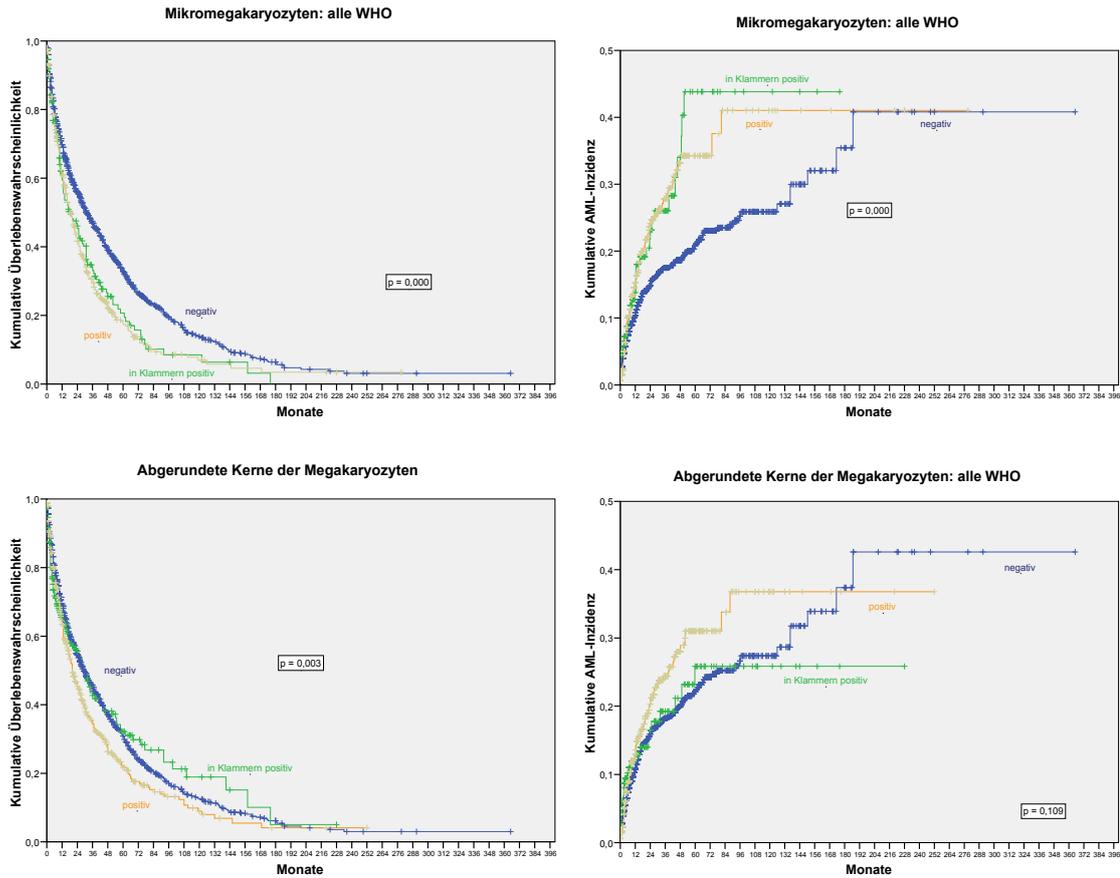


Der Nachweis von Granulozytenhyperplasie, Granulozytenlinksverschiebung, Auerstäbchen, Pseudo-Pelger-Zellen und einem erhöhten Promyelozytenanteils waren zusätzlich mit einer erhöhten Leukämieinzidenz verknüpft.

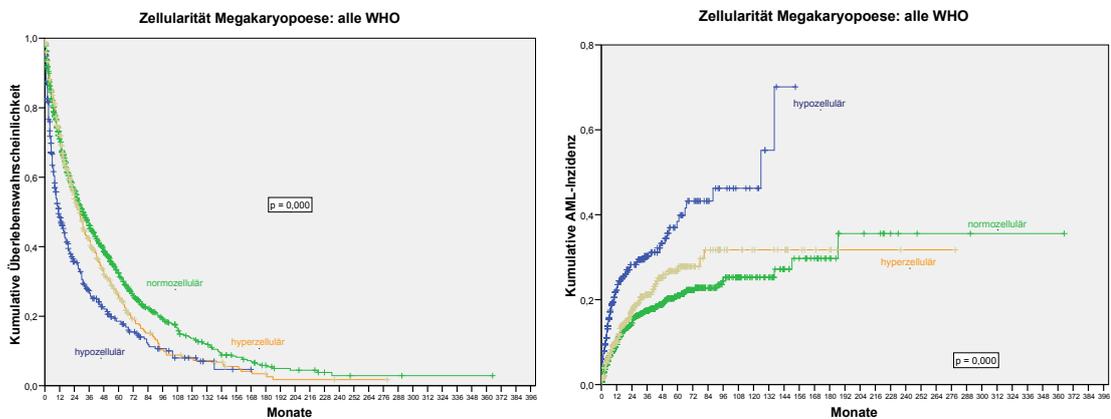
Weiterhin war ein partieller MPO-Defekt mit einem geringeren medianen Überleben und einer höheren AML-Inzidenz assoziiert.



Hinsichtlich der Megakaryopoese haben Patienten, bei denen Mikromegakaryozyten, Hypersegmentierte Megakaryozyten, abgerundete Megakaryozyten sowie eine Reifungsstörung gefunden wurden, eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit. Ein erhöhtes Leukämierisiko besitzen dagegen Patienten, bei denen eine Reifungsstörung und Mikromegakaryozyten diagnostiziert werden.



Weiterhin hatte die Zellularität der Megakaryopoese einen deutlichen Einfluss sowohl auf die mediane Überlebenszeit, als auch auf die kumulative AML-Inzidenz. So lag die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit hypozellulärer Megakaryopoese deutlich niedriger, als bei Patienten mit normo- oder hyperzellulärer Megakaryopoese, wohingegen die kumulative Leukämieinzidenz bei Patienten mit hypozellulärer Megakaryopoese mit Abstand am höchsten war.



Im Stroma war der Nachweis einer Lymphozytenvermehrung mit einem erhöhten AML-Risiko verknüpft, während interessanterweise die Diagnose einer massiv gesteigerten

gerten Eisenspeicherung mit einer höheren medianen Überlebenszeit verknüpft ist. Dies ist jedoch dadurch erklärbar, dass die gesteigerte Eisenspeicherung typisch für die low-risk-MDS sind und somit nur die Korrelation von Eisenspeicherung mit low-risk-MDS für die günstige Prognose in der Gesamtgruppe der MDS verantwortlich ist und nicht der prognostisch günstige Einfluss einer gesteigerten Eisenspeicherung im KM per se.

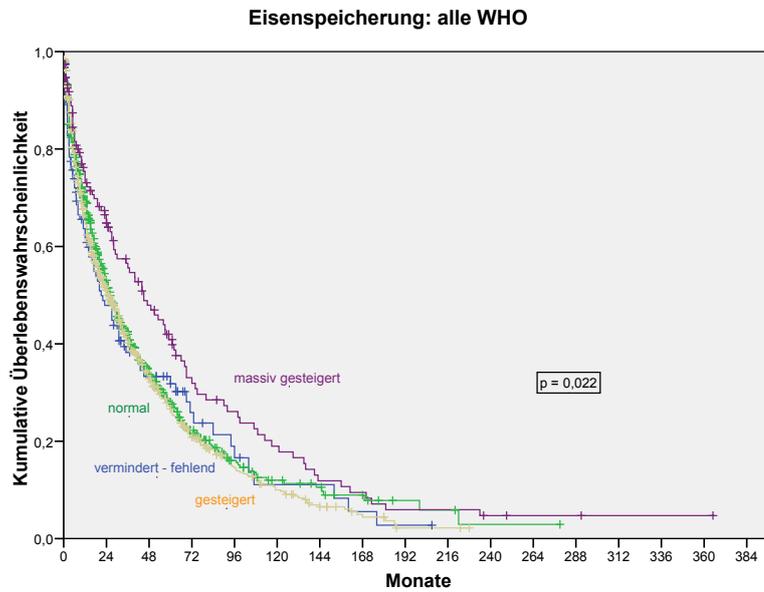


Tabelle 4.2.2.11 Prognostische Bedeutung morphologischer Parameter im Knochenmark bei allen MDS Subtypen

Dysplasieparameter	Anzahl (%)	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
Blastenanteil im Knochenmark						
0 %	167 (5,4 %)	41 Monate	<0,005	8,9 %	10,7 %	<0,005
1 %	509 (16,5 %)	48 Monate		7,4 %	11,6 %	
2 – 5 %	1116 (36,3 %)	38 Monate		9,3 %	16,4 %	
> 5 %	514 (16,7 %)	17 Monate		23,5 %	35,6 %	
> 10 %	771 (25,1 %)	8 Monate		52,6 %	66,2 %	
KM-Zell.Zytologie						
- hypozellulär	296 (10,8%)	22 Monate	<0,005	20,5 %	26,2 %	0,010
- normozellulär	1202 (43,7%)	32 Monate		14 %	22,1 %	
- hyperzellulär	1251 (45,5%)	20 Monate		20,5 %	28,3 %	
KM-Ery.-Hyperplasie	Pos 1113 (41%) Neg 1599 (59%)	32 Monate 21 Monate	<0,005	14,5 % 20,4 %	21,9 % 28,5 %	0,001
Megaloblastäre Transformation						
- negativ	1147 (42,3%)	25 Monate	0,015	18 %	26,5 %	0,409
- in Klammern pos	536 (19,8%)	31 Monate		15,1 %	22,7 %	
- + und ++	1029 (37,9%)	23 Monate		18,4 %	25,8 %	
KM-Ery. Mehrkernigkeit						
negativ	1750 (64,3%)	27 Monate	<0,005	16,5 %	24,3 %	0,088
in Klammern pos	352 (12,9%)	31 Monate		16,2 %	23,5 %	
+ und ++	618 (22,7%)	15 Monate		23,4 %	32,5 %	
KM-Ery. Kernabsprengungen						
negativ	1612 (59,3%)	29 Monate	<0,005	16,9 %	25,5 %	0,217
in Klammern pos	343 (12,6%)	27 Monate		14,2 %	23,1 %	
+ und ++	764 (28,1%)	17 Monate		21,1 %	26,8 %	
KM-Ery. Kernfaltungen						
negativ	2037 (75,5%)	29 Monate	<0,005	16,4 %	24,5 %	0,021
in Klammern pos	173 (6,4%)	29 Monate		14,2 %	20,6 %	
+ und ++	487 (18,1%)	13 Monate		23,8 %	31,2 %	
KM-Ery. Kernbrücken						
negativ	2477 (91,9%)	25 Monate	0,041	17,6 %	25,6 %	0,014
in Klammern pos	78 (2,9%)	33 Monate		7,4 %	7,4 %	
+ und ++	140 (5,2%)	19 Monate		26,3 %	32,6 %	
KM-Ery. Atypische Mitosen	Pos 437 (16,2%) Neg 2263 (83,8%)	19 Monate 27 Monate	0,007	20,2 % 17,3 %	27,5 % 25,1 %	0,513
KM-Ery. Zytoplasmatische Veränderungen	Pos 360 (13,5%) Neg 2313 (86,5%)	22 Monate 26 Monate	0,005	19,6 % 17,4 %	29,4 % 24,9 %	0,328
Sideroblastose	Pos 1044 (42,1%) Neg 1433 (57,9%)	26 Monate 27 Monate	0,125	16,8 % 18,1 %	23,9 % 26,1 %	0,178
Ringsideroblasten	Pos 1176 (46%) Neg 1379 (54%)	26 Monate 28 Monate	0,317	16,1 % 19,1 %	21,9 % 27,8 %	0,016
PAS-Färbung	Pos 261 (16,1%) Neg 1359 (83,9%)	10 Monate 28 Monate	<0,005	28,8 % 16,2 %	32 % 25,2 %	0,003
KM-Ery. Reifungsstörung	Pos 1580 (60,4%) Neg 1034 (39,6%)	20 Monate 21 Monate	0,461	17 % 19,7 %	23,5 % 30,1 %	0,190
Granulozyten-Hyperplasie	Pos 929 (34,4%) Neg 1769 (65,6%)	16 Monate 35 Monate	<0,005	23,7 % 14,8 %	32 % 22,3 %	<0,005
Granulozyten-Linksverschiebung KM	Pos 1600 (59%) Neg 1112 (41%)	17 Monate 46 Monate	<0,005	23 % 11 %	32,8 % 17,1 %	<0,005
Typ Blasten-KM						
nur Typ 1 Blasten	578 (48,7%)	16 Monate	0,922	26,1 %	37,2 %	0,329
nur Typ 2 Blasten	113 (9,5%)	14 Monate		34,2 %	38,1 %	
beide Blastentypen	497 (41,8%)	14 Monate		27,9 %	35,4 %	
Promyelozytenanteil KM						
nicht erhöht	1405 (53,2%)	37 Monate	<0,005	15,7 %	21,9 %	0,011
erhöht	1237 (46,8%)	18 Monate		20,3 %	29,8 %	
Auerstäbchen	Pos 113 (3,9%) Neg 2764 (96,1%)	7 Monate 26 Monate	<0,005	80,2 % 17 %	80,2 % 24,5 %	<0,005
Hypogranulation	Pos 1073 (38,4%) Neg 1721 (61,6%)	24 Monate 27 Monate	<0,005	17,5 % 17,9 %	26,4 % 24,4 %	0,868

Pseudo-Pelger KM	Pos 1141 (40,7%) Neg 1660 (59,3%)	22 Monate 28 Monate	<0,005	20 % 16,3 %	28,7 % 23,2 %	0,051
Hypersegmentierung KM	Pos 456 (16,5%) Neg 2313 (83,5%)	17 Monate 27 Monate	<0,005	15,8 % 18,2 %	24,4 % 25,5 %	0,223
Part. MPO-Mangel	Pos 432 (23,9%) Neg 1372 (76,1%)	16 Monate 26 Monate	0,006	24 % 17,5 %	32,3 % 26,2 %	0,038
Monozyten-unspezifische Esterase	Pos 599 (53,3%) Neg 524 (46,7%)	23 Monate 26 Monate	0,032	18 % 18,1 %	24,8 % 29,5 %	0,192
Zellularität Megakaryopoese						
hypozellulär	692 (25,1%)	11 Monate	<0,005	28,2 %	38,4 %	<0,000
normozellulär	1491 (54,1%)	31 Monate		14,5 %	21 %	
hyperzellulär	573 (20,8%)	28 Monate		17,4 %	26,7 %	
Reifungsstörung Megakaryopoese negativ in Klammern pos + und ++	1105 (40,8%) 499 (18,4%) 1106 (40,8%)	33 Monate 26 Monate 21 Monate	<0,005	15,5 % 21,8 % 18 %	19,5 % 30,9 % 28,5 %	<0,030
Mikromegakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	1871 (68,4%) 284 (10,4%) 581 (21,2%)	31 Monate 19 Monate 18 Monate	<0,005	14,9 % 23,2 % 24,1 %	20,8 % 43,8 % 34,3 %	<0,005
Mononukleäre Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	1710 (62,7%) 264 (9,7%) 752 (27,6%)	26 Monate 31 Monate 26 Monate	0,231	18,8 % 14 % 14,7 %	24,8 % 23,5 % 24,4 %	0,527
Hypersegmentierte Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	2053 (77,4%) 166 (6,3%) 434 (16,4%)	28 Monate 21 Monate 18 Monate	<0,005	16,7 % 19,9 % 20,7 %	23,7 % 33,5 % 30,5 %	0,343
Abrundung Kernsegmente Megakaryozyten negativ in Klammern pos + und ++	1726 (64,7%) 269 (10,1%) 673 (25,2%)	29 Monate 31 Monate 20 Monate	0,003	15,9 % 16,5 % 20,3 %	22,1 % 25,8 % 31 %	0,109
Vermehrung lymphatischer Zellen	Pos 451 (16,6%) Neg 2270(83,4%)	27 Monate 25 Monate	0,254	23,7 % 16,8 %	29,4 % 24,9 %	0,006
Plasmazellvermehrung	Pos 365 (13,4%) Neg 2350 (86,6%)	22 Monate 26 Monate	0,678	16,5 % 18,1 %	22,3 % 26,4 %	0,909
Eisenspeicherung						
Vermindert-fehlend	150 (6,4%)	21 Monate	0,022	15,5 %	19,6 %	0,889
Normal	967 (41%)	26 Monate		17 %	25,8 %	
Gesteigert	1062 (45%)	25 Monate		19,5 %	24,5 %	
Massiv gesteigert	180 (7,6%)	45 Monate		12 %	22 %	

4.2.2.12. Zusammenfassung

	Alle MDS		RA		RCMD-RS	
	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz
Zellularität KM	Zellularität	Zellularität				
Erythropoese	Erythrozytenhyperplasie	Erythrozytenhyperplasie	KM-Zellularität	-	-	Erythrozyten-Kernabsprengungen
	Megaloblastäre Transformation	-	Erythrozytenbrücken	-	Erythrozytenreifungsstörung	
	Mehrkernigkeit	-	Ringsideroblasten	-		
	Kernabsprengungen	-				
	Kernfaltungen	Kernfaltungen				
	Kernbrücken	Kernbrücken				
	Atypische Mitosen	-				
	Zytoplasmatische Veränderungen	-				
	PAS-Färbung	PAS-Färbung				
Granulopoese	Blastenanteil KM	Blastenanteil KM			-	Granulozytenhyperplasie
	Granulozytenhyperplasie	Granulozytenhyperplasie			Linksverschiebung	Linksverschiebung
	Pseudo-Pelger-Zellen	Pseudo-Pelger-Zellen			Promyelozytenanteil erhöht	Promyelozytenanteil erhöht
	Linksverschiebung	Linksverschiebung				
	Hypogranulation	-				
	Auer	Auer				
	Promyelozyten erhöht	Promyelozyten erhöht				
	Hypersegmentierung	-				
	Part. MPO-Mangel	Part. MPO-Mangel				
Monozyten unspezifische Esterase	-					
Megakaryopoese	Zellularität Mega.	Zellularität Mega.	Hypersegmentierte Megakaryozyten	-	Mikromegakaryozyten	Mikromegakaryozyten
	Reifungsstörung Mega.	Reifungsstörung Mega.				
	Mikromegakaryozyten	Mikromegakaryozyten				
	Hypersegmentierte Megakaryozyten	-				
	Abrundung Kerne Mega.	-				

Stroma	Eisenspeicherung	Lymphozytenvermehrung			Lymphozytenvermehrung	-
--------	------------------	-----------------------	--	--	-----------------------	---

	RARS		RCMD		5q-Syndrom		CMML I		CMML II	
	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz
Zellularität KM			KM-Zellularität	-			-	-	-	-
Erythropoese	-	-		-	-	Mehrkernigkeit	Kernfaltugen		Ery-Hyperplasie	-
	-	-	Megaloblastäre Transformation	-	Zytoplasmatische Veränderungen	-	Sideroblastose			
			Mehrkernigkeit	Mehrkernigkeit	PAS-Färbung	-				
			Erythrozyten-Kernabsprengungen	-						
			Erythrozytenkernfaltungen	-						
			Ringsideroblasten	-				-		
			PAS-Färbung	-				-		
Granulopoese			Promyelozytenanteil erhöht	-	Pseudo-Pelger-Zellen		Granulozytenhyperplasie			
			Linksverschiebung				Hypersegmentierung			
Megakaryopoese			Zellularität Mega.	Zellularität Mega.		Zellularität Mega.		Hypersegmentierte Mega	Mononukleäre Mega	
			Mikromegakaryozyten	-						
			Hypersegmentierte Megakaryozyten	-						
Stroma			-	Lymphozytenvermehrung					Eisenspeicherung	Eisenspeicherung

	RAEB I		RAEB II		RAEB-T nach FAB	
	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz	Medianes Überleben
Zellularität KM	-	-	-	-	KM-Zellularität	-
Erythropoese	Kernfaltungen	Kernfaltungen	Mehrkernigkeit	Kernfaltungen		Kernabsprengungen
	Sideroblastose	Sideroblastose	Erythrozyten-Kernabsprengungen	Sideroblastose		Kernfaltungen
	Ringsideroblasten	Ringsideroblasten	Ringsideroblasten		Ringsideroblasten	Ery-Reifungsstörung
		-	Sideroblastose			
Granulopoese			Atypische Mitosen			
	-	Hypogranulation	Granulozytenhyperplasie	Granulozytenhyperplasie	Granulozytenhyperplasie	-
	-	Pseudo-Pelger-Zellen	Linksverschiebung	Hypersegmentierung	Hypersegmentierung	
					Promyelozyten erhöht	Promyelozyten erhöht
Megakaryopoese					-	Auer
	-	Zellularität Mega.		-	Mononukleäre Mega.	-
	Mononukleäre Mega.	-				
Stroma			Lymphozytenvermehrung	-	Eisenspeicherung	Eisenspeicherung

Tab. 4.2.2.12. Zusammenfassung der prognostisch wichtigsten Parameter in der Gesamtgruppe der MDS und der einzelnen Subgruppen

In der oben stehenden Tabelle sind noch einmal die prognostisch entscheidenden Parameter für die Gesamtgruppe und die einzelnen Subgruppen zusammengefasst.

	Alle WHO	RA	RARS	RARS-T	RCMD	RCMD - RS	5q- Syndrome	RAEB I	RAEB II	CMML I	CMML II	AML (RAEB-T nach FAB)
Zahl der Dysplasien in allen 3 Reihen (max. 21)												
n	N=2977	N=207	N=177	N=22	N=740	N=327	N=72	N=333	N=420	N=284	N=75	N=305
Median	6,00	3,00	4,00	6,00	6,00	8,00	4,00	6,00	7,00	5,00	6,00	6,00
Minimum	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Maximum	19,00	15,00	12,00	14,00	17,00	19,00	14,00	17,00	16,00	15,00	14,00	16,00

Tab. 4.3.1.1. Anzahl der Dysplasien im Knochenmark

Betrachtet man alle drei hämatopoetischen Reihen zusammen, so konnten in den Gruppen der RA und RARS im Median nur 3 bzw. 4 Dysplasiezeichen in allen 3 Reihen nachgewiesen werden. In allen anderen MDS-Subgruppen waren es mehr, die größte Anzahl an Dysplasien wiesen im Median die Gruppen der RCMD-RS (8) und RAEB II (7) auf, während die übrigen MDS-Subgruppen im Median 6 Dysplasien zeigten, mit Ausnahme des 5q- Syndroms, das im Median 4 Dysplasiekriterien aufwies.

Innerhalb der erythropoetischen Reihe konnten in den Gruppen der RARS und RCMD-RS am häufigsten Dysplasiezeichen der Erythropoese nachgewiesen werden (jeweils 4). In den Gruppen der RA und der RCMD waren es im Median nur 2 bzw. 3 dysplastische Zeichen innerhalb der Erythropoese. Patienten mit 5q- Syndrom hatten im Median 2 Dysplasien innerhalb der Erythropoese. Die Gruppe der RAEB I und RAEB II wies 2 bzw. 3 Dysplasiezeichen, die der CMML I und CMML II im median 1 bzw. 2 Dysplasieparameter auf.

Innerhalb der granulopoetischen Reihe zeigten Patienten mit einer RCMD bzw. RCMD-RS im Median 2 Dysplasiezeichen, während Patienten mit einer RA bzw. RARS im Median ein bzw. keine Dysplasiezeichen aufwiesen. Beim 5q- Syndrom ließ sich im Median ebenfalls lediglich ein Dysplasiekriterium in der Granulopoese nachweisen. Im Gegensatz dazu zeigten die Gruppen RAEB I, RAEB II und RAEB-T im Median 2 granulopoetische Dysplasiezeichen, ebenso wie die beiden Gruppen der CMML.

Bezüglich der megakaryopoetischen Reihe lassen sich in den Gruppen der RA und RARS im Median keine Dysplasiezeichen abgrenzen, während in den Gruppen RCMD und RCMD-RS im Median 2 Dysplasiezeichen nachzuweisen waren, ebenso wie beim 5q- Syndrom. Innerhalb der RAEB und der CMML -Gruppen fanden sich im Median ebenfalls 2 Dysplasien.

4.3.2. Prognoseevaluation unter Berücksichtigung der Anzahl der Dysplasien

4.3.2.1. Prognose für Dysplasien in allen 3 hämatopoetischen Reihen

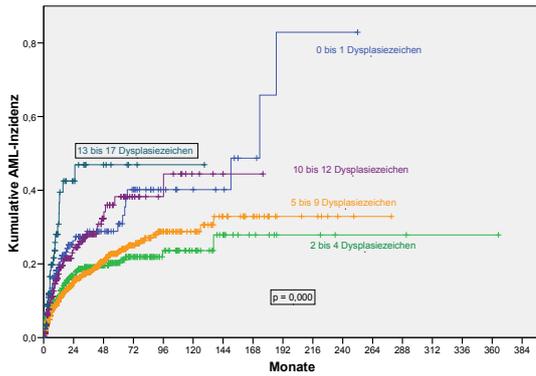
Tabelle 4.3.2.1.1. zeigt für die verschiedenen MDS-Subtypen-Kombinationen die Anzahl der Dysplasiezeichen in allen 3 hämatopoetischen Reihen und ihren Einfluss auf die Prognose

Who-Typ	Zahl der dysplastischen Parameter aller 3 Reihen	Anzahl	Medianes Überleben in Monaten	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
RCMD + RCMD-RS + 5q-	0-1	57 (5 %)	33	<0,005	20 %	26,6 %	<0,01
	2-4	205 (18 %)	53		7,9 %	13,3 %	
	5-9	663 (58,2 %)	39		7,2 %	15,1 %	
	10-12	170 (14,9 %)	32		8,1 %	19,7 %	
	13-17	44 (3,9 %)	12		30,7 %	30,7 %	
RCMD + RCMD-RS	0-1	49 (4,6 %)	43	<0,005	15,5 %	15,5 %	0,001
	2-4	176 (16,5 %)	51		8,4 %	13,4 %	
	5-9	632 (59,2 %)	37		7,6 %	14,8 %	
	10-12	167 (15,7 %)	31		7,1 %	19,4 %	
	13-17	43 (4 %)	12		32,1 %	39,6 %	
RA + RARS + 5q-	0-1	66 (14,5 %)	50	0,032	9,4 %	20,6 %	0,001
	2-4	224 (49,1 %)	60		4,2 %	5 %	
	5-9	150 (32,9 %)	76		0 %	3,7 %	
	10-12	14 (3,1 %)	35		14,3 %	14,3 %	
	13-17	2 (0,4 %)	11		0 %	0 %	
RA + RARS	0-1	58 (15,1 %)	52	0,021	5,5 %	14,2 %	0,001
	2-4	195 (50,8 %)	59		3,9 %	3,9 %	
	5-9	119 (31 %)	76		0 %	0 %	
	10-12	11 (2,9 %)	35		0 %	0 %	
	13-17	1 (0,3 %)	11		0 %	0 %	
Alle WHO	0-1	293 (9,8 %)	20	<0,005	26,3 %	30,9 %	<0,01
	2-4	709 (23,8 %)	41		16,7 %	20,2 %	
	5-9	1457 (48,9 %)	27		14,6 %	23,2 %	
	10-12	404 (13,6 %)	16		24,5 %	38,2 %	
	13-17	114 (3,8 %)	8		42,5 %	46,9 %	

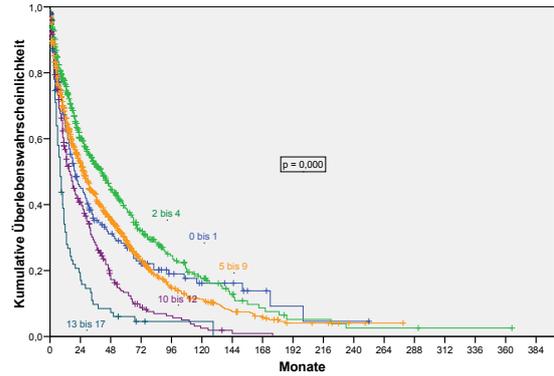
Tab. 4.3.2.1. Anzahl der dysplastischen Parameter aller 3 hämatopoetischen Zellreihen und deren Einfluß auf die Prognose

Für die Gesamtgruppe ist die steigende Anzahl der Dysplasiezeichen mit einem kürzeren medianen Überleben und einem zunehmenden Leukämierisiko verbunden. Interessanterweise ist bei den Patienten, bei denen in der Gesamtgruppe kein oder nur ein Dysplasiezeichen vorhanden war, das mediane Überleben kürzer und das Leukämierisiko höher als bei Patienten mit 2 bis 9 Dysplasiezeichen.

Anzahl der Dysplasiezeichen in allen 3 hämatopoetischen Reihen: alle WHO

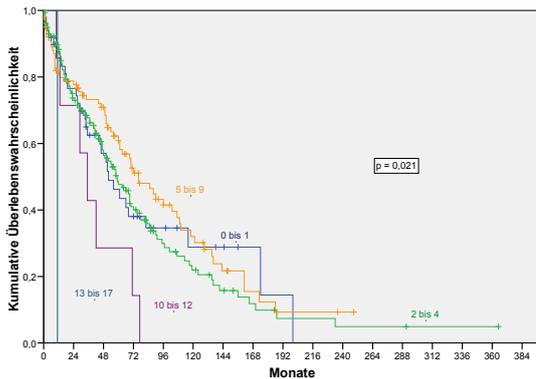


Anzahl der Dysplasiezeichen in allen 3 hämatopoetischen Reihen: alle WHO

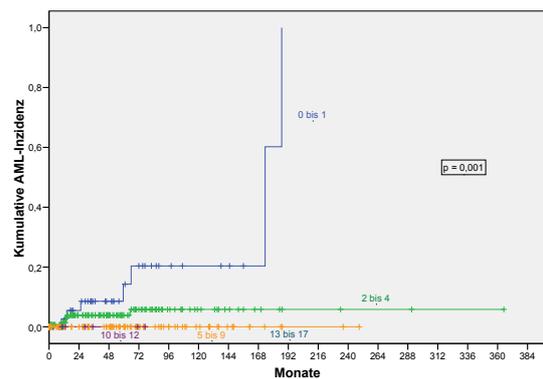


Ähnlich ist es in der Gruppe der RARS / RA, wobei hier allerdings das größte AML-Risiko bei den Patienten liegt, bei denen kein oder nur 1 bis 4 Dysplasiezeichen vorhanden sind. Für die Gruppe der RARS / RA / 5q- gibt es keinen relevanten Unterschied zur vorbeschriebenen Gruppe.

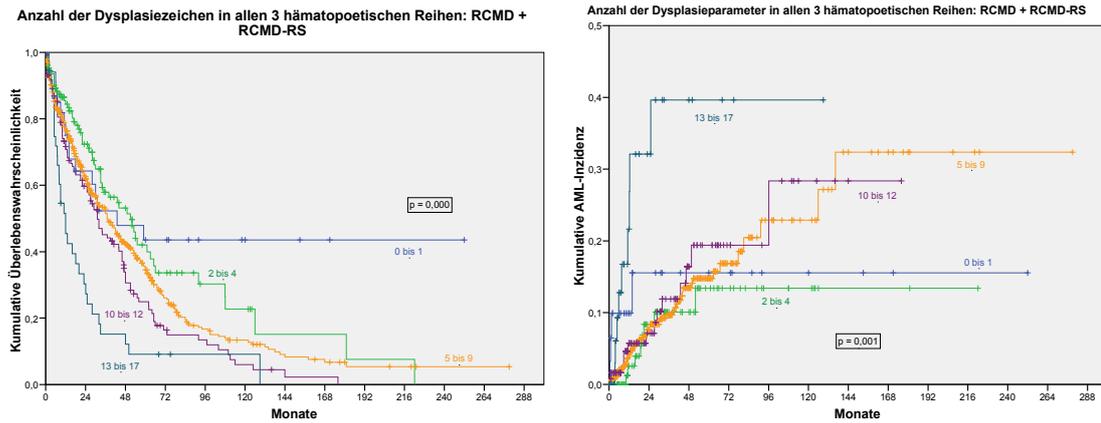
Anzahl der Dysplasiezeichen in allen 3 hämatopoetischen Reihen: RA + RARS



Anzahl der Dysplasiezeichen in allen 3 hämatopoetischen Reihen: RA + RARS



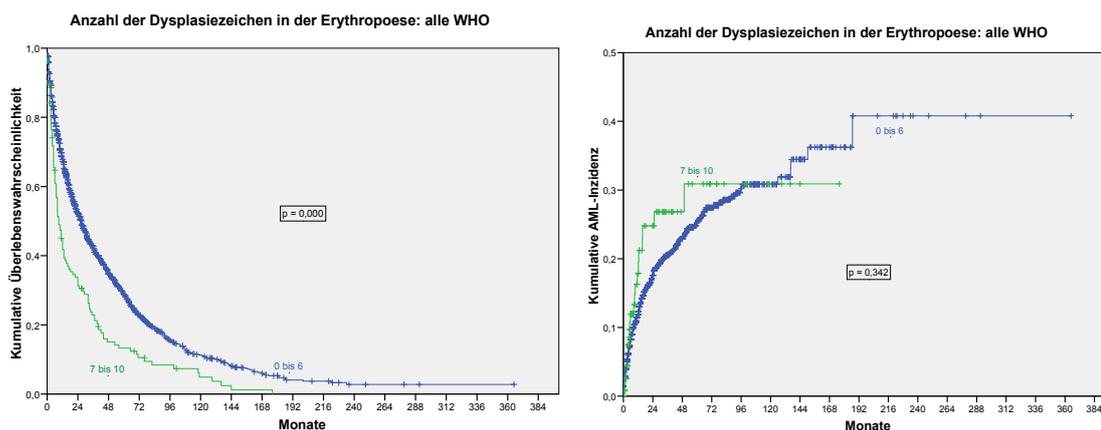
In der Gruppe der RCMD / RCMD-RS besitzen die Patienten mit einer größeren Anzahl von dysplastischen Parametern ebenfalls ein geringeres medianes Überleben und ein höheres Risiko für die Entwicklung einer AML. Allerdings besitzen auch in dieser Gruppe die Patienten mit keinem oder nur einem Dysplasiezeichen eine geringere mediane Überlebenszeit und ein größeres Leukämierisiko als Patienten mit 2 bis 4 dysplastischen Parametern.



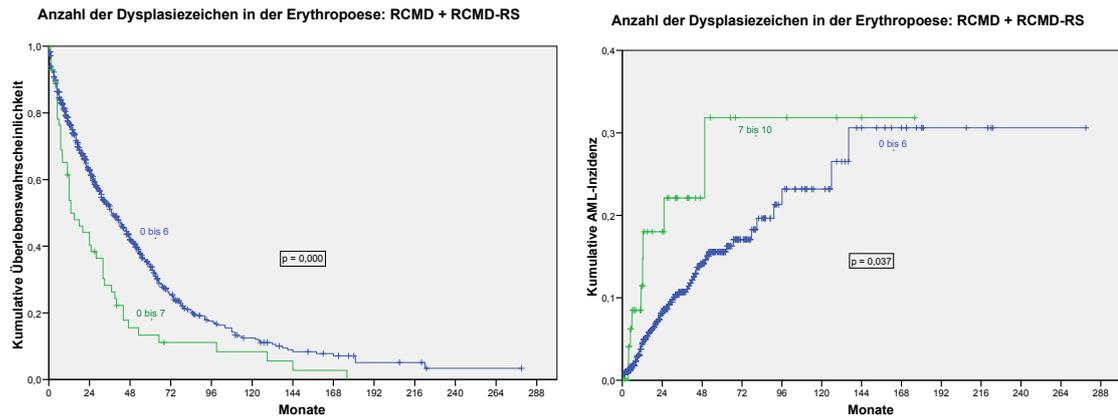
Für die Gruppe RCMD / RCMD-RS / 5q- ergibt paradoxerweise, dass Patienten mit keinem oder nur einem dysplastischen Parameter ein kürzeres medianes Überleben und ein deutlich höheres AML-Risiko besitzen als Patienten mit mehreren Dysplasiezeichen, mit Ausnahme der Patienten mit stark dysplastischem Knochenmark (13 – 17 Dysplasieparameter).

4.3.2.2. Prognose für Dysplasien in der erythropoetischen Reihe

Tabelle 4.3.2.2. zeigt die Anzahl der Dysplasiezeichen der erythropoetischen Reihe und ihren Einfluss auf die Prognose. Innerhalb der Gesamtgruppe haben die Patienten ein kürzeres medianes Überleben und ein größeres AML-Risiko, die 7 bis 10 erythropoetische Dysplasiezeichen im Knochenmark aufweisen.



Diese Tendenz zeigt sich auch innerhalb der Gruppen RCMD / RCMD-RS und RCMD / RCMD-RS / 5q-.



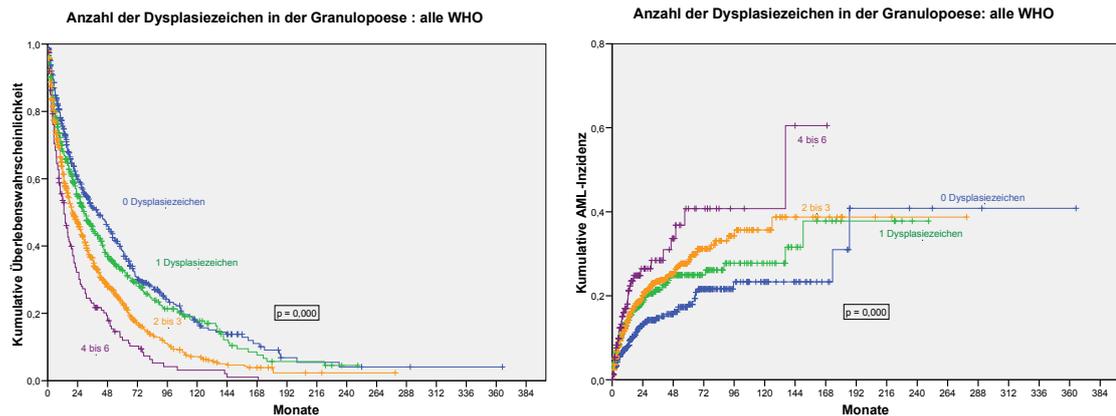
Lediglich in den Gruppen RA / RARS und RA / RARS / 5q- zeigt sich keine signifikante Korrelation der Anzahl der Dysplasiezeichen der Erythropoese mit der Prognose.

Who-Typ	Zahl der dysplastischen Parameter der Erythropoese	Anzahl	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
RCMD + RCMD-RS + 5q-	0 – 6	1032 (93,6 %)	39 Monate	<0,005	8,1 %	16,3 %	0,090
	7 - 10	70 (6,4 %)	18 Monate		16,6 %	28,2 %	
RCMD + RCMD-RS	0 – 6	968 (93,5 %)	37 Monate	<0,005	8,1 %	15,6 %	0,037
	7 - 10	67 (6,5 %)	13 Monate		18 %	31,8 %	
RA + RARS + 5q-	0 – 6	399 (95,5 %)	63 Monate	0,284	3,2 %	7,1 %	0,300
	7 - 10	19 (4,5 %)	69 Monate		0 %	0 %	
RA + RARS	0 – 6	335 (95,4 %)	63 Monate	0,327	2,3 %	3,8 %	0,482
	7 - 10	16 (4,6 %)	56 Monate		0 %	0 %	
Alle WHO	0 – 6	2640 (94,1 %)	27 Monate	<0,005	17,6 %	25,3 %	0,342
	7 - 10	166 (5,9 %)	9 Monate		24,8 %	30,9 %	

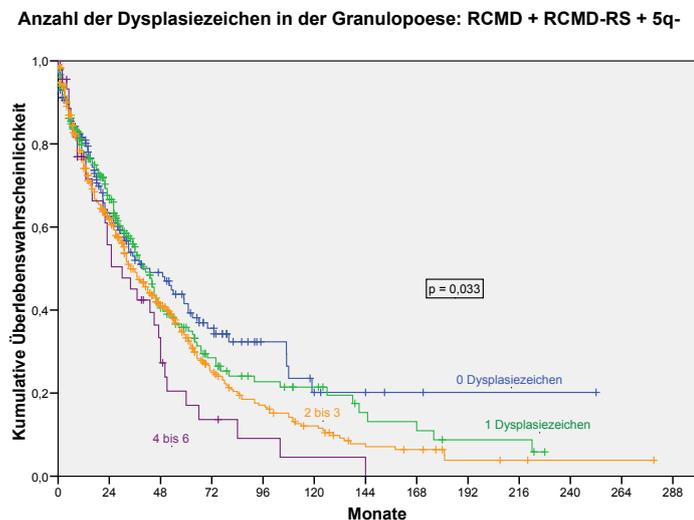
Tab. 4.3.2.2. Anzahl der dysplastischen Parameter der Erythropoese und deren Einfluß auf die Prognose

4.3.2.3. Prognose für Dysplasien in der granulopoetischen Reihe

In Tabelle 4.3.2.3. sind die Anzahl der granulopoetischen Dysplasiezeichen und deren Einfluß auf die Prognose dargestellt. Für die Gesamtgruppe aller WHO-Subtypen ist die mediane Überlebenszeit umso kürzer und das Risiko einer AML-Entwicklung umso höher, je größer die Anzahl der dysplastischen Parameter innerhalb der Granulopoese ist.



Auch für die Gruppe RCMD / RCMD-RS / 5q- zeigt sich zumindest für das mediane Überleben derselbe Zusammenhang.



Für die Gruppen RCMD / RCMD-RS, RA / RARS / 5q- und RA / RARS zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Prognose und medianem Überleben.

Who-Typ	Zahl der dysplastischen Parameter der Granulopoese	Anzahl	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
RCMD + RCMD-RS + 5q-	0	220 (19,4 %)	43 Monate	0,033	9,6 %	19,4 %	0,261
	1	309 (27,3 %)	40 Monate		10,4 %	19,3 %	
	2 - 3	550 (48,5 %)	34 Monate		7,1 %	13,5 %	
	4 - 6	54 (4,8 %)	30 Monate		18,6 %	30,8 %	
RCMD + RCMD-RS	0	197 (18,5 %)	40 Monate	0,121	8,9 %	16,6 %	0,130
	1	278 (26,2 %)	36 Monate		12,2 %	20,8 %	
	2 - 3	535 (50,4 %)	36 Monate		6,6 %	12,9 %	
	4 - 6	52 (4,9 %)	25 Monate		19,3 %	31,3 %	
RA + RARS + 5q-	0	245 (54,3 %)	60 Monate	0,399	3,6 %	7,1 %	0,877
	1	138 (30,6 %)	76 Monate		3,2 %	6 %	
	2 - 3	64 (14,2 %)	82 Monate		6,5 %	10 %	
	4 - 6	4 (0,9)	34 Monate		0 %	0 %	
RA + RARS	0	222 (58,4 %)	60 Monate	0,487	2,6 %	4,7 %	0,693
	1	107 (28,2 %)	60 Monate		4,2 %	4,2 %	
	2 - 3	49 (12,9 %)	96 Monate		0 %	0 %	
	4 - 6	2 (0,5 %)	11 Monate		0 %	0 %	
Alle WHO	0	676 (22,9 %)	40 Monate	<0,005	13,1 %	17,9 %	<0,005
	1	732 (24,8 %)	29 Monate		18,5 %	25 %	
	2 - 3	1325 (44,9 %)	20 Monate		20 %	28,1 %	
	4 - 6	220 (7,5 %)	13 Monate		26,5 %	40,8 %	

Tab. 4.3.2.3. Anzahl der dysplastischen Parameter der Granulopoese und deren Einfluß auf die Prognose

4.3.2.4. Prognose für Dysplasien in der megakaryopoetischen Reihe

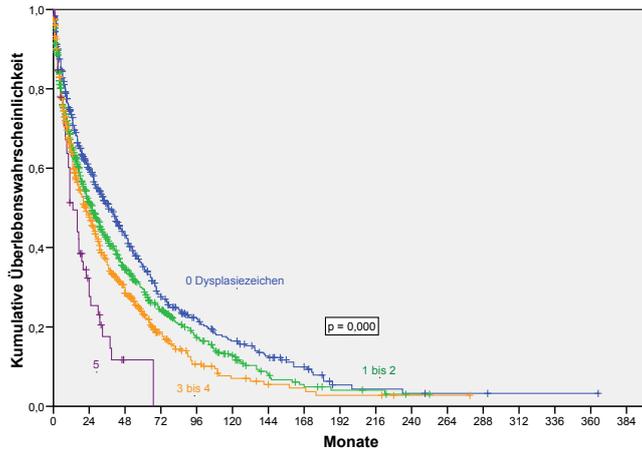
Die Tabelle 4.3.2.4. stellt den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Dysplasiezeichen in der Megakaryopoese im Knochenmark und der Prognose im Hinblick auf medianes Überleben und AML-Inzidenz dar.

WHO-Typ	Zahl der dysplastischen Parameter der Megakaryopoese	Anzahl	Medianes Überleben	p	Kumulative AML-Inzidenz nach 2 Jahren	Kumulative AML-Inzidenz nach 5 Jahren	p
RCMD + RCMD-RS + 5q-	0	211 (19 %)	40 Monate	0,057	5,1 %	7,2 %	0,025
	1 - 2	435 (39,2 %)	43 Monate		10,2 %	20,4 %	
	3 - 4	428 (38,5 %)	34 Monate		8,3 %	16,1 %	
	5	37 (3,3 %)	22 Monate		7,7 %	39,4 %	
RCMD + RCMD-RS	0	201 (19,3 %)	38 Monate	0,045	5,4 %	7,6 %	0,059
	1 - 2	401 (34,8 %)	43 Monate		10,1 %	19,6 %	
	3 - 4	405 (38,8 %)	31 Monate		8,5 %	16,2 %	
	5	36 (3,5 %)	20 Monate		8,3 %	21,4 %	
RA + RARS + 5q-	0	262 (59,4 %)	66 Monate	0,016	2,8 %	4 %	0,032
	1 - 2	124 (28,1 %)	56 Monate		4,3 %	9,4 %	
	3 - 4	50 (11,3 %)	82 Monate		5,9 %	10,4 %	
	5	5 (1,1 %)	11 Monate		0 %	100 %	
RA + RARS	0	252 (67,6 %)	66 Monate	0,063	2,9 %	4,1 %	0,588
	1 - 2	90 (24,1 %)	61 Monate		2 %	2 %	
	3 - 4	27 (7,2 %)	-		6,2 %	6,2 %	
	5	4 (1,1 %)	10 Monate		0 %	0 %	
Alle WHO	0	763 (27,3 %)	37 Monate	<0,005	13,5 %	15,9 %	0,004
	1 - 2	1056 (37,8%)	26 Monate		18,6 %	26,9 %	
	3 - 4	895 (32 %)	21 Monate		18,9 %	30 %	
	5	80 (2,9 %)	13 Monate		24,7 %	45,3 %	

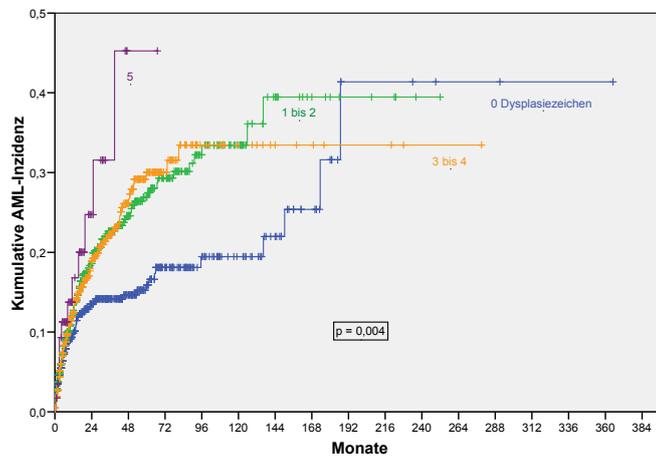
Tab. 4.3.2.4. Anzahl der dysplastischen Parameter der Megakaryopoese und deren Einfluß auf die Prognose

In der Gesamtgruppe haben Patienten, bei denen kein Dysplasiezeichen nachgewiesen wurde, die längste mediane Überlebenszeit und das geringste Risiko für einen AML-Übergang. Mit steigender Anzahl der Dysplasieparameter steigt dann auch die AML-Inzidenz und sinkt das mediane Überleben.

Anzahl der Dysplasiezeichen in der Megakaryopoese: alle WHO

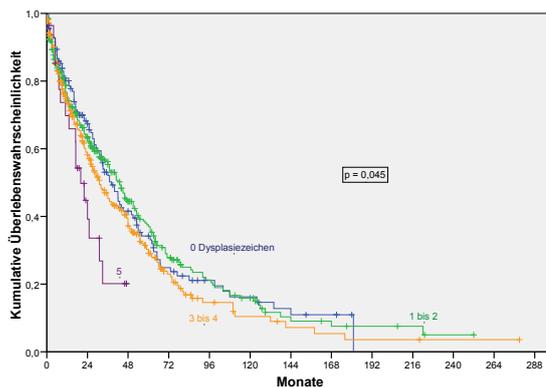


Anzahl der Dysplasiezeichen in der Megakaryopoese: alle WHO

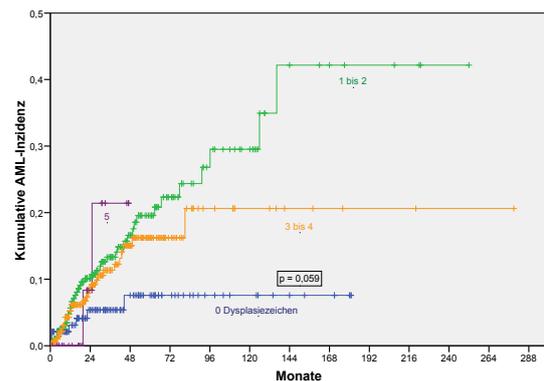


Auch in der Gruppe der RA / RARS sinkt das mediane Überleben mit steigender Anzahl der Dysplasiezeichen in der Megakaryopoese. Ebenso verhält es sich für die Gruppe der RCMD / RCMD-RS. Für beide Gruppen (RA/RARS; RCMD/RCMD-RS) zeigt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Dysplasieanzahl und Leukämierisiko.

Anzahl der Dysplasiezeichen in der Megakaryopoese: RCMD + RCMD-RS



Anzahl der Dysplasiezeichen in der Megakaryopoese: RCMD + RCMD-RS



Dies ist jedoch in der Gruppe RCMD / RCMD-RS / 5q- der Fall, wo eine hohe Anzahl von Dysplasiezeichen in der Megakaryopoese mit einem hohen Risiko für eine AML-Entwicklung verbunden ist.

Für die Gruppe RA / RARS / 5q- ist bezüglich der medianen Überlebenszeit keine klare Tendenz erkennbar, wohingegen eine steigende Zahl von Dysplasieparametern mit einer wachsenden AML-Inzidenz verbunden ist.

4.4. Identifikation von MDS-Subgruppen anhand von morphologischen Hauptparametern

4.4.1. Identifikation von RCMD / RCMD-RS

In der vorliegenden Arbeit lagen von 311 RCMD-RS- und 739 RCMD-Patienten Knochenmarkpräparate vor (siehe Abb. 4.4.1.1.). Diese Gruppen beinhalten die Patienten mit einer multilineären Dysplasie, die keine Erhöhung von Blasten aufweisen.

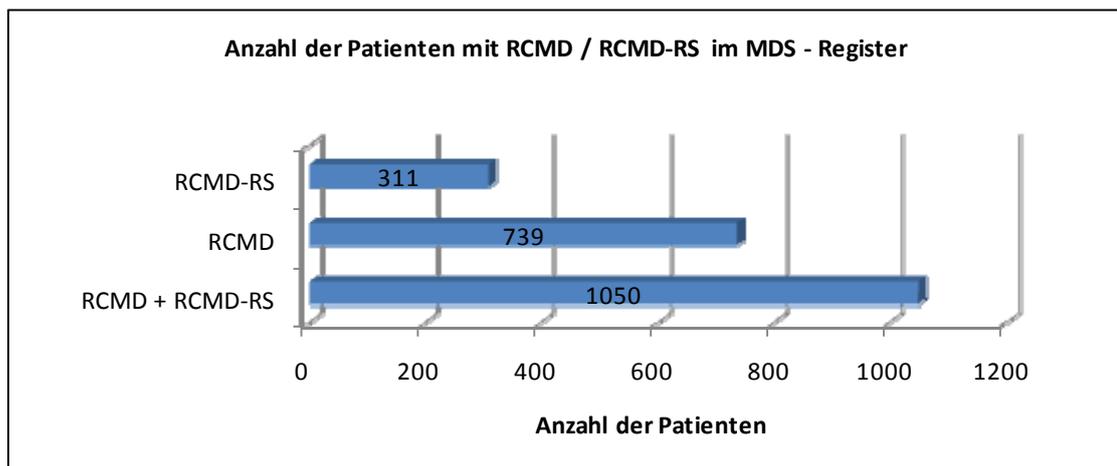
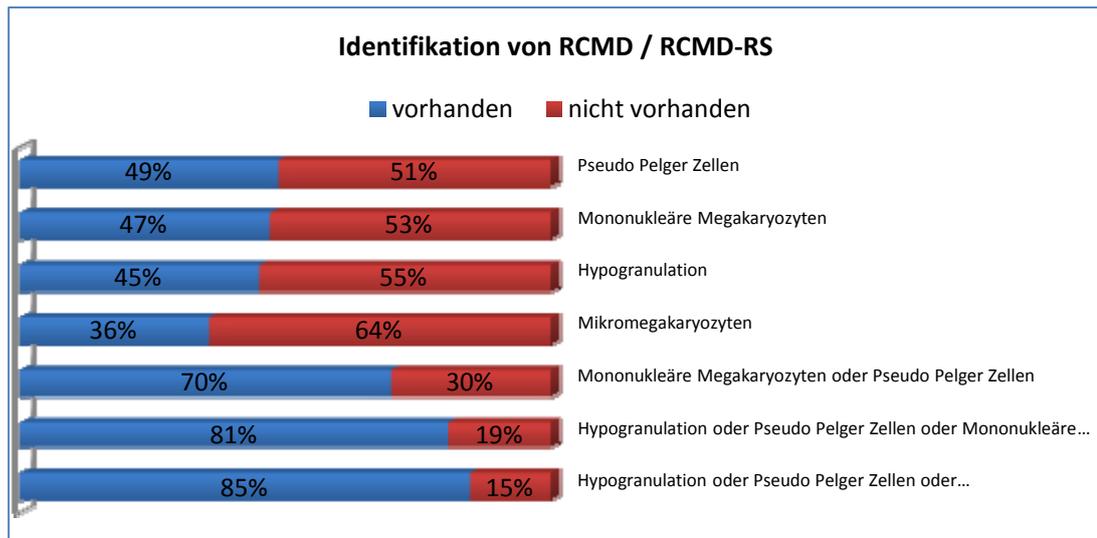


Abb. 4.4.1.1. Anzahl der Knochenmarkpräparate von RCMD- und RCMD-RS-Patienten

Es wurde bei dieser Gruppe die Frage untersucht, ob es eine Wichtung der verschiedenen morphologischen Kriterien gab und wenn ja welche Dysplasiekriterien in erster Linie zur Identifizierung der multilineär dysplastischen MDS ohne Blastenvermehrung herangezogen werden können.

Bei diesen 1050 Patienten wurde das Vorliegen von 4 Hauptdysplasiekriterien untersucht: Pseudo-Pelger-Zellen, Mononukleäre Megakaryozyten, Hypogranulation der Myelozyten und Mikromegakaryozyten. Abbildung 4.4.1.2. zeigt, dass Pseudo-Pelger-Zellen bei den Patienten mit RCMD / RCMD-RS mit in 49 % der untersuchten Präparate nachgewiesen werden konnten. Mononukleäre Megakaryozyten konnten bei den Patienten in 47 %, Hypogranulation in 45 % und Mikromegakaryozyten in 36 % der Knochenmarkausstriche nachgewiesen werden.



Wenn man nun die Ausstriche sowohl auf das Vorliegen von Pseudo-Pelger-Zellen als auch von Mononukleären Megakaryozyten untersuchte, so kamen diese beiden Parametern zusammen bei 71 % der Präparate vor. Bezog man Hypogranulation als dritten Parameter noch zusätzlich in die Untersuchung ein, so deckten diese drei Parameter schon 81 % der untersuchten Ausstriche ab.

Indem man jetzt auch noch die Megakaryozyten in die Untersuchung mit einbezog, gelang es (mithilfe der 4 Parameter Pseudo-Pelger-Zellen, Mononukleäre Megakaryozyten, Hypogranulation und Mikromegakaryozyten) 85 % der Patienten mit RCMD / RCMD-RS zu identifizieren.

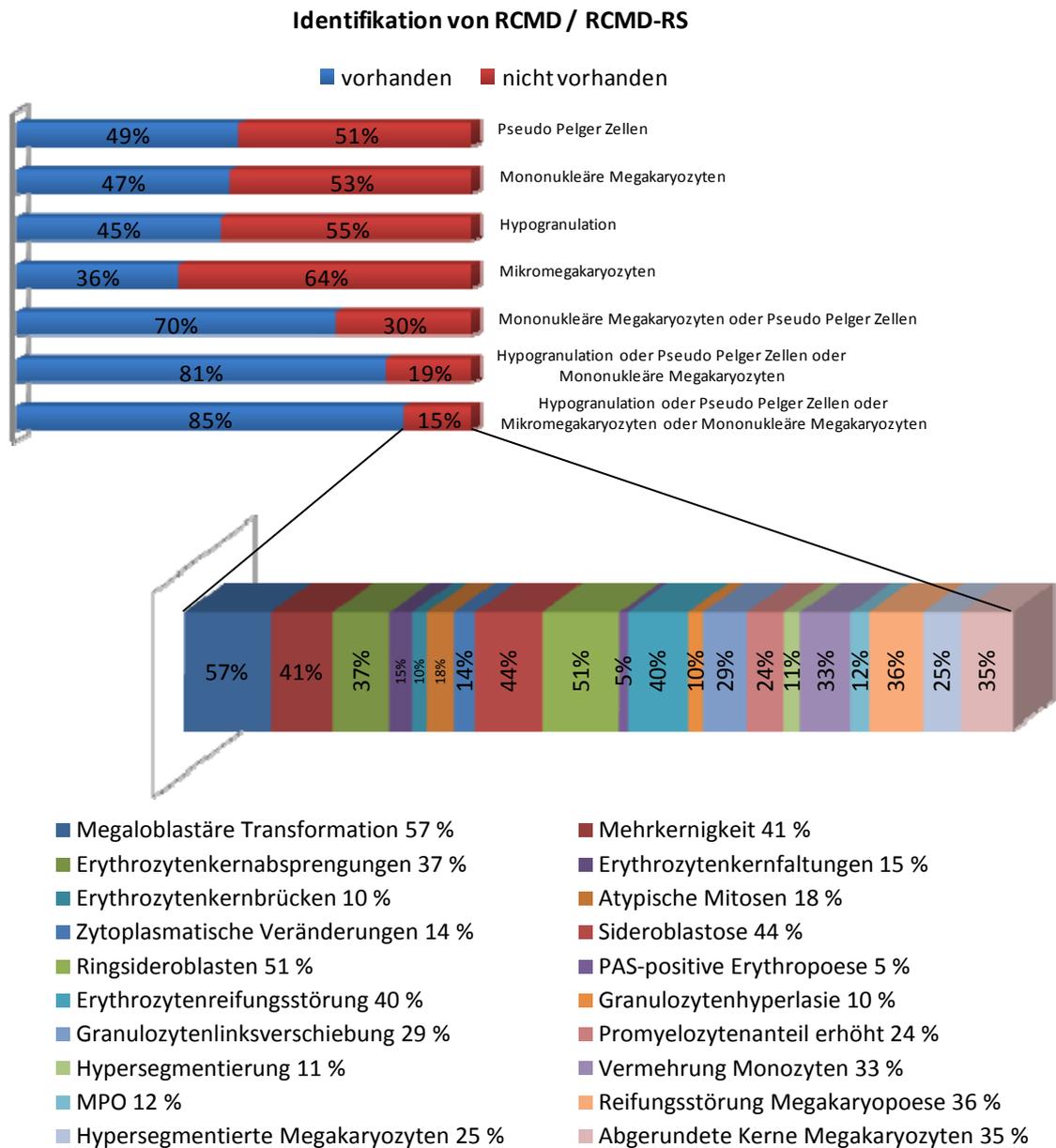


Abbildung 4.4.1.3 Identifikation der 15 % der RCMD / RCMD-RS Patienten, die nicht mit diesen 4 Parametern erfasst wurden

Die übrigen 15 % der Patienten mit RCMD / RCMD-RS, die mit diesen 4 Parametern nicht identifiziert werden konnten, zeigten in 51 % der Fälle Ringsideroblasten, in 35 % abgerundete Kerne der Megakaryozyten, in 25 % hypersegmentierte Megakaryozyten, in 12 % einen partiellen MPO-Defekt, in 11 % eine Hypersegmentierung der Granulozyten und in 5 % eine PAS-positive Erythropoese (Abb. 4.4.1.3).

In 82 % der Patienten, die für die 4 Hauptkriterien (Pseudo-Pelger-Zellen, Mononukleäre Megakaryozyten, Mikromegakaryozyten, Hypogranulation der Granulozyten) negativ gewesen waren, konnte mindestens einer dieser 6 weiteren Parameter (Ringsideroblasten, abgerundete Megakaryozyten, hypersegmentierte Megakaryozyten, , Hypersegmentierung der Granulozyten, partieller MPO-Defekt, PAS-positive Erythropoese) nachgewiesen und damit die Patienten mit RCMD / RCMD-RS identifiziert werden (Abb. 4.4.1.4.).

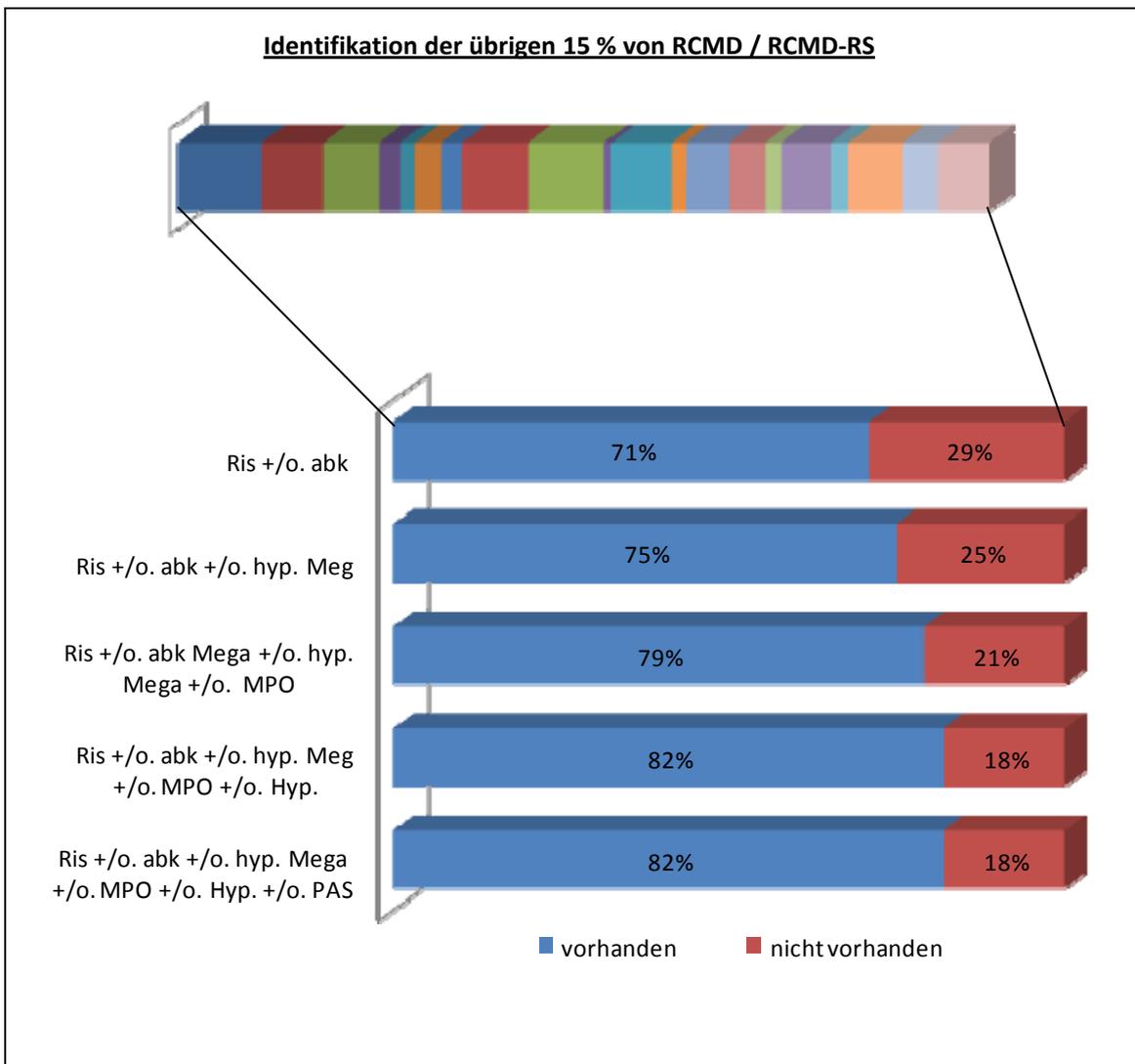


Abbildung 4.4.1.4 Identifikation der übrigen 15 % der RCMD / RCMD-RS Patienten, die nicht durch die 4 Hauptkriterien erfasst wurden (Ris = Ringsideroblasten, abk = Abgerundete Megakaryozyten, hyp. Mega = hypersegmentierte Megakaryozyten, MPO = Myeloperoxidasedefekt, PAS = gesteigerte Erythropoese, Hyp = Hypersegmentierung Granulozyten)

Mithilfe dieser weiteren 6 Parameter und der oben genannten 4 Hauptdysplasiekriterien konnten somit

97 % [(0,82 x 15) + 85] aller RCMD- / RCMD-RS-Patienten identifiziert werden.

Schließlich wurde noch untersucht, in welcher Anzahl die 4 Hauptdysplasiekriterien in den Knochenmarkausstrichen vorkamen (Abb. 4.4.1.5.). 30 % der Präparate wiesen zwei, 28 % nur einen, 20 % drei und nur 7 % alle vier Parameter auf.

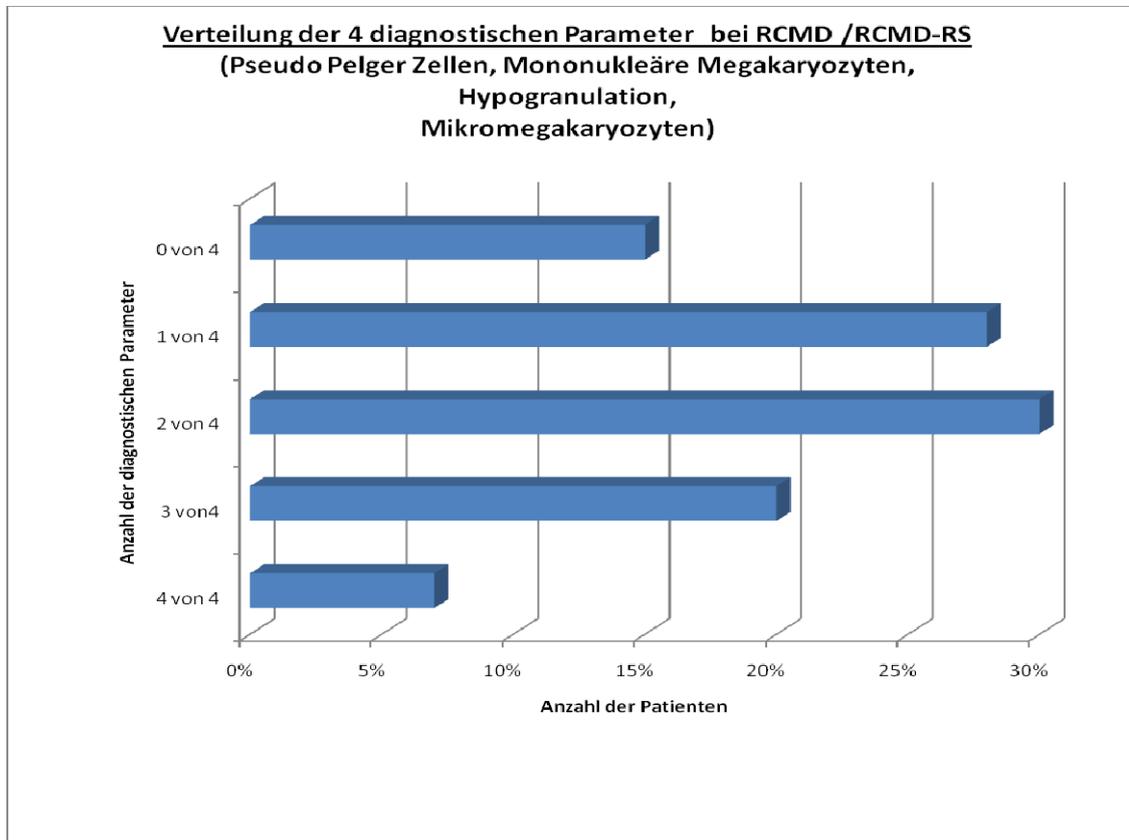


Abbildung 4.4.1.5. Verteilung der 4 diagnostischen Parameter bei RCMD / RCMD-RS

RCMD / RCMD-RS – Patienten konnten also fast vollständig mithilfe weniger Dysplasiekriterien in Granulopoese und Megakaryopoese diagnostiziert werden.

4.4.2. Identifikation von RAEB I /RAEB II /RAEB-T

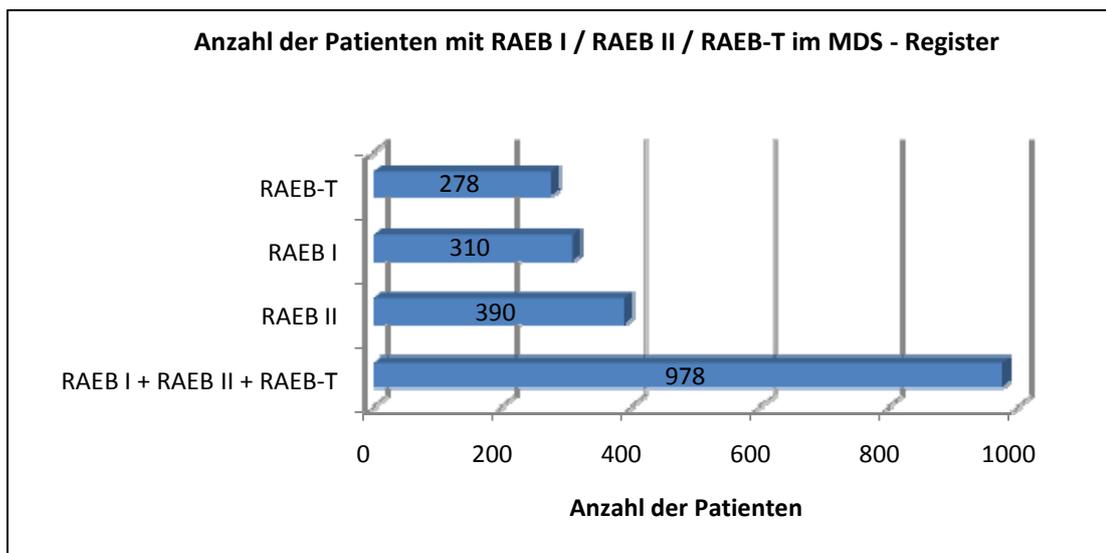


Abbildung 4.4.2.1. Anzahl der Knochenmarkpräparate von Patienten mit RAEB I / RAEB II / RAEB-T

Es lagen von 278 RAEB-T, 310 RAEB I und 390 RAEB II Patienten die Knochenmarksausstriche vor. Diese wurden nun ebenfalls auf das Vorliegen der 4 Dysplasieparameter Pseudo-Pelger-Zellen, Mononukleäre Megakaryozyten, Hypogranulation und Mikromegakaryozyten untersucht.

Abbildung 4.4.2.2. zeigt, dass mithilfe dieser 4 Dysplasiezeichen insgesamt 79 % aller RAEB-Patienten identifiziert werden können. Bei den übrigen 21 % der Patienten, die durch diese 4 Parameter nicht erfasst wurden, spielten Ringsideroblasten (25 %), MPO (17 %), Hypersegmentierte Megakaryozyten (18 %), Abgerundete Kerne der Megakaryozyten und eine PAS-positive Erythropoese die größte Rolle.

Identifikation von RAEB I / RAEB II / RAEB-T

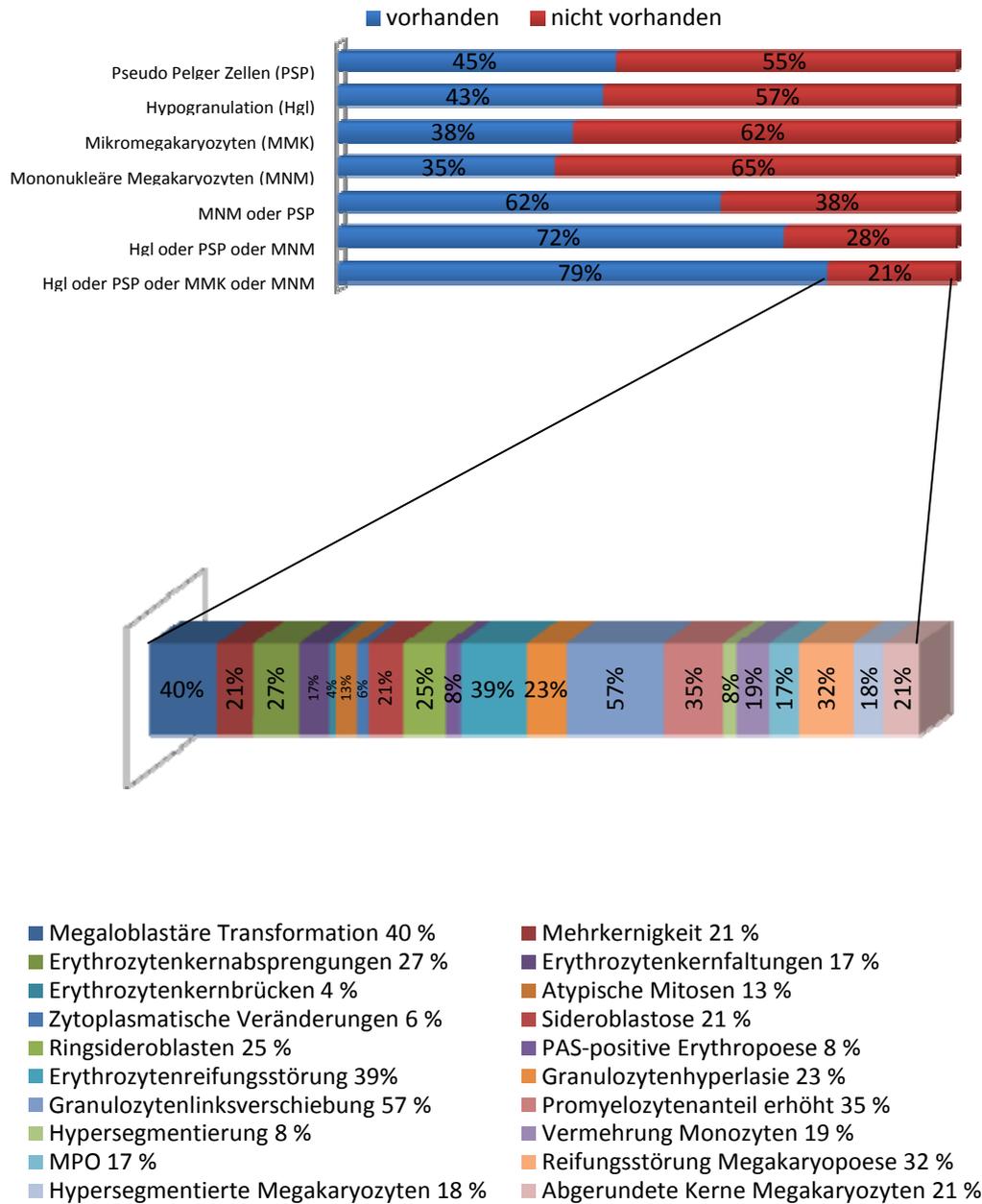


Abbildung 4.4.2.2. Identifikation der RAEB I-, RAEB II-, RAEB-T-Patienten und Verteilung der Dysplasieparameter der 21 %, die durch die 4 Hauptdysplasieparameter Pseudo Pelger Zellen, Mononukleäre Megakaryozyten, Hypogranulation und Mikromegakaryozyten nicht erfasst werden konnten

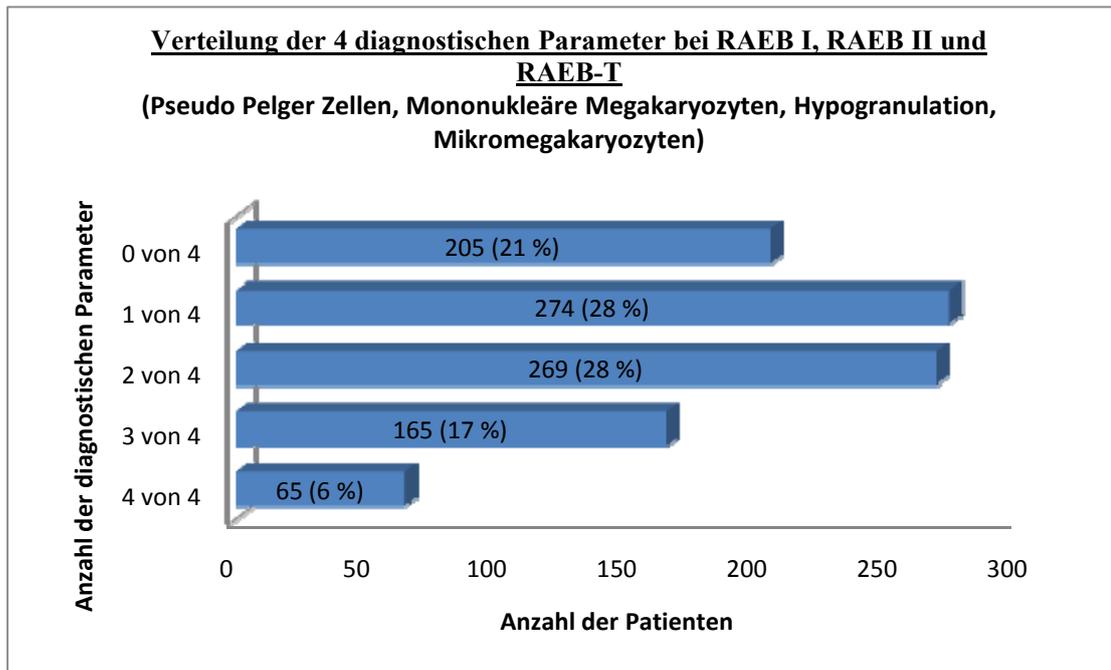


Abbildung 4.4.2.3. Verteilung der 4 diagnostischen Parameter bei RAEB I, RAEB II, RAEB-T

In jeweils 28 % der Fälle konnten ein bzw. zwei der 4 diagnostischen Parameter in den Knochenmarkausstrichen gefunden werden. In 17 % konnten sogar 3 und in nur 6 % gar alle 4 Parameter diagnostiziert werden (Abb. 4.4.2.3.).

Es ist jedoch zu bedenken, dass dieses Patientenkollektiv in der Regel klar am stark erhöhten Blastenanteil diagnostiziert wird.

4.5. Multivariate Analyse

Um eine Aussage über den relativen Prognosewert verschiedener Parameter treffen zu können und um zu ermitteln, ob die im zurückliegenden Kapitel als prognostisch relevant untersuchte Gesamtanzahl der Dysplasien einen von anderen Parametern unabhängigen Einfluss auf Überleben und AML-Übergang hat, wurden multivariate Analysen nach dem Verfahren von COX (1972) (Multiple Cox-Regression bzw. logistische Regression) durchgeführt.

Durch die multivariate Regressionsanalyse gelang es, die Parameter zu identifizieren, die für die Prognose von Bedeutung sind. Es wurde unter anderem der Einfluss der Anzahl der Dysplasiezeichen im Knochenmark auf die Prognose untersucht.

Tabelle 4.5.1. zeigt die Resultate der Analyse, bei der die aufgelisteten Parameter miteinander analysiert wurden.

Hierbei stellte sich heraus, dass ein Hämoglobinwert unter 9 g/dl, ein Blastenanteil im Knochenmark über 5 %, ein Alter über 60 Jahre, eine LDH über 200 U/l, die Anzahl der Dysplasiezeichen im KM, eine Thrombozytenzahl unter 100 000 / μ l und männliches Geschlecht von prognostischer Bedeutung waren.

Parameter	χ^2 (Wald)	P (Signifikanz)	wenn analysiert mit...
Hb < 9 g/dl	110,71	< 0,005	Blastenanteil KM (< 5 %)
KM Blasten > 5%	102,49	< 0,005	
Alter > 60 Jahre	99,54	< 0,005	LDH (< 200 U / l)
LDH > 200 U/l	36,31	< 0,005	Alter (< 60 Jahre)
Anzahl aller dysplastischen Parameter im KM	28,36	< 0,005	Thrombozyten (< > 100 x 10 ³ / μ l)
Thrombozyten < 100	20,69	< 0,005	Hämoglobin (< 9 g / dl)
Geschlecht	16,54	< 0,005	Geschlecht
			Anzahl der Dysplasien im KM (0-4 / 5-9 / 10 – 17)

Tabelle 4.5.1. Multivariate Analyse (n = 1714) für die Gesamtgruppe, bei der alle genannten Parameter (Hb, Blasten, Alter, LDH, Anzahl aller dysplastischen Parameter, Thrombozyten, Geschlecht) vorhanden waren

In einem zweiten Schritt wurden nun die Patienten untersucht, bei denen ein IPSS berechnet werden konnte, für den ein zytogenetischer Befund notwendig ist. Bezog man den IPSS zusätzlich in die multivariate Analyse mit ein, so konnten IPSS, Alter über 60

Jahre, erniedrigte Hämoglobinwerte unter 9 g/dl, erhöhte LDH und männliches Geschlecht als unabhängige Prognoseparameter identifiziert werden; die Anzahl der Dysplasiezeichen im Knochenmark hatte keinen Einfluß mehr auf die Prognose, wie Tabelle 4.5.2. zeigt. Nun hatte der IPSS, der die Bedeutung des Karyotyps für das Überleben mit einbezieht, die größte prognostische Relevanz. Die Zahl der Blasten im Knochenmark und die Zahl der Thrombozyten waren nicht mehr von Bedeutung; beide Parameter fließen in den IPSS mit hinein.

	χ^2 (Wald)	P (Signifikanz)	wenn analysiert mit...
IPSS	118,17	< 0,005	<ul style="list-style-type: none"> • Blastenanteil KM (<math>\leq 5\%</math>) • LDH (<math>< 200\text{ U/l}</math>) • Alter (<math>< 60\text{ Jahre}</math>) • Thrombozyten (<math>< 100 \times 10^3 / \mu\text{l}</math>) • Hämoglobin (<math>< 9\text{ g/dl}</math>) • Geschlecht • Anzahl der Dysplasien im KM (0-4 / 5-9 / 10 – 17) • IPSS
Alter > 60 Jahre	64,1	< 0,005	
Hb < 9 g/dl	18,99	< 0,005	
LDH > 200 U/l	14,37	< 0,005	
Geschlecht	11,4	< 0,005	

Tabelle 4.5.2. Multivariate Analyse (n = 734) für Patienten, bei denen der IPSS berechnet werden konnte

Gleichsam zeigt auch die Tabelle 4.5.3. dass die der Anzahl der Dysplasiezeichen im Knochenmark nicht mehr von unabhängiger prognostischer Relevanz ist, wenn der Karyotyp anstelle des IPSS in das Regressionsmodell mit einbezogen wird. Es wurden jetzt also in einem dritten Schritt nur die Patienten untersucht, bei denen zytogenetische Befunde verfügbar waren. Die Anzahl der Dysplasien (ebenso wie die Thrombozytenzahl) zeigte weiterhin keine unabhängige prognostische Bedeutung. Stattdessen konnten hier chromosomaler Subtyp, medullärer Blastenanteil, Alter, Hämoglobin, Geschlecht und LDH als unabhängige Prognoseparameter gesichert werden.

	χ^2 (Wald)	P (Signifikanz)	wenn analysiert mit...
Chromosomaler Subtyp	70,62	< 0,005	<ul style="list-style-type: none"> • Blastenanteil KM (\leq 5 %) • LDH (\leq 200 U / l) • Alter (\leq 60 Jahre) • Thrombozyten ($<$ 100 x 10³ / μl) • Hämoglobin (\leq 9 g / dl) • Geschlecht • Anzahl der Dysplasien im KM (0-4 / 5-9 / 10 – 17) • Chromosomaler Subtyp
KM Blasten > 5%	39,75	< 0,005	
Alter > 60 Jahre	45,77	< 0,005	
Hb < 9 g/dl	29,75	< 0,005	
Geschlecht	13,38	< 0,005	
LDH > 200 U/l	10,82	< 0,005	

Tabelle 4.5.3. Multivariate Analyse (n = 663) für zytogenetisch untersuchte Patienten

4.6. Beziehung zwischen IPSS und Anzahl der Dysplasien im KM

Um die Ergebnisse der Multivariaten Analyse zu verstehen, wurde in einem nächsten Schritt der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Dysplasieparameter und dem chromosomalen Subtyp nach IPSS-Kategorie untersucht. Die Tabelle 4.6.1. zeigt die Ergebnisse.

Anzahl der Dysplasieparameter im KM		Chromosomen nach IPSS-Kategorie			Total
		Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko	
0 bis 4	- Anzahl	- 257	- 51	- 73	- 381
	- % mit Anzahl der Dysplasieparameter	- 67 %	- 13 %	- 19 %	- 100 %
5 bis 9	- Anzahl	- 285	- 80	- 81	- 446
	- % mit Anzahl der Dysplasieparameter	- 63 %	- 17 %	- 18 %	- 100 %
10 bis 17	- Anzahl	- 93	- 35	- 46	- 174
	- % mit Anzahl der Dysplasieparameter	- 53 %	- 20 %	- 26 %	- 100 %
Total	- Anzahl	- 635	- 166	- 200	- 1001
	- % mit Anzahl der Dysplasieparameter	- 63 %	- 16 %	- 20 %	- 100 %

Tabelle 4.6.1. Zusammenhang zwischen Anzahl der Dysplasieparameter und dem chromosomalen Subtyp nach IPSS-Kategorie (Chi-Square = 0,015 , n = 1001)

Patienten mit 0 bis 4 Dysplasiezeichen im Knochenmark haben in der überwiegenden Mehrzahl in 68 % einem chromosomalen Subtyp, der einem niedrigen Risiko nach IPSS entspricht, in 13 % einen Karyotyp mit intermediärem Risiko und nur in 19 % einen chromosomalen Subtyp, der einem hohen Risiko nach IPSS gleichkommt.

Hingegen weisen Patienten mit 5 bis 9 Dysplasiezeichen im Knochenmark nur in 64 % einen Karyotyp mit niedrigem IPSS Risiko auf, in 18 % einen mit intermediärem und nur in 18 % einen mit hohem Risiko auf.

Schließlich stellte sich heraus, dass Patienten mit 10 bis 17 Dysplasiezeichen im Knochenmark nur noch in 53 % mit einem chromosomalen Subtyp einhergingen, der einem niedrigen IPSS Risiko entsprach. Stattdessen wies dieses Patientenkollektiv in 20 % einen Karyotyp mit intermediärem IPSS und sogar in 27 % einen Karyotyp mit hohem IPSS Risiko auf.

Eine größere Anzahl von Dysplasieparametern im Knochenmark korrelierte also deutlich mit einem prognostisch ungünstigeren chromosomalen Subtyp.

Einen ähnlichen Zusammenhang gibt auch die Abbildung 4.6.1. wieder. Ein prognostisch ungünstiger Karyotyp ist hier mit einer deutlich höheren Anzahl an Dysplasiezeichen im Knochenmark assoziiert.

So weist beispielsweise ein Patient, bei dem sich in der Chromosomenanalyse ein 5q-herausgestellt hat, im Median 5 Dysplasiezeichen im KM auf, während einer mit $inv3/t(3;3)$ im Karyotyp im Median 10 Dysplasiezeichen im KM aufweist. Auch Patienten mit $div1-2$ haben signifikant mehr Dysplasiezeichen im KM (Median 7), als solche mit einem prognostisch günstigeren Chromosomensubtyp.

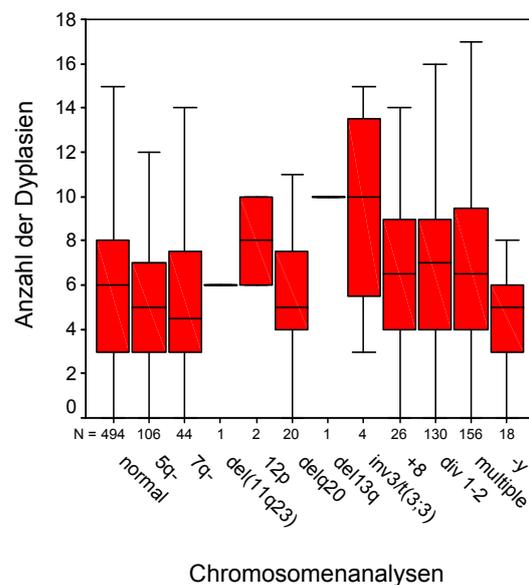


Abbildung 4.6.1. Anzahl der Dysplasiezeichen bei unterschiedlichen Chromosomensubtypen

4.7. KM-Morphologie bei primären versus sekundären MDS

Zur Klärung der Frage, ob zwischen primären und sekundären MDS ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Knochenmarkmorphologie besteht, wurden die in Tabelle 4.7.1. aufgeführten Dysplasiekriterien bei beiden Gruppen untersucht und miteinander verglichen.

Die Dysplasieparameter Hypogranulation, Mikromegakaryozyten, Mononukleäre Megakaryozyten weisen bei primären und sekundären MDS eine ähnliche Häufigkeit auf. Lediglich hinsichtlich des Nachweises von Pseudo-Pelger-Zellen zeigt sich ein leichter Unterschied in der Verteilung zwischen primären und sekundären MDS: 40 % der Patienten mit primären MDS weisen Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark auf, während dieser Nachweis nur bei 30 % bei Patienten mit sekundären MDS gelang.

Der Blastenanteil zeigt bei den sekundären MDS eine etwas breitere Verteilung: So liegt der Mittelwert hier bei 8,55 %, im Gegensatz zu 7,0 % bei den primären MDS. Der Bereich erstreckt sich bei den sekundären MDS von 0 % bis 96 % und bei den primären MDS von 0 % bis 68 %.

Bei den sekundären MDS überwiegen Patienten mit einer eher höheren Anzahl von Dysplasiezeichen im KM (z.B. lagen bei Patienten mit primären MDS in 48 % der Fälle zwischen 5 und 9 Dysplasiekriterien vor, während dies bei Patienten mit sekundären MDS in 59 % der Fälle war).

Auch die Anzahl der Dysplasiekriterien ist bei den sekundären MDS leicht höher als bei den primären: So lagen bei Patienten mit sekundären MDS im Schnitt 7, bei Patienten mit primären MDS hingegen 6 Dysplasien im Knochenmark vor.

Patienten, bei denen ein sekundäres MDS diagnostiziert wurde, zeigen deutlich häufiger ein hypozelluläres KM (19 %), atypische Mitosen, PAS-positive Erythropoese und Erythrozytenreifungsstörungen. Auch die Gesamtzahl der Dysplasien innerhalb der Erythropoese ist bei den erworbenen MDS klar höher: 14 % der Patienten mit sMDS zeigen zwischen 7 und 10 Dysplasien, während dies bei solchen mit pMDS nur in 5 % der Patienten der Fall ist.

Desweiteren ist eine Plasmazellvermehrung bei sMDS häufiger anzutreffen als bei pMDS und die Eisenspeicherung ist häufiger vermindert.

Parameter	Primäre MDS	Sekundäre MDS
Gesamtanzahl		
Zytologische Zellularität im KM		
• Hypozellulär	259 (10 %)	32 (19 %)
• Normozellulär	1117 (44 %)	63 (38 %)
• Hyperzellulär	1178 (46 %)	72 (43 %)
Atypische Mitosen	378 (15 %)	45 (27 %)
PAS-Färbung	234 (15 %)	27 (29 %)
Erythrozytenreifungsstörung	1436 (59 %)	109 (68 %)
Pseudo-Pelger-Zellen		
• Pos	1071 (41 %)	54 (31 %)
• Neg	1530 (59 %)	119 (69 %)
Hypogranulation		
• Pos	1001 (39 %)	65 (38 %)
• Neg	1594 (61 %)	105 (62 %)
Mikromegakaryozyten		
• Pos	561 (22 %)	23 (14 %)
• In Klammern pos	244 (10 %)	29 (17 %)
• Neg	1738 (68 %)	116 (69 %)
Mononukleäre Megakaryozyten		
• Pos	712 (28 %)	36 (21 %)
• In Klammern pos	217 (9 %)	37 (22 %)
• Neg	1602 (63 %)	95 (57 %)
Plasmazellvermehrung	322 (13%)	41 (24 %)
Eisenspeicherung		
• Vermindert	127 (6 %)	20 (14 %)
• Normal	894 (40 %)	61 (42 %)
• Gesteigert	996 (46 %)	55 (38 %)
• Massiv gesteigert	170 (8 %)	8 (6 %)
Blastenanteil im KM		
• Mittelwert	7,4	8,55
• Median	4,0	4,0
• Minimum	0	0,0
• Maximum	68	96
Anzahl der Dysplasiezeichen im KM		
• Mittelwert	6,04	6,86
• Median	6,0	7,0
• Minimum	0,0	0,0
• Maximum	17,0	19,0
Anzahl der dichotomisierten Dysplasiezeichen im KM		
• 0 bis 1	272 (10,0 %)	14 (7,8 %)
• 2 bis 4	677 (24,8 %)	24 (13,4 %)
• 5 bis 9	1316 (48,2 %)	105 (58,7 %)
• 10 bis 12	362 (13,3 %)	25 (14 %)
• 13 bis 17	102 (3,7 %)	11 (6,1 %)
Anzahl der Dysplasien der Erythropoese im KM		
• Mittelwert	2,90	3,64
• Median	3	4,00
• Minimum	0,0	0,00
• Maximum	10,0	9,00
Anzahl der dichotomisierten Dysplasien der Erythropoese im KM		
• 0 bis 6	2426 (95 %)	148 (86 %)
• 7 bis 10	140 (5 %)	25 (14 %)
Anzahl der Dysplasien der Granulopoese im KM		
• Mittelwert	1,64	1,50
• Median	2,0	1,00
• Minimum	0,00	0,00
• Maximum	6,00	5,00
Anzahl der dichotomisierten Dysplasien der Granulopoese im KM		
• 0	631 (24 %)	41 (23 %)
• 1	660 (24 %)	53 (30 %)
• 2 oder 3	1212 (45 %)	74 (42 %)
• 4 bis 6	207 (7 %)	9 (5 %)

Anzahl der Dysplasien der Megakaryopoese im KM		
• Mittelwert	1,79	1,96
• Median	2,00	2,00
• Minimum	0,0	0,00
• Maximum	5,0	5,00
Anzahl der dichotomisierten Dysplasien der Megakaryopoese im KM		
• 0	711 (28 %)	43 (26 %)
• 1 bis 2	979 (38 %)	59 (35 %)
• 3 bis 4	804 (31 %)	57 (34 %)
• 5	70 (3 %)	9 (5 %)

Tabelle 4.7.1. Morphologie bei primären vs. sekundären MDS

4.8. Korrelation von Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut mit dem Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen im KM

In der vorliegenden Arbeit wurde auch die These, dass Pseudo-Pelger-Zellen ausschließlich aus dem peripheren Blut ins Knochenmark gespült würden, untersucht. Demnach müssten bei einem Patienten mit Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark auch immer Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut nachgewiesen werden. Aber genau dies war in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall.

Tabelle 4.8.1. zeigt die Ergebnisse der Korrelation zwischen dem Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut und dem Vorhandensein von Pseudo-Pelger-Zellen im KM.

		Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut		
		gesamt	Nicht vorhanden	Vorhanden
Pseudo-Pelger-Zellen im KM	Nicht vorhanden	1100	1064	36
	vorhanden	763	523	240
	gesamt	1863	1587	276

Tab. 4.8.1. Korrelation zwischen dem Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut und dem Vorhandensein von Pseudo-Pelger-Zellen im KM.

Bei 763 Patienten waren Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark vorhanden. Von diesen hatten 240, also 31,5 %, auch im peripheren Blut Pseudo-Pelger-Zellen. Umgekehrt hatten von 276 Patienten, bei denen Pseudo-Pelger-Zellen im Blut nachgewiesen worden waren, lediglich 240 Patienten, also knapp 87 %, auch Pseudo-Pelger-Zellen im KM. Es besteht also zwar eine klare Tendenz, nach der Patienten mit Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut diese sehr häufig auch im KM aufweisen, allerdings konnte die oben beschriebene These, nach der alle Patienten mit Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark auch immer Pseudo-Pelger-Zellen im peripheren Blut hätten aufweisen müssen, klar widerlegt werden.

Die Überlegung, dass Pseudo-Pelger-Zellen ausschließlich aus dem peripheren Blut ins Knochenmark gespült würden, ist somit nach der vorliegenden Arbeit äußerst unwahrscheinlich.

5. Diskussion

I

In der vorliegenden Arbeit wurden von Patienten mit primären und sekundären MDS die Morphologie im Knochenmark und im peripheren Blut anhand der FAB Kriterien von (Bennett, 1982) detailliert bestimmt und ihr Einfluss auf die Prognose untersucht. Während die gute Reproduzierbarkeit der FAB-Klassifikation in mehreren Arbeiten klar gezeigt wurde, gibt es kaum Daten zur deskriptiven Morphologie der Subtypen. Weiterhin existiert bisher keine Arbeit, die systematisch die verschiedenen Einzelzell dysplasien erfasst hat. Auch eine Anleitung zur effizienten Zytomorphologie, die unter Umständen auf wenigen Dysplasiekriterien beruht, ist bisher noch nicht entwickelt worden. Ziel war es nun, die Morphologie der einzelnen Subgruppen zu untersuchen und eventuelle pathognomonische Charakteristika herauszuarbeiten, die für die jeweilige Subgruppe kennzeichnend sind. Ebenso sollten eventuelle Unterschiede in der Morphologie bei primären und sekundären MDS dargestellt werden. Desweiteren sollten die Dysplasiekriterien auch noch über ihre diagnostische Bedeutung hinaus auf ihre prognostische Bedeutung hin untersucht werden. Schließlich sollte die Frage untersucht werden, ob es Dysplasiekriterien gibt, die hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Diagnose wichtiger sind als andere und ob daraus eventuell eine Anleitung zu effizienter Zytomorphologie abgeleitet werden kann.

Zunächst wird innerhalb der deskriptiven Analyse der zugrunde liegende Datensatz untersucht. Im Weiteren wird die prognostische Relevanz verschiedener Einzeldysplasien erläutert und schließlich eine Wichtung der unterschiedlichen Morphologiekriterien vorgenommen. Abschließend wird die Qualität der Studie im Rahmen der methodenkritischen Limitierungen dargelegt.

II

Deskriptive Analyse

Nur wenige andere Arbeiten haben einzelne Dysplasiezeichen anhand der FAB-Klassifikation an größeren Patientengruppen überprüft und es gibt bis heute keine vorliegende Arbeit, die die einzelnen Dysplasiezeichen im Hinblick auf die WHO-Klassifikation untersucht hat. (Oguma, 1995), (Sanz, 1989), (Goasguen, 1992), (Bennett, 1986), (Van der Weide, 1988) und einige andere Autoren beschrieben hinsichtlich der FAB-Subgruppen in kleineren Patientengruppen mit weniger

Dysplasiekriterien ähnliche Ergebnisse bezüglich Häufigkeit von Dysplasiezeichen. (Kuriyama, 1986) zeigte, dass Mikromegakaryozyten und Pseudo-Pelger-Zellen und mit Einschränkung auch mononukleäre Megakaryozyten sehr spezifische Marker für die Diagnose von MDS sind. Diese, wie auch einzeln liegende Kernsegmente der Megakaryozyten, hypogranulierte Myelozyten, Mehrkernigkeit, Kernanomalien und megaloblastäre Veränderungen, kommen in den oben genannten Arbeiten etwa gleich häufig vor wie im vorliegenden Patientengut.

(Matsuda, 1998) und (Rosati, 1996) berichten in ihren Arbeiten von schweren Dysplasiezeichen aller drei hämatopoetischen Reihen.

(Acin, 1995) zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von zytoplasmatischen Anomalien der Erythropoese und dem Nachweis von Ringsideroblasten. Dieser Befund konnte ebenfalls im vorliegenden Patientengut bestätigt werden. Ein Großteil der Patienten mit Ringsideroblasten wies auch zytoplasmatische Veränderungen auf ($p=0,005$).

In dem vorliegenden Patientengut ließ sich in der Gesamtgruppe ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts feststellen; lediglich in der Gruppe des 5q-Syndroms zeigte sich ein starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechts (65 %). Dies wurde auch schon in früheren Studien beschrieben. Es trat zu 7 % eine RA auf, RARS zu 6 %, RCMD zu 25 %, RCMD-RS zu 11 %, 5q-Syndrom zu 3 %, RAEB I zu 11 %, RAEB II zu 14 %, CMML I zu 10 %, CMML zu 2 % und eine RAEB-T zu 10 %.

Innerhalb des **peripheren Blutes** waren in allen Subtypen Dysplasiezeichen der Erythropoese dominierend. In der Gesamtgruppe wie auch in den Subgruppen traten Anisozytose (71 %), Poikilozytose (50 %) und megaloblastärer Transformation (27 %) am häufigsten auf. Auffallend war, dass in den Subgruppen der RARS und RCMD-RS, also den Gruppen mit Ringsideroblasten, mit Abstand am häufigsten von allen WHO-Subgruppen, Dysplasiezeichen der Erythropoese im peripheren Blut nachgewiesen werden konnten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die entarteten Zellen der RARS und RCMD-RS auf einer späteren Stufe dysplastisch werden, während die anderen Gruppen überhaupt nicht mehr dysplastisch in Erscheinung treten können, da sie vorher apoptotisch werden. Keine andere Arbeit hat bisher diese Beobachtung gemacht. In den übrigen Subgruppen zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Dysplasiezeichen.

Innerhalb der Granulopoese zeigte sich von den Gruppen mit besserer Prognose (RA, RARS) über diejenigen mit mittlerer Prognose (RCMD, RCMD-RS) hin zu den Gruppen mit sehr niedriger Lebenserwartung (RAEB I; RAEB II; RAEB-T) ein Anstieg der Häufigkeit der Dysplasieparameter, vor allem Linksverschiebung und Pseudo-Pelger-Zellen.

Schließlich waren im peripheren Blut Veränderungen der Thrombozyten am seltensten, was möglicherweise an der besonders schweren Beurteilbarkeit dieser Zellen liegen könnte. Patienten mit einer RARS und RCMD-RS weisen deutlich häufiger eine Thrombozytenanisometrie (32 % bzw. 37 %) und Riesenplättchen (8 % bzw. 17 %) auf als Patienten mit einer RA bzw. RCMD (19 % bzw. 24 % / 3 % bzw. 11 %). Besonders häufig finden sich die beiden Dysplasiezeichen Thrombozytenanisometrie (51%), Riesenplättchen (24%) im Blut der Patienten mit 5q- Syndrom. Auch die Gruppe der CMML zeigt besonders häufig diese beiden Veränderungen in der Megakaryopoese (Thrombozytenanisometrie 44 bzw. 53%, Riesenplättchen 29 bzw. 25 %).

Innerhalb des **Knochenmarkes** zeigten sich bezüglich der zytologischen Zellularität deutliche Unterschiede zwischen den Subgruppen. In der Gesamtgruppe waren etwa 10 % der Präparate hypozellulär, 45 % normo- und 45 % hyperzellulär. Die vorliegenden Daten stimmen mit denen von (Rios, 1990), (Tricot, 1984), (Maschek, 1993), (Lambertenghi-Deliliers, 1993), (Bartl, 1992) und (Tuzuner, 1995) weitgehend überein: Etwa 5 bis 10 % der MDS-Patienten haben ein hypozelluläres KM in diesen Arbeiten gezeigt. Die Subgruppen mit Ringsideroblasten (RARS und RCMD-RS) zeigten deutlich seltener ein hypozelluläres Knochenmark (jeweils ca. 6 %), während die Patienten mit RA und RCMD in 16 % und 13 % der Fälle ein hypozelluläres Mark und dafür seltener ein hyperzelluläres Mark (27 % bzw. 35 %) aufwiesen. Auch diese Tatsache bestätigt eventuelle Unterschiede zwischen diesen vier Subgruppen. Der Anteil der hyperzellulären Präparate fiel in der Gruppe der CMML mit Abstand am höchsten aus (CMML I: 61 %, CMML II: 68 %). Patienten mit 5q- Syndrom zeigten in der Mehrzahl der Fälle (51 %) ein normozelluläres Knochenmark, in 12 % ein hypozelluläres und in 37 % ein hyperzelluläres Mark. (Giagounidis, 2004) untersuchte in seiner Arbeit 76 Patienten mit 5q-Syndrom und untersuchte als erster an einem großen Kollektiv systematisch die Morphologie des 5q-Syndroms. In 20% der Ausstriche fand er ein hypozelluläres Mark, in 40% ein normozelluläres und in 40% ein hyperzelluläres Mark. Unterschiedliche Autoren berichten über die histologischen Befunde bei MDS. Entscheidend ist hierbei die Zellularität. (Baghikar, 2008) verglich histologische und

zytomorphologische Schätzung der Zellularität miteinander und konnte zeigen, dass eine hohe Korrelation zwischen den beiden Methoden besteht.

Zellularität	WHO-Klassifikation									
	RA n = 49	RARS n = 45	RCMD n = 185	RCMD-RS n = 110	5q n = 29	RAEB I n = 95	RAEB II n = 117	CMML I n = 89	CMML II n = 28	AML n = 103
hypozellulär n=145	11 (22%)	1 (2%)	40 (22%)	13 (12%)	8 (28%)	20 (21%)	27 (23%)	3 (3%)	2 (7%)	20 (19%)
normozellulär n=158	22 (45%)	10 (22%)	43 (23%)	16 (14%)	10 (34%)	12 (13%)	16 (14%)	13 (15%)	2 (7%)	14 (14%)
hyperzellulär n=547	16 (33%)	34 (76%)	102 (55%)	81 (74%)	11 (38%)	63 (66%)	74 (63%)	73 (82%)	24 (86%)	69 (67%)

Histologisch beurteilte Zellularität in Abhängigkeit vom zytologischen WHO-Subtyp nach Baghikar 2008

Auch bezüglich der Verteilung der Zellularität in den verschiedenen WHO-Subgruppen kamen beide Arbeiten zu ähnlichen Ergebnissen.

Nimmt man die Dysplasien in allen 3 hämatopoetischen Reihen zusammen, so wiesen die Gruppen mit besserer Prognose RA, RARS und 5q- Syndrom am wenigsten häufig dysplastische Zellen (3 bis 4 Dysplasien im Median) im Knochenmark auf. Insbesondere die multilineär dysplastischen (RCMD im Median 6 und RCMD-RS im Median 8) wiesen sehr viele Dysplasien (6 bzw. 8) auf, ebenso wie die Gruppen RAEB I (6), RAEB II (7) und RAEB-T (6).

Innerhalb der Erythropoese des Knochenmarkes zeigten wiederum die beiden Subgruppen mit Ringsideroblasten (RARS und RCMD-RS) am häufigsten Dysplasien der Erythropoese. Diese beiden Gruppen hatten im Median 4 Dysplasien in der Erythropoese, alle anderen Subgruppen wiesen im Median weniger, insbesondere die Gruppen RA und RCMD nur 2 bzw. 3 Dysplasien, in der Erythropoese des Knochenmarkes auf.

Diese Verteilung zeigt sich auch bei der Bewertung der Einzelzell dysplasien: Während 80 % der Patienten mit RARS und 65 % der Patienten mit RCMD-RS eine Erythrozytenhyperplasie (durchschnittlicher Erythroblastenanteil RARS 48 %, RCMD-RS 43 %) aufweisen, waren es bei denen mit einer RA (40 %) und einer RCMD (45 %) (durchschnittlicher Erythroblastenanteil jeweils 36 %) deutlich weniger. Auffallend häufig sind Kerndysplasien bei Patienten mit einer RARS bzw. einer RCMD-RS im KM vorhanden (Kernabsprengungen RARS 44 %, RCMD-RS 49 % / Kernfaltungen RARS 40 %, RCMD-RS 33 %), während diese beiden Parameter im KM von Patienten mit RA bzw. RCMD deutlich seltener vorhanden sind (Kernabsprengungen RA 24 %, RCMD 37 % / Kernfaltungen RA 10 %, RCMD 15 %). Diese Tendenz zeigt sich auch hinsicht-

lich des Dysplasieparameters der Megaloblastären Transformation (RARS 72 %, RCMD-RS 71 % / RA 58 %, RCMD 62 %).

In ca. 16 % aller Knochenmarkausstriche konnten PAS-positive erythropoetische Zellen gefunden werden. Diese treten mit zunehmendem Blastenanteil immer häufiger im Knochenmark der Patienten auf. So zeigen bei Patienten mit RA 9 %, mit RARS 3 % und mit 5q- Syndrom 4 %, bei Patienten mit RCMD und RCMD-RS 10 % bzw. 19 % und bei solchen mit RAEB-T sogar 26 % aller Knochenmarkausstriche eine PAS-positive Erythropoese.

Durchschnittlich zeigen 46 % aller Knochenmarkausstriche Ringsideroblasten, wobei auch hier die stärker dysplastischen Subgruppen wie RAEB und RAEB-T deutlich häufiger Ringsideroblasten aufweisen (RAEB I 35 %, RAEB II 39 %, RAEB-T 36 %), während sich in der Subgruppen der RA (21 %) und der RCMD (27 %) mit schwächerer Dysplasie deutlich seltener Ringsideroblasten darstellen. Patienten mit 5q-Syndrom präsentieren mit 36 % der Fälle auffallend häufig Ringsideroblasten im Knochenmark.

Innerhalb der Gesamtgruppe sind Megaloblastäre Transformation (58 %), Reifungsstörungen (60 %), Kerndysplasien (40 %), Mehrkernigkeit (36 %) und zytoplasmatische Dysplasien (14 %) typisch. Patienten mit 5q- Syndrom zeigten signifikant seltener Mehrkernigkeit (18 %), zytoplasmatische Dysplasien (8%) und PAS-Positive Erythrozyten auf, was die bekannten milden Veränderungen der Erythropoese beim 5q-Syndrom ebenso bestätigt, wie die Beobachtung, dass diese Patienten im Durchschnitt mit 25 % den niedrigsten Erythroblastenanteil von allen Gruppen (mit Ausnahme der CMML) besaßen. Damit konnten die Ergebnisse von (Giagounidis, 2004) bestätigt werden.

Patienten mit CMML zeigten in unserer Arbeit deutlich weniger erythropoetische Dysplasien als alle anderen Subgruppen und den mit Abstand niedrigsten Erythroblastenanteil, wobei Patienten mit CMML II noch einmal deutlich häufiger Dysplasien aufwiesen als bei Patienten mit CMML I.

Innerhalb der Granulopoese waren in den Gruppen mit guter Prognose (RA, RARS und 5q-) seltener Dysplasien erkennbar (im Median 0 bis 1), als in den Gruppen mit schlechterer Prognose, die im Median alle 2 Dysplasiezeichen aufwiesen. Charakteristische Zeichen sind z.B. Linksverschiebung (60 %), Pseudo-Pelger-Zellen (40 %) und hypo- und degranulierte Myelozyten (38 %). Durchschnittlich findet sich in 60 % der Präparate eine Linksverschiebung. Sie nimmt mit stärkerer Dysplasie der Subgruppen zu: Während nur 11 % der Patienten mit RARS eine Linksverschiebung zeigen, sind es 81 % der

Patienten mit einer RAEB-T. Durchschnittlich weisen 35 % der Gesamtgruppe eine Granulozytenhyperplasie auf, wobei sie vor allem bei Patienten mit einer CMML (CMML I 68 % / CMML II 70 %) und bei den stärker dysplastischen Gruppen (RAEB 40 %, RAEB-T 55 %) besonders häufig im Knochenmark nachzuweisen ist. Die Parameter Hypogranulation, Pseudo-Pelger-Zellen und MPO Mangel fanden sich bei den Patienten mit höherer Lebenserwartung (RA, RARS, 5q-) deutlich seltener als bei Patienten mit der Diagnose eines Subtyps mit schlechterer Prognose (RCMD, RCMD-RS, RAEB I + II, RAEB-T, CMML I + II).

Bezüglich der Megakaryopoese wiesen hier die Subgruppen mit besserer Prognose (RA und RARS) keine Dysplasiezeichen auf, während bei allen anderen Subgruppen im Median 2 Dysplasien auftraten, insbesondere auch beim 5q-Syndrom, das sich ja besonders durch Mononukleäre Megakaryozyten und Mikromegakaryozyten auszeichnet (Giagounidis, 2004). Patienten mit 5q- Syndrom zeigten in unserer Arbeit zwar hinsichtlich Reifungsstörung (60%) und Mikromegakaryozyten (35%) eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie die anderen Subgruppen, jedoch zeigte fast kein Patient mit 5q-Syndrom hypersegmentierte Megakaryozyten im KM. Stattdessen lassen sich bei diesem Patientengut in 75 % der Präparate mononukleäre Megakaryozyten nachweisen. (Giagounidis, 2004) zeigte in seiner Arbeit ähnliche Ergebnisse. Während durchschnittlich 60 % aller Patienten eine Reifungsstörung der Megakaryopoese aufwiesen, waren es in den Gruppen RA und RARS nur 32 % bzw. 11 %. Diese beiden Gruppen zeigten mit Abstand die geringsten Veränderungen in der Megakaryopoese. Zwischen den stärker dysplastischen WHO-Subgruppen (RCMD, RCMD-RS, RAEB I, RAEB II, RAEB-T) zeigte sich kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit der dysmegakaryopoetischen Parameter. Innerhalb der Gruppe der CMML zeigte sich, dass Patienten mit einer CMML II auch innerhalb der Megakaryopoese deutlich mehr Dysplasien aufwiesen, als Patienten mit einer CMML I.

Fazit:

1. Für die einzelnen Subgruppen ergaben sich keine pathognomonischen Befunde. Keiner der einzelnen Dysplasieparameter war spezifisch für eine der FAB-Subgruppen. Dies zeigte auch (Van der Weide, 1988).
2. Die Gruppen mit Ringsideroblasten zeigten sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark deutlich häufiger erythrozytäre Dysplasien als die Gruppen

RA und RCMD, CMML und 5q- zeigten deutlich seltener als die übrigen Subgruppen dysplastische Veränderungen der Erythropoese.

3. Die Subgruppen mit besserer Prognose (RA, RARS, z.T. 5q-) zeigten deutlich seltener Dysgranulopoese und Dymegakaryopoese als die Subgruppen mit schlechterer Lebenserwartung (RCMD, RCMD-RS, RAEB I+ II, RAEB-T, CMML I + II). Zwischen den stärker dysplastischen WHO-Subgruppen (RCMD, RCMD-RS, RAEB I, RAEB II, RAEB-T) zeigte sich kein relevanter Unterschied in der Häufigkeit der dysgranulopoetischen und dymegakaryopoetischen Parameter. Diese Tatsache wurde 1988 auch von Van der Weide beschrieben.

Zusammenhang zwischen der Anzahl der Dysplasiekriterien im KM und dem chromosomalem Subtyp

Es gibt bisher keine Arbeit, die bei einem so großen Patientenkollektiv den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Dysplasiekriterien in Abhängigkeit vom chromosomalem Subtyp untersucht hat.

In der vorliegenden Arbeit hatten Patienten mit 0 bis 4 Dysplasiezeichen im Knochenmark in 68 % einem chromosomalen Subtyp, der einem niedrigen Risiko nach IPSS entspricht, in 13 % einen Karyotyp mit intermediärem Risiko und nur in 19 % einen chromosomalen Subtyp, der einem hohen Risiko nach IPSS gleichkommt.

Hingegen wiesen Patienten mit 5 bis 9 Dysplasiezeichen im Knochenmark nur in 64 % einen Karyotyp mit niedrigem IPSS Risiko auf, in 18 % einen mit intermediärem und nur in 18 % einen mit hohem Risiko auf.

Schließlich hatten nur 53 % der Patienten mit 10 bis 17 Dysplasiezeichen im Knochenmark einem chromosomalen Subtyp, der einem niedrigen IPSS Risiko entsprach. Stattdessen wies dieses Patientenkollektiv in 20 % einen Karyotyp mit intermediärem IPSS und sogar in 27 % einen Karyotyp mit hohem IPSS Risiko auf.

Eine größere Anzahl von Dysplasieparametern im Knochenmark korrelierte also deutlich mit einem prognostisch ungünstigeren chromosomalen Subtyp. Das wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals systematisch bewiesen.

Einen ähnlichen Zusammenhang gibt auch die Abbildung 4.6.1. wieder. Ein prognostisch ungünstiger Karyotyp ist hier mit einer deutlich höheren Anzahl an Dysplasiezeichen im Knochenmark assoziiert.

Unterschiede pMDS und sMDS

Patienten mit sMDS haben häufiger Markhypoplasie (20-50%) (Park, 1996), Fibrose und Ringsideroblasten (Bennett, 1982) (Bennett, 1987). Aufgrund von Hypoplasie und Fibrose ist die Beuteilbarkeit oft eingeschränkt. Die Klassifizierbarkeit nach FAB ist aufgrund der vielen unreifen Vorläuferzellen in allen drei hämatopoetischen Zellreihen oft eingeschränkt (Third MIC Cooperative Study Group, 1988), obwohl der Blastenteil bei sMDS oft niedriger als 5 % ist. (Brusamolino, 1992) untersuchte die Morphologie bei MDS, die während eines Morbus Hodgkin aufgetreten waren, und konnte 37 % aller Fälle nicht nach der FAB-Klassifikation definieren. Im peripheren Blut wurden häufiger eine Makrozytose mit Ovalozyten, kernhaltige rote Vorstufen, Hypogranulation der Neutrophilen und Pseudo-Pelger-Zellen gefunden (Vardiman, 1978), (Dohy, 1980). Desweiteren zeigt sich oft eine stärkere Ausprägung der peripheren Zytopenie.

(Amigo, 1999) hält die FAB-Klassifikation ungeeignet für die Diagnose von sMDS nach autologer Stammzelltransplantation, da nach Stammzelltransplantation morphologische Veränderungen (z.B. Zytopenien, Myelodysplasie, Hypoplasie) und eine Dyshämatopoese sehr häufig vorhanden sind (wahrscheinlich als Folge einer vorhergehenden Radiochemotherapie) und somit die Fehldiagnose eines sMDS zur Folge hätten. Auch andere Autoren weisen auf die Schwierigkeit hin, sMDS nach den FAB-Kriterien zu diagnostizieren (Michels, 1985), (Verwilghen, 1987), (Wilson, 1997).

In der vorliegenden Arbeit konnten alle sMDS nach den FAB-Kriterien diagnostiziert werden.

Die Patienten, bei denen ein sekundäres MDS diagnostiziert wurde, zeigten deutlich häufiger ein hypozelluläres KM (19 % vs. 10 % bei pMDS), atypische Mitosen, PAS-positive Erythropoese und Erythrozytenreifungsstörungen.

Desweiteren überwiegen bei den sMDS Patienten mit einer eher höheren Anzahl von Dysplasiezeichen aller 3 hämatopoetischen Reihen im KM (z.B. lagen bei Patienten mit primären MDS in 48 % der Fälle zwischen 5 und 9 Dysplasiekriterien vor, während dies bei Patienten mit sekundären MDS in 59 % der Fall war).

Die Dysplasiezeichen der Erythropoese waren in der vorliegenden Arbeit bei den sMDS stärker ausgeprägt, während Granulopoese und Megakaryopoese keine Unterschiede aufwiesen: Die Gesamtzahl der Dysplasien innerhalb der Erythropoese ist bei den er-

worbenen MDS klar höher: 14 % der Patienten mit sMDS zeigten zwischen 7 und 10 Dysplasien, während dies bei solchen mit pMDS nur in 5 % der Patienten der Fall war. Desweiteren ist eine Plasmazellvermehrung bei sMDS häufiger anzutreffen als bei pMDS.

Bezüglich des Blastenanteils und der anderen Einzelzell dysplasien (insbesondere Hypogranulation, Mikromegakaryozyten, Mononukleäre Megakaryozyten) ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen pMDS und sMDS. Insbesondere lag kein Unterschied in der Häufigkeit von Ringsideroblasten vor. Ein Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen gelang bei Patienten mit sMDS nur in 30 % der Fälle, während sie bei Patienten mit pMDS in 40 % der Ausstriche vorhanden waren.

Prognose

Im vorliegenden Patientengut hatten Hb, Blastenanteil, Alter und LDH die eindeutigste prognostische Bedeutung. Auch die Anzahl der dysplastischen Parameter im Knochenmark war in der multivariaten Analyse von prognostischer Bedeutung, wobei diese verloren ging, wenn man den IPSS-Score mit in die multivariate Analyse mit einbezog. Diese Tatsache ist möglicherweise damit zu erklären, dass die Anzahl der Dysplasien stark mit dem chromosomalen Subtyp korreliert, wie es unsere Arbeit gezeigt hat. Patienten mit ungünstigem Karyotyp, die auch in den IPSS einfließen, hatten einen deutlich höheren Anteil von multilineären Dysplasien. So wies beispielsweise ein Patient, bei dem sich in der Chromosomenanalyse ein 5q-herausgestellt hat, im Median 5 Dysplasiezeichen im KM auf, während einer mit $\text{inv}3/\text{t}(3;3)$ im Karyotyp im Median 10 Dysplasiezeichen im KM aufwies. Auch Patienten mit $\text{div}1-2$ haben signifikant mehr Dysplasiezeichen im KM (Median 7), als solche mit einem prognostisch günstigeren Chromosomensubtyp.

Auch zahlreiche einzelne morphologische Parameter sind in der Gesamtgruppe wie auch in den Subgruppen zumindest in der univariaten Analyse mit schlechter Prognose assoziiert. Nur wenige Studien haben systematisch die Bedeutung morphologischer Einzelparameter getestet (Coffier, 1987), (Cunningham, 1995), (Aul, 1992), (Kerkhofs, 1987), (Sanz, 1992). Logischerweise sind die hämatologischen Parameter den meisten dieser Parameter in multivariaten Analysen überlegen, da alle einzelnen Dysplasien dasselbe Phänomen, nämlich Apoptose und damit Zytopenie repräsentieren. Zusammengefasst ist das Vorliegen von Dysplasien als ungünstig zu berachten, wie die multivariate Analyse in der vorliegenden Arbeit beweist.

Wichtigster Einzelprognosefaktor war auch in der vorliegenden Arbeit der medulläre Blastenanteil. Eine Vielzahl von Studien kam zu demselben Ergebnis. Sowohl als kategorielle wie auch als kontinuierliche Variable (Sanz, 1989) getestet ist auch in der vorliegenden Studie der Blastenanteil der überragende morphologische Prognoseparameter. Diese Bedeutung geht in den Subgruppen logischerweise verloren, da sie bezüglich Blastenanteil und Morphologie deutlich homogener sind, als die Gesamtgruppe. Der Nachweis von Blasten im Blut ist ebenfalls mit einer schlechten Prognose verknüpft, wie bereits schon in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden konnte (Coffier, 1987), (Kerkhofs, 1987), (Aul, 1992), (Sanz, 1992), (Oguma, 1995), (Chevret, 1996). Speziell in der Gruppe der RAEB-T ist dieser Parameter wichtig. In unserem Patientengut hatte die Gruppe, die sich nur durch die Blasten im peripheren Blut auszeichnete, die mit Abstand schlechteste Prognose.

(Tassin, 2000) untersuchte bei 111 Patienten 21 Dysplasiekriterien und ihren Einfluss auf das mediane Überleben. Er zeigte in einer univariaten Analyse, dass Pseudo-Pelger-Zellen, Megaloblastäre Transformation, neutrophile Agranulation und neutrophile Hypogranulation signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben besaßen, und entwickelte eine 4 Parameter-Index aus diesen 4 Dysplasiekriterien, der das mediane Überleben gut vorhersagt. Auch in der Gesamtgruppe der vorliegenden Arbeit zeigten diese 4 Parameter in der univariaten Analyse eine signifikante prognostische Bedeutung.

Die anderen prognostisch bedeutsamen dysplastischen Parameter in der Gesamtgruppe sind nochmals in Tabelle 5.1. aufgeführt.

Der prognostische Wert von Pseudo-Pelger-Zellen wurde schon von anderen Autoren beschrieben (Hast, 1989), (Widell, 1995), (Aul, 1992). Desweiteren fanden (Hast, 1989) und (Widell, 1995) einen signifikanten Einfluss des Grades der neutrophilen Granulation auf das mediane Überleben.

Alle MDS		
	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz
Granulopoese	Blastenanteil KM	Blastenanteil KM
	Granulozytenhyperplasie	Granulozytenhyperplasie
	Pseudo-Pelger-Zellen	Pseudo-Pelger-Zellen
	Linksverschiebung	Linksverschiebung
	Hypogranulation	-
	Auer	Auer
	Promyelozyten erhöht	Promyelozyten erhöht
	Hypersegmentierung	-
	Part. MPO-Mangel	Part. MPO-Mangel
	Monozyten unspezifische Esterase	-
Megakaryopoese	Zellularität Mega.	Zellularität Mega.
	Reifungsstörung Mega.	Reifungsstörung Mega.
	Mikromegakaryozyten	Mikromegakaryozyten
	Hypersegmentierte Megakaryozyten	-
	Abrundung Kerne Mega.	-

Alle MDS		
	Medianes Überleben	Kumulative AML-Inzidenz
Zellularität KM	Zellularität	Zellularität
Erythropoese	Erythrozytenhyperplasie	Erythrozytenhyperplasie
	Megaloblastäre Transformation	-
	Mehrkernigkeit	-
	Kernabsprengungen	-
	Kernfaltungen	Kernfaltungen
	Kernbrücken	Kernbrücken
	Atypische Mitosen	-
	Zytoplasmatische Veränderungen	-
PAS-Färbung	PAS-Färbung	
Stroma	Eisenspeicherung	Lymphozytenvermehrung

Tab. 5.1. Prognostisch relevante Parameter innerhalb der Gesamtgruppe der MDS

(Morra, 1990) zeigte einen signifikanten prognostischen Einfluss der Granulozytenhyperplasie auf das Überleben von Patienten mit einer RAEB-T. Dies konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Weiterhin auffällig war die Beobachtung, dass der Nachweis von Ringsideroblasten in den hoch dysplastischen Subgruppen (RAEB I + II, RAEB-T) von signifikantem prognostischen Einfluss auf das mediane Überleben war. Keine Arbeit hat zuvor diese Beobachtung gemacht.

Unterschiedliche Autoren berichten über die histologischen Befunde bei MDS. Entscheidend ist hierbei die Zellularität. Bei (Bagikar, 2008) hatte die histologische Zellularität als einziger Parameter in der multivariaten Datenanalyse eine unabhängige prognostische Relevanz für die mediane Überlebenszeit gezeigt. Die Mehrheit (64%) der MDS-Patienten zeigte hier ein hyperzelluläres Knochenmark und hatte eine mediane Überlebenszeit von 22 Monaten. Dies war auch bei der vorliegenden Arbeit der Fall: Innerhalb der Gesamtgruppe zeigten sowohl Patienten mit hyperzellulärem (45 %) als auch Patienten mit hypozellulärem Mark eine mediane Überlebenszeit von ca. 20 Monaten, während Patienten mit normozellulärem Knochenmark etwa 32 Monate überleb-

ten. Hypoplasie im KM war in der Studie (Tuzuner, 1995) kein zusätzlicher Risikofaktor, da Patienten mit hypozellulärem MDS ein ähnliches Überleben haben wie Patienten mit normozellulärem MDS. In einer Studie aus Hannover, in der 352 Patienten untersucht wurden, betrug das mediane Überleben 22 Monate für hypoplastische MDS, 27 Monate für normozelluläre MDS und 14 Monate für hyperzelluläre MDS (Maschek, 1993).

Weiterhin zeigte (Rios, 1990), dass histologisch bestimmte Zellularität in der multivariaten Analyse eine signifikante unabhängige Relevanz für die Prognose hatten; Patienten mit hyperzellulärem KM hatten eine deutlich schlechtere Prognose, als solche mit normozellulärem Mark.

Innerhalb der Gesamtgruppe, der Gruppe der RA/RARS sowie der RCMD/RCMD-RS war die Anzahl der Dysplasien in allen drei hämatoogischen Reihen von großer Bedeutung für die Prognoseabschätzung. Eine steigende Anzahl von Dysplasien ging auch mit einer sinkenden Überlebenszeit und einem stärkeren AML-Übergang einher. Interessanterweise machten davon in der Gesamtgruppe die Patienten eine Ausnahme, die keine oder lediglich eine Dysplasie in allen 3 Hämatopoetischen Reihen enthielt. Dies könnte bedeuten, dass bei diesen Patienten die Ausreifung der Zellen auf einer so frühen Stufe blockiert ist, dass sie nicht einmal mehr Dysplasien entwickeln können, und die Zellen daher völlig funktionsuntüchtig sind. Innerhalb der Subgruppen RA/RARS und RCMD/RCMD-RS zeigte sich diese Tendenz deutlich weniger stark.

Die Anzahl der Dysplasien in der Erythrozytopoese war nur innerhalb der Gruppe RCMD/RCMD-RS von prognostischer Bedeutung für medianes Überleben und AML-Übergang. In allen anderen Subgruppen waren sie von untergeordneter prognostischer Bedeutung. (Garcia, 1988) zeigte in einer Arbeit bei 107 Patienten einen signifikanten unabhängigen prognostischen Einfluss der Dyserythropoese im KM auf das mediane Überleben.

Die Anzahl der Dysplasien in der Megakaryopoese war hingegen für die Gesamtgruppe sowie für die Gruppe RCMD/RCMD-RS von entscheidender prognostischer Bedeutung. (Varela, 1985) zeigte, dass zytologisch bestimmte Dysmegakaryopoese und Dysgranulopoese mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergeht, ebenso wie (Ohyashiki, 1996); (Rios, 1990) fand heraus, dass eine histologisch bestimmte Dysmegakaryopoese einen unabhängigen prognostischen Einfluss auf das mediane Überleben hatte. Ebenso zeigte (Maschek, 1994) in seiner Studie an 569 Patienten, bei

denen histologisch das KM untersucht wurde, den unabhängigen prognostischen Einfluss einer Dysmegakaryopoese, Quantität der Erythropoese und eines Reifungsblocks der Granulopoese auf das mediane Überleben und bezog diese Parameter sogar in ein Scoring System ein.

Die Anzahl der Dysplasien in der Granulopoese zeigte in der Gesamtgruppe zwar eine starke prognostische Bedeutung, verlor sich jedoch in den Subgruppen. (Sanz, 1989) zeigte, dass der Grad an Dysgranulopoese, Dysmegakaryopoese und Dyserythropoese in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben hatte, der in der multivariaten Analyse jedoch verloren ging. Im Gegensatz dazu präsentierte (Lee, 2003) in seiner Arbeit bei 227 koreanischen Patienten, dass der Grad der Dysgranulopoese einen hohen signifikanten unabhängigen prognostischen Wert für das Überleben besaß. Diese Beobachtung hatte auch schon (Oguma, 1995) gemacht, wobei er auch im Grad der Dysmegakaryopoese einen unabhängigen prognostischen Faktor fand. Generell hatten bei asiatischen Patienten die Parameter, die qualitative Abnormalitäten (morphologische Parameter) repräsentierten, eine höhere prognostische Signifikanz als solche, die quantitative Veränderungen (Hb, Neutrophilen-, Thrombozytenzahlen) darstellten (Oguma, 1995). (Aul, 1992) beobachtete ebenfalls einen signifikanten unabhängigen Einfluss der Dysgranulopoese auf das mediane Überleben, die Dyserythropoese hatte überhaupt keinen Einfluss auf die Prognose.

Wichtung der unterschiedlichen Morphologiekriterien

Es gibt bisher keine Arbeit, die versucht hat, eine Wichtung der verschiedenen Dysplasiekriterien der FAB vorzunehmen. Patienten mit einer RAEB sind meist klar am erhöhten Blastenanteil erkennbar, die mit einer CMML i.d.R. an der klaren monozytären Proliferation in Blut und Knochenmark, Patienten mit einem 5q- sind nur selten morphologisch unauffällig und die RARS sind klar am erhöhten Anteil von Ringsideroblasten erkennbar. Diagnostische Schwierigkeiten machen also die Subtypen RCMD und RA.

Wir untersuchten deshalb in unserer Arbeit die Frage, welche dysplastischen Parameter in erster Linie zur Identifizierung von multilineär dysplastischen MDS ohne Blastenvermehrung (RCMD/RCMD-RS) herangezogen werden können. Da (Kuriyama, 1986) gezeigt hatte, dass Mikromegakaryozyten und Pseudo-Pelger-Zellen und mit Einschränkung auch Mononukleäre Megakaryozyten sehr spezifische Marker für die

Diagnose von MDS sind, lag es nahe, diese Parameter auch hinsichtlich ihrer quantitativen Bedeutung für die Diagnosestellung zu untersuchen. Desweiteren zeigte (Tassin, 2000), dass der Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen, Hypogranulation und Megaloblastose ähnlich zuverlässig und leicht ist wie der Nachweis von Blasten.

Mithilfe der vier Kriterien Mikromegakaryozyten, Mononukleäre Megakaryozyten, Hypogranulation der Neutrophilen und Pseudo-Pelger-Zellen konnten 85 % der Patienten mit RCMD und RCMD-RS identifiziert werden. In 7 % der Patienten kamen alle vier, in 20 % drei, in 30 % zwei und in 28 % nur einer der vier Dysplasieparameter vor. 57 % wiesen also eine Kombination aus mindestens zweien dieser Parameter im Knochenmark auf. Somit können also Patienten mit einer RCMD/RCMD-RS meist mithilfe von nur wenigen Dysplasiekriterien in Granulopoese und Megakaryopoese identifiziert werden. Keine andere Arbeit hat diese Frage bisher untersucht.

In den 15 % der Fälle, in denen keiner dieser 4 Dysplasieparameter gefunden wurde, konnten 82 % der Patienten durch mindestens einen der sechs weiteren folgenden Parameter identifiziert werden: Ringsideroblasten, Abgerundete Kernsegmente der Megakaryozyten, hypersegmentierte Megakaryozyten, Hypersegmentierung der Granulozyten, partieller MPO-Defekt und PAS-positive Erythropoese. Mithilfe dieser 6 weiteren Variablen konnten somit 97 % der Patienten mit RCMD/RCMD-RS diagnostiziert werden.

Auch Patienten mit einer RAEB I, RAEB II oder RAEB-T konnten mithilfe dieser 4 Parameter in 80 % der Fälle diagnostiziert werden, wobei die Diagnose dieser Subtypen vorrangig auf dem erhöhten Blastenanteil beruht.

Patienten mit RCMD/RCMD-RS können also mithilfe von wenigen dysplastischen Kriterien in Granulopoese und Megakaryopoese, solche mit RAEB I + II+T anhand des Blastenanteils, solche mit RARS anhand der Ringsideroblasten und die mit 5q- Syndrom durch die klassische Morphologie identifiziert werden.

Weiterhin am meisten Probleme macht die Diagnose der Patienten mit einer RA: Diese Patienten weisen keine multilineären Dysplasien auf, zeigen oft nur sehr milde Dysplasiezeichen innerhalb der Erythropoese und haben in unserer Arbeit nur ca. 20 % Ringsideroblasten. Insbesondere die Diagnose einer RA stützt sich also auf Ausschlußdiagnose, Klonalitätsnachweis und den Verlauf.

Weiterhin umstritten ist die Frage nach Minimalkriterien für die Diagnose eines MDS, insbesondere einer RA. Einige Autoren verlangen als Minimalkriterien entweder klare Dysplasien in zwei Zellreihen, chromosomale Veränderungen oder die Diagnose von

Blasten im Blut (Reizenstein, 1991), (Hast, 1992), (Tricot, 1992), (Frisch, 1992), (Hamblin, 1992). Ein MDS sollte in Zweifelsfällen nur diagnostiziert werden, wenn Patienten entsprechend lange beobachtet und falls nötig durch mehrfache Knochenmarkpunktionen die erforderlichen Dysplasien oder klonalen Defekte nachgewiesen wurden.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Die Diagnose der Myelodysplastischen Syndrome wird hauptsächlich durch zytomorphologische Parameter im peripheren Blut und im Knochenmark gestellt. Die Klassifikation erfolgt durch die Vorschläge der WHO-Gruppe. Neben dem Blastenanteil im peripheren Blut und im Knochenmark sind die Beobachtung von Auer-Stäbchen, Ringsideroblasten und die absolute Monozytenzahl von besonderer Bedeutung.

Methoden: Um die Morphologie der MDS besser zu beschreiben, untersuchte die vorliegende Arbeit 3140 Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers. 11 erythrozytäre, 6 granulozytäre und 5 megakaryozytäre Dysplasieparameter wurden untersucht.

Ergebnisse: Die häufigsten Dysplasieparameter der Dyserythropoese waren Megaloblastäre Transformation (56%), Erythrozytenkernabsprengungen (40%) und Mehrkernigkeit (35%). Die häufigsten Dysplasieparameter der Dysgranulopoese waren Granulozytenlinksverschiebung (54%), Pseudo-Pelger-Zellen (39%) und Hypogranulation (37%). Innerhalb der Dymegakaryopoese waren Mononukleäre Megakaryozyten (35%), abgerundete Kernsegmente (32%), und Mikromegakaryozyten (29%) am häufigsten. Es ergaben sich bezüglich der Dyserythropoese keine gravierenden Unterschiede zwischen den einzelnen WHO-Gruppen. Der Grad der Dymegakaryopoese und Dysgranulopoese unterschied sich zwischen den Gruppen RCMD, RCMD-RS, RAEB I und RAEB II nicht gravierend. Spezielle morphologische Kriterien konnten nur in der Gruppe der 5q- Syndrome gefunden werden.

Zur Klärung der Frage, ob zwischen primären und sekundären MDS ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Knochenmarkmorphologie besteht, wurden ausgewählte Dysplasiekriterien bei beiden Gruppen untersucht und miteinander verglichen.

Bei den sekundären MDS überwogen Patienten mit einer eher höheren Anzahl von Dysplasiezeichen im KM.

Die Gruppen mit multilineärer Dysplasie ohne erhöhte Blastenzahl (RCMD; RCMD-RS) wurden auf Hypogranulation, Pseudo-Pelger-Zellen, Mikromegakaryozyten und Mononukleären Megakaryozyten untersucht. Mithilfe dieser 4 Parameter konnten 85 % aller RCMD / RCMD-RS klar identifiziert werden. Die übrigen 15 % konnten nur durch weniger häufige Dysplasieparameter oder durch spezielle Methoden als Gruppe mit multilineäre Dysplasien bestimmt werden.

Patienten mit einer höheren Anzahl von Dysplasieparametern im Knochenmark zeigten in der vorliegenden Arbeit auch häufiger einen prognostisch ungünstigen Karyotyp.

Schlussfolgerungen: Die detaillierte Bestimmung der Dysplasieparameter ist für die Diagnose von MDS von entscheidender Bedeutung. Die Konzentrierung auf 4 häufige Hauptparameter erlaubt die korrekte Zuordnung zu den WHO-Typen in der allergrößten Mehrheit der MDS-Patienten.

Die korrekte Diagnose der unilineären Dysplasien und ihre Unterscheidung von sekundären Anämien ist in einer Subgruppe der Patienten ohne zytogenetische Bestimmungen, Karyotyp-Analyse und wiederholte KM-Punktionen nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass eine größere Anzahl von Dysplasiekriterien im Knochenmark deutlich mit einem prognostisch ungünstigeren chromosomalen Subtyp korrelierte.

III. Literaturverzeichnis

- Acin P, Florensa L, Andreu LL. „Zytoplasmic abnormalities of erythroblasts as a marker for ringed sideroblasts in myelodysplastic syndromes.“ *European Journal of haematology* 54, 1995: 276.
- Amigo ML, del Canzio MC, Rios A, Garcia MA, Caballero MD, Martin A, Bermejo N, Vilches P, San Miguel JF. „Diagnosis of secondary MDS following autologous transplantation should not be based only on morphological criteria used for diagnosis of de novo MDS.“ *Bone marrow Transplantation* 23, 1999: 997-1002.
- Aul C. *Myelodysplastische Syndrome Präleukämien*. Hamburg: Verlag Dr. Kovac, 1994.
- Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A, Schneider W. „Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Dusseldorf score.“ *Leukemia*, Nov. 1994: 8(11):1906-13.
- Aul C, Gattermann N, Heyll A. „Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system.“ *Leukemia* 6, 1992: 52.
- Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W. „Primary myelodysplastic syndrome: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system.“ *Leukemia*, 1992: 6:52-59.
- Bagikhar S. „Vergleichende Untersuchung zur Zytomorphologie und Histomorphologie bei myelodysplastischen Syndromen.“ Düsseldorf, 2008.
- Bartl R, Frisch B, Baumgart R. „Morphologic classification of myelodysplastic syndromes: combined utilization of bone marrow aspirates and trephine biopsies.“ *Leukemia Research* 16, 1992: 15.
- Bennett JM. „The World Health Organization (WHO) classification of the acute leukemias and the myelodysplastic syndromes.“ *Intern J Hematol.*, 2000: 72: 131–133.
- Bennett JM. „Classification of the myelodysplastic syndromes.“ *Clin Haematol* 15, 1986: 909.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. „Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes.“ *Br J Haematol.*, 1982 Jun: 51(2):189-99.
- Bennett JM, Moloney WC, Greene MH. „Acute myeloid leukemia and other myelopathic disorders following treatment with alkylating agents.“ *Hematol Pathol* 1, 1987: 99.

- Brunning R, Bennett J, Flandrin G, et al. „Myelodysplastic Syndromes.“ In *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues*, von Harris N, Stein H, Vardiman JW Jaffee E. Lyon, France: IARC Press, 2001.
- Brusamolino E, Bernasconi C. „Therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemias.“ *Leukemia 6(Suppl 4)*, 1992: 23-25.
- Cassano E, Giordano M, Riccardi A. „Myelodysplastic syndromes: a multiparametric study of prognostic factors and proposed scoring system.“ *Haematologica 75*, 1990: 141.
- Chevret S, Thomas G, Beaune R. „Prognosis scoring system in refractory anemia with excess of blasts (RAEB).“ *Leukemia Research 21*, 1996: 6.
- Coffier B, Adeleine P, Gentilhomme O. „Myelodysplastic syndromes: A multivariate study of prognostic factors in 336 patients.“ *Cancer 60*, 1987: 3029.
- Cunningham I, MacCullum SJ, Nicholls MD. „The myelodysplastic syndromes: an analysis of prognostic factors in 226 cases from a single institution.“ *British Journal of Haematology 90*, 1995: 602.
- Dohy H, Genot J, Imbert M. „Myelodysplasia and leukemia related to chemotherapy and/or radiotherapy: a hematological study of 13 cases. Value of macrocytosis as an early sign of bone marrow injury.“ *Clin Lab Haematol 2*, 1980: 111.
- Frisch B. „Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome in clinical practice.“ *Leukemia Research 16*, 1992: 6.
- Garcia S, Sanz MA, Amigo V, Colomina P, Carrera M, Lorenzo J, Sanz G. „Prognostic factors in chronic MDS: a multivariate analysis in 107 cases.“ *American Journal of Hematology 27*, 1988: 163-168.
- Gattermann N. „Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload.“ *Int J Hematol*, Ju 2008: 88(1):24-9.
- Gattermann N, Aul C, Schneider W. „Two types of acquired idiopathic sidero-blastic anemia (AISA).“ *Br J Haematol.*, 1990: 74: 45.
- Germing U. *Myelodysplastische Syndrome-Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose, Therapie*. Aachen: Shaker, 2001.
- Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. „No increase in age specific incidence of myelodysplastic syndromes.“ *Haematologica*, 2004: 89(8): 905-10.

- Germing U, Strupp C, Kündgen A, Giagounides A, Gattermann N, Haas R,.
 „Myelodysplastische Syndrome - Diagnostik und Therapie.“ *tägl. prax.* 45, 2004: 265-278.
- Giagounidis A, U Germing, S Haase, B Hildebrandt, B Schlegelberger, C Schoch, L Wilkens, M Heinsch, H Willems. „Clinical, morphological, cytogenetic and prognostic factors in patients with myelodysplastic syndromes and del (5q) including band q31.“ *Leukemia* 18, 2004: 113–119.
- Gilliland DG, Gribben JG. „Evaluation of the risk of therapy-related MDS/AML after autologous stem cell transplantation.“ *Biol Blood Marrow Transplant.* , 2002: 8(1):9-16.
- Goasguen JE, Matsuo T, Cox C. „Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival.“ *Leukemia* 6, 1992: 520.
- Godley LA, Larson RA. „The syndrome of therapy related myelodysplasia and myeloid leukemia.“ In *Myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*, von Bennett JM. New York: Marcel Dekker Inc., 2002.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. „International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes.“ *Blood*, 1997: 89:2077-2088.
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C. „New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients.“ *Blood*, 2007: 110(13):4385-95.
- Hamblin T. „Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome in clinical practice.“ *Leukemia Research* 16, 1992: 3.
- Hast R, Bernell P. „Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndromes in clinical practice.“ *Leukemia Research* 16, 1992: 8.
- Hast R, Nilsson I, Widell S, Öst A. „Diagnostic significance of dysplastic features of peripheral blood polymorphs in myelodysplastic syndromes.“ *Leukemia Research* 13, 1989: 173-178.
- Hellstrom-Lindberg E. „Treatment of adult myelodysplastic syndromes.“ *Int J Hematol*, Oct 1999: 70(3):141-54. Review.
- Kerkhofs H, Hermans J, Haak HL. „Utility of the FAB-Classification for myelodysplastic syndromes: investigation of prognostic factors in 237 cases.“ *British Journal of Haematology* 65, 1987: 73.

Knipp S, Strupp C, Hartmann J, Gattermann N, Haas, Germing U,. „A pilot study of bendamustine in elderly patients with high-risk MDS and AML.“ *Leuk Lymphoma*, Jun 2007: 48(6):1161-6.

Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. „Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose che-motherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies.“ *J Cancer Res Clin Oncol.* , 1998: 124(3-4):207-14. Review.

Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, Ginnai I, Ichimaru M. „Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndromes.“ *British Journal of Haematology* 63, 1986: 665-669.

Lambertenghi-Delilieri G, Annaloro C, Oriani A. „Prognostic relevance of histological findings on bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes.“ *Annual Haematology* 66, 1993: 85.

Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al. „Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Paga.“ *Haematologica*, 1999: 84:937-945.

Lee J-H, Shin Y-R, Lee J-S, Kim W-K, Chi H-S, Park C-J, Seo E-J, Lee K-H. „Application of differnet prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome.“ *Leukemia* 17, 2003: 305-313.

Maschek H, Georgii A. „Histopathologie und Klinik des primären myelodysplastischen Syndromes.“ *Pathologe* 16, 1995: 53.

Maschek H, Gutzmer R, Choritz H, Georgii A. „Life expectancy in primary myelodysplastic syndromes : A prognostic score based upon histopathology from bone marrow biopsies of 569 patients.“ *Eur J Haematol* 53, 1994: 280-287.

Maschek H, Kaloutsi V, Rodriguez-Kaiser M. „Hypoplastic myelodysplastic syndrome: incidence, morphology, cytogenetics and prognosis.“ *Annual Haematology* 66, 1993: 117.

Matsuda A, Jinnae I, Yagasaki F. „Refractory anemia with severe dysplasia: clinical significance of morphological features in refractory anemia.“ *Leukemia* 12, 1998: 482.

Michels SD, MC Kenna RW, Arthur DC, Brunning RD. „Therapy-related acute myelodysplastic syndrome: a clinical and morphological study of 65 cases.“ *Blood* 65, 1985: 1364-1372.

- Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. „Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome.“ *Br J Haematol.* , Dec 1997 : 99(3):699-705.
- Morra E, Lazzarino M, Castello A, Inverardi, Coci A, Alessandrino P, Brusolino E, Bernasconi P, Orlandi E, Bonfichi M, Merante S, Zei G, Bernasconi C. „Risk assessment in myelodysplastic syndromes: Value of clinical, haematologic and bone marrow histologic findings at presentation.“ *Eur J Haematol* 45, 1990: 94-100.
- Oguma S, Yoshida Y, Uchino H. „Clinical characteristics of japanese patients with primary myelodysplastic syndromes: a cooperative study based on 838 cases.“ *Leukemia Research* 19, 1995: 219.
- Ohyashiki K, Ohyashiki JH, Iwabuchi A, Toyama K. „Clinical aspects, cytogenetics and disease evolution in myelodysplastic syndromes.“ *Leuk Lymphoma* 23, 1996: 409-415.
- Park DJ, Koeffler HP. „Therapy-related myelodysplastic syndromes.“ *Semin Hematol* 33, 1996: 256-273.
- Pederson B, Jensen IM. „Clinical and prognostic implications of chromosome 5 deletions: 96 high resolution studied patients.“ *Leukemia* 5, 1991: 566.
- Reizenstein P, Dabrowski L. „Increasing prevalence of the dysplastic syndromes: an international Delphi study.“ *Anticancer Research* 11, 1991: 10.
- Rios A, Canizo MC, Sanz MA. „Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors.“ *British Journal of Haematology* 75, 1990: 26.
- Rosati S, Mick R, Stonys E. „Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an "unclassifiable" myelodysplastic syndrome.“ *Leukemia*, 1996: 20.
- Sanz GJ, Sanz MA. „Prognostic factors in myelodysplastic syndromes .“ *Leukemia Research* 16, 1992: 77.
- Sanz GJ, Sanz MA, Vallespi T. „Two regression models nad a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes.“ *Blood* 74, 1989: 395.
- Smith SM, Le Beau M, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA. „Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukaemia.“ *Blood*, 1. July 2003: 102(1): 43 - 52.
- Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, Schre-zenmeier H, Novotny J, Anders O, Eimermacher H, Verbeek W, Kreipe HH, Heimpel H, Aul C,

- Ganser A. „A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes.“ *Leukemia*, 2004: 18(3):460-5.
- Tassin F, Dewe W, Schaaf N, Herens C, Ravoet C, Albert A, Beguin Y, Paulus JM. „A four parameter Index of marrow dysplasia has predictive value for survival in myelodysplastic syndromes.“ *Leukemia and Lymphoma* 36, 2000: 485-496.
- Third MIC Cooperative Study Group. „Recommendations for a morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the primary und therapy-related myelodysplastic disorders.“ *Cancer Genet Cytogenet* 32, 1988: 1-10.
- Tricot G, de Wolf-Peeters C, Hendricx B. „Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. Histological findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smears.“ *British Journal of Haematology* 57, 1984: 423.
- Tricot GJ. „Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome in clinical practice.“ *Leukemia Research* 16, 1992: 5.
- Tuzuner N, Cox C, Rowe JM. „Hypocellular myelodysplastic syndromes: new proposals.“ *British Journal of Haematology* 91, 1995: 612.
- Tuzuner N, Cox C, Rowe JM, Watrous D, Bennett JM. „Hypocellular myelodysplastic syndromes: new proposals.“ *British journal of Haematology* 91, 1995: 612-617.
- Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G. „Distinct haematological disorders with deletion of long arm of No. 5 chromosome.“ *Nature* 251, 1974: 437.
- Van der Weide M, Sizoo W, Krefft J. „Myelodysplastic syndromes: analysis of morphological features related to the FAB-classification.“ *European Journal of haematology* 41, 1988: 58.
- Vardiman J, Golomb H, Rowley J. „Acute non-lymphocytic leukemia in malignant lymphoma: a morphologic study.“ *Cancer* 42, 1978: 229.
- Varela BL, Chung C, Woll JL. „Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes by the addition of scoring system.“ *Hematol. Oncol.* 3, 1985: 55.
- Verwilghen RL, Boogaerts MA. „The myelodysplastic syndromes.“ *Blood Rev* 1, 1987: 34-43.
- Widell S, hellström-Lindberg E, Kock Y, Lindberg M, Öst A, Hast R. „Peripheral blood neutrophil morphology reflects bone marrow dysplasia in myelodysplastic syndromes.“ *American Journal of Haematology* 49, 1995: 115-120.

Wilson CS, Traweek T, Slovak ML. „Myelodysplastic syndrome occurring after autologous bone marrow transplantation for lymphoma.“ *Am J Clin Pathol* 108, 1997: 369-377.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Düsseldorf, 9. November 2010

Carsten Starke