

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

Direktor Prof. Dr. med. R. Haas

Therapieassoziierte Myelodysplastische Syndrome

Epidemiologie und Prognose in einer konsekutiven
Studie anhand 121 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Peter Nowak

2006

Als Dissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
gez. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Nürnberg, Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. U. Germing
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Cohnen

Meinem Vater, meiner Mutter und meiner Susanne

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Klinik, Diagnostik und Therapie	2
1.3	FAB und WHO Klassifikation	4
2.	Fragestellung und Zielsetzung	6
3.	Patientengut und Methoden	7
3.1	Patienten – und Diagnosekriterien	7
3.2	Dokumentation und Verlaufsbeobachtung	8
3.3	Klinische und hämatologische Diagnostik	8
3.4	Chromosomenanalyse	9
3.5	Statistische Methoden	9
4.	Ergebnisse	10
4.1	Eingangsparameter	10
4.1.1	Klinische Eingangsparameter und Blutbildveränderungen	10
4.1.2	Grundkrankheiten	13
4.1.3	tMDS - auslösende Noxen	14
4.1.5	Chromosomenanalysen	14
4.1.6	LDH und andere Laborparameter	16
4.2	Morphologische Befunde	16
4.2.1	Zytomorphologie im peripheren Blut	16
4.2.2	Zytomorphologie im Knochenmark	18
4.2.3	Dysplasieanalyse der Knochenmarkzellen	20
4.3	Krankheitsprogress und Todesursachen	23
4.3.1	Primärnoxe und Latenz	23
4.3.2	Übergang in eine akute myeloische Leukämie	28
4.3.2	Todesursachenstatistik und Gesamtüberlebenszeit	33
4.4	Prognosefaktoren	35
4.4.1	Univariate Analyse von Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit	35
4.4.2	Multivariate Analyse von Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit	45
4.4.3	Wertigkeit verschiedener Scoring-Systeme bei therapieassoziierten MDS	46
4.4.4	Vergleich zwischen primären MDS und therapieassoziierten MDS	54
5.	Diskussion	56
6.	Literaturverzeichnis	I - VIII
7.	Zusammenfassung	IX
8.	Lebenslauf	XI

1. EINLEITUNG

1.1 Einführung

Als myelodysplastische Syndrome (MDS) bezeichnet man eine Gruppe von hämatologischen Neoplasien multipotenter, hämatopoetischer Stammzellen. Verschiedene Mechanismen werden diskutiert, die ein MDS auslösen können. Dazu gehören eine klonale Entartung, Chromosomendefekte, Produktion inhibitorischer Zytokine, T-Zell-vermittelte Suppression oder Stromadefekte des Knochenmarkgewebes. Durch dysplastische Veränderung in allen drei Zellreihen kommt es zu einer peripheren Mono-, Bi- oder Panzytopenie. Typische dysplastische Veränderungen in der Erythropoese sind megaloblastäre Veränderungen der Proerythroblasten und Makroblasten, doppelkernige Normoblasten sowie Kernabsprengungen und Karyorhexisfiguren. Zeichen einer Eisenverwertungsstörung sind Ringsideroblasten. In der Granulopoese finden sich Dysplasien vor allem in den reifen Formen, hier insbesondere die Pseudo-Pelger'sche Kernanomalie sowie Granulierungsstörungen. Eine typische Dyplasieform der Megakaryopoese ist der Mikromegakaryozyt. Das morphologische Kriterium der Dysplasie hat der Krankheitsgruppe ihren Namen gegeben. Ein wesentlicher Befund des bereits etablierten MDS-Klons ist eine erhöhte Apoptoserate der MDS-Progenitorzellen. Als Ursachen hierfür werden eine erhöhte TNF-Konzentration im MDS-Knochenmark sowie eine erhöhte Expression von Fas auf den CD 34+-Progenitorzellen diskutiert. Das *in vitro*-Wachstum der MDS-Progenitorzellen ist pathologisch reduziert, das Ansprechen auf Wachstumsfaktoren verringert. Genetisch unterliegen die MDS einer klonalen Evolution, die in sequentiellen zytogenetischen Untersuchungen an Einzelfällen durch das Neuauftreten, sowie die quantitative Verschiebung unterschiedlicher zytogenetisch definierter Klone, dokumentiert wurde.

Im Gegensatz zu den Befunden im peripheren Blut findet man im Knochenmark meist eine Normozellularität bis Hyperzellularität. Eine Sonderform stellt das hypoplastische MDS dar, bei dem die Zellularität im Knochenmark herabgesetzt ist und das bei 6 - 15% der MDS Patienten vorkommt^{22,37}. Gleichzeitig besteht ein erhöhtes Risiko für den Übergang in eine akute myeloische Leukämie.

Vom Zeitpunkt des ersten publizierten Berichts über therapierefraktäre Anämien⁷⁶ bis zur heutigen Zeit sind zahlreiche Daten über Epidemiologie, Verlauf, Prognose und Therapie der MDS erhoben worden. Dazu beigetragen haben drei Zentren in Europa, die etwa seit den neunziger Jahren valide Aussagen über die Epidemiologie erlauben: Die Register in Düsseldorf³, Schweden⁷⁵ und Großbritannien⁹⁴. Die MDS treten zu über 90 Prozent als primäre Form auf. Grundlegende und ausreichende Erkenntnisse über die Ätiologie des primären MDS fehlen jedoch bis heute.

In ca. 5-10 % der Fälle handelt es sich um sekundäre MDS (therapieassoziierte MDS), welche als Folge einer antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapie mit unterschiedlicher Latenz auftreten und sehr oft mit einer schlechteren Prognose behaftet sind als primäre MDS. Auch eine Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln oder Radioaktivität werden als Auslöser für sekundäre MDS diskutiert. Da jedoch eine antineoplastische Therapie die häufigste Ursache darstellt, ist es sinnvoll den Terminus „therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome“ (tMDS) zu verwenden.

Seit Mitte der achtziger Jahre findet in der Literatur zunehmend eine Auseinandersetzungen mit der Thematik der therapieassoziierten myelodysplastischen Syndrome und der therapieassoziierten akuten Leukämien statt. Am besten sind diese sekundären Neoplasien an Patienten mit Lymphomen erforscht, welche mit einer Bestrahlung, Hochdosischemotherapie und einer nachfolgenden autologen Stammzell- oder Knochenmarktransplantation therapiert worden sind^{42,43,46,54,55,83,84,87}. 1991 lieferten PEDERSEN-BJEERGARD et al. eine Arbeit⁷⁰, in welcher zwei Klassen für tMDS und tAML angenommen werden. Eine Klasse zeichnet sich dadurch aus, dass sie nach einer Therapie mit alkylierenden Substanzen auftritt, mäßig auf eine Chemotherapie anspricht und häufig mit einer Monosomie 7 (7-) und Monosomie 5 (5-) bzw. mit einem Verlust von verschiedenen Abschnitten der Chromosomen 5 und 7 einhergeht. Die andere Klasse von tMDS wird im Zusammenhang mit einer Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren beobachtet. Dieser Subtyp zeigt regelmäßig einen Übergang in eine akute Leukämie, ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie und geht häufig mit Translokationen in den Banden 11q23 und 21q22 einher. Nach 1991 wurden diese beiden Klassen von t-MDS durch zahlreiche weitere Arbeiten bestätigt^{2,14,42,45,67,68,69,73,81}. 2002 veröffentlichte die WHO eine Einteilung für tMDS, welche die oben beschriebenen Gesichtspunkte berücksichtigt⁹⁰.

1.2 *Klinik, Diagnostik und Therapie*

Klinisch imponieren die myelodysplastischen Syndrome meist uncharakteristisch. Sie werden oft sogar nur zufällig diagnostiziert, wenn aus anderen Gründen ein Blutbild angefertigt wurde. Die Symptomatik ist weitreichend und resultiert hauptsächlich aus der peripheren Zytopenie. Fast alle Patienten zeigen eine therapierefraktäre Anämie, je nach Subtyp begleitet durch erhöhte Infektionsneigung und hämorrhagische Diathesen. Eine Hepatomegalie oder Splenomegalie kommt, außer beim Subtyp CMML, eher selten vor.

Die Diagnose eines MDS wird nach Ausschluss zahlreicher Differentialdiagnosen wie akute myeloische Leukämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, aplastische Anämie, megaloblastäre Anämie, Hypersplenismus, Knochenmarkbefall bei malignen Lymphomen, medikamentös-toxischer Knochenmarkschaden, antikörpervermittelte Zytopenien etc., gestellt. Zur Diagnosesicherung verhelfen die Knochenmarkzytologie mit Eisenfärbung und Knochenmarkhistologie, Bestimmung der alkalischen Leukozyten-Phosphatase, Chromosomenanalysen der Knochenmarkzellen zu Beginn, u. U. Wiederholung bei Progression (klassische Zytogenetik und FISH), die Immunphänotypisierung und die Molekularbiologie. Die Knochenmarkzytologie erlaubt zudem die Einteilung der MDS in verschiedene Subtypen, welche für die stadiengerechte Behandlung unerlässlich ist. Diese Untersuchungsverfahren werden durch laboratoriumsdiagnostische Verfahren ergänzt. Dazu gehören: Differentialblutbild, Retikulozyten, bei Retikulozytose direkter Coombs-Test, Gerinnungsstatus, BSG, Gesamteiweiß, Elektrophorese, GOT/GPT, AP, LDH, Haptoglobin, Kreatinin, Harnsäure, Ferritin, Kupfer, Vit.B12, Folsäure, Erythropoetin im Serum, PNH-Diagnostik. Desweiteren sollte eine Virusserologie auf CMV, HSV, EBV, HIV, Hepatitis B u. -C erfolgen. Bei Vorliegen einer peripheren Mikrozytose sollte zusätzlich eine Hämoglobin-Elektrophorese durchgeführt werden.

Zum Schätzen der Überlebenswahrscheinlichkeit sind in den letzten Jahren verschiedene Prognosescores entwickelt worden, welche sich verschiedener Prognoseparameter bedienen, die offenbar Einfluß auf den natürlichen Krankheitsverlauf haben. Wesentliche Prognoseparameter sind Alter, Zytogenetik und Zellzahl.

Die therapeutischen Möglichkeiten bei MDS sind begrenzt. Trotz vieler Studien mit klinischen und experimentellen Ansätzen kommen häufig nur palliative Therapieoptionen in Betracht. Außer bei den Patienten, die einer allogenen Knochenmarktransplantation zugeführt werden können, beschränkt sich die Behandlung meist auf einen Blutzellersatz und je nach Progress oder Übergang in eine AML auf die Gabe einer intensiven oder niedrigdosierten Chemotherapie. Jedoch sind auch einfache Maßnahmen, wie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, durch eigene Komplikationen mit Risiken behaftet. Ein Beispiel sind Herzmuskelschädigungen durch eine transfusionsbedingte Hämosiderose. Um eine individuelle Therapieplanung erstellen zu können, müssen MDS-Subtyp, Lebensalter und weitere prognostische Faktoren berücksichtigt werden. Der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren konnte in einer Studie einen signifikanten Anstieg der Granulozyten verzeichnen, wodurch die Rate von Infektionen gesenkt werden konnte⁸⁸. Jedoch besteht möglicherweise die Gefahr einer Beschleunigung des Übergangs in eine AML. HELLSTROM-LINDBERG et al. erreichten durch Gabe von Erythropoetin einen Anstieg von Erythrozytenzahlen und Hämoglobinkonzentration in ca. 30 % der Fälle³³, so dass auch diese Option für die meisten Patienten keinen Benefit bedeutet. Eine immunmodulatorische Therapie ist u.a. mit Antithymozytenimmunglobulin oder Ciclosporin A möglich. Hierdurch kann ein Thrombozytenanstieg oder sogar eine Transfusionsfreiheit erreicht werden. Besonders junge Patienten mit einem günstigen Risikoprofil scheinen von der immunsuppressiven Therapie zu profitieren⁵⁸. Um standardisierte Kriterien zu erstellen, an denen der Erfolg einer Therapiemodalität gemessen und verglichen werden kann, wurden 2000 von einer internationalen Arbeitsgruppe Kriterien für das Therapieansprechen entwickelt¹³ (Tabelle 1.1, 1.2)

Remissionsqualität	Peripheres Blut	Knochenmark
Vollremission	anhaltend ¹ selbsterhaltendes Hb > 11 g/dl ANZ > 1,5/nl; Thrombo > 100/nl keine Blasten, keine Dysplasie	< 5 % Myeloblasten, normale Ausreifung, keine Dysplasie > 50 % erythroide Zellen erlaubt
Teilremission	s.o. ¹	Blastenreduktion > 50 % oder Erreichen eines weniger fortgeschrittenen MDS-Subtyps
Stabile Erkrankung	keine Teilremission, kein Progress ¹	
Verbesserung hämatologischer Indizes (Tab. 1b)		
Therapieversager	Tod unter Therapie oder Progress	
¹ Dauer mindestens 2 Monate		

Remissionsqualität	Peripheres Blut	Knochenmark
Progress	Abfall von absoluter Neutrophilenzahl (ANZ) und/oder Thrombozyten um > 50 %, Hb-Abfall um > 2 g/dl, neue Transfusionsbedürftigkeit, Übergang in schlechteren FAB-Typ	5q- / RA / RARS / RCMD → RAEB-1 oder höher RAEB-1 → RAEB-2 / AML RAEB-2 → AML
Rezidiv		Blastenanteil wie bei Start der letzten Therapie

Tabelle 1.1 : Therapieansprechen bei MDS - zytologische Remissions - und Rezidivkriterien

Zellreihe	Schweregrad bei Therapiestart	„major“ Ansprechen	„minor“ Ansprechen
Erythrozyten	Transfusionsabhängig	Transfusionsunabhängig	Transfusionsbedarf halbiert
	Transfusionsunabhängig	Hb-Anstieg > 2g/dl	Hb-Anstieg 1-2 g/dl
Thrombozyten	Transfusionsabhängig	Transfusionsunabhängig	Transfusionsbedarf halbiert
	Transfusionsunabhängig	Anstieg um > 30/nl	Anstieg um > 10/nl aber < 30/nl
Neutrophile	ANZ vorher < 1,5/nl	Verdoppelung und Anstieg um > 0,5/nl	Verdoppelung und Anstieg < 0,5/nl

Tabelle 1.2 : Verbesserung hämatologischer Indizes als alleiniges Therapieergebnis „hematologic improvement“

1.3 FAB – und WHO Klassifikation

Die 1982 vorgeschlagene FAB-Klassifikation (French-American-British) ⁷ galt über 20 Jahre als internationaler Standard für die Einteilung der MDS (Tab.1.3). Bei der Einordnung in fünf verschiedene Subtypen werden medulläre und periphere Blastenzahl berücksichtigt. Subtypspezifisch werden noch weitere morphologische Kriterien hinzugezogen.

Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	Weitere Kriterien
RA	< 5 %	< 1 %	
RARS	< 5 %	< 1 %	>15% Ringsideroblasten
RAEB	5 – 19 %	< 5 %	
RAEB-T	20 – 29 %	0 – 20 %	evtl. Auerstäbchen
CMML	< 20 %	< 5 %	> 1000 Monozyten / μ l

RA : Refraktäre Anämie; RARS : Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB : Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß; RAEB : Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß in Transformation; CMML : Chronisch myelomonozytäre Leukämie

Tabelle 1.3 : FAB – Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (1982)

Da sich die einzelnen Subtypen in Bezug auf Überlebenswahrscheinlichkeit und dem Risiko eines Leukämieübergangs unterscheiden, waren somit erstmals prognostische Aussagen und Risikoabschätzungen für den individuellen Krankheitsfall möglich. Es zeigte sich jedoch, dass diese Klassifikation auch ihre Schwächen hatte. Zum einen wurde strittig, ob die MDS, die myeloproliferative Charakteristika aufweisen, zum Kreis der MDS gerechnet werden sollten. Desweiteren zeigte sich, dass der Krankheitsverlauf innerhalb eines Subtyps, besonders RARS und RAEB, von erheblicher Heterogenität geprägt war. Zusätzlich wurde deutlich, dass eine Unterscheidung innerhalb eines Subtypes nach Möglichkeit das Vorhandensein von multilineären Dysplasien im Gegensatz zur alleinigen Dysplasie der Erythropoese berücksichtigen sollte. 1990 schlugen GATTERMANN et al. vor die Gruppe der RARS, aufgrund von erheblichen Unterschieden in der Prognose, einer Subklassifizierung in zwei Untergruppen zu unterziehen: Die reine sideroblastische Anämie (Pure sideroblastic anaemia = PSA) und die sideroblastische Anämie mit multilineären Dysplasien (Refractory sideroblastic cytopenia with multilineage dysplasia = RSCMD)²¹. Aufgrund dieser Tatsachen wurde 2000 die WHO-Klassifikation vorgestellt (Tab. 1.4). Im Vergleich zur FAB – Klassifikation ergaben sich zum Teil erhebliche Unterschiede. Die Gruppen der RA und RARS wurden in eine dyserythropoetische Form und eine multilineär dysplastische Form unterteilt. Letztere geht zusätzlich mit einer Dysgranulopoese und/oder einer Dysmegakaryozytopoese einher. Da Patienten mit einem Blastenanteil von 20 - 30 % einen ähnlichen Verlauf aufwiesen wie Patienten mit AML, wurde der Schwellenwert für den Übergang in eine AML bei einem Blastenanteil von 20 % (vormals 30 %) festgelegt. Die RAEB-T-Fälle fallen so unter die Gruppe der AML. Die Gruppe der RAEB unterscheidet jetzt einen Typ I und Typ II, die sich je nach medullärem und peripherem Blastenanteil definieren. Das 5q- Syndrom, welches eine günstigere Prognose, typische Morphologie und ein häufigeres Vorkommen bei Frauen aufweist, wird als eigenständige Entität aufgefasst. Typische Merkmale des 5q-Syndroms sind u.a. eine Thrombozytose, Neutropenie und makrozytäre Anämie. Die Gruppe der CMML wird, je nach Leukozytenzahlen, dem Kreis der myeloproliferativen Erkrankungen zugeteilt. Ferner gilt der Nachweis von Auerstäbchen nicht mehr als Kriterium für die Definition einer AML bzw. RAEB-T. Patienten, bei denen balancierte Translokationen/Inversionen nachgewiesen werden konnten, werden,

unabhängig vom Blastenanteil im Knochenmark oder zusätzlichen Anomalien, zur Gruppe der AML gezählt. Zu diesen Aberrationen zählen:

- t(8;21)(q22; q22), AML1 (CBF- α)/ETO
- t(15; 17)(q22; q11-12), PML/RAR- α und Varianten
- inv(16)(p13 q22) und Varianten, CBF- β /MYH11
- 11q23, MLL-Veränderungen

<i>Subtyp</i>	<i>Blasten - medullär (%)</i>	<i>Blasten - peripher (%)</i>	<i>Weitere Kriterien</i>
Refraktäre Anämie (RA)	< 5 %	< 1 %	
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	< 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 – Syndrom	< 5 %	< 1 %	Normal u. erhöhte Megakaryozyten mit hypolobulierten Nuclei

Tabelle 1.4 : WHO – Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2000)

2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht den Krankheitsverlauf und die Prognose therapieassoziiert myelodysplastischer Syndrome.

Ziel ist es, in einem Kollektiv von 121 Patienten die prognostische Wertigkeit relevanter Einzelfaktoren zu ermitteln. Anhand von epidemiologischen, anamnestischen, krankheitsbiologischen, hämatologischen, laborchemischen, zytomorphologischen und zytogenetischen Daten wurde versucht, eine

Risikoabschätzung und Prognoseerfassung zu erstellen, die die Eigenheiten der therapieassoziierten MDS berücksichtigt. Die benutzten Daten sind vorwiegend im hämatologischen Labor der Universität Düsseldorf standardisiert erhoben und dann im Düsseldorfer MDS-Register erfasst worden. Nach einer genauen deskriptiven Exploration des Datenmaterials erfolgte die statistische Überprüfung verschiedener Eingangsparameter auf deren eventuellen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und den Übergang in eine akute myeloische Leukämie.

Mittels multivariater Analyse wurde anschließend überprüft, ob die identifizierten Faktoren tatsächlich einen unabhängigen prognostischen Informationswert für die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Transformation in eine AML bei Patienten mit therapieassoziierten MDS aufweisen.

Besonderes Augenmerk galt dabei den auslösenden Faktoren des tMDS und der Zytomorphologie. U.a. wurde untersucht, welche Unterschiede sich bei den einzelnen Noxen, deren Exposition und dem resultierenden Krankheitsverlauf boten.

3. PATIENTENGUT UND METHODIK

3.1 *Patienten und Diagnosekriterien*

In dieser Arbeit wurde der Krankheitsverlauf von 121 Patienten beobachtet. Grundlage für die Auswahl der Patienten waren die Befunde des Knochenmarklabors der Universität Düsseldorf und der darauf folgende Eintrag in das MDS Register Düsseldorf.

Für die Diagnose eines therapieassoziierten myelodysplastischen Syndroms wurden folgende Kriterien gefordert :

1. Periphere Zytopenie

- Anämie
- Granulozytopenie
- Thrombozytopenie

2. Dysplasien in der Hämatopoiese

- monolineär
- bilineär
- trilineär

3. Fehlen von Ausschlusskriterien

- Aplastische Anämie
- Paroxysmale Hämoglobinurie
- Akute myeloische Leukämie
- Myeloproliferative Erkrankungen
- Knochenmarkmetastasen
- Idiopathische Thrombozytopenie
- Antikörper-vermittelte Zytopenien
- andere Differentialdiagnosen

4. Exposition

- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- kombinierte Radio-Chemotherapie
- Radiojodtherapie
- berufliche Noxenexposition
- Strahlenunfälle
- Umweltfaktoren

Von 2350 Patienten wurden 121 Patienten (5,1 %) identifiziert, bei denen eine therapieassoziierte Genese der Erkrankung aufgrund einer vorangegangenen antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapie wahrscheinlich war.

Die morphologische Analyse der Knochenmarkausstriche erfolgte größtenteils im Knochenmarklabor der Universitätsklinik Düsseldorf. Ausstriche von externen Krankenhäusern wurden angefordert und nochmals nach den von BENETT vorgeschlagenen FAB-Kriterien klassifiziert⁷. Der Diagnosezeitpunkt wurde dem Datum der ersten Knochenmarkuntersuchung gleichgesetzt.

3.2 *Dokumentation und Verlaufsbeobachtung*

Die Dokumentation der Verlaufsparemeter erfolgte durch standardisierte Datenblätter. Neben persönlichen Daten der Patienten wurden Informationen zu Geburtsdatum, Todeszeitpunkt, Verlauf, Diagnostik und Therapie erfasst. Eine erneute Untersuchung der Knochenmarkausstriche erfolgte nach denselben Kriterien, wie zum Erstdiagnosezeitpunkt. Die Datenblätter erlaubten eine ausführliche Dokumentation besonders bezüglich der Morphologie der Hämatopoese. Die Nachbeobachtung der Patienten endete entweder mit deren Tod oder spätestens am 31.03.2004. Bei 5 Patienten war es nicht möglich aktuelle Verläufe in Erfahrung zu bringen (Lost to follow up).

3.3 *Klinische und Hämatologische Diagnostik*

Die Patienten wurden bei stationärer Aufnahme oder ambulant eingehend nach Anämiesymptomatik, Infektanfälligkeit, Blutungsneigung und B-Symptomatik befragt. Des Weiteren erfolgte eine genaue Medikamentenanamnese mit dem Hintergrund des Vorliegens einer medikamenteninduzierten Genese der Erkrankung. Von besonderem Interesse waren hier vorausgegangene Chemo – und Strahlentherapien. Fragen zum familiären Vorkommen von hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren gehörten ebenfalls zu den erhobenen Kriterien.

Bei der klinischen Untersuchung erfolgte die Einschätzung des Allgemeinzustandes und Erfassung von Lymphknotenvergrößerungen, Hepatomegalie, Splenomegalie, Gingivahyperplasie, Zeichen einer hämorrhagischen Diathese und extramedullären Infiltration.

Die Laboratoriumsuntersuchungen erfolgten fast ausschließlich im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik (Direktor: Prof. Dr. med. BOEGE) des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dazu gehörten u.a. die Bestimmung der Blutzellwerte, Erythrozytenindices, Retikulozytenzahlen, Eisen, Ferritin, Transferrin, sowie Leberenzyme und Laktatdehydrogenase (LDH). Die Differentialblutbilder wurden fast ausschließlich im hämatologischen Labor der Universität angefertigt. Bei den auswärts betreuten Patienten erfolgte die Einsicht in die Krankenblätter der jeweils betreuenden Krankenhäuser und Ärzte.

3.4 *Chromosomenanalyse*

Bei 47 Patienten wurden zytogenetische Untersuchungen am Knochenmark vorgenommen. Diese wurden fast ausschließlich von Frau Dr. rer. nat. HILDEBRANDT im Labor des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Düsseldorf (Direktorin: Prof. Dr. ROYER-POKORA) durchgeführt.

Zur Definition klonaler Chromosomenaberrationen wurde der Nachweis von mindestens zwei Zellen mit identischem Rearrangement oder Extrachromosom bzw. von mindestens drei Zellen mit dem Fehlen desselben Chromosoms festgelegt. Danach erfolgte die Beschreibung der Karyotypen nach der Nomenklatur für Internationale Humane Zytogenetik (ISCN, 1991). Die Klassifizierung der chromosomalen Aberrationen erfolgte nach internationalen Richtlinien¹⁸.

3.5 *Statistische Methoden*

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte PC-gestützt mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS (Statistical Product and Service Solutions)⁶¹. Zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde das von KAPLAN und MEIER vorgeschlagene Verfahren verwendet³⁸. Zur Auswertung kamen ausschließlich die Erstdiagnosen und Todeszeitpunkte. Patienten, welche zum Ende des Beobachtungszeitraums (31.3.2004) als „Lost to follow-up“ markiert waren, oder noch lebten, wurden zensiert. Die Güte der Überlebensverteilungen wurde mit dem nicht-parametrischen Log-Rank-Testverfahren überprüft, wobei das Signifikanzniveau als $\alpha = 0,05$ definiert wurde. Häufigkeitsunterschiede zwischen qualitativen Variablen wurden mittels der χ^2 -Methode (Vierfelder-Tafel) ermittelt. Parameter, die bei der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, wurden in einem zweiten Schritt auf deren Gewichtung überprüft. Dies erfolgte anhand des von COX 1972 entwickelten „proportional-hazard-Regressionsmodells“¹⁵. Die Unabhängigkeit einer Variablen wurde durch schrittweise Regression ermittelt. Mithilfe der bei dieser Analyse identifizierten Variablen, war es am besten möglich, die Überlebenskurve der Patienten zu beschreiben.

4. ERGEBNISSE

4.1 EINGANGSPARAMETER

4.1.1 *Klinische Eingangsparameter und Blutbildveränderungen*

Die Untersuchung der Knochenmarkpräparate und Klassifizierung nach FAB⁵ ergab bei 33 Patienten eine RA (27 %), bei 21 Patienten eine RARS (17 %), bei 30 Patienten eine RAEB (25 %), bei 25 Patienten eine RAEB-T (21 %) und bei 12 Patienten eine CMML (10 %). 84 Patienten konnten nach WHO¹⁸ klassifiziert werden. Es ergaben sich folgende Verteilungen : 12 Fälle mit PRA (14 %), 20 Fälle mit RCMD (24 %), 5 Fälle mit PSA (6 %), 16 Fälle mit RSCMD (19 %), 15 Fälle mit RAEB I (18 %), 15 Fälle mit RAEB II (18%) und 1 Fall mit 5q-Syndrom. 37 Patienten (31 %) mit CMML und RAEB-T wurden nicht nach WHO Klassifikation berücksichtigt. Bei der Geschlechtsverteilung ergab sich in der Gesamtgruppe eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (Männer/Frauen = 0,78) bei einem Altersmedian von 64 (22-85) Jahren. Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten von 121 Patienten noch 13 Patienten, 5 Patienten mussten als „Lost to Follow-up“ gekennzeichnet werden, bei denen eine langfristige Beobachtung nicht möglich war. Tabelle 2.1 zeigt die Alters-, Geschlechts- und Verlaufsverteilung für die FAB-Subtypen und für die Gesamtgruppe.

	n	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
<u>Gesamt (absolut)</u>	121	33	21	30	25	12
<u>Geschlecht:</u> <i>m</i>	53 (44)	58	43	47	28	33
<i>w</i>	68 (56)	42	57	53	72	67
<i>m/w</i>	0,78	1,38	0,75	0,89	0,39	0,49
<u>Alter (Jahre)</u>	64 (22-85)	61 (35-84)	69 (32-85)	64 (25-81)	62 (22-83)	69 (34-81)
<u>Verlauf :</u>						
<i>Lebend</i>	13 (11)	18	9	13	4	-
<i>Tot</i>	103 (85)	73	86	87	92	100
<i>LTFU*</i>	5 (4)	9	5	-	4	-
* LTFU : Lost to Follow-up						

Tabelle 2.1 : Alters-, Geschlechtsverteilung und Schicksale der Patienten für die FAB Subtypen und Gesamtgruppe (Angaben in Prozent)

Ein Patient erhielt eine allogene Knochenmarktransplantation, 3 Patienten erhielten eine periphere allogene Blutstammzelltransplantation, 2 Patienten eine autologe Knochenmarktransplantation und 1 Patient eine autologe periphere Blutstammzelltransplantation. 114 Patienten (94 %) wurden nicht transplantiert.

Tabelle 2.2 zeigt die Verteilung klinischer Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die häufigsten Befunde waren eine Anämiesymptomatik (77 %) und eine erhöhte Infektanfälligkeit (33 %). Der Allgemeinzustand wurde bei 62 % der Patienten als „ausreichend“ beurteilt. In der Gruppe der CMML Patienten hatten 42 % eine Hepatomegalie und 50 % eine Splenomegalie. Diese Symptome waren bei den anderen Subtypen weniger ausgeprägt.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Anämiesymptomatik	77	68	89	80	79	67
Hämorrhagische Diathese	23	21	11	23	33	25
Fieber	27	21	21	35	29	33
Hepatomegalie	23	21	11	18	29	42
Splenomegalie	20	29	0	15	17	50
Lymphadenopathie	11	13	5	7	17	8
Infektionen	33	32	22	42	37	25
thromboembolische Ereignisse	3	4	6	4	0	0
Allgemeinzustand ausreichend	62	71	70	64	54	42
Allgemeinzustand reduziert	29	19	30	29	33	42
Allgemeinzustand deutlich red.	9	10	0	7	13	16
sonstige Symptome	21	19	13	13	35	30

Tabelle 2.2 : Klinische Parameter für die MDS-Subtypen und für die Gesamtgruppe
(Angaben in Prozent, Mehrfachnennungen möglich)

In Tabelle 3 und 4 sind die Veränderung in den Differentialblutbildern zusammengefasst. Hier zeigte sich in der Gesamtgruppe zunächst in allen drei Zellreihen eine Verminderung der Zellzahlen bei gleichzeitigem Vorhandensein von Anämiekriterien wie herabgesetzter Hämoglobingehalt, im Median 8,4 g/dl, und Hämatokritwert, im Median 27 %. Die Beurteilung ergab bei 54 % eine Leukozytopenie, vor allem bedingt durch das Fehlen von Granulozyten. Die mediane Leukozytenzahl lag in der Gesamtgruppe bei 3400/ μ l. In der Gruppe der CMML zeigte sich im Gegensatz dazu eine Leukozytose bei einem Median von 13400 Zellen pro μ l. Diese ist durch den definitionsgemäß erhöhten Monozytenanteil und die absolute Monozytenzahl von mind. 1000/ μ l gekennzeichnet. 74 % der Patienten zeigten eine Verminderung der Thrombozyten, im Median auf 83.000 Zellen pro μ l. Diese war in der Gruppe der RAEB-T am stärksten ausgeprägt. Bei 34 % der Patienten konnte eine Verminderung in allen drei Zellreihen beobachtet werden. 12 % der Patienten hatten nur eine Zellreihe vermindert. Am häufigsten zeigte sich eine Erniedrigung aller drei Zellreihen in der Gruppe der RAEB-T (48%). Nur eine oder zwei verminderte Zellreihen konnten besonders in der Gruppe der CMML beobachtet werden. Hier lag der Anteil einer Panzytopenie bei 8 %. Nur 0,8 % aller Patienten hatten zum Erstdiagnosezeitpunkt ein unauffälliges Differentialblutbild.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Hämoglobin g/dl	8,4 (2,6–15,8)	8,9 (3,5–13,6)	8,1 (5,9–13,3)	8,1 (2,6–13)	8,2 (4–15,8)	9,6 (4,7–13,5)
Hämatokrit (%)	27 (8–46)	27 (11–41)	28 (18–40)	26 (8–38)	25 (16–46)	29 (15–44)
Erythrozyten 10⁹/µl	2,8 (1–4,8)	3 (1,5–4,5)	2,6 (1–4,2)	2,6 (1–4)	2,8(1–4,8)	3,2 (2,6–4,5)
Leukozyten 10⁹/µl	3,4 (0,4–134)	3,5 (1,7–35,4)	3,4 (1,9–12,7)	2,2 (0,7–25)	2,5 (0,4–28)	13,4 (2,2–143)
Granulozyten 10⁹/µl	1,6 (0,04–71,8)	1,9 (0,4–15,2)	1,5 (0,5–10,6)	1 (0,04–18,4)	0,9 (0,05–22,6)	5,7 (0,2–71,8)
Monozyten 10⁹/µl	0,2 (0–24,7)	0,2 (0–11,8)	0,3 (0,03–1,0)	0,08 (0–1,4)	0,1 (0–9,8)	1,4 (0–24,7)
Lymphozyten (%)	31 (1–98)	22 (6–70)	36 (10–70)	41 (8–96)	30 (1–98)	15 (10–61)
Thrombozyten 10⁹/µl	83 (3–718)	92 (11–588)	119 (18–718)	78 (10–283)	60 (3–180)	72 (6–183)
Blasten peripher (%)	0 (0–30)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–5)	3 (0–30)	1 (0–19)

Tabelle 3 : Veränderungen im Blutbild für die MDS-Subtypen und die Gesamtgruppe; angegeben sind der Median und Bereich

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Leukozytopenie*	66(54)	19(58)	11(52)	19(63)	15(60)	2 (17)
Leukozytose*	22(18)	4(12)	2 (10)	4(13)	5(20)	7(58)
Granulozytopenie*	71(59)	17(51)	12(57)	21(64)	18(72)	3(25)
Granulozytose*	14(11)	3(9)	1(5)	3(10)	2(8)	5(42)
Monozytopenie*	34(28)	4(12)	5(24)	14(42)	9(36)	2(17)
Monozytose*	21(17)	3(9)	2(10)	2(7)	5(20)	9(75)
Thrombozytopenie*	89(74)	28(85)	12(57)	21(64)	21(84)	7(58)
Thrombozytose*	3(2)	2(6)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)
1 Zellreihe vermindert	15(12)	1(3)	4(19)	2(7)	3(12)	5(42)
2 Zellreihen vermindert	38(31)	11(33)	9(43)	9(30)	5(20)	4(69)
3 Zellreihen vermindert	41(34)	12(36)	5(24)	11(37)	12(48)	1(8)
Anämie*	110(91)	30(90)	19(90)	28(93)	22(88)	11(92)
Anämie und Thrombozytopenie*	83(68)	26(79)	11(52)	21(64)	19(76)	6(50)
Anämie und Leukopenie*	62(51)	17(51)	10(48)	19(63)	14(56)	2(17)
normales Blutbild	1(0,8)	0 (0)	0 (0)	1(3)	0 (0)	0 (0)

* Anämie: Hb< 12g/dl, Thrombozytopenie: < 150.000/µl, Thrombozytose: > 400000/µl, Leukozytopenie: < 4000/µl, Leukozytose > 11000/µl, Granulozytopenie: < 2000/µl, Granulozytose: > 7700/µl, Monozytopenie: < 80/µl, Monozytose: > 660/µl

Tabelle 4 : Beurteilung der Veränderung im Blutbild für die MDS-Subtypen und die Gesamtgruppe (Prozent)

4.1.2 Grundkrankheiten

Bei 113 Patienten konnte anamnestisch eine immunsuppressive bzw. antineoplastische Therapie oder Exposition gegenüber Noxen eruiert werden, welche die therapieassoziierte Genese der MDS wahrscheinlich machte. In der Gesamtgruppe waren das Non-Hodgkin Lymphom (12,4%), das Multiple Myelom (18,6%) und das Mammakarzinom (16,8 %) die häufigsten Grunderkrankungen. 16,8 % der Patienten wurden in der Vergangenheit am häufigsten wegen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (benigne Krankheiten) immunsuppressiv behandelt. 19,5% hatten einen soliden Tumor, meist Adenokarzinome anderer Organe. Die Daten sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Ein Patient hatte als Grunderkrankung eine de novo akute myeloische Leukämie. Bei 5,3 % der Gesamtgruppe wurde eine Exposition gegenüber potentiell knochenmarktoxischen Substanzen beobachtet, welche jedoch nicht immer einen therapeutischen Hintergrund hatte. Tabelle 5 zeigt die Häufigkeiten der Grunderkrankungen für die Gesamtgruppe und die MDS-Subtypen.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
M. Hodgkin	8 (7)	3,3	0	10,7	8	18,2
NHL	14 (13)	23,3	5,3	10,7	8	9,1
Multiples Myelom	21 (19)	16,7	36,8	10,7	16	18,2
Mamma-Ca	19 (17)	6,7	21,1	14,3	28	18,2
benigne Krankheiten	19 (17)	23,3	26,3	10,7	12	9,1
Schilddrüsen-Ca	4 (3)	0	0	10,7	4	0
andere Neoplasien	22 (19)	20	10,5	21,4	20	27,3
Exposition	6 (5)	6,7	0	10,7	4	0

Tabelle 5: Häufigkeiten der Grunderkrankungen für die Gesamtgruppe und die MDS – Subtypen (%)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Ovarial-Ca	2	-	-	1	-	1
Tuben-Ca	1	-	-	-	-	1
Uterus-Ca	2	1	1	-	-	-
Vagina-Ca	1	-	-	1	-	-
Vulva-Ca	1	-	-	-	1	-
Rektum-Ca	1	1	-	-	-	-
Colon – Ca	2	1	-	-	1	-
Epiglottis – Ca	1	-	-	-	1	-
Larynx – Ca	2	2	-	-	-	-
Lungen - Ca	4	1	1	1	1	-
Nierenzell – Ca	1	-	-	1	-	-
Prostata – Ca	1	-	-	1	-	-
Ependymom	1	-	-	1	-	-
unbek. Adeno – Ca	1	-	-	-	1	-

Tabelle 6: Absolute Häufigkeiten solider Tumore (n = 21)
(außer Mamma-Ca und Lymphome)

4.1.3 *tMDS – auslösende Noxen*

Die am häufigsten beobachtete Primärnoxe war mit Abstand eine in der Vergangenheit applizierte Chemotherapie. Dies war bei 58 Patienten (48%) der Fall. 24 Patienten wurden bestrahlt (20%) und 26 Patienten (21%) erhielten eine kombinierte Chemo – und Bestrahlungstherapie. Eine Radiojodtherapie wurde bei 7 Patienten (6%) durchgeführt.

In der Gruppe der mit Radiatio, kombinierter Radio-Chemotherapie und Radiojodtherapie behandelten Patienten wurde bei 42 % eine Summendosis kleiner 50 Gy gewählt, bei den übrigen 58 % war die Summendosis größer 50 Gy. Eine Unterscheidung bezüglich des Bestrahlungsvolumens wurde ebenfalls vorgenommen. Wurden nur lokale Bestrahlungen vorgenommen, z.B. Lymphknoten, fokale Knochenläsionen, etc., so wurde das Volumen als klein definiert. Als große Bestrahlungsvolumina bezeichneten wir z.B. großflächige abdominelle oder thorakale Bestrahlungen. In den Gruppen der RAEB, RAEB-T und CMML konnte eine erhöhte Frequenz der Applikation kleiner Bestrahlungsvolumina (67% - 80%) beobachtet werden. Tabelle 7 zeigt die Verteilungen der tMDS auslösenden Noxen.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Chemotherapie	58 (48)	19 (58)	9 (43)	11 (37)	13 (52)	6 (50)
Radiatio	24 (20)	6 (18)	3 (14)	7 (23)	5 (20)	3 (25)
Radiojodtherapie	7 (6)	1(3)	0 (0)	4 (13)	2 (8)	0 (0)
Chemo + Radiatio	26 (21)	6 (18)	7 (33)	6 (20)	4 (16)	3 (25)
diverse kombiniert	3 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	1 (4)	0 (0)
unbekannt	3 (2)	1 (3)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	121(100)	33 (100)	21 (100)	30 (100)	25 (100)	12 (100)
Summendosis						
< 50 Gy	23 (42)	5 (38)	5 (56)	5 (31)	5 (45)	3 (50)
> 50 Gy	32 (58)	8 (62)	4 (44)	11 (69)	6 (55)	3 (50)
Bestrahlungsvolumen						
klein	35 (64)	6 (46)	4 (44)	13 (77)	8 (80)	4 (67)
gross	20 (36)	7 (54)	5 (56)	4 (23)	2 (20)	2 (33)

Tabelle 7: Häufigkeiten und Prozentangaben der Primärnoxe für die Gesamtgruppe und die MDS-Subtypen

4.1.4 *Chromosomenanalyse*

Bei 47 Patienten (39%) war es möglich, zytogenetische Untersuchungen durchzuführen. Von diesen hatten 28 % einen normalen Karyotyp, 72 % wiesen einen pathologischen Karyotyp auf. Am häufigsten fanden sich multiple Aberrationen (47 %), welche als Veränderung in 3 oder mehr Chromosomen definiert wurden. Einzelaberrationen waren seltener (23 %). Tabelle 8 zeigt zusammenfassend die Verteilungen von normalen und pathologischen zytogenetischen Befunden in Hinblick auf den Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Bei der Untersuchung chromosomaler Veränderung in Abhängigkeit vom FAB-Subtyp zeigte sich ein leichtes Überwiegen normaler Chromosomensätze in der Gruppe der RAEB-T. Bei den anderen Subtypen lag der Anteil normaler zytogenetischer Befunde bei ca. 25 %. Die Daten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Bei der Untersuchung von Einzelaberrationen waren Veränderungen am Chromosom 7, insbesondere das Fehlen des langen Arms, mit 12,8 % die häufigsten. Veränderungen von einem oder zweier Chromosomen, welche nicht in eine Kategorie eingeordnet werden konnten, wurden unter „diverse 1-2“ zusammengefasst. In der Gesamtgruppe hatte das Vorkommen von multiplen Aberrationen die höchste Frequenz. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeiten der zytogenetischen Befunde.

<i>Zytogenetik</i>	<i>kein AML-Übergang</i>	<i>AML Übergang</i>	<i>gesamt</i>
normaler Karyotyp	8 (17)	5 (11)	13 (28)
path. Karyotyp	22 (47)	12 (25)	34 (72)

Tabelle 8 : Häufigkeiten und Prozentangaben zytogenetische Befunde in Abhängigkeit vom Übergang in eine AML (Prozent)

<i>FAB</i>	<i>normal</i>	<i>pathologisch</i>
RA	25	75
RARS	25	75
RAEB	27,3	72,7
RAEB-T	37,5	62,5
CMML	25	75

Tabelle 9 : Prozentuale Angaben chromosomaler Veränderungen in Abhängigkeit vom FAB - Subtyp (Prozent)

<i>Zytogenetik</i>	<i>Gesamt</i>	<i>AML – Übergang</i>	<i>Kein AML-Übergang</i>
normal	13 (27,7)	5 (29,4)	8 (26,7)
5q-	3 (6,4)	2 (11,8)	1 (3,3)
7q-	6 (12,8)	2 (11,8)	4 (13,3)
delq20	2 (4,3)	1 (5,9)	1 (3,3)
diverse 1-2	11 (23,4)	5 (29,4)	6 (20)
multiple (≥ 3)	12 (25,5)	2 (11,8)	10 (33,3)
Gesamt	47 (100)	17 (100)	30 (100)

Tabelle 10: Häufigkeiten der verschiedenen zytogenetischen Befunde in Hinblick eine AML-Transformation

4.1.5 Laktatdehydrogenase (LDH)

Bei fast allen Patienten war es möglich zum Erstdiagnosezeitpunkt die LDH-Werte zu erfassen. In der Gesamtgruppe fand sich ein Median von 205 U/l. Dieser lag bei den Subtypen RAEB, RAEB-T und CMML höher (233 U/l – 249 U/l). Eine pathologische LDH-Erhöhung wurde als ein Wert von ≥ 240 U/l definiert. Diese konnte in der Gesamtgruppe bei 43 % der Patienten gefunden werden, wobei wiederum in den Gruppen RAEB, RAEB-T und CMML eine Überschreitung des Grenzwertes am häufigsten war (48 % - 72 %). In Tabelle 11 werden die Messungen für die Gesamtgruppe und die MDS-Subtypen zusammengefasst.

	n	Median	Minimum	Maximum	> 240 U/l (%)
Gesamt	119	205	97	1350	43
RA	32	204	117	822	37
RARS	21	180	110	378	19
RAEB	29	249	117	958	72
RAEB-T	25	239	145	1155	48
CMML	12	233	97	1350	50

Tabelle 11: LDH – Werte im Serum von 119 Patienten (U/l)

4.2 MORPHOLOGISCHE BEFUNDE

4.2.1 Zytomorphologie des peripheren Blutes

Die standardisierte Befundung der Morphologie aller drei Zellreihen zum Erstdiagnosezeitpunkt wurde in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. med. HAAS) durchgeführt. Gleichzeitig wurden Befunde und Knochenmarksausstriche aus anderen Kliniken von primär auswärtigen Patienten eingeholt, um möglichst genau die morphologischen Veränderungen der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu erfassen. Zur Auswertung kamen typische Dysplasiezeichen der Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten.

Tabelle 12 spiegelt die Verteilung einzelner Dysplasiekriterien der Erythrozyten in der Gesamtgruppe und für die MDS-Subtypen wieder. Die vier häufigsten gefundenen Veränderungen waren eine Anisozytose (93 %), Poikilozytose (61%), Hypochromasie (53 %) und basophile Tüpfelung (51 %). In der Gruppe der RARS zeigte sich, dass die Ausprägung der Dysplasie stärker war als bei den anderen Sybtypen.

Die Untersuchung der Granulozyten stützte sich auf die Erfassung der Kriterien Linksverschiebung, degranulierte Vorstufen, Blastennachweis und Pseudo-Pelger Zellen. Blasten konnten definitionsentsprechend in der Gruppe der RAEB, RAEB-T

aber auch CMML häufiger gesehen werden. Eine Linksverschiebung war in der Gesamtgruppe das häufigste Kriterium. Tabelle 13 fasst die Ergebnisse der peripheren Leukozyten zusammen. Bezüglich der Blutplättchen erfolgte die Analyse der Häufigkeit von Riesenplättchen, Hypogranulation, Mikrothrombozyten und Anisometrie. Letztere wurde am häufigsten gefunden (44%). Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 14 dargestellt.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Anisozytose	93	89	90	96	91	100
Poikilozytose	61	60	73	50	58	71
Dimorphe Erythrozyten	27	20	75	17	-	33
Hypochromasie	53	45	78	46	44	57
Mikrozytose	29	30	62	33	0	17
Hyperchromasie	47	60	67	23	37	57
Megalozyten	42	40	62	33	33	50
Ovalozyten	31	50	37	17	11	50
Tränenformen	24	44	14	25	-	33
Basophile Tüpfelung	51	56	62	25	-	57
Rote Vorstufen	35	33	37	33	55	29
Fragmentozyten	16	9	33	11	25	-
Polychromasie	37	50	29	25	67	-

Tabelle 12 : Morphologie der peripheren Erythrozyten (Angaben in Prozent)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Linksverschiebung	58	37	54	56	83	70
degranulierte Vorstufen	14	14	20	19	-	14
Blastennachweis	26	6	5	17	58	67
Pseudo-Pelger Zellen	19	12	20	13	33	22

Tabelle 13 : Morphologie der peripheren Granulozyten (Angaben in Prozent)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Anisometrie	44	50	57	38	30	57
Riesenplättchen	28	-	33	23	30	50
Hypogranulation	15	-	17	23	11	14
Mikrothrombozyten	10	-	17	15	-	14

Tabelle 14 : Morphologie der peripheren Thrombozyten (Angaben in Prozent)

4.2.2 Zytomorphologie des Knochenmarks

Zunächst erfolgte die Einteilung der Knochenmarkszellularität in hypozellulär, normozellulär und hyperzellulär. Dabei zeigte sich in 25 % der Fälle ein hypozelluläres Knochenmark. Ein normozelluläres Knochenmark wurde in der Gruppe der RARS am häufigsten beobachtet. Hyperzellularität war dagegen mit der höchsten Frequenz in der Gruppe der CMML zu finden. Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zusammen.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Hypozellulär	25	28	5	33	27	27
Normozellulär	21	25	35	11	18	9
Hyperzellulär	54	47	60	56	55	64

Tabelle 15 : Beurteilung der Knochenmarkszellularität (in Prozent)

Die morphologische Untersuchung der Knochenmarkszellen erfolgte standardisiert im hämatologischen Labor des Universitätsklinikums Düsseldorf. Neben der Registrierung und Dokumentation der Veränderung in Vorstufen aller drei Zellreihen wurde eine Dysplasiegradanalyse vorgenommen, durch die Aussagen zur quantitativen Verteilung einzelner Dysplaskriterien gemacht werden konnten. Diese Analyse schloss alle drei Zellreihen ein.

Bei der Beurteilung der Erythropoese wurden in der Gesamtgruppe folgende Veränderungen am häufigsten gefunden: Reifungsstörungen (85 %), Kernabsprengungen (72 %), megaloblastäre Formen (67 %), Kernfaltungen (60 %) und Sideroblastose (60 %). Der Nachweis von PAS-positiven erythropoetischen Zellen gelang in 49 % der Fälle. Eine Sideroblastose wurde definitionsgemäß in der Gruppe RARS fast immer gefunden (95 %). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Erythropoese der Gruppe der CMML deutlich seltener von dysplastischen Veränderungen geprägt war, als die übrigen MDS-Subtypen. Der mediane Erythroblastenanteil im Knochenmark war bei den Gruppen RAEB-T (15 %) und CMML (9 %) am geringsten, bei einem Median in der Gesamtgruppe von 30 %. In Tabelle 16 sind die Veränderungen der Erythropoese zusammengefasst.

Die Untersuchung der Granulomonocytopoese erfolgte zum einen durch Färbung nach typischen Dysplaskriterien wie Hypogranulation, Auer-Stäbchen, Pseudo-Pelger Zellen, etc. und zum anderen durch die Erfassung der Anteile einzelner Subpopulationen von Knochenmarkszellen. Die häufigsten dysplastischen Zeichen, die gefunden werden konnten, waren eine granulopoetische Hyperplasie (72 %), Linksverschiebung (68 %) und ein erhöhter Promyelozytenanteil in 66 % der Fälle. Der Blastenanteil war erwartungsgemäß in den Gruppen RAEB und RAEB-T am höchsten. In 50 % der Fälle handelte es sich isoliert um Typ I Blasten, welche in der Gruppe der RA am häufigsten vorkamen. Typ II Blasten kamen im Gegensatz dazu eher selten vor. Bei 26 % der Patienten konnte ein kompletter oder partieller Myeloperoxidasedefekt ermittelt werden. Diese Veränderung dominierte in der Gruppe der RARS. Ein erhöhter Monozytenanteil fand sich ausschließlich in der Gruppe der CMML. Hier war auch der Anteil der Esterase-positiven Zellen am höchsten (58 %). Die genaue Verteilung der Befunde der Granulomonocytopoese zeigt Tabelle 17.

Die Zellularität der Megakaryopoese wurde in 53 % der Fälle als normozellulär befundet. Das Vorkommen megakaryopoetischer Hypozellularität war in der Gruppe der RAEB-T am häufigsten (72 %). Bei jedem MDS-Subtyp wurde in über 60 % eine Reifungsstörung gesehen, welche in den Gruppen RARS und CMML häufiger war, als in den anderen Gruppen. Mikromegakaryozyten und mononukleäre Formen konnten in der Gruppe der RARS am häufigsten beobachtet werden. Die Ergebnisse hierzu fasst Tabelle 18 zusammen.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Hyperplasie	47	51	86	46	17	20
Erythroblasten (%) *	30 (0-89)	35(0-89)	50(13-82)	29(5-68)	15(0-72)	9(0-40)
Megaloblastäre Formen	67	76	81	65	58	36
Mehrkernigkeit	57	73	71	62	35	18
Kernabsprengungen	72	73	71	85	74	30
Kernfaltungen	60	70	71	59	44	30
Kernbrücken	41	55	52	30	32	20
Atypische Mitosen	37	42	57	23	37	10
Zytoplasmatische Veränderungen	36	42	52	27	35	10
Sideroblastose	60	37	95	67	59	44
Ringsideroblasten (%) *	0 (0-90)	0 (0-12)	35 (15-90)	0 (0-60)	0 (0-40)	0 (0-4)
PAS- Positivität	49	48	67	50	43	27
Reifungsstörungen	85	79	95	88	85	80

Tabelle 16 : Morphologie der Erythropoese im Knochenmark (Angaben in Prozent, * Median und Bereich)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Hyperplasie	72	56	57	68	57	82
Linksverschiebung	68	50	67	86	68	82
Blastenanteil *	6 (0-30)	2 (0-4)	3 (0-5)	12(5-30)	28 (19-30)	9 (3-19)
Blastentyp I	50	80	50	37	60	40
II	10	-	-	13	20	-
I+II	40	20	50	50	20	60
Promyelozytenanteil ↑	66	48	72	75	67	87
Auer-Stäbchen	2	0	0	0	8	0
Hypogranulation	41	36	57	45	35	33
Pseudo-Pelger Zellen	38	33	52	28	42	42
Hypersegmentierung	25	24	38	21	17	25
Myeloperoxidase-Mangel	26	18	38	25	29	25
Anteil Monozytopoese	1 (0-40)	1 (0-7)	1 (0-5)	0 (0-80)	0 (0-15)	18 (3-40)
Esterase-positiv	30	25	38	22	24	58

Tabelle 17 : Morphologie der Granulomonozytopoese im Knochenmark (Angaben in Prozent, *Median und Bereich)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
<u>Zellularität</u>						
• hypozellulär	34	32	-	27	72	55
• normozellulär	53	55	75	58	28	36
• hyperzellulär	13	13	25	15	-	9
Reifungsstörungen	68	61	76	66	60	75
Mikromegakaryozyten	39	36	52	36	39	27
Mononukleäre Formen	50	42	60	50	47	54
Hypersegmentierung	42	33	62	41	39	40
Kernabrundungen	46	36	67	50	35	40

Tabelle 18 : Morphologie der Megakaryopoese im Knochenmark
(Angaben in Prozent, *Median und Bereich)

4.2.3 Dysplasieanalyse der Knochenmarkzellen

Im Folgenden wurde die quantitative Verteilung einzelner Dysplasiekriterien untersucht. Dafür wurden vorab Dysplasiekriterien definiert. Zu Ungunsten der Fallzahl wurden nur Patienten in die Analyse mit eingeschlossen, bei denen es möglich war, alle definierten Dysplasiekriterien für eine Zellreihe zu erheben. Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, wurden ausgeschlossen. Für die Erythropoese wurden insgesamt zehn Dysplasiekriterien festgelegt. Diese waren im einzelnen :

1. Megaloblastäre Zellen
2. Mehrkernigkeit
3. Kernabsprengungen
4. Kernfaltungen
5. Kernbrücken
6. Atypische Mitosen
7. Zytoplasmatische Dysplasien
8. PAS – Positivität
9. Sideroblastose
10. Ringsideroblasten

Von insgesamt 83 Patienten hatten nur 8 % keine Dysplasien in der Erythropoese. Die Anzahl der Kriterien lag im Median bei fünf. Gleichzeitig lag der Median der Dysplasiekriterien in der Gruppe der RARS bei acht. Patienten mit einer RARS und RAEB-T wiesen ausnahmslos mindestens eine dysplastische Veränderung auf (Tabelle 19).

In Hinblick auf die Granulomonozytopoese gelang es bei 114 Patienten die definierten Kriterien zu erheben (Tabelle 20). Als Dysplasie Merkmale wurden definiert:

1. Auer – Stäbchen
2. Hypogranulation
3. Pseudo – Pelger – Zellen
4. Hypersegmentierung
5. Partieller Myeloperoxidase – Mangel

Es zeigte sich, dass in der Gesamtgruppe knapp 37 % der Patienten keine Dysplasie der Granulomonozytopoese aufwiesen. Diese Patienten gehörten hauptsächlich der Gruppe der RA (50%), jedoch auch RAEB-T und CMML an. Patienten, welche alle fünf Kriterien erfüllten (2,6 %) hatten entweder eine RAEB oder RAEB-T. In der Gruppe der RARS zeigte sich die größte Häufigkeit (33,3 %) des Vorkommens von vier Dysplasiekriterien. Insgesamt nahm die Häufigkeit mit der Zunahme der Dysplasieanzahl ab.

Für die Megakaryopoese (Tabelle 21) waren folgende Kriterien bestimmend :

1. Reifungsstörungen
2. Mikromegakaryozyten
3. Mononukleäre Formen
4. Hypersegmentierung
5. Kernabrundung

22,4 % der 107 miteinbezogenen Patienten wiesen keine Dysplasiemerkmale der Megakaryopoese auf. Bei den meisten Patienten (20,7 %) konnten zwei Dysplasiekriterien gefunden werden. Die Gruppe der RARS zeigte das häufigste Vorkommen (35 %) von fünf Dysplasiekriterien.

Insgesamt zeigte sich zum einen das eher seltene Fehlen von Dysplasien in der Erythropoese im Gegensatz zur Granulomonozytopoese und Megakaryopoese und zum anderen die Tatsache, dass die Gruppe der RARS im Vergleich zu den anderen Subtypen eine stärkere Ausprägung von dysplastischen Veränderung zu haben schien. In allen drei Zellreihen war der Prozentsatz des Vorhandenseins von (fast) allen Dysplasiekriterien in der Gruppe der RARS am höchsten.

In einem letzten Schritt wurde eine Gradeinteilung unternommen (*Grad I : 1-5 Dysplasiekriterien, Grad II : 6-10 Dysplasiekriterien, Grad III : 11-15 Dysplasiekriterien, Grad IV : ≥ 16 Dysplasiekriterien*), welche die quantitative Verteilung aller Dysplasiekriterien berücksichtigt. Dabei lag die maximale Dysplasieausprägung bei Vorhandensein aller 20 Dysplasiekriterien aus allen drei Zellreihen vor. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen es möglich war, alle 20 Dysplasiekriterien zu erheben (n=78). Definitionsgemäß fanden sich in der Gesamtanalyse keine Patienten, welche nicht mindestens eine Dysplasie in einer Zellreihe aufwiesen. In der Gesamtgruppe konnten die Befunde am häufigsten (59%) einem Grad II zugeteilt werden. Dieses galt auch für die Verteilung innerhalb der einzelnen Subtypen. Die Gruppen der CMML und RAEB-T schienen am wenigsten von Dysplasien betroffen zu sein. Hier lag eine maximale Dysplasieanzahl von acht bzw. zehn Dysplasien (max. Grad II) vor, im Gegensatz zur RA oder RARS mit einem Vorkommen von maximal 19 Dysplasiekriterien (Grad IV). Die Gruppe der RARS stach dadurch hervor, dass bei ihr zum einen am häufigsten eine Dysplasieausprägung entsprechend einem Grad III und IV beobachtet werden konnte und zum anderen keine Patienten die Kriterienanzahl für einen Dysplasiegrad I aufwiesen, was bedeutet, dass alle Patienten mit einer RARS mindestens sechs Dysplasiekriterien erfüllten.

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Keine Dysplasie	8,4	7,7	-	15	-	28,6
1-3 Dysplasiekriterien	20,5	23,1	10	5	40	57,2
4-6 Dysplasiekriterien	32,5	26,8	25	50	40	14,3
7-10 Dysplasiekriterien	38,5	42,4	65	30	20	-
Median und Bereich	5 (0-10)	6 (0-10)	8 (3-10)	5 (0-10)	4 (1-8)	2 (0-5)

Tabelle 19 : Dysplasieanalyse der Erythropoese (Angaben in Prozent, n = 83)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Keine Dysplasie	36,9	50,0	28,6	25,0	39,2	41,6
1 Dysplasiekriterium	25,4	13,3	23,8	42,8	21,7	25,0
2 Dysplasiekriterien	16,7	13,3	9,5	17,9	26,1	16,7
3 Dysplasiekriterien	8,8	16,7	4,8	10,7	4,3	-
4 Dysplasiekriterien	9,6	16,7	33,3	-	-	16,7
5 Dysplasiekriterien	2,1	-	-	-	10,4	-
Median und Bereich	1 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-5)	1 (0-4)

Tabelle 20 : Dysplasieanalyse der Granulopoese (Angaben in Prozent, n = 114)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Keine Dysplasie	22,4	33,3	20	17,9	18,8	10
1 Dysplasiekriterium	10,3	12,1	5	7,1	12,5	20
2 Dysplasiekriterien	20,6	12,1	15	28,6	37,5	10
3 Dysplasiekriterien	15,0	12,1	-	17,9	12,5	50
4 Dysplasiekriterien	14,0	15,2	25	14,3	6,3	-
5 Dysplasiekriterien	17,8	15,2	35	14,3	12,5	10
Median und Bereich	2 (0-5)	2 (0-5)	2 (0-5)	2 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-5)

Tabelle 21 : Dysplasieanalyse der Megakaryopoese (Angaben in Prozent, n = 107)

	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Grad I	15,3	17,3	-	15	22,2	28,6
Grad II	59,1	60,9	47,4	55	77,8	71,4
Grad III	14,1	8,7	26,3	20	-	-
Grad IV	11,5	8,7	26,3	10	-	-
Median und Bereich	9 (0-19)	8 (0-19)	12 (6-19)	9,5 (3-18)	7 (1-10)	6 (2-8)

Tabelle 22 : Gradeinteilung anhand der Dysplasien aller drei Zellreihen mit Median und Bereich (Angaben in Prozent, n = 78)

4.3 KRANKHEITSBEGINN, PROGRESS UND TODESURSACHEN

4.3.1 *Primärnoxen und Latenz*

Die drei häufigsten Therapieformen, welche wahrscheinlich therapieassoziierte MDS auslösen, waren die alleinige Chemotherapie (48 %), Bestrahlung (20 %) und die kombinierte Radio-Chemotherapie (21 %) (s. Tabelle 7). Tabelle 23 vergleicht diese drei Therapiegrundsätze in Hinblick auf die Verteilung von klinisch-morphologischen Parametern. Es stellte sich heraus, dass die Kombination einer Chemotherapie mit einer Bestrahlungstherapie die kürzeste Latenz vom Zeitpunkt der Noxenapplikation bis zur Erstdiagnose MDS hatte (Median 54 Monate). Auch war hier die Rate des AML-Übergangs am höchsten. Bei Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten, dauerte es im Median neun Monate länger, bis ein MDS diagnostiziert wurde. Die längste Latenz boten die Patienten, die wegen ihrer Grunderkrankung ausschließlich bestrahlt wurden. Bei der Ausprägung von Chromosomenveränderung konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von zwei oder mehr Aberrationen bei alleiniger Bestrahlung nicht auftrat. Im Gegensatz dazu boten die Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben die stärkste Frequenz von multiplen Aberrationen. Andere signifikante Verteilungsmuster, welche zwischen den drei Haupttherapiestrategien diskriminieren konnten, wurden nicht gefunden.

Im nächsten Schritt wurde mittels univariater Analyse untersucht, welche klinischen und morphologischen Faktoren einen Einfluss auf die Latenz zwischen Noxenapplikation und Erstdiagnose eines MDS hatten. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 24 dargestellt. Hier zeigte sich, wie oben beschrieben, ebenfalls eine Abhängigkeit von Art der applizierten Primärnoxen (Abbildung 1). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit von alkylierenden Substanzen einen Einfluss auf die Latenz hatte. Wurde ein Patient mit Alkylantien therapiert, so dauerte es im Median 63 Monate bis zum Auftreten eines tMDS. Im Vergleich dazu hatten Patienten ohne alkylierende Substanzen im Median eine Latenz von 111 Monaten. Die am häufigsten vorkommenden alkylierenden Substanzen waren das Cyclophosphamid und Melphalan, wobei sich herausstellte, wenn auch nur schwach signifikant, dass eine Therapie mit Cyclophosphamid mit einer kürzeren Latenz einherging, als eine Therapie mit Melphalan. Die Dosis einer Chemotherapie oder Bestrahlung hatte keinerlei Einfluss auf die Latenz der MDS-Entstehung. Bei 26 Patienten (21 %) wurde die Diagnose eines MDS gestellt, bevor die Therapie der Grunderkrankung abgeschlossen war. Insgesamt betrug die Latenz ab dem Beginn der Therapie der Grunderkrankung bis zur Erstdiagnose MDS im Median 67 (0-522) Monate.

	<i>Strahlen - therapie</i>	<i>Chemotherapie</i>	<i>Chemo - und Strahlentherapie</i>	<i>P</i>
<u>FAB – Subtypen</u>				
RA	6 (25)	19 (33)	6 (23)	0,871
RARS	3 (12)	9 (16)	7 (27)	
RAEB	7 (29)	11 (19)	6 (23)	
RAEB-T	5 (22)	13 (22)	4 (15)	
CMML	3 (12)	6 (10)	3 (12)	

Auch die Unterscheidung zwischen den einzelnen FAB-Subtypen untereinander erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

	<i>Strahlen - therapie</i>	<i>Chemotherapie</i>	<i>Chemo - und Strahlentherapie</i>	<i>P</i>
<u>AML – Übergang</u>				
JA	3 (13)	13 (22)	10 (38)	0,091
NEIN	21 (87)	45 (78)	16 (62)	
Zeit Noxe → MDS *	126 (0,5–522)	63 (0,5-341)	54 (0,16-243)	
<u>Myeloblasten peripher</u>				
JA	7 (30)	8 (15)	5 (21)	0,305
NEIN	16 (70)	45 (85)	19 (79)	
<u>Myeloblasten KM</u>				
≤ 5	10 (42)	29 (50)	14 (54)	0,676
> 5	14 (58)	29 (50)	12 (46)	
<u>Hämoglobin</u>				
≤ 10 g/dl	4 (20)	11 (22)	5 (20)	0,959
> 10 g/dl	16 (80)	38 (78)	20 (80)	
<u>Ringsideroblasten</u>				
JA	7 (32)	22 (48)	12 (57)	0,236
NEIN	15 (68)	24 (52)	9 (43)	
<u>Sideroblastose</u>				
JA	14 (70)	26 (53)	16 (70)	0,261
NEIN	6 (30)	23 (47)	7 (30)	
<u>Laktatdehydrogenase</u>				
≤ 240 U/l	17 (71)	34 (59)	11 (42)	0,121
> 240 U/l	7 (29)	24 (41)	15 (58)	
<u>KM Ery-Hyperplasie</u>				
JA	7 (33)	29 (51)	14 (56)	0,269
NEIN	14 (67)	28 (49)	11 (44)	

	<i>Strahlen - therapie</i>	<i>Chemotherapie</i>	<i>Chemo - und Strahlentherapie</i>	<i>P</i>
<u>Knochenmark Granulo-Hyperplasie</u>				
JA	18 (78)	27 (50)	17 (74)	0,026
NEIN	5 (22)	27 (50)	6 (26)	
<u>Granulozyten Linksverschiebung (KM)</u>				
JA	18 (78)	35 (65)	18 (75)	0,421
NEIN	5 (22)	19 (35)	6 (25)	
<u>Knochenmarks- zytologie</u>				
Hypozellulär	7 (30)	11 (21)	5 (21)	0,925
Normozellulär	4 (17)	10 (19)	5 (21)	
Hyperzellulär	12 (53)	31 (60)	14 (58)	
<u>Pseudo – Pelger (KM)</u>				
JA	10 (42)	20 (35)	11 (44)	0,705
NEIN	14 (58)	37 (65)	14 (56)	
<u>Chromosomen</u>				
Normaler Befund	3 (25)	7 (58)	2 (17)	0,130
5q-	2 (67)	1 (33)	-	
7q-	1 (17)	3 (50)	2 (33)	
Del q 20	-	2 (100)	-	
Div. 1-2	-	5 (56)	4 (44)	
Komplexe > 3	-	10 (91)	1 (9)	

Tabelle 23: Verteilung klinisch-morphologischer Parameter bei den Patienten mit Chemotherapie, Radiatio und kombinierte Chemo-Radiatio

* Monate (Bereich)

<i>Parameter</i>	n	Mittlere Latenz	Median Latenz	log rank	p
<u>FAB</u>					
RA	27	123	92	1,6	0,7569
RARS	18	115	61		
RAEB	26	102	76		
RAEB-T	24	93	57		
CMMML	12	127	84		
<u>Grundkrankheit</u>					
Hodgkin Lymphom	8	65	45	10,2	0,2537
Non-Hodgkin Lymphom	12	65	44		
Multiples Myelom	21	92	80		
MammaCa	16	131	57		
SchilddrüsenCA	4	77	54	2,46	0,1171
Non -maligne Krankheiten	19	159	95		
diverse therapiert	22	109	75		
diverse exponiert	3	235	155		
Maligne Grundkrankheit	84	99	66	2,46	0,1171
Nicht-maligne Grundkrankheit	20	151	95		
MammaCa	16	131	57	0,53	0,4655
Multiples Myelom	21	92	80		
<u>Remissionsstatus der GK</u>					
Komplette Remission	46	131	88	2,3	0,3235
Partielle Remission	46	93	71		
Keine Remission	8	102	63		
<u>Noxenart</u>					
Chemotherapie	52	85	76	10,4	0,0015
Strahlentherapie	20	195	131		
Chemotherapie+Strahlentherapie	26	77	61		
<u>Alkylatien bei alleiniger Chemotherapie</u>					
JA	39	79	63	2,0	0,1574
NEIN	14	116	111		
<u>Alkylantien bei kombinierter Radio-Chemotherapie und alleiniger Chemotherapie</u>					
JA	62	80	63	0,64	0,4245
NEIN	16	93	92		
Alkylantien (nur Chemo)	39	79	63	14,1	0,0009
Keine Alkylantien (nur Chemo)	14	116	111		
Nur Strahlentherapie	20	195	131		

<i>Parameter</i>	n	Mittlere Latenz	Median Latenz	log rank	p
<u>Art der Chemotherapie</u>					
Cyclophosphamid	12	57	57	4,0	0,0458
Melphalan	17	101	80		
<u>Cyclophosphamid-Dosis</u>					
≤ 50000 mg	6	50	49	0,25	0,64
> 50000 mg	6	65	57		
<u>Melphalan-Dosis</u>					
≤ 1000 mg	6	113	100	0,03	0,8571
> 1000 mg	8	107	63		
<u>kumulative Bestrahlungsdosis</u>					
≤ 50 Gy	21	156	120	3,3	0,0683
> 50 Gy	31	94	66		
≤ 100 Gy	41	119	76	0,01	0,9399
> 100 Gy	11	101	65		
<u>Bestrahlungsvolumen</u>					
klein	32	113	59	0,4	0,5349
groß	20	123	92		
<u>Therapiedauer der GK</u>					
≤ 50 Monate	61	100	67	3,1	0,0804
> 50 Monate	41	128	98		
≤ 60 Monate	67	97	57	5,2	0,0222
> 60 Monate	35	139	100		
≤ 70 Monate	70	96	61	6,5	0,0108
> 70 Monate	32	145	120		
≤ 80 Monate	78	94	62	9,4	0,0022
> 80 Monate	24	166	128		
≤ 90 Monate	80	95	63	8,5	0,0036
> 90 Monate	22	169	128		
≤ 100 Monate	85	96	65	8,6	0,0034
> 100 Monate	17	185	164		

Tabelle 24 : Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Latenz der MDS-Entwicklung

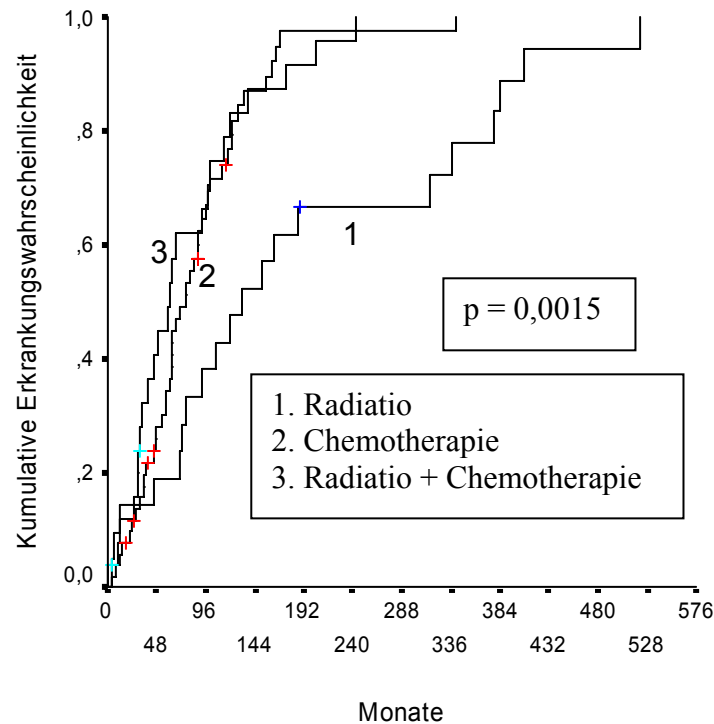


Abbildung 1 : Latenzen für das Auftreten eines tMDS nach Radiotherapie, Chemotherapie und Radiotherapie mit Chemotherapie

4.3.2 Übergang in eine akute myeloische Leukämie

Bei 31 Patienten (25,6 %) konnte ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie beobachtet werden. Dabei war die Transformation in den Gruppen RAEB-T und CMML am häufigsten. Die Gruppe der RARS zeigte ebenfalls eine hohe Tendenz des Übergangs in eine Leukämie. Der Zeitraum ab dem Erstdiagnosezeitpunkt bis zur Transformation in eine sekundäre AML lag in der Gesamtgruppe bei einem Median von nur vier Monaten. Eine Beziehung zwischen fortschreitendem FAB-Subtyp und abnehmender Latenz bis zum Leukämieübergang konnte nicht hergestellt werden. Die Subtypen RA und RARS zeigten sogar eine, im Vergleich zur Gesamtgruppe, sehr kurze Zeitdauer bis zum Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Tabelle 25 fasst die Ergebnisse zusammen.

	<i>Gesamt</i>	<i>RA</i>	<i>RARS</i>	<i>RAEB</i>	<i>RAEB-T</i>	<i>CMML</i>
AML Übergang (%)	25,6	12,1	23,8	16,7	52	33,3
Transformation nach Monaten (Median u. Bereich)	4(0-67)	4(0-13)	7(0-15)	8(2-21)	1(0-67)	5(2-29)

Tabelle 25 : AML - Übergang und Zeitspanne des Progress für die Gesamtgruppe und die FAB-Subtypen

Die Ergebnisse der Analyse, welche Faktoren einen signifikanten Einfluß auf die Übergangsrate in eine akute Leukämie hatten und wie die Verteilung jeweils nach zwei und fünf Jahren ausgefallen war, sind in Tabelle 26 zusammengefasst. Klinische Faktoren, welche scheinbar einen Leukämieübergang begünstigten, waren ein Alter unter 70 Jahren, ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand (Abbildung 2) und das Vorhandensein von Fieber. In Hinblick auf die hämatologischen und morphologischen Faktoren waren ein LDH-Wert von größer 180 U/ml (Abbildung 3), ein Erythroblastenanteil von weniger als 20 % (Abbildung 4), das Vorkommen von mehr als fünf Prozent Blasten im Knochenmark, der FAB-Subtyp, das Fehlen einer erythropoetischen Hyperplasie und eine hypozelluläre Megakaryopoese mit einem gehäuften Leukämieübergang assoziiert. Fast alle der oben genannten Faktoren wiesen auch signifikante Unterschiede in der Verteilung der Übergangsraten nach jeweils zwei und fünf Jahren auf.

Die Gruppe der RA hatte die niedrigsten Übergangsraten in eine akute Leukämie (12 %). Am häufigsten konnte eine Transformation in den Gruppen der RAEB-T (52 %) und CMML (33 %) beobachtet werden. Signifikant höhere Übergangsraten hatten die Gruppe der RAEB-T gegenüber der Gruppe der RA ($p=0,0003$), die Gruppe der RAEB-T gegenüber der Gruppe der RARS ($p=0,0479$), die Gruppe der RAEB-T gegenüber der Gruppe der RAEB ($P=0,0055$) und die Gruppe der CMML gegenüber der Gruppe der RA ($p=0,0147$). Abbildung 5 zeigt die kumulative Übergangswahrscheinlichkeiten für alle FAB-Subtypen.

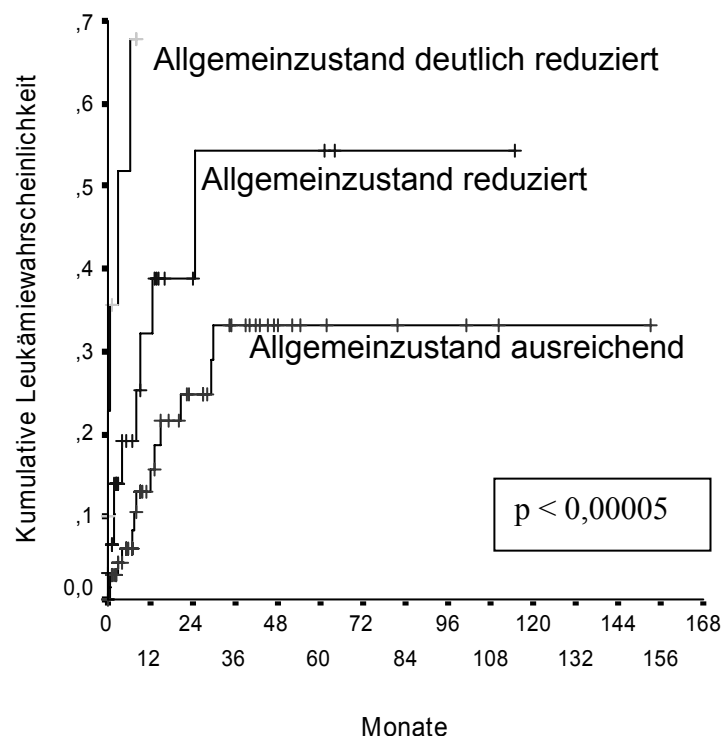


Abbildung 2: Kumulative Wahrscheinlichkeit des AML-Überganges bei unterschiedlichem Allgemeinzustand

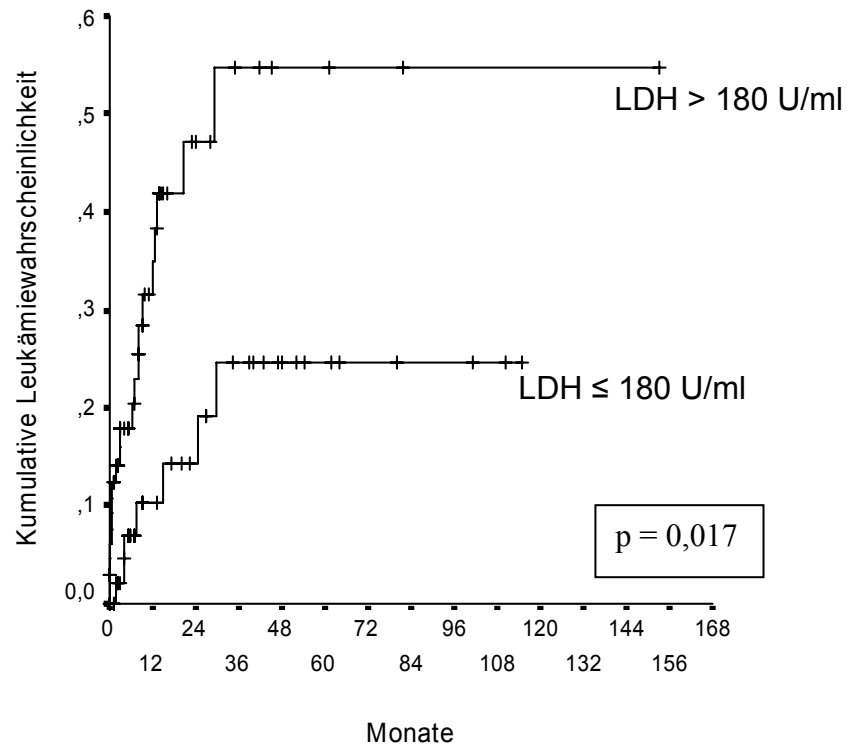


Abbildung 3 : Kumulative Wahrscheinlichkeit des AML-Übergangs bei einem LDH-Grenzwert von 180 U/ml

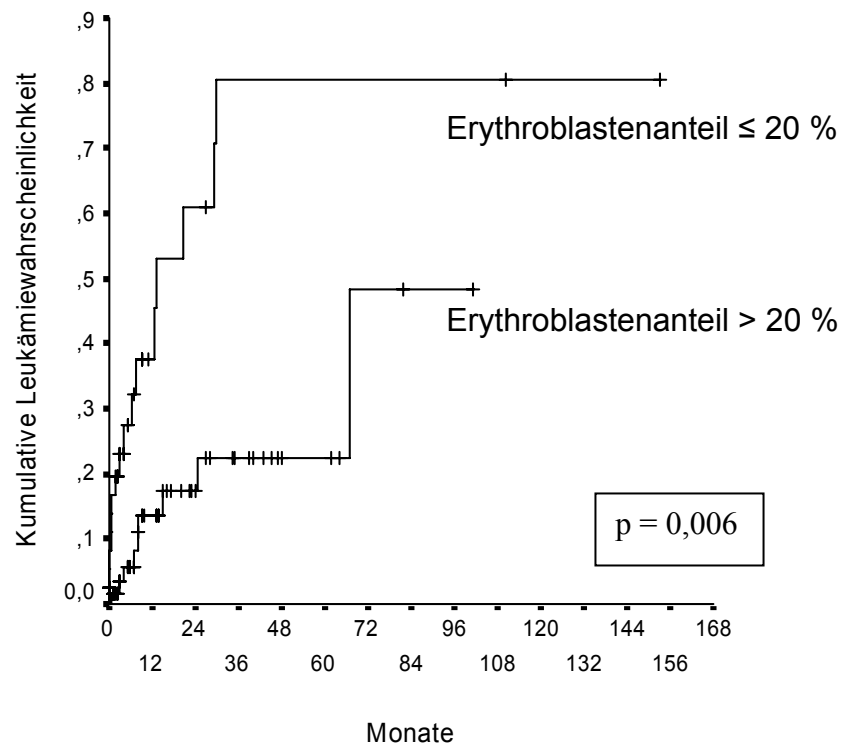


Abbildung 4 : Kumulative Wahrscheinlichkeit des AML-Übergangs bei einem Grenzwert für den Erythroblastenanteil von 20 %

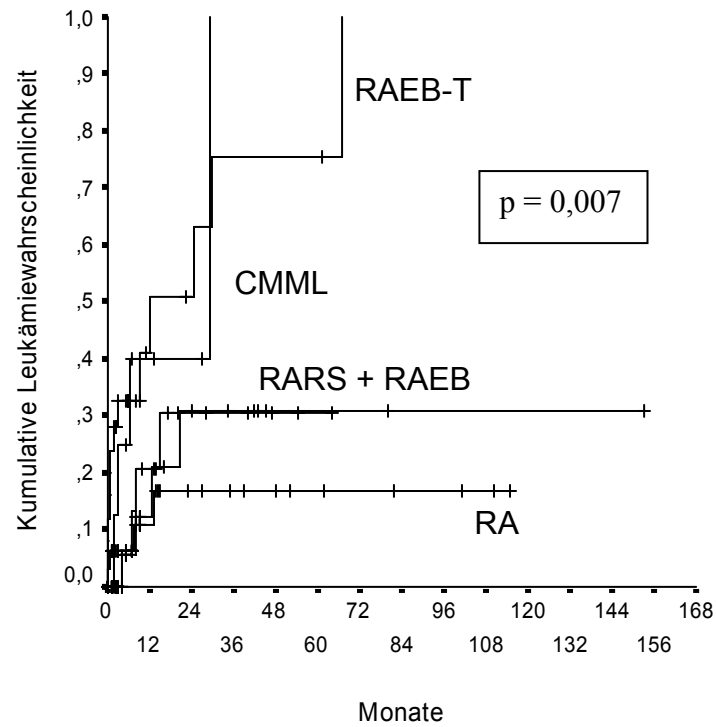


Abbildung 5: Kumulative Wahrscheinlichkeit des AML-Übergangs für die FAB-Subtypen.

Parameter	n	tMDS → AML	χ^2	p	nach 2 Jahren	nach 5 Jahren	log rank	p
		(%)			(%)	(%)		
<u>Granulozyten</u>								
≤ 2500 /μl	41	32	1,83	0,176	43	52	2,54	0,1112
> 2500 /μl	78	21			31	35		
<u>Blasten peripher</u>								
JA	23	39	2,75	0,098	69	69	18,61	<0,00005
NEIN	90	22			38	44		
<u>LDH</u>								
≤ 180 U/ml	50	14	5,75	0,017	19	25	8,1	0,0044
> 180 U/ml	69	33			47	55		
≤ 260 U/ml	73	19	3,64	0,056	26	34	10,36	0,0013
> 260 U/ml	46	35			50	50		
<u>Alter</u>								
≤ 70 Jahre	84	31	4,1	0,043	39	43	0,92	0,3384
> 70 Jahre	37	13			18	31		

<i>Parameter</i>	n	tMDS →AML (%)	x ²	p	nach 2 Jahren (%)	nach 5 Jahren (%)	log rank	p
<u>Allgemeinzustand</u>								
ausreichend	72	18	6,37	0,041	25	33	23,42	<0,00005
reduziert	33	33			39	54		
deutlich reduziert	10	50			68	68		
<u>Fieber</u>								
JA	30	40	4,44	0,035	54	69	4,62	0,0315
NEIN	79	20			27	39		
<u>FAB – Subtyp</u>								
RA	33	12	13,96	0,007	17	17	21,14	0,0003
RARS	21	24			31	31		
RAEB	30	17			31	31		
RAEB-T	25	52			63	76		
CMML	12	33			40	40		
<u>Chromosomen</u>								
normal	13	38	0,041	0,84	29	39	0,14	0,7112
pathologisch	34	35			41	48		
<u>Erythroblastenanteil</u>								
≤ 5 %	16	50	5,25	0,022	67	84	12,28	0,0005
> 5 %	85	22			29	34		
≤ 20 %	41	41	7,65	0,006	61	80	14,7	0,0001
> 20 %	60	17			22	48		
<u>Myeloblasten</u>								
≤ 5 %	57	16	5,46	0,019	22	22	8,04	0,0046
> 5 %	64	34			46	71		
<u>Ery – Hyperplasie</u>								
vorhanden	54	15	7,32	0,007	19	39	14,76	0,0001
nicht vorhanden	62	37			58	72		
<u>Ery- Mehrkernigkeit</u>								
vorhanden	67	18	5,93	0,015	36	45	8,23	0,0041
nicht vorhanden	50	38			57	64		
<u>KM - Zytologie</u>								
hypozellulär	28	18	3,32	0,190	22	30	8,25	0,0161
normozellulär	23	17			17	17		
hyperzellulär	61	33			52	52		

<i>Parameter</i>	n	tMDS →AML	x ²	p	nach 2 Jahren	nach 5 Jahren	log rank	p
		(%)			(%)	(%)		
<u>Zellularität Megak.</u>								
hypozellulär	36	44	10,36	0,006	58	87	14,6	0,0007
normozellulär	56	16			24	34		
hyperzellulär	14	14			23	23		
<u>Chromosomen</u>								
Normaler Befund	13	38	9,108	0,168	29	39	2,93	0,7113
5q-	3	67			100	100		
7q-	6	33			17	45		
Del q 20	2	50			50	50		
Div. 1-2	11	45			47	47		
Komplexe > 3	12	17			31	31		
Normaler Befund	13	38	0,041	0,84	29	39	0,14	0,7112
Path. Befund	34	35			41	58		
Normaler Befund	13	38	1,47	0,225	29	39	0,06	0,8142
Komplexe > 3	12	17			31	31		

Tabelle 26: Kumulative Wahrscheinlichkeiten für den AML-Übergang und die Verteilungsrate auf den Zeitraum von zwei und fünf Jahren

4.3.3 Todesursachenstatistik

Zum Ende des Beobachtungszeitraums am 31.03.2004 lebten von 121 Patienten noch 13 (11 %) Patienten, 5 (4 %) Patienten mussten als „Lost to Follow-up“ gekennzeichnet werden, bei denen eine langfristige Beobachtung nicht möglich war (Tabelle 26). Als häufigste Todesursache stellte sich eine Infektion heraus, welche besonders in der Gruppe der RAEB auftrat (46%). Die Gruppe der RARS zeigt im Vergleich zu den anderen Subtypen ein selteneres Vorkommen von Infektionen als Todesursache (6 %). Die Komplikationen und Folgen einer akuten myeloischen Leukämie wurden in der Gesamtgruppe bei 21 % der Fälle als Todesursache gefunden. Auch hier war der Anteil in der Gruppe der RAEB-T erwartungsgemäß am größten. In 22 % der Fälle konnte eine Ursache des Versterbens nicht eruiert werden. Jedoch wurde deutlich, dass nur 4 Patienten, welche zu Gruppe der RA gehörten, an krankheitsunabhängigen Ursachen verstorben sind (1 %). Die restlichen 67 % verstarben entweder aufgrund des Voranschreitens des tMDS und dessen Folgen oder aufgrund der Transformation in eine akute myeloische Leukämie. Die Verteilung der einzelnen Todesursachen auf die Gesamtgruppe und auf die MDS-Subtypen ist in Tabelle 27 und Abbildung 6 dargestellt.

Verlauf :	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
Lebend	11	18	9	13	4	-
Tot	85	73	86	87	92	100
LTFU*	4	9	5	-	4	-

*** LTFU : Lost to Follow-up**

Tabelle 27 : Verläufe der Gesamtgruppe und der MDS-Subtypen zum Beobachtungszeitraums (Angaben in Prozent)

Todesursache	Gesamt	RA	RARS	RAEB	RAEB-T	CMML
AML	21	12	22	12	39	25
Infektion	27	29	6	46	17	33
Blutung	14	17	11	15	13	8
therapierefraktäre Herzinsuffizienz	4	-	11	-	-	17
sonst.krankheitsabh. Todesursachen	11	13	5	12	9	17
krankheitsunabh. Todesursachen	1	4	-	-	-	-
unklare Todesursache	22	25	44	15	22	-

Tabelle 28 : Todesursachenstatistik für die Gesamtgruppe und die MDS-Subtypen (Angaben in Prozent)

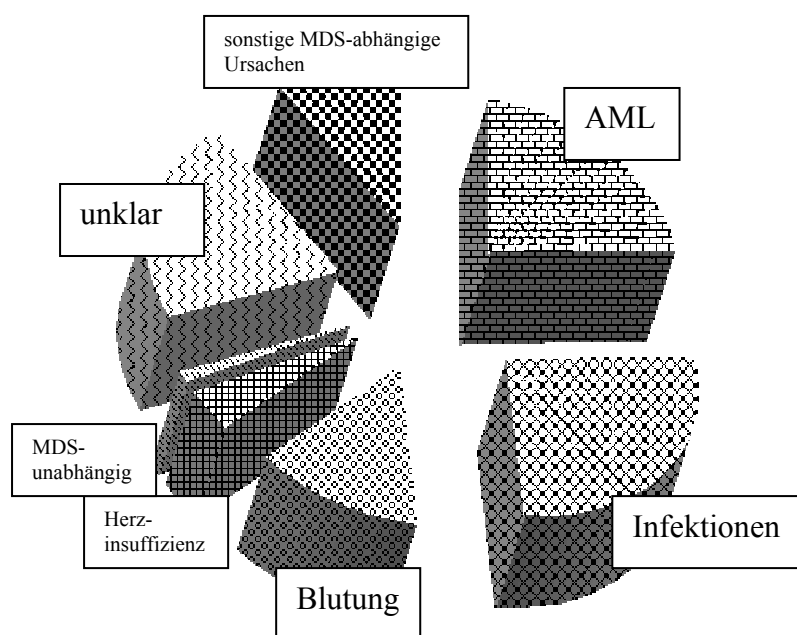


Abbildung 6 :

Todesursachenstatistik
graphisch für die
Gesamtgruppe

4.4 PROGNOSEFAKTOREN

4.4.1 Univariate Analyse von Prognosefaktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit

Ziel dieser Untersuchung war die Identifikation von relevanten Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit. Um den natürlichen Verlauf der therapieassoziierten MDS beurteilen zu können, wurden Patienten, die wegen eines tMDS eine Chemotherapie oder Stammzelltransplantation erhalten haben, aus der Analyse ausgeschlossen. Zur Auswertung kamen 107 Patienten.

Untersucht wurden u.a. klinische, hämatologische und morphologische Faktoren. Gleichzeitig wurde nach einem Zusammenhang zwischen Chromosomenbefunden und Überlebenszeit und der Primärnoxe und Überlebenszeit gefahndet.

In Tabelle 27 sind die Ergebnisse der Analyse der klinischen Prognosefaktoren zusammengefasst. Dargestellt sind die entsprechende Patientenzahl und die Überlebensperzentilen. Es stellte sich heraus, dass folgende Parameter signifikant mit einem kürzeren Überleben einhergingen: Alter > 65 Jahre, Anämiesymptomatik, reduzierter bis stark reduzierter Allgemeinzustand, Lymphadenopathie und Hepatomegalie. Erstaunlich war der anscheinende Einfluss des Allgemeinzustandes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Patienten, deren Allgemeinzustand als ausreichend beurteilt wurde, lebten im Median noch neun Monate. War der Allgemeinzustand reduziert, so betrug die Lebensdauer im Median nur noch fünf Monate, bei stark reduziertem Allgemeinzustand sogar nur noch zwei Monate im Median (Abbildung 7).

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>Mittleres Überleben</i>	<i>Überlebensperzentilen</i>			<i>log rank</i>	<i>P</i>
			<i>25%</i>	<i>50%</i>	<i>75%</i>		
<u>Alter</u>			(Median)				
< 50	20	38	-	11	4	5	0,0251
> 50	88	20	15	7	2		
< 60	37	34	64	10	4	5,3	0,0218
> 60	71	18	14	7	3		
< 65	57	38	42	9	5	9,5	0,002
> 65	51	11	13	5	2		
< 70	73	32	23	9	5	5,8	0,0156
> 70	35	12	13	4	2		
< 50	20	38	-	11	4	8,1	0,0172
50–70	53	25	17	9	5		
> 70	35	12	13	4	2		

<i>Parameter</i>	n	Mittleres Überleben	Überlebensperzentilen			log rank	p
			25%	50% (Median)	75%		
<u>Geschlecht</u>							
WEIBLICH	49	27	17	7	3	0,1	0,9700
MÄNNLICH	59	21	27	9	3		
<u>FAB-Subtyp</u>							
RA	31	36	52	14	7	9,32	0,0536
RARS	19	21	28	10	4		
RAEB	25	20	12	5	3		
RAEB-T	21	14	10	6	3		
CMML	11	9	13	5	0		
<u>Anämiesymptome</u>							
JA	73	16	12	6	2	7,4	0,0065
NEIN	24	36	48	17	7		
<u>Allgemeinzustand</u>							
AUSREICHEND	66	30	28	9	5	13,4	0,0013
REDUZIERT	28	16	14	5	2		
STARK REDUZ.	9	4	8	2	1		
<u>Fieber</u>							
JA	26	13	10	5	2	1,4	0,2319
NEIN	72	23	19	8	3		
<u>Infekte</u>							
JA	32	13	14	7	3	1,3	0,2569
NEIN	65	25	20	8	3		
<u>Blutungen</u>							
JA	20	10	9	4	2	3,5	0,0617
NEIN	77	25	20	9	3		
<u>Lymphadenopathie</u>							
JA	10	6	10	2	1	4,4	0,0368
NEIN	90	25	20	8	3		
<u>Hepatomegalie</u>							
JA	21	11	10	3	1	5,5	0,0195
NEIN	76	25	22	8	4		

<i>Parameter</i>	n	Mittleres Überleben	<u>Überlebensperzentilen</u>			log rank	p
			25%	50%	75%		
			(Median)				
<u>Splenomegalie</u>							
JA	19	21	24	4	2	0,1	0,9128
NEIN	78	22	15	8	3		
<u>Sonst. Symptome</u>							
JA	17	8	10	8	3	2,7	0,1025
NEIN	63	22	20	8	3		

Tabelle 29: Klinische Prognoseparameter für das Überleben

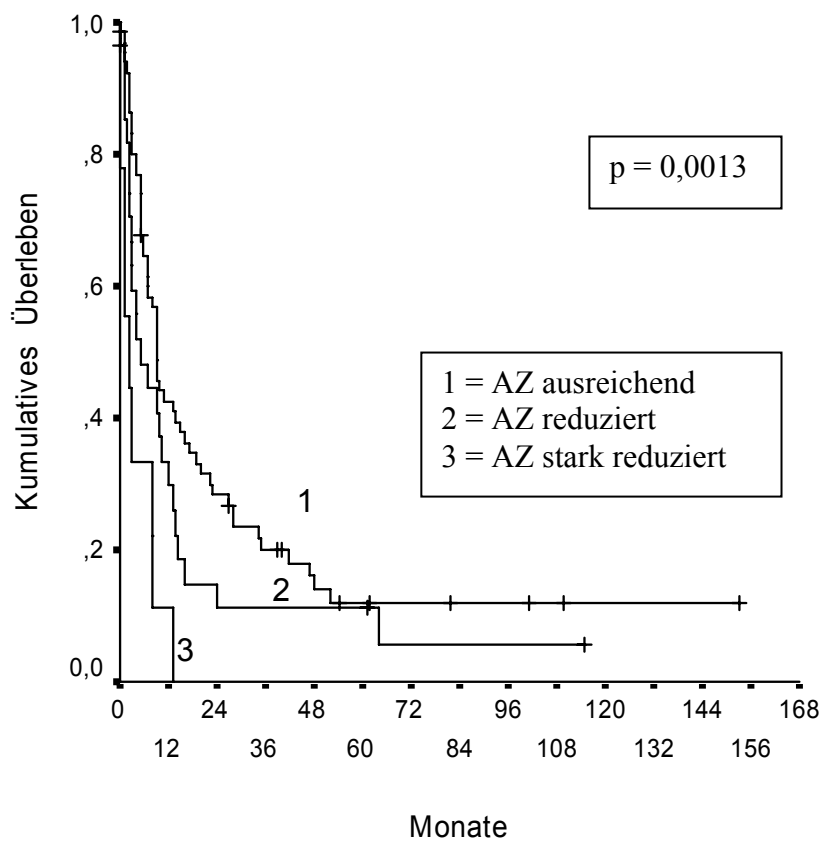


Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand

Bei Betrachtung der hämatologischen Parameter, wurden ebenfalls einige wahrscheinlich relevante Faktoren ausfindig gemacht. Die, die einen signifikanten Einfluss hatten, waren ein erhöhter LDH-Wert, eine Thrombozytopenie und ein erniedrigter Hämoglobinwert. Dabei schien ein LDH-Wert von über 300 U/ml mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein, als Werte kleiner 300 U/ml (Abbildung 8). Es zeigte sich jedoch schon bei einem Trennwert von 200 U/ml ein signifikanter Unterschied im Überleben (Abbildung 9).

Patienten, die einen Hb-Wert von kleiner 10 g/dl aufwiesen, hatten ebenfalls eine schlechtere Prognose und lebten im Median nur sieben Monate. War der Hb-Wert größer 10 g/dl, so lag das Überleben im Median bei 19 Monaten (Abbildung 10). Der Einfluss der Hämoglobingehaltes ist wahrscheinlich in Zusammenhang mit der o.g. Anämiesymptomatik zu sehen, welche bei Vorhandensein mit einem Überleben von sechs Monaten und bei Fehlen mit einem Überleben von 17 Monaten im Median einherging. Tabelle 28 fasst die Ergebnisse der Analyse der hämatologischen Prognosefaktoren zusammen.

<i>Parameter</i>	n	Mittleres Überleben	Überlebensperzentilen			log rank	p
			25%	50%	75%		
<u>Granulozyten</u>							
			(median)				
≤ 2500 /μl	37	26	22	8	3	0,4	0,5005
> 2500 /μl	69	17	17	9	3		
≤ 4000 /μl	23	11	16	7	2	2,7	0,0974
> 4000 /μl	83	30	22	8	3		
< 500 /μl	19	5	5	4	2	21,5	0,0001
500-1000 /μl	12	24	22	10	5		
1000-3000 /μl	43	34	52	11	4		
> 3000 /μl	32	15	15	7	2		
<u>Thrombozyten</u>							
≤ 50000 /μl	28	12	5	3	1	10,6	0,0051
51000-100000 /μl	34	26	27	8	3		
> 100000 /μl	45	26	28	11	7		
≤ 100000 /μl	62	20	14	5	2	3,2	0,0756
> 100000 /μl	45	26	28	11	7		
< 20000 /μl	11	5	9	2	1	12,8	0,0121
20000-50000 /μl	17	16	5	4	2		
51000-100000 /μl	34	26	27	8	3		
101000-150000 /μl	16	20	35	9	7		
> 150000 /μl	29	29	28	13	7		
<u>Hämoglobin</u>							
≤ 9 g/dl	75	22	14	7	3	3,1	0,0767
> 9 g/dl	32	29	42	14	4		
≤ 10 g/dl	75	22	14	7	3	7,1	0,0079
> 10 g/dl	18	39	64	19	10		

<i>Parameter</i>	n	Mittleres Überleben	<u>Überlebensperzentilen</u> 25% 50% 75% (Median)			log rank	p
<u>Hämoglobin</u>							
≤ 12 g/dl	99	25	16	7	3	2,8	0,00945
> 12 g/dl	8	32	42	19	14		
<u>Leukozytenzahl</u>							
≤ 2000 /μl	20	10	8	5	3	3,6	0,0586
> 2000 /μl	87	28	27	9	3		
<u>LDH</u>							
≤ 200 U/ml	53	29	42	9	5	6,6	0,0102
> 200 U/ml	53	17	13	7	2		
≤ 240 U/ml	61	27	28	9	5	6,4	0,0117
> 240 U/ml	45	17	12	5	2		
≤ 300 U/ml	78	31	28	9	5	10,9	0,0010
> 300 U/ml	28	8	9	3	2		
≤ 480 U/ml	94	27	23	9	4	5,3	0,0219
> 480 U/ml	12	9	3	2	1		

Tabelle 30 : Hämatologische Prognoseparameter für das Überleben

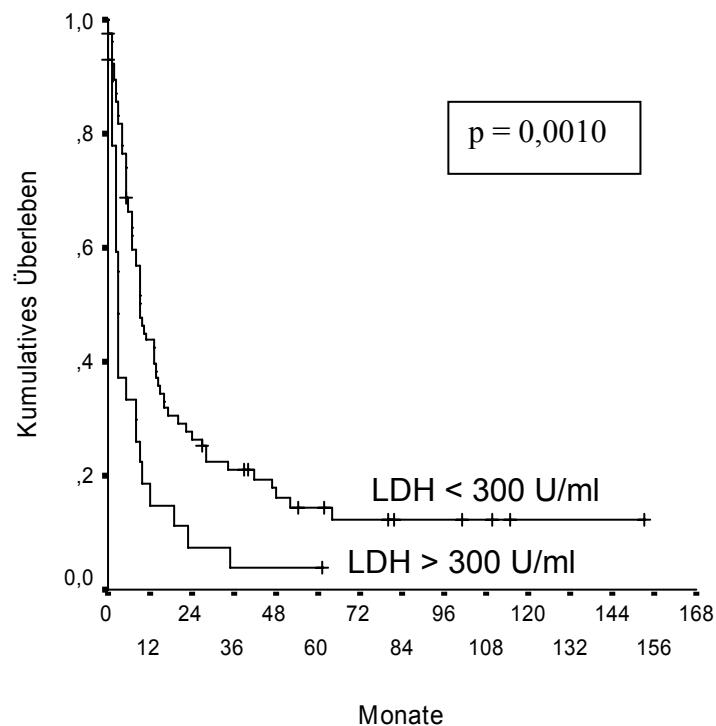


Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit vom LDH-Wert 300 U/ml

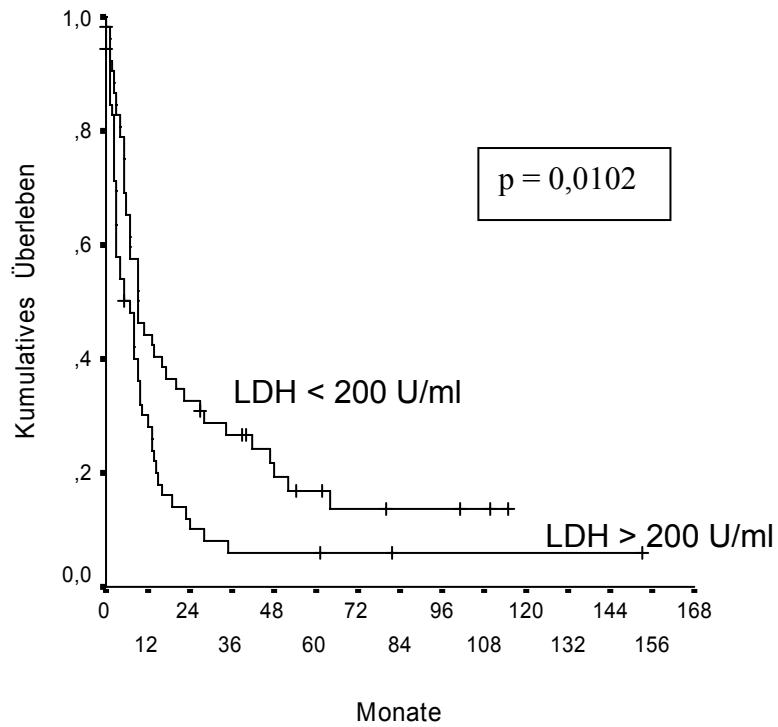


Abbildung 9: Überleben in Abhängigkeit vom LDH-Wert 200 U/ml

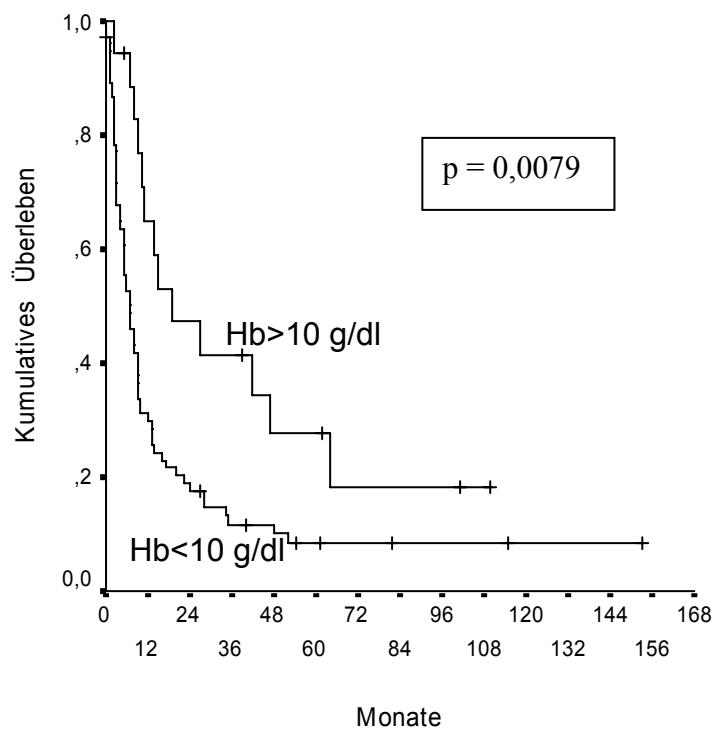


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobingehalt

Im nächsten Schritt wurden morphologische Kriterien, sowohl im peripheren Blut, als auch im Knochenmark untersucht. Dabei zeigte sich für das periphere Blut, dass das Vorhandensein von Blasten mit einer signifikant schlechteren Prognose einherging. Andere Parameter, so z.B. die Morphologien und Dysplasien der einzelnen Zellreihen, hatten keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben.

Die Analyse der Knochenmarkszellen und deren Morphologie ergab folgende prognostisch relevante Parameter, die mit einer schlechten Prognose einhergingen: über 5% Myeloblasten, Erythroblastenanteil im Knochenmark von weniger als 5% (Abbildung 11) und eine Hyperplasie der Granulopoese (Abbildung 12). Sonst konnten keine prognostisch relevanten Parameter gefunden werden, die einen signifikanten Einfluss hatten. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 29 zusammenfasst.

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>Mittleres Überleben</i>	<i>Überlebensperzentilen</i>			<i>log rank</i>	<i>p</i>
			25%	50%	75%		
			(Median)				
<u>Zytologie</u>							
Hypozellulär	28	36	35	5	3	5,7	0,0578
Normozellulär	19	30	82	9	7		
Hyperzellulär	54	13	16	9	2		
<u>Histologie</u>							
Hypozellulär	27	37	42	9	3	5,6	0,0594
Normozellulär	18	23	52	9	7		
Hyperzellulär	56	13	14	8	2		
<u>PAS – Positivität</u>							
JA	51	15	15	7	2	3,1	0,0781
NEIN	49	32	28	9	5		
<u>Myeloperoxidase - Mangel</u>							
JA	28	18	16	7	3	2,6	0,1050
NEIN	77	34	48	10	3		
<u>Monozyten unspez. Esterase</u>							
POSITIV	32	20	17	8	3	0,6	0,4334
NEGATIV	73	28	27	9	3		
<u>Myeloblastenanteil</u>							
< 5	45	34	48	14	7	10,4	0,0013
≥ 5	57	16	12	5	3		
> 10	60	33	28	10	4	5,6	0,0178
≥ 10	41	14	11	5	3		

<i>Parameter</i>	<i>n</i>	<i>Mittleres Überleben</i>	<i>25%</i>	<i>Überlebensperzentilen</i> <i>50%</i> <i>75%</i> (Median)	<i>log rank</i>	<i>p</i>
<u>Myeloblastenanteil</u>						
< 5	44	34	48	14	7	9,2 0,0101
5 – 9	16	17	13	5	2	
≥ 10	41	17	11	5	3	
< 5	44	34	48	14	7	12,2 0,0068
5 – 10	22	22	14	5	4	
11 – 20	18	8	9	3	2	
≥ 21	10	22	22	6	2	
<u>Myeloblasten-Typ</u>						
nur Typ I	17	24	48	8	2	2,2 0,3371
nur Typ II	4	5	3	2	2	
Typ I & Typ II	15	13	24	9	4	
<u>Blasten peripher</u>						
JA	22	8	8	4	2	10,5 0,0012
NEIN	80	31	28	9	4	
<u>Erythroblastenanteil</u>						
≤ 5	12	12	4	2	2	4,7 0,0299
> 5	77	23	22	9	4	
≤ 30	43	16	12	6	2	3,9 0,0476
> 30	46	24	24	9	4	
<u>Granulohyperplasie</u>						
JA	66	16	14	6	2	6,3 0,0120
NEIN	34	32	26	10	7	
<u>Ringsideroblasten</u>						
JA	41	14	17	8	2	1,3 0,2554
NEIN	49	30	34	8	3	

Tabelle 31: Prognoseparameter im Knochenmark für das Überleben

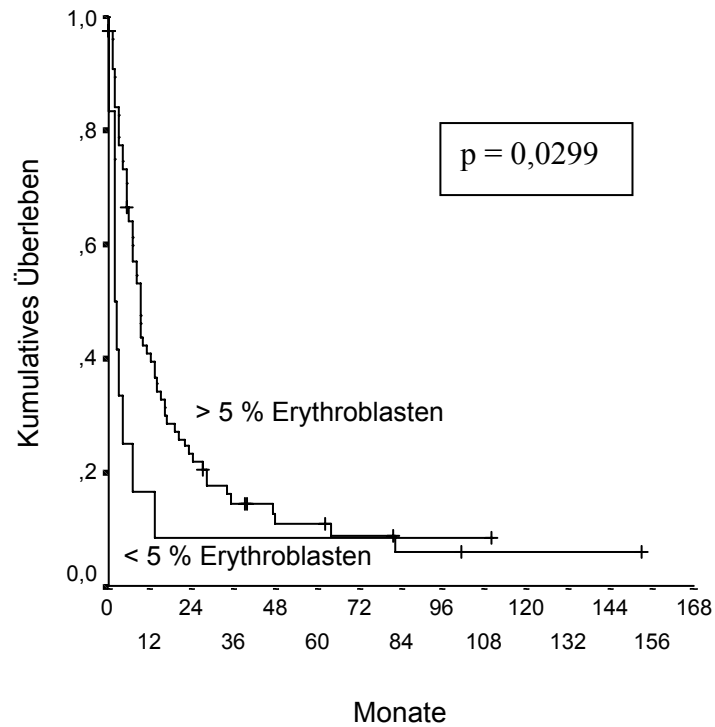


Abbildung 11 : Überleben in Abhängigkeit vom Anteil der Erythroblasten

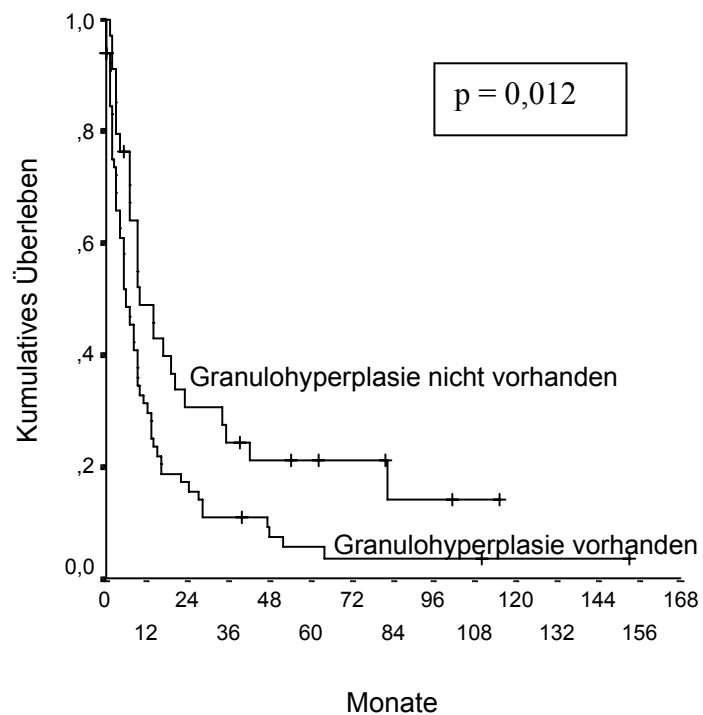


Abbildung 12 : Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Hyperplasie der Granulopoese

Die Untersuchung der Chromosomenbefunde und der Primärnoxie in Hinblick auf ihre Relevanz für die Überlebenswahrscheinlichkeit machte deutlich, dass vorhandene Chromosomenaberration keinerlei Einfluss auf das Überleben hatten. Jedoch kann hier auch die kleine Fallzahl von Chromosomenanalysen (n=47) für dieses Ergebnis ursächlich sein. Es konnte lediglich gezeigt werden, dass Patienten, bei denen eine Chromosomenanalyse vorlag, einen entscheidenden und signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patienten hatten, bei denen keine Chromosomenanalyse vorgenommen worden war (Abbildung 13). Tabelle 30 fasst die Ergebnisse bezüglich der Chromosomenanalysen zusammen. Die Art der Primärnoxie und deren Dosis, bzw. Bestrahlungsvolumen bei Radiatio, hatten keinen Einfluss auf das Überleben (Tabelle 31).

<i>Parameter</i>	n	Mittleres Überleben	Überlebensperzentilen			log rank	p
			25%	50%	75%		
<u>Chromosomensatz</u>							
vorhanden	35	32	64	12	5	7,0	0,0083
nicht vorhanden	73	19	14	7	2		
normal	8	34	48	28	5	0,1	0,7890
pathologisch	27	33	64	9	5		
normal	8	34	48	28	5	1,4	0,2325
≥ 3 Aberationen	10	18	17	9	2		
normal + 1-2 Ab.	25	36	64	12	7	1,4	0,2305
≥ 3 Aberationen	10	18	17	9	2		

Tabelle 32 : Überleben in Abhängigkeit vom Chromosomensatz

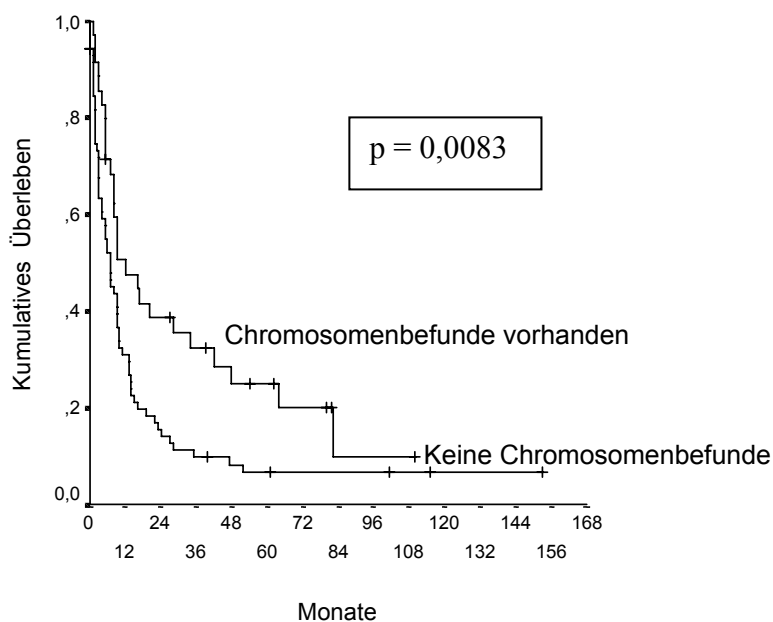


Abbildung 13 : Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Chromosomenbefunden

Parameter	n	Mittleres Überleben	Überlebensperzentilen			log rank	p
			25%	50%	75%		
<u>Noxe</u>				(Median)			
Chemotherapie	50	26	23	9	3		
Radiatio	22	13	14	8	2	2,7	0,2587
Chemo + Radiatio	24	15	9	5	2		
<u>Alvlantien</u>							
JA	58	17	14	7	3		
NEIN	46	33	42	9	3	2,7	0,1002
<u>Dosis Radiatio</u>							
≤ 90 Gy	90	20	19	8	3		
> 90 Gy	12	48	82	5	3	1,4	0,2321
<u>Volumen Radiatio</u>							
GROSS	20	12	13	8	3		
KLEIN	31	30	16	8	2	0,6	0,4234

Tabelle 33 : Überleben in Abhängigkeit von der Primärnoxe und deren Dosis bzw. Bestrahlungsvolumen

4.4.2 Multivariate Analyse von Prognoseparametern

Um Prognosefaktoren mit einem voneinander unabhängigen Einfluss auf Überlebenszeit und AML-Transformation zu identifizieren, wurde das 1972 von COX vorgeschlagene Proportional-Hazard-Regressionsmodell angewandt. Dabei wurden folgende Parameter einbezogen: Hämoglobingehalt, Patientenalter, absolute Granulozytenzahl, Myeloblastenanteil, Allgemeinzustand, peripherer Blastenanteil, LDH-Wert, FAB-Subtyp, Erythroblastenanteil, erythrozytäre Hyperplasie, Megakaryozytenanteil und Knochenmarkszellularität. Als unabhängige Prognoseparameter für das Überleben konnten in der Reihenfolge ihrer Bedeutung ein LDH-Wert von > 300 U/l, ein Alter > 65 Jahre und Granulozytenzahlen < 500 / μ l identifiziert werden. In Hinblick auf den Übergang in eine akute myeloische Leukämie erwiesen sich ein Erythroblastenanteil im Knochenmark von weniger als 20 % und der Allgemeinzustand als unabhängig relevant.

Bei Inklusion nur der Patienten, von denen Chromosomenbefunde vorlagen, erwies sich ein erhöhter LDH-Wert als einziger unabhängiger Prognosefaktor. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

Parameter	χ^2 (Wald)	p
<u>ÜBERLEBEN</u>		
LDH > 300 U/l	11,42	0,001
Alter > 65 Jahre	10,46	0,001
Granulozyten < 500/ μ l	8,44	0,004
<u>AML-ÜBERGANG</u>		
Erythroblastenanteil > 20 %	16,4	<0,00005
reduzierter Allgemeinzustand	8,54	0,003

Tabelle 34: Unabhängige Prognosefaktoren

4.4.3 Wertigkeit verschiedener Scoring-System bei therapieassoziierten MDS

Die einzelnen Scores, die bis heute entwickelt wurden, stützen sich auf prognostisch relevante Parameter und erlauben somit den Vorgang einer Risikostratifizierung bei primären MDS. Die meisten Scores bedienen sich hierzu zytomorphologischer, klinischer und zytogenetischer Parameter (Tabelle 33). Jedoch sind manche in ihrer Anwendung begrenzt. Der IPSS-Score setzt das Vorhandensein von zytogenetischen Befunden zum Diagnosezeitpunkt voraus. Ist dies nicht der Fall, kann der Düsseldorf-Score eingesetzt werden, der als einziges Scoring-System den LDH-Wert mit einbezieht. Das spanische Scoringssystem erlaubt eine Aussage bei vorbehandelten und unbehandelten Patienten. Der Düsseldorf-Score³ und der IPSS-Score sind nur auf unbehandelte Patienten anwendbar.

In unserer Analyse wurden einzelne Prognose-Scores auf Patienten mit therapieassoziierten MDS angewandt (Tabelle 33). Die Ergebnisse des Scores der Bournemouth-Gruppe (Abb. 14) zeigten bei großer Intermediärrisikopatientenzahl nur leichte Unterschiede der Überlebenszeit in allen drei Risikogruppen. Die Anzahl der Patienten, die in die Niedrigrisikogruppe eingeteilt wurden, ist gering, so dass ein längeres Überleben, jedoch im Median nur 27 Monate, prognostiziert werden kann. Die LDH als Risikofaktor konnte auch in unserem Patientengut als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden. (Tabelle 32). Der Hauptanteil der Patienten wird vom Düsseldorf-Score der Intermediär – und Hochrisikogruppe zugeordnet. Vier Prozent der Patienten finden sich in der Niedrigrisikogruppe, dagegen wird 50 Prozent der Patienten ein hohes Risiko zugeteilt. Diese Gruppe unterschied sich signifikant in Bezug auf die Überlebenszeit im Vergleich zur Intermediärrisikogruppe (5 vs. 16 Monate, $p < 0,00005$). 1989 wurde von SANZ et al. ein Score eingeführt, der das Alter der Patienten berücksichtigt, welches in der multivariaten Analyse dieser Studie als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden konnte. Die Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen der Niedrig- und Intermediärrisikogruppe fielen marginal aus. Jedoch konnte auch mit diesem Score eine Patientengruppe mit besonders schlechter Prognose ermittelt werden, welche sich signifikant ($p < 0,0004$) im Überleben von der Intermediärrisikogruppe unterschied. Der Unterschied betrug de facto im Median jedoch nur fünf Monate (4 vs. 9 Monate). Beim 1995 vorgeschlagenen Oguma-Score (Survival) werden neben zytomorphologischen

Kriterien auch das Geschlecht berücksichtigt. Es gelang eine Gruppe mit guter Prognose zu ermitteln, der 20 % des untersuchten Patientenguts zugeteilt wurden. Diese unterschied sich signifikant im Überleben im Vergleich zur Intermediärrisikogruppe (23 vs. 9 Monate, $p=0,0058$). Letztgenannte zeigte im Median keinen nennenswerten Unterschied zur Hochrisikogruppe. Der Goasguen-Score war ebenfalls in der Lage, eine Niedrigrisikogruppe zu identifizieren, der sieben Prozent der Patienten zugeteilt wurden und die im Vergleich zur Intermediärrisikogruppe I eine höhere Überlebenszeit aufwies (47 vs. 13 Monate). Die anderen Untergruppen lieferten keine brauchbaren Unterschiede in der Überlebenszeit. Der IPSS, der als einziger der untersuchten Scoringssysteme den Karyotyp in die Analyse mit einbezieht, konnte, wahrscheinlich aufgrund der niedrigen Fallzahl an vorhandenen Karyotypisierungen, nicht zureichend angewendet werden.

Die Übergänge in eine Leukämie ließen sich mit den untersuchten Scoringssystemen nur sehr ungenau prognostizieren. Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Risikogruppe eines Prognosescores und der Leukämiehäufigkeit herstellen. Der Düsseldorf-Score zeigte einen signifikanten Unterschied in der Latenz zum Leukämieübergang bei den betroffenen Patienten nach jeweils zwei und fünf Jahren zwischen der Intermediär- und Hochrisikogruppe ($p=0,0316$). In der sehr kleinen Niedrigrisikogruppe (4%) wurden keine Leukämieübergänge beobachtet. Daneben lieferte der Oguma-Score (AML) eine Niedrigrisikogruppe, in der die Progredienz zur Leukämie nach fünf Jahren deutlich geringer ausgeprägt war, als in der Intermediärrisikogruppe. Auch der Spanish-Score konnte zeigen, dass die Niedrigrisikogruppe im Vergleich zur Intermediärrisikogruppe eine höhere Latenz zum Leukämieübergang aufwies.

Der Versuch, einen Score zu entwickeln, der die in der multivariaten Analyse erfassten Faktoren berücksichtigt, blieb ohne Erfolg. Die Ergebnisse der Analyse der einzelnen Scoringssysteme in Hinblick auf das Überleben und den Leukämieübergang sind in Tabelle 34 zusammengefasst.

Scoring-System	Punkte					Risikogruppe	Score
	0	0,5	1	1,5	2		
Bournemouth ⁵⁹							
Hb(g/dl)	>10		<10				
Granulozyten ($\times 10^9/l$)	>2,5/<16		<25/>16			Niedrig	0-1
Thrombozyten ($\times 10^9/l$)	>100		<100			Intermediär	2-3
KM-Blasten (%)	<5		>5			Hoch	4
Spanien ⁷⁸							
KM-Blasten (%)	<5		5-10		11-30	Niedrig	0-1
Thrombozyten ($\times 10^9/l$)	>100		51-100		<50	Intermediär	2-3
Alter (Jahre)	<60		>60			Hoch	4-5
Goasguen et al. ²⁴							
Hb (g/dl)	>10		<10			Niedrig	0
Thrombozyten ($\times 10^9/l$)	>100		<100			Intermediär I	1
KM-Blasten (%)	<5		>5			Intermediär II	2
						Hoch	3

Scoring-System	Punkte					Risikogruppe	Score
	0	0,5	1	1,5	2		
Düsseldorf ³							
KM-Blasten (%)	<5		>5			Niedrig	0
Thrombozyten (x10 ⁹ /l)	>100		<100			Intermediär	1-2
Hb (g/dl)	>9		<9			Hoch	3-4
LDH (U/l)	normal		erhöht				
IPSS ²⁷							
KM-Blasten (%)	<5	5-10		11-20	21-30	niedrig	0
Karyotyp ¹	gut	mittel	schlecht			Intermediär1	0,5-1
Zytopenien ²	0-1	2-3				Intermediär2	1,5-2
						Hoch	2,5-3,5
Oguma (Survival) ⁵²							
KM-Blasten > 3 %		3					
Blasten peripher		3				Niedrig	0-3
Geschlecht männlich		2				Intermediär	4-8
Alter > 60 Jahre		2				Hoch	9-12
Kernatypien Granulozyten		2					
Oguma (AML) ⁵²							
KM-Blasten > 3 %		7					
Blasten peripher		3				Niedrig	0-3
Geschlecht männl.		2				Intermediär	4-12
Alter > 60 Jahre		2				Hoch	13-18
Kernatypien Granulozyten		2					
Mikromegakaryozyten		2					

- (1) Karyotyp „gut“: nur del(5q), nur del 20q, nur -Y; „mittel“: +8, 1-2 Anomalien; „schlecht“: sehr komplexe, > 2 Anomalien, -7/7q-
- (2) Hämoglobin < 10g/dl, Thrombozyten < 100 x10⁹/l, Neutrophile < 1,8 x10⁹/l

Tabelle 35: Übersicht und Definition der überprüften Scoring-Systeme

	THERAPIEASSOZIIERTE MDS												PRIMÄRE MDS											
	AML – Übergang (A)								Überleben				AML – Übergang								Überleben			
	n	%	X ²	p	2 Jahre %	5 Jahre %	log	p	Mean	Median	log	p	n	%	X ²	p	2 Jahre %	5 Jahre %	log	p	Mean	Median	log	p
<u>FAB</u>																								
RA	33	12			17	17			36	14			589	8			9	19			75	39		
RARS	21	24			31	31			21	10			392	8			8	12			70	50		
RAEB	30	17	14	0,007	31	31	21,1	0,0003	20	5	9,32	0,0536	404	27	225	<0,00005	39	51	327	<0,00005	23	12	225	<0,00005
RAEB-T	25	52			63	76			14	6			297	44			61	70			32	9		
CMML	12	33			40	40			9	5			273	13			19	29			32	19		
<u>LDH</u>																								
< 200 U/l	59	19			27	31			29	9			883	17			18	25			60	33		
> 200 U/l	60	32	2,682	0,102	44	55	7,64	0,0057	17	7	6,6	0,0102	653	23	7	0,008	34	42	38,6	<0,00005	29	12	104	<0,00005
< 300 U/l	85	20			24	35			33	10			1290	19			21	29			51	27		
> 300 U/l	34	38	4,283	0,038	63	63	12,23	0,0005	10	3	11,03	0,0009	250	23	2,8	0,092	38	46	18,4	<0,00005	29	10	42	<0,00005
<u>KM Blasten</u>																								
< 5 %	57	16			22	22			34	14			799	8			7	14			70	64		
> 5 %	64	34	5,46	0,019	46	71	8,04	0,0046	16	5	10,4	0,0013	879	30	118	<0,00005	40	50	170	<0,00005	27	13	191	<0,00005
< 10 %	76	17			25	29			33	10			1089	10			10	17			60	37		
> 10 %	45	40	7,77	0,005	49	72	11,07	0,0009	14	5	5,6	0,0178	588	36	162	<0,00005	52	62	269	<0,00005	25	10	185	<0,00005
<u>Düsseldorf</u>																								
low risk	5	0			0	0			44	47			208	6			4	6			105	69		
Interm. risk	52	23	2,44	0,296	29	35	7,62	0,0222	32	16	17,1	0,0002	759	18	64	<0,00005	18	29	164	<0,00005	47	27	274	<0,00005
high risk	57	30			42	62			15	5			421	32			51	60			20	8		
<u>IPSS</u>																								
low risk	4	25			25	25			24	9			93	9			6	9			138	88		
Interm. I	14	21			19	32			47	42	5,1	0,1683	88	23	55	<0,00005	13	25	77	<0,00005	67	38	63	<0,00005
Interm. II	12	50	2,52	0,471	43	81	3,5	0,3202	13	5			67	36			37	51			29	18		
high risk	11	36			46	46			20	8			111	55			59	64			46	16		
<u>Bourne- mouth</u>																								
low risk	17	23			28	28			27	27			385	9			7	11			67	48		
interm. risk	58	24	0,003	0,999	29	40	1,06	0,5872	36	10	15	0,0005	650	26	56	<0,00005	29	43	109	<0,00005	37	16	148	0,00005
high risk	25	24			49	66			8	4			137	33			58	63			17	7		

	THERAPIEASSOZIIERTE MDS												PRIMÄRE MDS											
	AML - Übergang								Überleben				AML - Übergang								Überleben			
	n	%	X²	p	2 Jahre %	5 Jahre %	log	p	Mean	Median	log	p	n	%	X²	p	2 Jahre %	5 Jahre %	log	p	Mean	Median	log	p
<u>Goasquen</u>																								
low risk	7	14			17	17			44	47			206	6			4	8			90	68		
interm. I	24	17	1,709	0,635	18	18	4,37	0,2239	34	13	19,7	0,0002	486	14	69	<0,00005	13	23	143	<0,00005	46	32	234	<0,00005
interm. II	41	29			36	52			32	9			398	30			40	52			31	12		
high risk	28	25			70	70			9	4			235	28			49	55			22	7		
<u>Spanish</u>																								
low risk	32	12			16	16			31	14			574	8			5	12			78	54		
interm. Risk	50	30	4,106	0,128	38	49	10,7	0,0047	32	9	22,4	<0,00005	638	25	94	<0,00005	32	40	176	<0,00005	33	16	250	<0,00005
high risk	31	32			61	80			6	4			313	33			49	62			21	10		
<u>Oguma – Score *</u>																								
low risk	23	4			6	6			58	23			172	5			3	7			103	69		
interm. risk	74	28	5,836	0,054	38	65	7,93	0,0190	22	9	16,25	0,0003	579	23	51	<0,00005	26	36	73	<0,00005	41	23	105	<0,00005
high risk	7	29			57	57			9	5			159	38			47	55			22	11		

Tabelle 36 : Aussagen der Prognose-Scores zu Überlebenswahrscheinlichkeit und Transformation in eine Leukämie

* Für AML-Übergang und Überleben wurden jeweils die entsprechenden Scores benutzt.

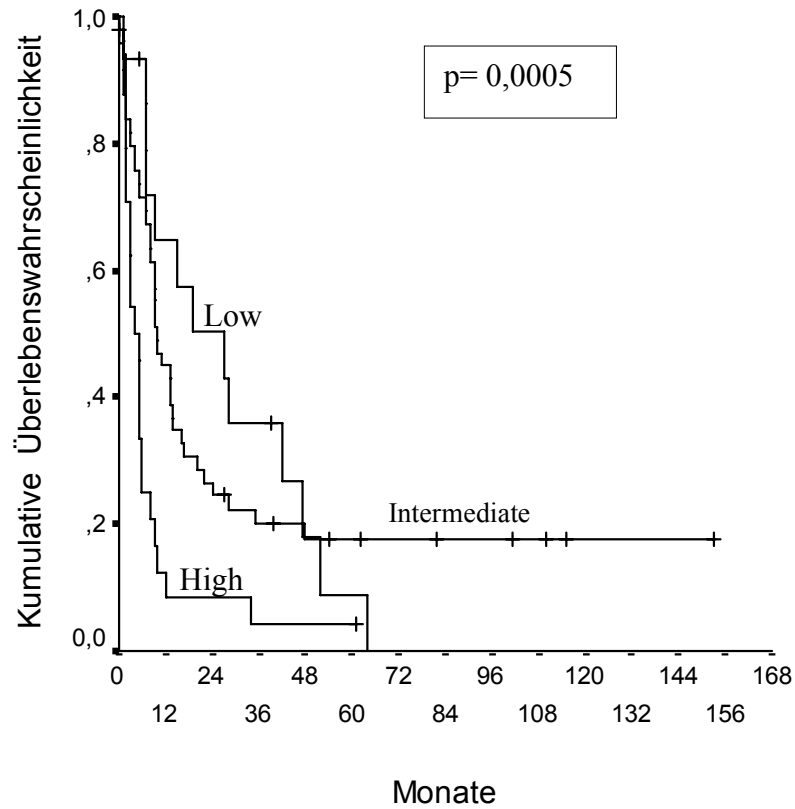


Abbildung 14 : Bournemouth – Score Überleben

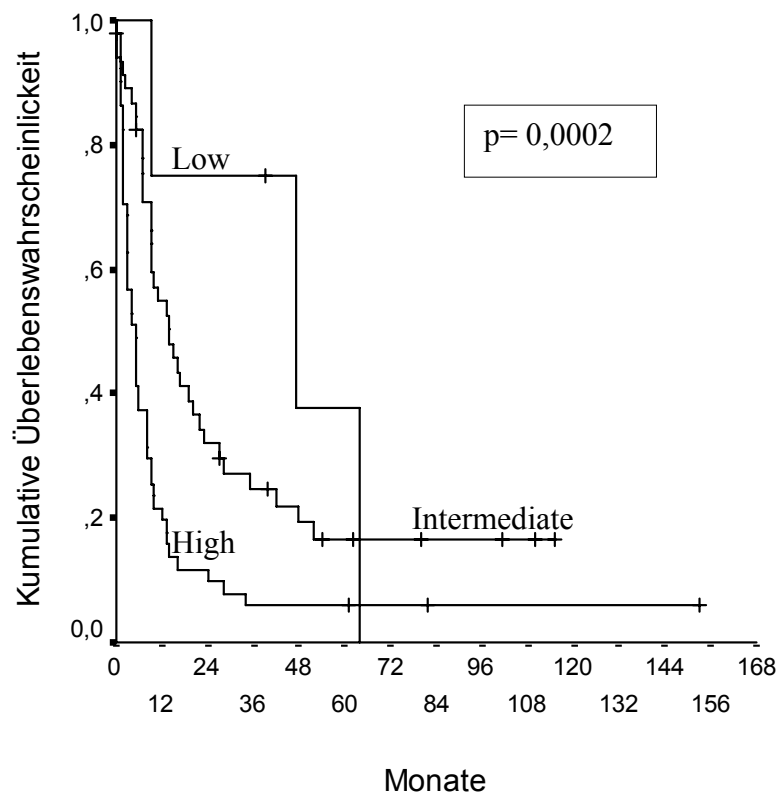


Abbildung 15 : Düsseldorf – Score Überleben

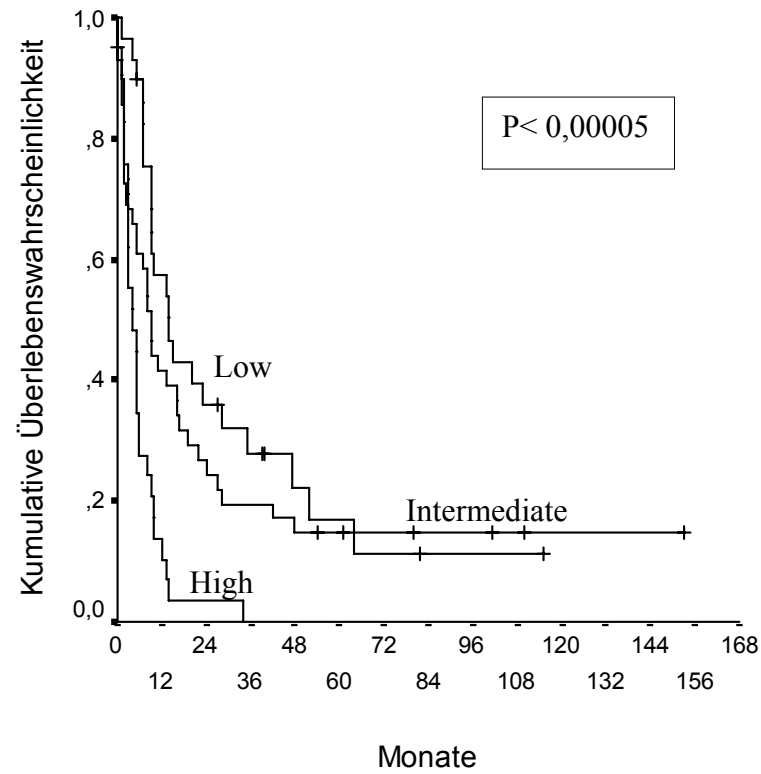


Abbildung 16: Spanish – Score Überleben

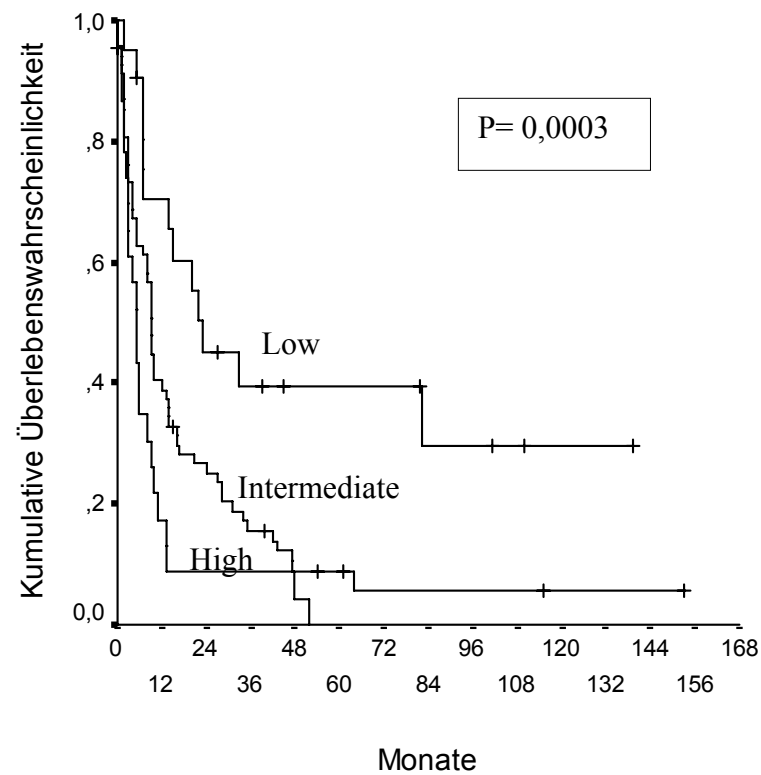


Abbildung 17 : Oguma - Score (Überleben)

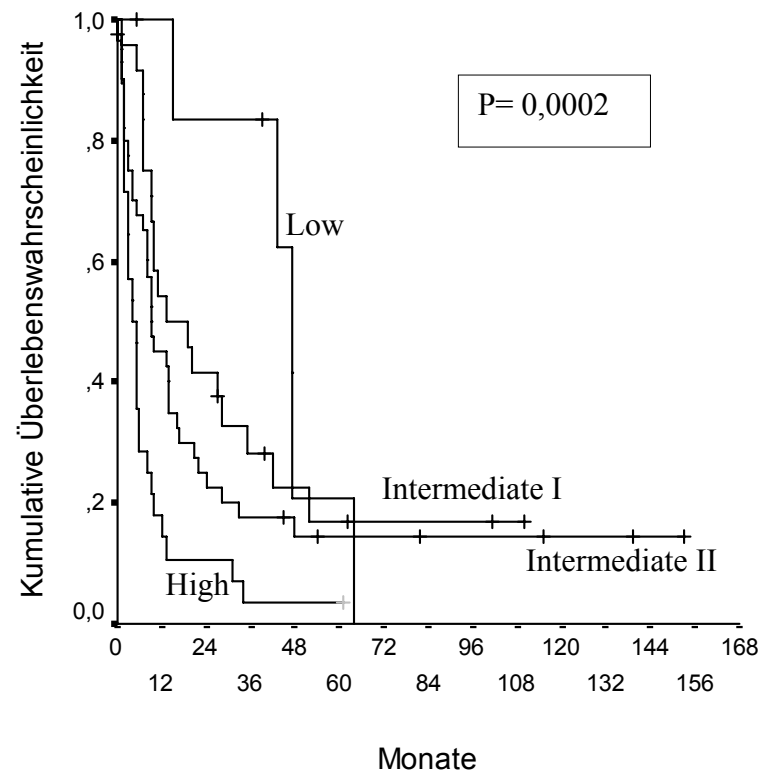


Abbildung 18: Goasguen – Score Überleben

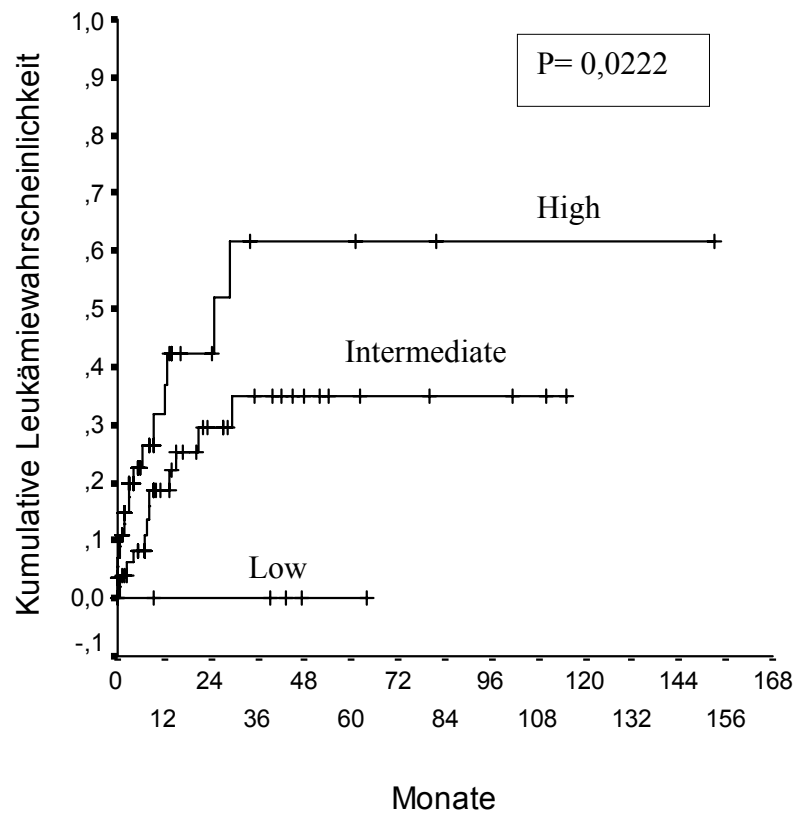


Abbildung 19: Düsseldorf-Score AML Übergang

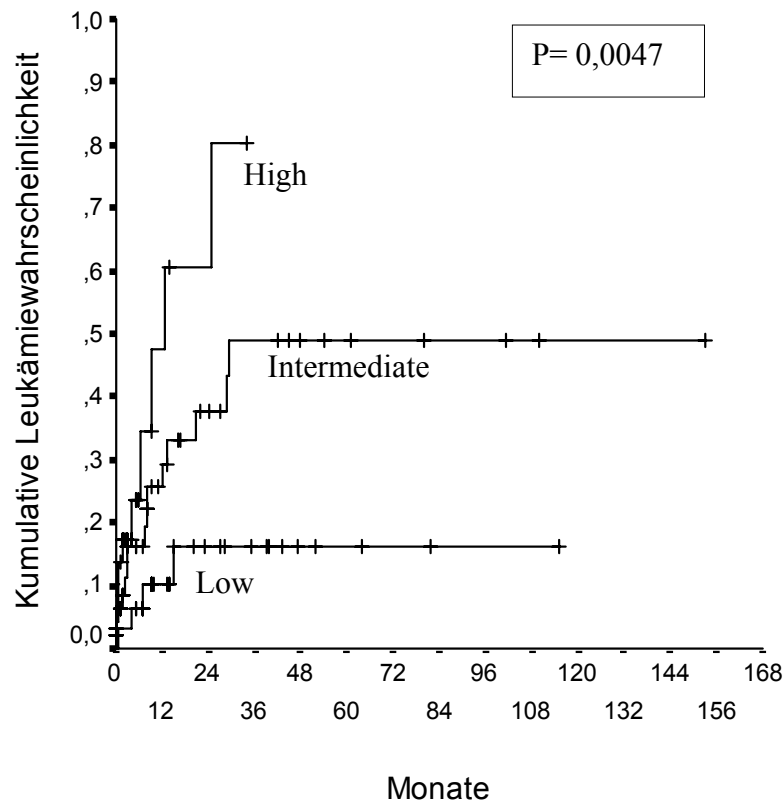


Abbildung 20: Spanish-Score AML Übergang

4.4.4 Vergleich zwischen primären und therapieassoziierten MDS

Im letzten Abschnitt dieses Kapitels, wird ein kurzer Vergleich zwischen primären MDS (pMDS) und therapieassoziierten MDS unternommen. Die Daten der Patienten mit primären MDS wurden aus dem Düsseldorfer MDS Register verwendet. Dieser Vergleich bezieht sich hauptsächlich auf die für therapieassoziierte MDS relevanten Prognosefaktoren, als auch auf die Anwendbarkeit der verschiedenen Prognosescores, Überlebenszeit und Leukämieübergänge. Das mediane Erkrankungsalter bei primären MDS lag bei 72 (16-96) Jahren und bei therapieassoziierten MDS bei 64 (22-84) Jahren. Zum Ende des Beobachtungszeitraums lebten bei letztgenannter Gruppe noch 11 %. Der Anteil der Überlebenden bei primären MDS lag mit 39 % deutlich höher. Ein Leukämieübergang wurde in der Gruppe der pMDS in 18 % der Fälle, bei einer medianen Manifestationslatenz von 7 Monaten (0-173 Monate) beobachtet. Bei der tMDS-Gruppe lag die Rate der Leukämieübergänge bei 26 % mit einer Latenz von 4 Monaten (0-67 Monate). Die Patienten mit therapieassoziierten MDS überlebten im Median 9 Monate, dagegen lag das mediane Überleben, bei Patienten mit primären MDS, bei 23 Monaten ($p < 0,00005$). Der LDH-Wert, medulläre Blastenanteil und Anzahl der Granulozyten hatten, sowohl bei primären, als auch bei den therapieassoziierten MDS, einen hohen prognostischen Aussagewert. Die untersuchten Prognosescores erlaubten bei primären MDS, besser als bei den therapieassoziierten MDS, eine Aussage über Überlebens- und Leukämiewahrscheinlichkeiten zu treffen. Tabelle 34 fasst die Ergebnisse der Score-Analysen zusammen. Abbildung 21 und 22 zeigen grafisch kumulative Wahrscheinlichkeiten für den Leukämieübergang und die Überlebenszeit.

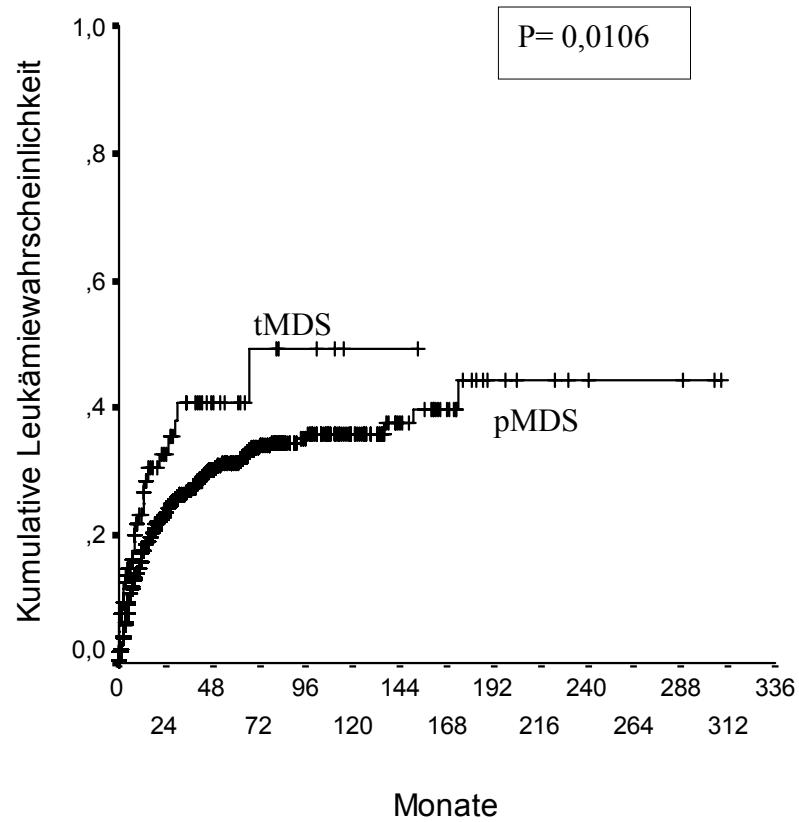


Abbildung 21 : Kumulative Leukämiewahrscheinlichkeit für primäres und therapieassoziiertes MDS

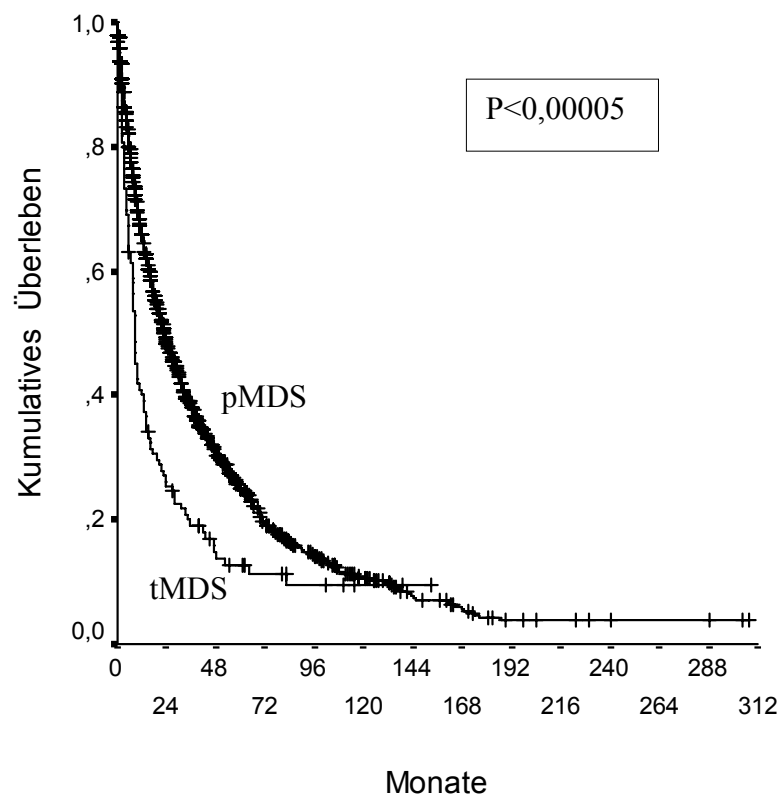


Abbildung 22 : Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für primäres und therapieassoziiertes MDS

5. DISKUSSION

Diese Arbeit untersucht den Verlauf, Morphologie und Prognose von therapieassoziierten myelodysplastischen Syndromen (tMDS) anhand eines Patientenkollektivs von 121 Fällen. Ziel der Arbeit war es u.a. möglichst spezifische Merkmale der tMDS zu identifizieren, welche eventuell Grundlage einer fundierten Risikoeinstufung und Prognoseaussage darstellen könnten. In der Literatur der vergangenen 20 Jahre findet sich eine zunehmende Auseinandersetzung mit der Thematik der therapieassoziierten Neoplasien. In diesem Zusammenhang werden jedoch beim Großteil der Arbeiten die Patienten zusammengefasst, welche tMDS oder tAML diagnostiziert bekommen haben. Daher war oft ein direkter Vergleich mit unseren Daten nur bedingt möglich. Da jedoch tMDS als fakultative Vorstufe von tAML anzusehen sind, können zumindest einige Gemeinsamkeiten in der Pathogenese angenommen werden.

Bei Erstellung des Datensatzes wurden von 2350 Patienten mit MDS 121 Patienten gefunden, bei welchen die Erkrankung therapieassoziiert aufgetreten war. Diese bildeten einen Anteil von 5,1 %, welcher auch von PARK u. KOEFFLER 1996 in einer Arbeit beschrieben wurde (5 - 10 %) ⁶³. Der Anteil an Frauen lag mit 56 % höher, als bei den Männern, das mittlere Erkrankungsalter lag bei 64 (22-85) Jahren. Andere Autoren beobachteten ähnliche mittlere Erkrankungsalter. So fanden TAKEYAMA et al. ⁸⁵ in einer japanischen Studie an 256 Patienten mit tMDS und tAML ein mittleres Erkrankungsalter von 61 Jahren. Somit scheint das mediane Erkrankungsalter niedriger zu sein, als bei primären MDS, welches von GERMING mit 71 angegeben wird ¹⁸. Bei den Angaben zur Inzidenz findet man verschiedene Aussagen. Je nach Autor variiert sie von 1,1 % - 24,3 % ^{1,16,19,26,43,50,65,74,86,87}. Manche Arbeiten beschreiben je nach Grunderkrankung verschiedene Inzidenzen und Häufigkeiten. So fand eine Studiengruppe anhand 364 Patienten mit Mammakarzinom, welche eine Hochdosismotherapie und anschließende Stammzelltransplantation erhielten, eine Inzidenz von nur 0,27 % ⁴⁴. Ob diese Zahlen jedoch krankheits- bzw. therapiespezifisch angesehen werden können, bleibt fraglich. Angaben über das Risiko für ein tMDS finden sich in der Literatur reichlich. Diese Untersuchungen beruhen hauptsächlich auf der Analyse von Patienten mit Hodgkin - und Non-Hodgkin Lymphomen als Grunderkrankung. So lag das Risiko bei einer Arbeit von TRAWEEK et al. ⁸⁷ bei 9 % / 3 Jahre. Weitere Angaben sind 14,5 % / 4 Jahre ⁵⁷, 4 % / 5 Jahre ¹⁶ und 18 % / 6 Jahre ⁸⁴. In unserer Untersuchung dauerte es im Median 67 Monate bis ein tMDS diagnostiziert worden war. Andere Autoren fanden zum Teil ähnliche Zeitspannen (12-71 Monate) ^{6,36,56,57,65,81,85}. Faktoren, welche Einfluss auf die Zeitspanne bis zur Diagnose tMDS hatten, waren die verschiedenen Therapieregimes. Wir fanden eine signifikant längere Zeitspanne bis zur Diagnose eines tMDS bei Patienten, die nur einer Strahlentherapie zugeführt worden waren, im Vergleich zu Patienten mit Chemotherapie bzw. kombinierter Radiochemotherapie (p=0,0015). Gleichzeitig schienen alkylierende Substanzen eine wichtige Rolle bei der Frage zu spielen, warum das Intervall bei einer Chemotherapie (76 Monate) fast halb so lang war, wie bei alleiniger Bestrahlungstherapie (131 Monate), zumal eine Chemotherapie ohne alkylierende Substanzen mit ähnlichen Zeitabständen (111 Monate) behaftet war, wie die isolierte Radiatio (p<0,001). Die am häufigsten verabreichten alkylierenden Substanzen waren Cyclophosphamid und Melphalan. Beim Vergleich dieser beiden Substanzen zeigte sich mit knapper Signifikanz, dass Patienten aus der Melphalan-Gruppe eine längere Latenz bis zum Auftreten eines t-MDS aufwiesen, als Patienten

der Cyclophosphamid-Gruppe. Diese Tatsache lässt sich jedoch anscheinend nicht ohne weiteres auf die leukämogene Potenz dieses Zytostatikums übertragen. GREENE et al. fanden für das Melphalan ein 10-Jahresrisiko für tMDS von 11 %, welches ungefähr das Doppelte des entsprechenden Risikos nach einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid darstellte²⁸. Bei einer Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung konnte ein additiver Wirkungseffekt in Hinblick auf die Latenz ermittelt werden. Bei dieser Patientengruppe fanden sich die niedrigsten Latenzzeiten bis zur Diagnose eines tMDS, wobei dieser Effekt jedoch eher als gering einzustufen ist. Diese Ergebnisse werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Während einige Studien unsere Ergebnisse bestätigen, gibt es auch Autoren, welche keinen Zusammenhang zwischen Primärnoxen und Latenz bis zur Diagnose eines tMDS zeigen konnten. Zu diesen Arbeiten gehört die 2003 erschienene Arbeit von SMITH et al. Anhand von 306 Patienten hatten sowohl die Unterscheidung zwischen Radio- und Chemotherapie, als auch zwischen Alkylantien und Nicht-Alkylantien in Bezug auf die Latenz keine Bedeutung⁸². In Hinblick auf den Übergang in eine myeloische Leukämie und Überlebenswahrscheinlichkeit konnte unsere Studie keinen Zusammenhang zur Primärnoxe herstellen. Ähnliche Ergebnisse lieferten 1990 PEDERSEN-BJEERGARD et al.⁶⁶ und 2000 KRISHNAN et al.⁴³.

Der Übergang in eine AML stellt leider eine häufige Komplikation von tMDS dar. In unserer Studie waren 26 % der Patienten von diesem Verlauf betroffen, wobei die Latenz ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur Sicherung einer akuten myeloischen Leukämie bei nur vier Monaten lag. Ähnliche Ergebnisse lieferten SMITH et al., die eine Übergangsrate in eine AML von 25 % einer tMDS-Gruppe fanden⁸². Es gibt jedoch auch Studien, die höhere Transformationsraten aufweisen. Eine 2004 veröffentlichte Arbeit ergab bei 42% der Patienten einen AML-Übergang⁶⁶. Bei MICALLEF et al. lag die Rate ähnlich hoch bei 38%⁵⁵. Erwartungsgemäß fanden sich in unserer Studie die häufigsten Transformationsraten beim FAB-Subtyp RAEB-T, gefolgt vom Subtyp CMML und RARS. Auf der Suche nach Prognosefaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für den Übergang in eine akute myeloische Leukämie einhergehen, konnten wir folgende Parameter identifizieren: schlechter Allgemeinzustand, Fieber, erniedrigter Erythroblastenanteil, Alter < 70 Jahre, herabgesetzte Zellularität der Megakaryopoese, erhöhter Myeloblastenanteil im Knochenmark und ein erhöhter LDH-Wert. Als unabhängig prognostisch relevant erwiesen sich der LDH-Wert und der Erythroblastenanteil. Die Rolle des Allgemeinzustandes ist in Verbindung mit der Funktion der roten Zellreihe zu sehen. Der Allgemeinzustand ändert sich rasch je nach erythrozytärer Versorgungslage des Organismus. Eine blasse Haut und Schleimhäute, Müdigkeit, Tachykardie u.a. sind Hauptkriterien für die Beurteilung eines Allgemeinzustandes. Zu diesen Symptomen kommt es, wenn insbesondere ein Defizit in der erythrozytären Zellreihe vorliegt. Somit könnte evtl. ein Umkehrschluss auf die Situation im Knochenmark versucht werden, wo bei anhaltender erythrozytärer Hyperplasie, gefunden im Knochenmarkausstrich, die Expansion von Myeloblasten erschwert wird. Ähnlich könnte die Rolle der Megakaryopoese interpretiert werden. Diese Rückschlüsse können jedoch nur bei annähernd interindividueller Gleichheit bei den Beurteilungsmaßstäben und Diagnosekriterien bei der Knochenmarksuntersuchung Hinweise liefern. Ein Zusammenhang zwischen Grunderkrankung oder Therapiemodalität, wie ihn z.B. PEDERSEN-BJEERGARD et al. bezüglich applizierter Alkylantien fanden⁶⁶, konnte unsere Arbeit nicht herstellen. CHRISTIANSEN et al. berichteten 2004 von einem häufigen Auftreten von Mutationen im AML1-Gen, welche gleichzeitig mit einer erhöhten

Transformationsrate in eine AML einhergingen. Auch waren die Transformationszeiten im Vergleich zu Patienten mit AML1-Wildtyp kürzer ¹⁴.

Bei 47 Patienten unserer Studie konnten Chromosomenanalysen durchgeführt werden, von denen 72 % einen pathologischen Befund ergaben. Die häufigsten Einzelaberrationen waren Deletionen am Chromosom 7 und 5, wobei der Anteil an Einzelaberrationen insgesamt gering war. Diese Ergebnisse werden durch andere Arbeiten bestätigt ^{47,48,49,55}. Hier ließe sich eventuell ein Zusammenhang zur Pathogenese herstellen. Auf dem Chromosom 5, insbesondere auf seinem langen Arm, sind Gene lokalisiert, die für Wachstumsfaktoren wie IL-3, IL-4, IL-5, M-CSF, GM-CSF kodieren. Defekte dieser Gene bewirken daher möglicherweise eine unkontrollierte Zellproliferation und somit die Manifestation eines MDS. Bei Defekten auf Chromosom 7 kann es zur Alteration des AML1-Gens oder CBF β -Gens kommen. Diese Gene kodieren für zwei Peptide, welche als Heterodimer einen wichtigen Transkriptionsfaktor der gesunden Hämatopoese bilden. In diesem Zusammenhang wurden auch schon schlechtere Prognosen bezüglich eines AML-Übergangs beobachtet ¹⁴. Ein gehäuftes Auftreten von Aberrationen im Chromosom 7 wurde jedoch nicht nur nach einer Therapie mit Alkylantien beobachtet. KNIPP et al. berichteten in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit ebenfalls über eine Assoziation zur Langzeittherapie mit Azathioprin ⁴¹. Ungefähr ein Viertel der Patienten mit chromosomalen Analysen wiesen in unserer Studie mehr als zwei Aberrationen auf. Die Rolle von chromosomalen Befunden bei t-MDS wird kontrovers diskutiert. Es scheint belegt zu sein, dass Chromosomenanomalien bei t-MDS sehr häufig vorkommen. Ein Anteil von Patienten mit normalem Chromosomensatz von 25 %, wie ihn unsere Untersuchung erbrachte, fällt im Vergleich mit anderen Arbeiten ähnlich niedrig aus. Zwar publizierten PEDERSEN-BJEERGARD et al. im Jahre 1984 und 1987 zwei Arbeiten, in welchen der Anteil von normalen Chromosomenbefunden bei Patienten mit t-MDS, t-AML und t-MPL ebenfalls bei 20-25 % lag ^{64,71}, jedoch ist dies meist die Ausnahme. Bei den meisten untersuchten Kohorten mit t-MDS lag die Rate der pathologischen Chromosomenbefunde bei 79 - 97 % ^{36,45,53,55,56,65,82}. Einen signifikanten Einfluß des Karyotyps auf das Überleben oder den Übergang in eine akute myeloische Leukämie konnten wir in unserer Studie nicht ermitteln. Diese Ergebnisse könnten durch die geringe Fallzahl an vorhandenen Chromosomenbefunden begründet sein. Einerseits gibt es Arbeiten, welche die Wichtigkeit der chromosomalen Befunde bei der Diagnose der MDS hervorheben ⁶⁶, andererseits ist die Rolle als prognostischer Faktor undefiniert. Eine 1987 veröffentlichte Studie identifizierte die Anzahl an chromosomalen Aberrationen als Prognosefaktor ⁷¹. Jedoch wurden diese Ergebnisse von LE BEAU et al. in einer Arbeit, welche die Rolle der Chromosomen 5 und 7 in Hinblick auf die Leukämogenese, Prognose und den Übergang in eine myeloische Leukämie hervorhebt, widerlegt ⁴⁵. Ob nun entweder über die Anzahl an chromosomalen Aberrationen, oder über die spezifische Ausprägung eines Defektes ein Anhalt für die Prognose gewonnen werden kann, lässt sich nur durch weitere umfangreiche Untersuchungen sichern. Dies zeigt jedoch erneut, dass die therapieassoziierten MDS schon bei grundlegenden Überlegungen nicht den primären MDS gleichgesetzt werden dürfen. So ist der Effekt der chromosomalen Ausprägung auf die Prognose bei primären MDS eindeutig. Bei den tMDS und pMDS mit schon ohnehin schlechter Prognose, ist es jedoch wahrscheinlich nicht immer möglich, den Einfluß der chromosomalen Veränderungen auf die Prognose aufzuzeigen, da es kaum Patienten mit besserer Prognose gibt.

Ein besonderes Anliegen dieser Arbeit war die Aufarbeitung der Überlebenszeiten und der damit assoziierten prognostisch relevanten Faktoren. Bei unserem Patientenkollektiv waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes 89 % der Patienten entweder an Komplikationen eines tMDS oder aufgrund der Transformation in eine akute Leukämie verstorben. In der Gesamtgruppe lag das Überleben im Median bei neun Monaten. Diese äußerst schlechte Prognose wurde ebenfalls in vielen anderen Studien beobachtet (Tabelle 35). In einem Kollektiv mit primären MDS lag die mediane Überlebenszeit bei 20 Monaten und somit mehr als doppelt so lang, wie bei therapieassoziierten MDS⁴. Bei der Analyse von Prognosefaktoren und deren Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich, dass die für primäre MDS anwendbaren Kriterien für therapieassoziierte MDS nicht gelten können. So hatten z.B. der FAB-Subtyp und die Ausprägung des Karyotyps keinerlei Einfluss auf die Überlebenszeit. Erstaunlicherweise hatten die Patienten, bei denen keine Chromosomenanalyse durchgeführt worden war eine signifikant schlechtere Prognose als die Patienten mit untersuchtem Chromosomensatz, die jedoch im Gegensatz im Median sieben Jahre jünger waren. Der Altersmedian lag hier bei 60 Jahren im Gegensatz zu 67 Jahren in der nicht untersuchten Gruppe. Die Rolle des Karyotyps wird jedoch in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Zahlreiche Arbeiten bestätigen die Bedeutung als unabhängigen Prognosefaktor^{36,48,82}. In unserer Studie jedoch schienen eher klinisch-morphologische Kriterien relevant zu sein, um einen ungünstigen Krankheitsverlauf vorherzusagen. Zu diesen zählten ein Alter von über 65 Jahren, ein schlechter Allgemeinzustand, eine Hepatomegalie und eine Lymphadenopathie. Im peripheren Blut gingen eine Neutropenie, ein erhöhter LDH-Wert, ein erniedrigter Hämoglobingehalt und das Vorhandensein von Myeloblasten mit einer schlechten Prognose einher. Im Knochenmark waren ein erhöhter Myeloblasten- und erniedrigter Erythroblastenanteil prognostisch relevant. Der Prozentsatz von Myeloblasten und Promyelozyten im Knochenmark war in einer Arbeit von PEDERSEN-BJEERGARD et al. ebenfalls als Prognosefaktor erkannt worden⁷². Einen unabhängigen Einfluss hatten in unserer multivariaten Analyse jedoch nur der LDH-Wert, das Alter und eine Neutropenie. Andere Autoren fanden zum Teil ähnliche Aspekte. So konnte TAKEYAMA et al. in einer japanischen Studie aus dem Jahre 2000 eine Hypoproteinämie, ein erhöhtes C-reaktives Protein und eine Thrombozytopenie als unabhängig relevant identifizieren⁸⁵. Die Tabelle 35 zeigt eine Zusammenstellung verschiedener Arbeiten bezüglich Gesamtüberlebenszeit und Prognosefaktoren. Insgesamt wird deutlich, dass die Prognose der therapieassoziierten MDS sehr schlecht ist. Die meisten Patienten versterben innerhalb eines Jahres. Diese Tatsache lässt sich auch durch eine supportive Therapie oder aggressive Chemotherapie wenig beeinflussen. Auch die allogene Stammzelltransplantation erzielte bislang nur wenig Erfolge⁶⁵. NEUGUT et al. fanden eine 1-Jahr-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 10%⁶⁰. Dementsprechend werden die meisten Patienten in den anwendbaren Prognosescores in die Intermediärrisiko- und die Hochrisikogruppe eingeteilt (s. 4.4.3).

Quelle	Überleben in Monaten	Unabhängige Prognosefaktoren
Takeyama et al. ⁷³	10	• Hypoproteinämie • erhöhtes C-reaktives Protein • schlechtes Ansprechen der malignen Grunderkrankung • Thrombozytopenie

<i>Quelle</i>	<i>Überleben in Monaten</i>	<i>Unabhängige Prognosefaktoren</i>
Kantarjian et al. ²⁹	10	• Karyotyp
Michels et al. ⁴⁸	4	
Baker et al. ⁹²	10	
Levine et al. ⁴⁰	< 12	• Karyotyp
Mauritzon et al. ⁴⁵	7	
Gilliland et al. ⁹³	11	
Sevilla et al. ⁶⁸	8	
Christiansen et al. ¹¹	11	
Smith et al. ⁷⁰	9	• Karyotyp
Micallef et al. ⁴⁷	10	
Krishnan et al. ³⁵	6	
Pedersen-Bjergaard et al ⁵⁵	10	• malignes Lymphom • Remissionsstatus der malignen Grunderkrankung • Thrombozytopenie • Anzahl der chrom. Aberrationen • Prozentsatz von Blasten und Promyelozyten im Knochenmark
Metayer et al. ⁴⁶	12	
McCarthy et al. ⁹⁴	8	
Estey et al. ¹⁴	< 12	

Tabelle 35: Angaben zum medianen Überleben und Prognosefaktoren in der Literatur

In nur wenigen Arbeiten findet man einen prognostischen Einfluss von morphologischen Dysplasien auf Überleben oder auf den AML-Übergang. Desweiteren beziehen sich diese Arbeiten nach unserem Wissen hauptsächlich auf Patienten mit akuter Leukämie oder primären myelodysplastischen Syndromen.

Somit ergaben sich oft Schwierigkeiten beim Vergleich mit unserer Patientengruppe. Eine Analyse aller drei Zellreihen in Hinblick auf dysplastische Veränderungen und Reifungsstörungen im Knochenmark ergaben erstaunliche, aber nicht immer schlüssige Ergebnisse. Bei Betrachtung der Situation im Knochenmark wurde deutlich, dass Dysplasien in der Erythropoese fast immer vorhanden sind, so dass über diese Kriterien wohl keine gute Trennung in Patientengruppen bezüglich Prognose erwartet werden kann. Die Megakaryopoese und Granulozytopoese erlauben schon eher eine Differenzierung. Bei ca. 20% der Patienten fanden sich keine Dysplasien in der Megakaryopoese. Morphologische Veränderung in der Granulopoese fehlten bei ca. 40 % der Patienten. Somit wäre nicht nur über die Zellzahl, sondern auch über die Ausprägung von Defekten eine Prognosevorhersage möglich. Bei der Frage nach der Ursache von Dysplasien konnte AMIGO et al. an 53 Patienten, die autolog transplantiert wurden, zeigen, dass wahrscheinlich die initiale Chemotherapie ursächlich für dysplastische Veränderung zu sein schien und nicht die Transplantation selbst¹. Berücksichtigt man ferner die Arbeit von KAHL et al., die verdeutlicht, dass Dysplasien in der Megakaryozytopoese und Granulozytopoese mit einem unvorteilhaften Karyotyp einhergehen, die Prognose aber nicht zusätzlich verschlechtern³⁵, entsteht der Eindruck, dass Dysplasien eher als prognoseunabhängige Nebenerscheinung des ursächlichen Chromosomendefektes angesehen werden können. Diese Beobachtungen wurden auch von GAHN et al.²⁰ gemacht. Es gibt jedoch keinen Anhalt für eine Spezifität einer dysplastischen Veränderung und einem Chromosomendefekt. HAST et al. kommen zu dem Ergebnis, dass Dysplasien in Neutrophilen keine spezifische Ausprägung des MDS-Klons sein müssen³⁰. Es bleibt unklar, ob die dysplastischen Zellen von einem parallelen MDS-Klon mit normalem Karyotyp abstammen, oder ob sie Residuen nicht-klonaler hämatopoetischer Zellen darstellen. Unsere Arbeit konnte keinen Zusammenhang zwischen den einzelnen Dysplasieausprägungen und einem Überlebensvorteil nachweisen. Selbst nach einer quantitativen Einteilung in vier Dysplasiegrade konnte keine Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil aufweisen. Überraschenderweise konnten wir jedoch zeigen, dass die Ausprägung von Dysplasien in allen drei Zellreihen überdurchschnittlich häufig in der Gruppe der RARS auftrat. Dem entsprechend wiesen Patienten mit einer RARS nach unserer Dysplasiegradeinteilung am häufigsten einen Grad III – IV auf, welche einer Dysplasieanzahl von mindestens 11 und maximal 20 entsprach. Kein Patient aus der Gruppe der RARS wies einen Grad I (max. 5 Dysplasiekriterien) auf. Es stellt sich somit die Frage, ob die Ausprägung von Dysplasien an eine entsprechende Reifedauer gekoppelt ist. Dies liegt nahe, da die Anzahl von Dysplasien in den Gruppen der RAEB und RAEB-T deutlich geringer war, als in der Gruppe der RARS und somit der Entwicklungsstillstand einer hämatopoetischen Zelle auf der Stufe eines Blasten wahrscheinlich eine starke Ausprägung von Dysplasien verhindert. Dies würde bedeuten, dass eine gewisse Maturation Voraussetzung für die Entstehung von Dysplasien ist. Einen Einfluss auf Überlebenswahrscheinlichkeit und AML-Übergang konnten wir jedoch in diesem Zusammenhang nicht herstellen. Es existieren aber einige Arbeiten, die die prognostische Rolle von insbesondere granulozytären Dysplasien hervorheben. GOASGEN et al. fanden einen negativen Einfluss einer Dysgranulopoese in Bezug auf das Erreichen einer kompletten Remission²⁵. Diese Beobachtungen wurden jedoch an 336 Patienten mit de novo AML gemacht und sind somit nur bedingt vergleichbar. Bei Betrachtung der Zellen im peripheren Blut konnte ebenfalls kein relevantes Kriterium ermittelt werden, welches eine Prognoseeinschätzung oder Krankheitsverlaufvoraussage erlaubte. Eindeutigere Ergebnisse konnten wir in der Literatur nicht ausmachen. Manche

Autoren benutzen die Morphologie des peripheren Blutes, um auf die Situation im Knochenmark schließen zu können. In einer Studie von WIDELL et al. wurden die peripheren Blutbilder von 51 Patienten mit MDS in Hinblick auf die neutrophile Granulation (G-Score) und das Vorkommen von Pseudo-Pelger-Zellen analysiert⁹². Es fand sich eine signifikante Herabsetzung der Granulation bei gleichzeitig erhöhtem Blastenanteil im Knochenmark. Eine extreme Hypogranulation (G-Score < 150, Norm: 255-300) und ein erhöhter Anteil an Pseudo-Pelger-Zellen waren Hinweis auf eine bi- und trilineäre Dysplasie im Knochenmark⁹². Weitere Studien beschreiben die Veränderungen im peripheren Blut als sinnvolle Ergänzung in der Diagnostik von myelodysplastischen Syndromen³². HAST et al sehen das Vorhandensein von Dysplasien im peripheren Blut als ein Hinweis auf eine mögliche, unbemerkte dysplastische MDS-Vorphase bei Patienten, welche ursprünglich mit einer primären akuten Leukämie diagnostiziert worden waren³¹. Therapeutische Konsequenzen sind über dieses Diagnosemerkmal wahrscheinlich nicht zu erwarten. Insgesamt scheinen Dysplasien keinen wesentlichen Beitrag zur Prognoseeinschätzung zu leisten, zumal ihre Erkennung und Quantifizierung von höchstem Maß von der Erfahrung des Untersuchers abhängt und somit nur schwer standardisierbar ist. Unangetastet bleibt jedoch die Rolle als Diagnosekriterium.

Die von der WHO vorgeschlagene Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome⁹⁰ sieht vor, dass es keine morphologischen Subentitäten geben soll, sondern die Anamnese einer myelodysplastogenen Noxe alleiniges klassifizierendes Kriterium darstellt. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass es innerhalb der untersuchten Patientengruppe keine substantiellen Unterschiede hinsichtlich der Prognose gibt. Diese Befunde rechtfertigen die WHO Klassifikation unter dem Aspekt der Prognose. Eine Einteilung der therapieassoziierten myelodysplastischen Syndrome ist zumindest aus prognostischer Sicht nicht gerechtfertigt. Es bleibt abzuwarten, ob es mittels molekularer Methoden in Zukunft möglich sein wird, andere, für die Therapie relevante Einteilungskriterien zu entwickeln. Therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome bleiben eine Herausforderung für den Kliniker. Ist die Anamnese bezüglich der primären Noxenexposition unzureichend oder gänzlich fehlend, ist es unwahrscheinlich, dass es zur richtigen Diagnose kommt. Die klare Diagnose eines therapieassoziierten myelodysplastischen Syndroms ist vor allem deshalb von Nöten, weil angesichts der extrem schlechten Prognose eine allogene Transplantation als einzige kurative Therapieoption angestrebt werden sollte.

Entscheidend ist letztendlich die Sensibilisierung der behandelnden Hämatologen und Onkologen auf die wohl wichtigste und meist letale Langzeitkomplikation nach einer erfolgten antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapie. Stone⁸³ nennt es den „Preis des Fortschritts“. Die Entwicklung neuer Chemotherapeutika und Dosisadaptation haben bereits vielen onkologischen Patienten geholfen und werden es in Zukunft besser und nebenwirkungsfreier tun. Es bleibt die Unabdingbarkeit der ständigen Dosiskontrolle und Dosissorgfalt für jeden einzelnen Fall, gepaart mit Expertise und der ständigen Devise, stets im Sinne des Patienten zu handeln. „In other words, we cannot stop using the car, but we should try to reduce the toxic emissions and drive as safely as possible.“⁸³.

5. LITERATUR

1. Amigo ML, del Canizo MC, Rios A, Garcia MA, Caballero MD, Martin A, Bermejo N, Vilches P, San Miguel JF. Diagnosis of secondary myelodysplastic syndromes (MDS) following autologous transplantation should not be based only on morphological criteria used for diagnosis of de novo MDS. *Bone Marrow Transplant.* 1999 May;23(10):997-1002.
2. Andersen MK, Christiansen DH, Kirchhoff M, Pedersen-Bjergaard J. Duplication or amplification of chromosome band 11q23, including the unarranged MLL gene, is a recurrent abnormality in therapy-related MDS and AML, and is closely related to mutation of the TP53 gene and to previous therapy with alkylating agents. *Genes Chromosomes Cancer.* 2001;31:33-41
3. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W (1992) Primary myelodysplastic syndrome: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 6:52-59
4. Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A, Schneider W. Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Dusseldorf score. *Leukemia.* 1994 Nov;8(11):1906-13.
5. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 1;21(7):1352-8. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3181.
6. Benitez J, Carbonell F, Ferro T, Prieto F, Sanchez Fayos J. Cytogenetic studies in 18 patients with secondary blood disorders. *Cancer Genet Cytogenet.* 1986 Aug;22(4):309-17.
7. 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
8. Bennett J: The World Health Organization (WHO) classification of the acute leukemias and the myelodysplastic syndromes. *Intern J Hematol* 2000; 72: 131–133.
9. Bloomfield C, Archer KJ, Mrozek K, et al. 11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;33:362-378
10. Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DA. Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol.* 1987 Aug;66(4):445-50.
11. Carli PM, Sgro C, Parchin-Geneste N, et al. Increase therapy-related leukemia secondary to breast cancer. *Leukemia.* 2000;14:1014-1017

12. Chen G, Zeng W, Miyazato A, Billings E, Maciejewski JP, Kajigaya S, Sloand EM, Young NS. Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities. *Blood*, December 15, 2004; 104(13): 4210 - 4218.
13. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, Lowenberg B, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Wijermans PW, Gore S, Greenberg PL; World Health Organization(WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3671-4.
14. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations of AML1 are common in therapy-related myelodysplasia following therapy with alkylating agents and are significantly associated with deletion or loss of chromosome arm 7q and with subsequent leukemic transformation *Blood*, September 1, 2004; 104(5): 1474 - 1481
15. Cox DR (1972) Regression models and life tables. *J Roy Statist Soc* 34, 149
16. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC, Morris ME, Reed EC, Sanger WG, Tarantolo SR, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*. 1994 Dec;12(12):2527-34.
17. Estey EH. Prognosis and therapy of secondary myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1998 Jun;83(6):543-9
18. Fouth International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1982 (1984) A prospective study of acute non-lymphocytic leukaemia. *Cancer Genet Cytogenet* 11, 249
19. Friedberg JW, Neuberg D, Stone RM, Alyea E, Jallow H, LaCasce A, Mauch PM, Gribben JG, Ritz J, Nadler LM, Soiffer RJ, Freedman AS. Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3128-35.
20. Gahn B, Haase D, Unterhalt M, Drescher M, Schoch C, Fonatsch C, Terstappen LW, Hiddemann W, Buchner T, Bennett JM, Wormann B. De novo AML with dysplastic hematopoiesis: cytogenetic and prognostic significance. *Leukemia*. 1996 Jun;10(6):946-51.
21. Gattermann N, Aul C, Schneider W: Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). *Br J Haematol* 1990; 74: 45.
22. Germing, U. Myelodysplastische Syndrome : Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie, Shaker Verlag 2002
23. 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.

24. Goasguen JE, Garand R, Bizet M, Bremond JL, Gardais J, Callat MP, Accard F, Chaperon J. Prognostic factors of myelodysplastic syndromes--a simplified 3-D scoring system. *Leuk Res.* 1990;14(3):255-62.
25. Goasguen JE, Matsuo T, Cox C, Bennett JM. Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival. *Leukemia.* 1992 Jun;6(6):520-5.
26. Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT, Vesole DH, Sawyer J, Barlogie B, Tricot G. Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1996 Nov;95(2):349-53.
27. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89:2077-2088
28. Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, Malkasian GD Jr, Melton LJ 3rd, Dembo AJ, Bennett JM, Moloney WC, Boice JD Jr. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med.* 1986 Sep;105(3):360-7.
29. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835-3849
30. Hast R, Eriksson M, Widell S, Arvidsson I, Bemell P. Neutrophil dysplasia is not a specific feature of the abnormal chromosomal clone in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 1999 Jun;23(6):579-84.
31. Hast R, Widell S. Dysplastic peripheral blood polymorphs link acute myeloblastic leukaemia in elderly to the myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 1992 Mar;48(3):163-7.
32. Hast R, Nilsson I, Widell S, Ost A. Diagnostic significance of dysplastic features of peripheral blood polymorphs in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 1989;13(2):173-8.
33. Hellstrom-Lindberg E. Treatment of adult myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 1999 Oct;70(3):141-54. Review.
34. ISCN (1991) International Standing Committee on Human Zytogeneticn Nomenclature. Subcommittee on cancer zytogenetics. In : Mittelman F (Ed.) Guidelines for cancer zytogenetics. Karger, Basel
35. Kahl C, Florschutz A, Muller G, Jentsch-Ullrich K, Arland M, Leuner S, Franke A, Hoffkes HG. Prognostic significance of dysplastic features of hematopoiesis in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol.* 1997 Sep;75(3):91-4.

36. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Smith TL, Cork A, McCredie KB, Freireich EJ. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol.* 1986 Dec;4(12):1748-57.
37. Kampmeier P, Anastasi J, Verdiman JW (1992) Issues in the pathology of the myelodysplastic syndromes, *Haematol Oncol Clin N Amer* 6:501-522
38. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. of the American Statistical Association*, 53, 1958, 457-48.
39. Karp JE, Smith MA. The molecular pathogenesis of treatment-induced (secondary) leukemias: foundations for treatment and prevention. *Semin Oncol.* 1997 Feb;24(1):103-13.
40. Karp JE, Smith MA. Modifying risks of secondary leukemias: is drug scheduling important? *J Natl Cancer Inst.* 1996 Dec 18;88(24):1787-9.
41. Knipp S, Hildebrandt B, Richter J, Haas R, Germing U, Gattermann N. Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7. *Haematologica.* 2005 May;90(5):691-3.
42. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose chemotherapy 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.
43. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, Fung H, Bhatia R, Kashyap A, Molina A, O'Donnell MR, Parker PA, Sniecinski I, Snyder DS, Spielberger R, Stein A, Forman SJ. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood.* 2000 Mar 1;95(5):1588-93.
44. Kroger N, Zander AR, Martinelli G, Ferrante P, Moraleda JM, Da Prada GA, Demirer T, Socie G, Rosti G. Low incidence of secondary myelodysplasia and acute myeloid leukemia after high-dose chemotherapy as adjuvant therapy for breast cancer patients: a study by the Solid Tumors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Ann. Onc.*, April 1, 2003; 14(4): 554 - 558
45. 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 7. *J Clin Oncol.* 1986;4:325-345
46. Legare RD, Gribben JG, Maragh M, Hermanowski-Vosatka A, Roach S, Tantravahi R, Nadler LM, Gilliland DG. Prediction of therapy-related acute myelogenous leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) after autologous bone marrow transplant (ABMT) for lymphoma. *Am J Hematol.* 1997 Sep;56(1):45-51.
47. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemia. *Haematologica.* 1999;84:937-945

48. Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin Oncol.* 1992 Feb;19(1):47-84.
49. Levine EG, Bloomfield CD. Secondary myelodysplastic syndromes and leukaemias. *Clin Haematol.* 1986 Nov;15(4):1037-80.
50. List AF, Garewal HS, Sandberg AA. The myelodysplastic syndromes: biology and implications for management. *J Clin Oncol.* 1990 Aug;8(8):1424-41. Review
51. Mach-Pascual S, Legare RD, Lu D, Kroon M, Neuberg D, Tantravahi R, Stone RM, Freedman AS, Nadler LM, Gribben JG, Gilliland DG. Predictive value of clonality assays in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplant: a single institution study. *Blood.* 1998 Jun 15;91(12):4496-503.
52. Mangi MH, Mufti GJ. Primary myelodysplastic syndromes: diagnostic and prognostic significance of immunohistochemical assessment of bone marrow biopsies. *Blood.* 1992 Jan 1;79(1):198-205.
53. Mauritzson N, Albin M, Rylander L, Billstrom R, Ahlgren T, Mikoczy Z, Bjork J, Stromberg U, Nilsson PG, Mitelman F, Hagmar L, Johansson B. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia.* 2002 Dec;16(12):2366-78.
54. Metayer C, Curtis RE, Vose J, Sobocinski KA, Horowitz MM, Bhatia S, Fay JW, Freytes CO, Goldstein SC, Herzig RH, Keating A, Miller CB, Nevill TJ, Pecora AL, Rizzo JD, Williams SF, Li CY, Travis LB, Weisdorf DJ. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood.* 2003 Mar 1;101(5):2015-23. Epub 2002 Oct 10.
55. Micallef JN, Lillington DM, Apostolidis J, et al. Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor cell support for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol.* 2000;18:947-955
56. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood.* 1985 Jun;65(6):1364-72.
57. Miller JS, Arthur DC, Litz CE, Neglia JP, Miller WJ, Weisdorf DJ. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood.* 1994 Jun 15;83(12):3780-6.
58. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1997 Dec;99(3):699-705.
59. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol.* 1985 Mar;59(3):425-33.

60. Neugut AI, Robinson E, Nieves J, Murray T, Tsai WY. Poor survival of treatment-related acute nonlymphocytic leukemia. *JAMA*. 1990 Aug 22-29;264(8):1006-8.
61. Nie N, Bent D, SPSS for IBM Pc 1983, Stanford University, www.spss.com
62. Oguma S, Yoshida Y, Uchino H, Maekawa T, Nomura T, Mizoguchi H. Clinical characteristics of Japanese patients with primary myelodysplastic syndromes: a co-operative study based on 838 cases. Anemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare. *Leuk Res*. 1995 Mar;19(3):219-25.
63. Park DJ, Koeffler HP. Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 1996 Jul;33(3):256-73
64. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Pedersen NT, Hou-Jensen K, Svejgaard A, Jensen G, Nissen NI. Acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia, and acute myeloproliferative syndrome secondary to treatment of other malignant diseases. II. Bone marrow cytology, cytogenetics, results of HLA typing, response to antileukemic chemotherapy, and survival in a total series of 55 patients. *Cancer*. 1984 Aug 1;54(3):452-62.
65. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2000 Jun 1;95(11):3273-9. Review. Erratum in: *Blood* 2000 Sep 1;96(5):1680
66. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Jensen G, Byrting K. Chromosome aberrations and prognostic factors in therapy-related myelodysplasia and acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*. 1990 Sep 15;76(6):1083-91.
67. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH, Nerlov C. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukaemia *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):1909-12.
68. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood*. 1995 Nov 1;86(9):3542-52.
69. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood*. 1991;78:1147-1148
70. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Two different classes of therapy-related and de-novo acute myeloid leukemia? *Cancer Genet Cytogenet*. 1991 Aug;55(1):119-24
71. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Cytogenetic characteristics of therapy-related acute nonlymphocytic leukaemia, preleukaemia and acute myeloproliferative syndrome: correlation with clinical data for 61 consecutive cases. *Br J Haematol*. 1987 Jun;66(2):199-207.

72. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Andersson M, Daugaard G, Ersboll J, Hansen SW, Hou-Jensen K, Nielsen D, Sigsgaard TC, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia*. 1993 Dec;7(12):1975-86.
73. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK. Secondary or therapy-related MDS and AML and their chromosome aberrations: important to study but difficult to establish causality. *Haematologica*. 1998 Jun;83(6):481-2
74. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Myhre J, Geisler C. High risk of therapy-related leukemia after BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for previously treated lymphomas is mainly related to primary chemotherapy and not to the BEAM-transplantation procedure. *Leukemia*. 1997 Oct;11(10):1654-60.
75. Radlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Enquist L (1995) Incidence of myelodysplastic syndromes on a Swedish population. *Eur J Haematol* 54:153-156
76. Rhoads CP, Barker WH Refractory anemia: analysis of one-hundred cases. *J Am Med Assoc* 100: 794-796 (1938)
77. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Garcia S, Torrabadella M, San Miguel JF, Irriguible D. Prediction of survival in myelodysplastic syndrome. Analysis of 2 scoring systems with prognostic value. *Sangre (Barc)*. 1989 Feb;34(1):41-6.
78. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Canizo MC, Torrabadella M, Garcia S, Irriguible D, San Miguel JF. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989 Jul;74(1):395-408.
79. Secker-Walker LM, Moorman AV, Bain BJ, Mehta AB. Secondary acute leukemia and myelodysplastic syndrome with 11q23 abnormalities. EU Concerted Action 11q23 Workshop. *Leukemia*. 1998;12:840-844
80. Sevilla J, Rodriguez A, Hernandez-Maraver D, de Bustos G, Aguado J, Ojeda E, Arrieta R, Hernandez-Navarro F. Secondary acute myeloid leukemia and myelodysplasia after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ann Hematol*. 2002 Jan;81(1):11-5. Epub 2001 Dec 8.
81. Smith MA, McCaffrey RP, Karp JE. The secondary leukemias: challenges and research directions. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Apr 3;88(7):407-18.
82. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman RW, Rowley JD, Larson RA. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series *Blood*, July 1, 2003; 102(1): 43 - 52.
83. Stone RM. Myelodysplastic syndrome after autologous transplantation for lymphoma: the price of progress. *Blood*. 1994 Jun 15;83(12):3437-40

84. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, Takvorian T, Whelan M, Rabinowe SN, Aster JC, Leavitt P, Mauch P, Freedman AS, et al. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994 Dec;12(12):2535-42.
85. Takeyama K, Seto M, Uike N, Hamajima N, Ino T, Mikuni C, Kobayashi T, Maruta A, Muto Y, Maseki N, Sakamaki H, Saitoh H, Shimoyama M, Ueda R. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *Int J Hematol.* 2000 Feb;71(2):144-52.
86. Taylor PR, Jackson GH, Lennard AL, Hamilton PJ, Proctor SJ. Low incidence of myelodysplastic syndrome following transplantation using autologous non-cryopreserved bone marrow. *Leukemia.* 1997 Oct;11(10):1650-3.
87. Traweek ST, Slovak ML, Nademanee AP, Brynes RK, Niland JC, Forman SJ. Clonal karyotypic hematopoietic cell abnormalities occurring after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and non- Hodgkin's lymphoma *Blood,* Aug 1994; 84: 957 - 963.
88. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM, Broxmeyer HE, Henney C, Gutterman JU. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 1987 Dec 17;317(25):1545-52.
89. van den Berg H, Kluin PM, Zwaan FE, Vossen JM. Histopathology of bone marrow reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation. *Histopathology.* 1989 Oct;15(4):363-73.
90. Vardiman W, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms *Blood,* October 1, 2002; 100(7): 2292 - 2302.
91. Vardiman JW, Coelho A, Golomb HM, Rowley J. Morphologic and cytochemical observations on the overt leukemic phase of therapy-related leukemia. *Am J Clin Pathol.* 1983 May;79(5):525-30.
92. Widell S, Hellstrom-Lindberg E, Kock Y, Lindberg M, Ost A, Hast R. Peripheral blood neutrophil morphology reflects bone marrow dysplasia in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 1995 Jun;49(2):115-20.
93. Widell S, Hast R. Balloon-like platelets in myelodysplastic syndromes--a feature of dysmegakaryopoiesis? *Leuk Res.* 1987;11(8):747-52.
94. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG (1994) Establishing the incidence of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 87:743-745

7. ZUSAMMENFASSUNG

Therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome treten bei ungefähr 10 Prozent der Patienten auf, welche in der Vergangenheit mit einer antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapie behandelt worden waren. Angaben über Inzidenz (1 – 24 %) und Risiko (4 – 18 %) der tMDS variieren stark je nach Autor. Pathogenetisch werden Aberrationen besonders an den Chromosomen 5 und 7 angenommen, die bei einem Großteil der Patienten gefunden werden können und die wahrscheinlich durch eine Interaktion zwischen Chemotherapeutikum, therapeutischer Strahlung und der DNA der hämatopoetischen Stammzellen hervorgerufen werden.

Diese Arbeit untersucht den Verlauf und Prognose der therapieassoziierten MDS (tMDS) anhand eines Kollektivs von 121 Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers. Ziel war zum einen die Erkennung von bedeutsamen Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit und die Transformation in eine akute myeloische Leukämie, und zum anderen die Beschreibung von Zellmorphologie und Dysplasieausprägung. Daneben wurde die Anwendbarkeit verschiedener gängiger Prognose-Scores für primäres MDS auf therapieassoziierte MDS überprüft.

Bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 64 Jahren wurde im Median 67 Monate nach der Therapie der Grunderkrankung die Diagnose eines tMDS gestellt. In diesem Zusammenhang konnten wir eine Abhängigkeit zum vormals applizierten Therapieregime bis hin zu Unterschieden bei einzelnen Stoffgruppen nachweisen. Bei in Vergangenheit applizierter kombinierter Chemo- und Strahlentherapie dauerte es nahezu gleich lange, wie bei alleiniger Chemotherapie, bis ein tMDS diagnostiziert worden war. Bei alleiniger Radiatio war das Zeitintervall jedoch doppelt so lang. In Hinblick auf die Überlebenszeit, welche in der Gesamtgruppe im Median bei neun Monate lag, konnten wir zeigen, dass das Alter, der LDH-Wert und eine Neutropenie einen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte. Der FAB-Subtyp hatte keinerlei Einfluss auf das Überleben. Diese Ergebnisse müssen jedoch mit dem Hintergrund betrachtet werden, dass die meisten Patienten in den ersten zwölf Monaten nach Diagnosestellung verstorben sind und dies als Ausdruck der generell schlechten Prognose der therapieassoziierten MDS zu werten ist.

Bei 75 Prozent der Patienten konnte eine oder mehrere chromosomale Aberrationen nachgewiesen werden. Diese betrafen am häufigsten die Chromosomen 5 und 7. Im Gegensatz zu anderen Beispielen in der Literatur konnten wir keinen Zusammenhang zwischen chromosomalen Defekten und Überlebenszeit herstellen. Auch der Übergang in eine AML schien durch bestimmte Defekte des Erbguts nicht beeinflusst zu werden. Hier waren es der LDH-Wert und der Erythroblastenanteil im Knochenmark, welche als unabhängige Prognoseparameter identifiziert werden konnten.

Die verschiedenen für primäre MDS vorgeschlagenen Prognose-Scores zeigten sich bei unserem Patientenkollektiv als nur ansatzweise anwendbar. Bei den Scores, welche brauchbare Ergebnisse lieferten, wurden die meisten Patienten in die Intermediär- und Hochrisikogruppe eingeteilt. Der Übergang in eine akute myeloische Leukämie konnte nur sehr ungenau prognostiziert werden. Die Anwendbarkeit der Scoringssysteme bleibt jedoch nicht der einzige Unterschied zwischen primären und therapieassoziierten MDS. Neben dem niedrigeren Erkrankungsalter, der kürzeren Überlebenszeit, dem häufigeren Übergang in eine akute myeloische Leukämie und dem regelmäßigen Vorkommen chromosomaler Aberrationen steht die Tatsache, dass die Häufigkeit der tMDS hauptsächlich mit der Weiterentwicklung und dem breiten Einsatz der antineoplastischen Pharmakotherapie der letzten 20 Jahren zugenommen hat und weiter zunehmen wird. Möglicherweise kann in Zukunft ein Teil der Patienten mit therapieassoziierten myelodysplastischen Syndromen durch allogene Transplantation geheilt werden.

8. LEBENSLAUF

Ich wurde am 25.10.1978 als zweiter Sohn des Urologen Dr. med. Andreas Nowak und seiner Frau, der Anästhesistin Maria-Magdalena Nowak, in Kattowitz geboren

Von 1989 bis 1998 besuchte ich das Städtische Gymnasium in Viersen-Dülken und die St.Francis Xavier - Highschool in New York. 1998 legte ich das Abitur mit großem Latinum ab.

Den Wehersatzdienst leistete ich vom Juli 1998 bis August 1999 in Nettetal als Rettungssanitäter ab. Im Mai 2000 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Im März 2002 legte ich die ärztliche Vorprüfung, im März 2003 die erste ärztliche Prüfung, im März 2005 die zweite ärztliche Prüfung und im April 2006 die dritte ärztliche Prüfung ab. Im Mai 2006 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit Juni 2006 bin ich Assistenzarzt in der Abteilung für Inneren Medizin der St. Lukas Klinik in Solingen.

Leverkusen, den 01.08.2006