

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

**Myelodysplastische Syndrome und akute myeloische  
Leukämien als Sekundärneoplasien bei Patienten mit Multiplem  
Myelom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Soraya Magdalena Banahan

2019

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Edwin Bölke

*Meiner Familie*

## Zusammenfassung

Aufgrund neuer Therapiemöglichkeiten und einer hieraus resultierenden Verlängerung der Überlebenszeiten von Patienten mit Multiplem Myelom (MM) gewinnen Spätfolgen wie die Inzidenz von sekundären malignen Neoplasien zunehmend an Bedeutung. Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich diese Arbeit mit therapieassoziierten Myelodysplastischen Syndromen (MDS) nach bzw. während einer Diagnose eines MM. Es wurden 51 Patienten mit dieser Konstellation (mm-MDS) aus dem 5102 Patienten umfassenden MDS-Register des UKD im Zeitraum 1968 bis 2012 identifiziert. Der überwiegende Anteil dieser Patienten (64%) erhielt eine konventionelle Therapie mit Alkylanzien, welche nachgewiesenermaßen die Entstehung einer zweiten Knochenmarkerkrankung begünstigt. Auch zeigte sich eine relativ niedrige osteolytische Aktivität (34%), was auf einen mehr auf das Knochenmark gerichteten Einfluss des Tumorklons auf die MDS Entstehung hinweisen könnte. Zudem zeigte sich ein tendenziell höherer Anteil des männlichen Geschlechts (67% männlich vs. 33% weiblich) im Vergleich zu der aus einem großen Anteil an Patientinnen mit Mamma-Karzinom bestehenden Gruppe von 200 Patienten mit therapieassoziiertem MDS (48% männlich vs. 52% weiblich) aus anderen Gründen (t-MDS).

Patienten mit mm-MDS und t-MDS wiesen im Vergleich zu den Patienten mit primären MDS (p-MDS) eine signifikant ausgeprägtere hämatopoetische Insuffizienz, ein jüngeres Erkrankungsalter sowie prognostisch ungünstigere zytogenetische Risikogruppen auf, obwohl die Kollektive sich in Bezug auf den WHO-Phänotyp nicht signifikant voneinander unterschieden. Dabei zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu ausgeprägteren Zytopenien, einem jüngeren Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der MDS-Diagnose sowie ungünstigeren Karyotypen zu Ungunsten der mm-MDS-Patienten im Vergleich zu den anderen t-MDS Patienten. Das Gesamtüberleben betrug in diesen beiden Gruppen im Median 13 Monate und war geringer als das der Patienten mit p-MDS mit 32 Monaten. Die Aktivität der Myelomerkrankung zum Zeitpunkt der MDS-Diagnose spielte dabei für das Überleben keine Rolle.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass innerhalb der Gruppe der Patienten mit sekundärem MDS die primäre Grunderkrankung sowie die vorangegangene Therapie keine bedeutende Rolle hinsichtlich des Outcomes des MDS zu spielen scheint, welches insgesamt schlechter ist als bei Patienten mit p-MDS.

## Abstract

As a consequence of substantial advances in the treatment of multiple myeloma (MM) and the resulting improvement of survival, long-term effects (e.g. the incidence of secondary malignant neoplasms) of treatment become increasingly important. In this context, the present analysis reviews diagnosis of therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia that have been acquired during or after treatment of Multiple Myeloma. In the MDS registry of the University Hospital of Duesseldorf (UKD), 51 patients suffering from MM were identified in the period from 1968 to 2012 who either at the time of the diagnosis of MM or in the course of the disease were diagnosed with a therapy-associated myeloid neoplasia, i.e. myelodysplastic syndrome (mm-MDS) or acute myeloid leukemia (mm-AML). The majority of patients with mm-MDS (64%) received a conventional therapy with alkylating agents, which has been shown to favor the development of a second bone marrow disease. Relatively low osteolytic activity (34%) was also observed, indicating a stronger effect of the tumor clone on MDS development. In addition, there was a trend towards a higher proportion of males (67% males vs. 33% females) compared to the group of 200 patients with MDS associated with therapy for other reasons (t-MDS), consisting of a large proportion of females with mammary carcinoma (48% males vs. 52% females).

In the second part of this retrospective work we analysed and compared the MDS characteristics of our population of patients with mm-MDS to 4862 patients with primary MDS as well as 200 patients with t-MDS from the MDS register of the UKD. Patients with mm-MDS and t-MDS could be shown to have significantly higher levels of hematopoietic insufficiency, younger age at onset, and prognostically less favorable cytogenetic risk groups than the primary MDS, although relating to the WHO phenotype, the collectives did not differ significantly from each other. There was a non-significant trend towards more pronounced cytopenias, a younger age at onset of MDS diagnosis, and less favorable karyotypes to the detriment of mm-MDS patients compared to the other t-MDS patients. Overall survival was similar in these two groups with a median of 13 months, and lower than that of patients with p-MDS with a median of 32 months. The activity of myeloma at the time of MDS diagnosis was of no importance for survival. The results suggest that within the group of patients with secondary MDS, the primary underlying disease as well as the previous therapy do not seem to play a significant role in the outcome of MDS, which is overall worse than in patients with p-MDS.

## Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
BSZT	Blutstammzelltransplantation
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	Komplette Remission ( <i>complete remission</i> )
CRAB-Kriterien	<i>hyperCalcemia, renal disease, anemia und bone disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
ED	Erstdiagnose
FAB	<i>French-American-British Cooperative Group</i>
FISH	Fluoreszenz-In-situ-Hybridisierung
FLC	<i>free light chains</i>
Hb	Hämoglobin
HDT	Hochdosis-Chemotherapie ( <i>high dose therapy</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICUS	<i>Idiopathic cytopenias of undetermined significance</i>
ID	Idarubicin + Dexamethason
Ig	Immunglobulin
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
KM	Knochenmark
KT	Karyotyp
LDH	Laktatdehydrogenase
m. AML-Ü	mit AML-Übergang
MDE	<i>Myeloma defining events</i>
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multipl. Myelom
mm-MDS	Sekundäre MDS nach MM
M-Protein	Monoklonales Protein
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
NR	<i>Non-response</i>
ORR	Gesamtansprechrage ( <i>overall response rate</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> )
PB	Peripheres Blut
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation

PFS	progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> )
p-MDS	Primäres MDS
PR	Partielle Remission ( <i>partial remission</i> )
RA	Refraktäre Anämie
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RAEB-T	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien
RCMD-RS	Refraktäre Zytop. m. multilineären Dysplasien m. Ringsideroblasten
SD	Stabile Erkrankungslage ( <i>stable disease</i> )
S&D	(Klassifikation nach) Salmon und Durie
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SPM	<i>secondary primary malignancy</i>
SMN	Sekundäre maligne Neoplasie
Tbc	Tuberkulose
t-MDS	Therapieassoziiertes MDS
t-MN	Therapieassoziierte maligne Neoplasie
t-AML	Therapieassoziierte AML
VAD	Vincristin + Adriamycin + Dexamethason
vgPR	Sehr gute partielle Remission ( <i>very good partial remission</i> )
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Darstellung der unterschiedlichen untersuchten Patientengruppen .....	21
Abb. 2:	Therapieformen des Multiplen Myeloms .....	23
Abb. 3:	Gesamtüberleben ab Diagnosestellung des MM .....	24
Abb. 4:	Gesamtüberleben nach Remissionsstatus .....	27
Abb. 5:	Gesamtüberleben (OS) nach Remissionsstatus (2) .....	28
Abb. 6:	Schematische Darstellung der MDS-Progressse nach WHO-Klassifikation .....	30
Abb. 7:	Schematische Darstellung der AML-Übergänge nach WHO-Klassifikation .....	31
Abb. 8:	Darstellung verschiedener Chromosomenaberrationen bei Diagnose des MDS	32
Abb. 9:	Gesamtüberleben (OS) ab Diagnose des MDS .....	34
Abb. 10:	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom AML-Übergang .....	37
Abb. 11:	Vergleich der MDS-Charakteristika (mm-MDS vs. p-MDS vs. t-MDS) .....	38
Abb. 12:	Grunderkrankungen der t-MDS (1) .....	39
Abb. 13:	Grunderkrankungen der t-MDS (2) .....	39
Abb. 14:	Hämatologische Grunderkrankungen der t-MDS unter Hinzunahme der MM ..	40
Abb. 15:	Gesamtüberleben ab Diagnose des MDS .....	46
Abb. 16:	Progressionsfreies Intervall .....	47

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Stadieneinteilung nach Durie & Salmon (1975).....	3
Tab. 2:	Stadieneinteilung nach ISS (International Staging System) (Greipp et al., 2005)	3
Tab. 3:	Stadieneinteilung nach R-ISS (revised International Staging System) (Sonneveld et al., 2016) .....	4
Tab. 4:	Patientencharakteristika bei Erstdiagnose des Multiplen Myeloms .....	22
Tab. 5:	Therapie des MM.....	23
Tab. 6:	Vergleich der MM-Therapieformen in Abhängigkeit vom AML-Übergang .....	25
Tab. 7:	Vergleich der hämatologischen Parameter von in CR befindlichen Patienten vs. Patienten residueller Krankheitsaktivität des MM bei Diagnose des MDS.....	26
Tab. 8:	Patientencharakteristika bei Diagnose des Myelodysplastischen Syndroms.....	33
Tab. 9:	Patientencharakteristika der Patienten mit mm-MDS bei Diagnose der AML ..	36
Tab. 10:	Patientencharakteristika bei ED MDS .....	41
Tab. 11:	Zytopenien bei ED MDS .....	42
Tab. 12:	Klassifikation nach IPSS .....	44
Tab. 13:	Weitere Laborparameter bei ED MDS .....	44
Tab. 14:	Patientencharakteristika bei ED AML.....	45

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	Das Multiple Myelom .....	1
1.1.1	Klinik und Diagnostik des Multiplen Myeloms .....	1
1.1.2	Klassifikationen des Multiplen Myeloms .....	2
1.1.3	Therapie des Multiplen Myeloms .....	4
1.2	Sekundäre maligne Neoplasien .....	6
1.3	Das Myelodysplastische Syndrom .....	8
1.3.1	Klinik und Diagnostik der MDS .....	8
1.3.2	Klassifikationen des MDS .....	9
1.3.3	Prognostische Risikostratifizierung .....	9
1.3.4	Therapie der MDS .....	10
1.4	Akute myeloische Leukämie (AML) .....	11
1.4.1	Klinik der AML .....	11
1.4.2	Klassifikation der AML .....	12
1.4.3	Therapie der AML .....	13
1.4.4	Therapieassoziierte myeloische Neoplasien .....	13
1.5	Ziele der Arbeit .....	15
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>17</b>
2.1	Patienten .....	17
2.2	Statistische Methoden .....	18
2.3	Verwendete Abkürzungen.....	19
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>20</b>
3.1	Multiplres Myelom.....	20
3.1.1	Patientencharakteristika bei Diagnose des Multiplen Myeloms.....	20
3.1.2	Therapie des Multiplen Myeloms .....	22
3.1.3	Gesamtüberleben ab Diagnose des Multiplen Myeloms .....	24
3.1.4	AML-Transformation in Abhängigkeit von der MM-Therapie.....	24
3.1.5	Stellenwert zweier konkurrierender hämatologischer Grunderkrankungen (MM vs. MDS).....	25

3.1.6	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus des MM bei ED MDS .....	26
3.2	Sekundäre Myelodysplastische Syndrome.....	28
3.2.1	Patientencharakteristika bei Diagnose des MDS .....	28
3.2.2	Gesamtüberleben (OS) ab Diagnose des MDS.....	34
3.3	Sekundäre akute myeloische Leukämien .....	34
3.3.1	Patientencharakteristika bei Diagnose der AML .....	34
3.3.2	Gesamtüberleben (OS) der mm-MDS-Patienten ab Diagnose der AML .....	37
3.4	Definition der unterschiedlichen Patientenpopulationen .....	37
3.5	Vergleich primärer und sekundärer MDS .....	40
3.5.1	Gesamtüberleben ab Diagnose des MDS (mm-MDS/t-MDS/p-MDS) .....	45
3.5.2	Vergleich der kumulativen Inzidenz der AML-Übergänge (p-MDS/t- MDS/mm-MDS).....	46
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
4.1	Analyse Myelomtherapie-spezifischer Faktoren.....	49
4.2	Analyse myelomspezifischer, SPM-begünstigender Faktoren .....	50
4.3	Untersuchung MDS-spezifischer Charakteristika.....	53
<b>5</b>	<b>LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG .....</b> FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom (MM) ist eine lymphoproliferative Neoplasie eines von B-Lymphozyten abstammenden Plasmazellklons. Im Knochenmark führt dies zu einer Akkumulation maligner Plasmazellen (Goldschmidt et al., 2009). Das Multiple Myelom gehört mit einer Inzidenz von etwa 4:100 000 Einwohnern jährlich zu den zwanzig häufigsten malignen Tumoren in Deutschland und stellt die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung dar (Gerecke et al., 2016). Der Altersgipfel bei Diagnosestellung liegt bei 60 bis 70 Jahren.

Die klonale Plasmazellvermehrung führt zur Bildung intakter monoklonaler Immunglobuline der Klassen IgG, IgA, IgD und freier Leichtketten. Im Serum bzw. im Urin lässt sich das intakte Paraprotein, welches aufgrund seiner charakteristischen Form in der Elektrophorese durch einen pathologischen „peak“ in der  $\gamma$ -Fraktion auch als M-Gradient bezeichnet wird, nachweisen.

Abzugrenzen vom Multiplen Myelom sind die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das „smouldering“ Multiple Myelom. Die MGUS definiert sich über das Vorliegen einer Paraproteinämie ohne Vorliegen eines Myelom-definierenden Ereignisses durch den Plasmazellklon oder einer anderen klonalen lymphoproliferativen Erkrankung.

Die MGUS hat grundsätzlich keinen Krankheitswert. Allerdings kann sie die Vorstufe einer malignen Plasmazell- oder anderen lymphoproliferativen Erkrankung sein. Das Risiko für eine solche Progression liegt bei 1% pro Jahr (Kyle et al., 2004).

### 1.1.1 Klinik und Diagnostik des Multiplen Myeloms

Die Symptome des MM sind häufig sehr unspezifisch. In etwa 25% der Fälle weisen die Patienten bei Diagnosestellung keinerlei Symptomatik auf. Klinische Zeichen des Multiplen Myeloms können neben einer meist Anämie-bedingten Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Fatigue häufig auch eine gesteigerte Infektneigung aufgrund eines sekundären Antikörpermangels sein. Auch Skelettschmerzen durch tumorbedingte Knochendestruktion, welche lokalisiert oder generalisiert auftreten kann, bis hin zu pathologischen Frakturen und einer Querschnittsymptomatik können Symptome

bei Diagnosestellung sein. Allgemeinsymptome, die durch Anämie und Hyperkalzämie (gesteigerter Knochenabbau) hervorgerufen werden, sowie Symptome der Niereninsuffizienz sind typisch. Jedoch handelt es sich um ein individuell sehr variables Krankheitsbild.

Die *International Myeloma Working Group* (IMWG) nahm im Jahre 2014 eine Aktualisierung der Diagnosekriterien für das Multiple Myelom vor (Rajkumar et al., 2014). Bislang wurde dann mit einer Therapie des Multiplen Myeloms begonnen, wenn mindestens eines der sog. CRAB-Kriterien vorlag: Hyperkalzämie mit einem Serumkalzium  $> 10,5$  mg/dl, Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Wert  $> 2$  mg/dl, Anämie mit einem Hb-Wert  $< 10$  g/dl oder Knochendestruktionen, entweder als myelombedingte Osteolyse oder Osteoporose mit Frakturen. Da auch Patienten mit einer asymptomatischen Vorstufe zum Multiplen Myelom (*smouldering myeloma*) mit sehr hohem Progressrisiko zum symptomatischen MM von einer frühzeitigen Behandlung profitieren können, wurden drei Biomarker definiert, die neben den CRAB-Eigenschaften als zusätzliche validierte Kriterien für eine Behandlungsindikation zum Einsatz kommen:

- FLC-Ratio  $\geq 100$
- Anteil der Plasmazellen im Knochenmark  $\geq 60\%$
- $> 1$  fokale Läsion im MRT ( $> 5$  mm)

Das Vorhandensein eines dieser sog. *Myeloma defining events* (MDE) ist mit einer 80%-igen Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten zwei Jahre einen Myelom-bedingten Organschaden zu erleiden, verbunden (Rajkumar et al., 2011; Kastritis et al., 2014; Hillengass et al., 2010).

### **1.1.2 Klassifikationen des Multiplen Myeloms**

Eine häufig verwandte Stadieneinteilung wurde 1975 von Salmon und Durie herausgegeben. Mit dieser Klassifikation lässt sich die Tumorzellmasse anhand klinischer Parameter abschätzen. Das daraus resultierende Krankheitsstadium beeinflusste früher unter anderem die Therapiestrategie bzw. die Behandlungsbedürftigkeit. Diese Stadieneinteilung wurde mittlerweile allerdings von der o.g. Definition abgelöst, bei der alle MM behandelt werden.

	Stadium I alle Kriterien	Stadium III min. 1 Kriterium
Hämoglobin	> 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Serum-Ca	Normal	< 3 mg/dl
Osteolysen	maximal eine	fortgeschritten
IgG	< 50 g/l	> 70 g/l
IgA	< 30 g/l	> 50 g/l
Leichtketten (Urin)	< 4 g/24h	> 12g/24h
A = normale Nierenfunktion (Krea < 2,0 mg/dl) B = Nierenfunktionsstörung (Krea > 2,0 mg/dl)		
Stadium II: weder Stadium I, noch Stadium III		

Tab. 1: Stadieneinteilung nach Durie & Salmon (1975)  
 Ig = Immunglobulin; Krea = Kreatinin; Serum-Ca<sup>++</sup> = Serum-Kalzium

2005 schlug die *International Myeloma Working Group* mit dem *International Staging System* (ISS) eine neue, rein prognostische Stadieneinteilung vor. Diese Klassifikation beruht auf zwischen 1981 und 2002 erfassten Daten von 10 750 Patienten aus Europa, Nordamerika und Asien.

Multivariat-Modelle ermittelten zwei voneinander unabhängige Laborparameter (Beta-2-Microglobulin und Serumalbumin), welche eine hohe prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Krankheitsverlaufes aufweisen. (Greipp et al., 2005).

	Konzentration im Serum	Medianes Überleben in Monaten
<b>Stadium I</b>	β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 3,5 g/dl	62
<b>Stadium II</b>	weder Stadium I noch Stadium III	44
<b>Stadium III</b>	β2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l	29

Tab. 2: Stadieneinteilung nach ISS (International Staging System) (Greipp et al., 2005)

Eine Überarbeitung der ISS-Klassifikation zur genaueren Risikostratifizierung und Abschätzung der Prognose erfolgte im Jahre 2015 durch die *International Myeloma Working Group*. Der sog. *revised ISS* (R-ISS) berücksichtigt neben der β2-Mikroglobulin-

und Albuminkonzentration zytogenetische Veränderungen sowie die Höhe der Laktat-Dehydrogenase-Konzentration im Serum. Als prognostisch ungünstig wurden insbesondere folgende chromosomale Aberrationen identifiziert und in der überarbeiteten ISS-Klassifikation als Hochrisiko-Zytogenetik definiert: Translokation (4;14), Translokation (14;16), Deletion 17p13 (Sonneveld et al., 2016).

	Konzentration im Serum	5-Jahres-Überlebensrate in % (1982 – 2002)
<b>Stadium I</b>	β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin > 3,5 g/dl Keine Hochrisiko-Zytogenetik LDH normwertig	82
<b>Stadium II</b>	weder Stadium I noch Stadium III	62
<b>Stadium III</b>	β2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l Hochrisiko-Zytogenetik oder erhöhter LDH-Wert	40

Tab. 3: Stadieneinteilung nach R-ISS (revised International Staging System) (Sonneveld et al., 2016)

### 1.1.3 Therapie des Multiplen Myeloms

Generell gilt das MM als nicht heilbare Krankheit. Durch die großen Erfolge neuer Therapieformen handelt es sich jedoch heutzutage um eine chronische Erkrankung mit einer medianen Überlebenszeit von über 10 Jahren.

Vor der Einführung alkylierender Substanzen zur Behandlung des MM betrug die mediane Überlebenszeit weniger als ein Jahr. In der Zeit zwischen 1950 bis 1980 beinhaltete die Standardchemotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms Glukokortikoide in der Kombination mit alkylierenden Substanzen und/oder Anthrazyklinen (Redzepovic et al., 2008). Eine konventionelle Chemotherapie bestehend aus Melphalan/Prednison wurde als *first-line*-Therapie über drei Jahrzehnte eingesetzt (Redzepovic et al., 2008; Bergsagel et al., 1962).

Während der letzten Jahre konnten allerdings wichtige Fortschritte hinsichtlich der Therapieoptionen des MM erzielt und somit eine bessere Prognose der Erkrankung erreicht werden. Dabei zeigten Attal et al. in einer Studie aus dem Jahre 1996, dass die Anwendung der Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) mit einem längeren progressionsfreien Überleben einhergeht als dies im Rahmen der konventionellen Chemotherapie der Fall ist (Attal et al., 1996). Eine Studie

von 2003 bestätigte dies und zeigte, dass Patienten unter 65 Jahren effektiv von der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation mit höheren Remissionsraten und längeren Remissionen profitierten im Vergleich zur konventionellen Therapie (Child et al., 2003).

Während die mittlere Lebensdauer nach Diagnosestellung unter konventioneller Chemotherapie ca. drei Jahre beträgt, konnte durch den Einsatz der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Steigerung des medianen Gesamtüberlebens auf ca. fünf Jahre erreicht werden. Die Definition einer Altersgrenze spielt hierbei im Vergleich zum klinischen Allgemeinzustand unter Berücksichtigung wichtiger Komorbiditäten eine eher untergeordnete Rolle. Die supportive Therapie besitzt beim MM einen hohen Stellenwert. Sie umfasst unter anderem Schmerztherapie, Bluttransfusionen und Immunglobulinsubstitution bei sekundärem Antikörpermangel-Syndrom mit Infektneigung. Bei schmerzhaften oder frakturgefährdeten Osteolysen gibt es die Möglichkeit der lokalen Strahlentherapie oder einer Kypho-/Vertebroplastie. Die Therapie mit Bisphosphonaten ist ebenso indiziert bei myelombedingter Knochenbeteiligung. Die *European Society for Medical Oncology* veröffentlichte 2017 eine aktualisierte Leitlinie zur supportiven Therapie beim MM. Ein wichtiger Bestandteil dieser Empfehlungen stellt unter anderem die Thromboseprophylaxe bei MM Patienten dar. Patienten mit MM weisen mit 3 – 4% ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen auf. Eine Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen, wie Thalidomid und Lenalidomid sowie hoch dosierte Dexamethason-Gaben und zytostatische Therapien mit bspw. Doxorubicin erhöhen dieses Risiko erheblich. In Abhängigkeit von der jeweiligen Therapieform und individueller Risikofaktoren werden unterschiedliche Empfehlungen zur Thromboembolie-Prophylaxe gegeben (Moreau et al., 2017).

Durch die Entwicklung neuer Substanzen, wie den immunmodulierenden Substanzen Lenalidomid und Thalidomid sowie dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib konnte insgesamt ein verbessertes Ansprechen mit guten Behandlungserfolgen erzielt werden. Diese Substanzen kamen zuerst bei Patienten zum Einsatz, die ein Rezidiv des MM erlitten.

Der Einsatz des antiangiogenetisch wirksamen Thalidomids führte im Rahmen einer ersten Studie zu einem Gesamtansprechen von 32% bei Patienten mit MM und fand später seinen Weg in die *firstline*-Therapie des MM (Singhal et al., 1999). So zeigte in einer 2012 veröffentlichten Studie der Einsatz von Thalidomid in Kombination mit Melphalan/Prednisolon bei neu diagnostiziertem MM signifikant höhere Ansprechraten im

Vergleich zur alleinigen Gabe von Melphalan/Prednisolon (Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON, 2012).

Seit den zwei Zulassungsstudien von 2007 ist das Thalidomid-Analogon Lenalidomid fester Bestandteil der Therapie des MM. Es zeigte sich ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) sowie ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit refraktärem sowie rezidiviertem MM nach einer Lenalidomid-Therapie in Kombination mit Dexamethason (Weber et al., 2007; Dimopoulos et al., 2007). Im Jahre 2012 wurden zudem zwei große Studien veröffentlicht, in welcher Attal et al. sowie McCarthy et al. die Wirksamkeit von Lenalidomid in der Erhaltungstherapie nach vorangegangener Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation untersuchten. In der Studie von Attal et al. zeigte sich ein signifikant verlängertes EFS sowie PFS zugunsten der mit Lenalidomid behandelten Gruppe. Das Gesamtüberleben unterschied sich im Vergleich zum Placebo-Arm nicht (Attal et al., 2012). Mc Carthy et al. bestätigten die Ergebnisse der Studie hinsichtlich eines signifikant verlängerten PFS und EFS. Zusätzlich zeigten sie in dieser Studie aber auch ein verlängertes Gesamtüberleben im Lenalidomid-Arm. Eine wichtige Nebenwirkung stellte jedoch die höhere Rate an Sekundärneoplasien nach Lenalidomid-Erhaltungstherapie dar (McCarthy et al., 2012).

Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib fand nach der Zulassungsstudie aus dem Jahre 2005 bei Patienten mit rezidiviertem MM ebenfalls seinen Einzug in die Erstlinientherapie des MM als Kombinationspartner von Melphalan und Prednisolon (Richardson et al., 2005; San Miguel et al., 2013). Einsatz findet Bortezomib auch in der Induktions- und Erhaltungstherapie im Rahmen von Hochdosis Konzepten und geht im Vergleich zu Thalidomid mit besseren Remissionsraten, einem verlängerten PFS sowie OS einher (Sonneveld et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz dieser innovativen Substanzen zu großen Behandlungserfolgen und einem besseren Outcome für die Patienten führte. Das hieraus resultierende verlängerte Gesamtüberleben der Myelom-Patienten bedingt allerdings, dass mehr Patienten im weiteren Verlauf dem Risiko ausgesetzt sind eine sekundäre maligne Neoplasie (SPM) zu entwickeln.

## **1.2 Sekundäre maligne Neoplasien**

Die außerordentlichen Fortschritte in Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen führten entscheidend zu einer verbesserten Prognose der Krebs-Patienten und konnten das

Überleben der Patienten signifikant verlängern, was mit einer wachsenden Population an von der Primärerkrankung geheilter Patienten einhergeht. Die Zahl der Langzeitüberlebenden betrug im Jahre 2012 vierzehn Millionen in den Vereinigten Staaten und für das Jahr 2022 wird ein Anstieg dieser Patientengruppe auf fast 18 Millionen angenommen (Siegel et al., 2012). Angesichts dieser Entwicklung ist mit einem Anstieg der Inzidenz von sekundären malignen Neoplasien (SPM) zu rechnen, zumal Patienten mit Tumorerkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung bereits unabhängig von jedweder Behandlung ein erhöhtes Risiko für eine SPM aufweisen. Dieses Risiko wird mit 1,5 – 2-fach erhöht für Patienten angegeben, welche im Erwachsenenalter bereits einmal an einem Malignom erkrankt waren. Ursächlich hierfür werden neben einer häufig vorangegangenen potentiell karzinogenen Therapie auch eine genetische Prädisposition oder die Folge gemeinsamer ätiologischer Faktoren und Umweltbelastungen angenommen. Der Anteil sekundärer maligner Neoplasien wird mittlerweile mit 18% aller Krebsdiagnosen in den USA angegeben (Berrington de Gonzales et al., 2011; Travis, 2006).

Auch in der Behandlung des Multiplen Myelom ließen sich, wie bereits erwähnt, während der vergangenen Jahrzehnte große therapeutische Erfolge verzeichnen. Insbesondere die Einführung der autologen Stammzelltransplantation und der Einsatz neuer Substanzen führten zu einem deutlichen Überlebensvorteil der Patienten, sodass auch in diesem Kontext die Inzidenz von sekundären malignen Neoplasien an Bedeutung gewinnt. Patienten mit Multiplem Myelom weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein um 26% erhöhtes Risiko auf an einer sekundären malignen Neoplasie zu erkranken (Mailankody et al, 2011). Im Rahmen einer deutsch-schwedischen Registerarbeit wurde die Inzidenz und das Risiko der Entwicklung einer sekundären malignen Neoplasie anhand von 18 735 MM-Überlebenden in Deutschland und 7 560 MM-Überlebenden in Schweden untersucht. Dabei zeigte sich, dass 4,01% der in Deutschland registrierten MM-Patienten bzw. 4,6% der schwedischen Patienten eine SPM entwickelten (Chen et al., 2016). Darüber hinaus demonstrierten Palumbo et al. in einer Metaanalyse mit 3254 Patienten, dass Patienten mit MM nach einer Lenalidomid-Therapie ein erhöhtes Risiko aufwiesen eine SPM zu entwickeln. Insgesamt betrug die SPM-Rate nach Lenalidomid 6,9% (versus 4,8% im Studienarm ohne Lenalidomid), wobei hiervon 3,8% der Patienten solide Tumoren und 3,1% hämatologische Neoplasien in der Folge aufwiesen (Palumbo et al., 2014). Das Verhältnis von soliden Tumoren versus hämatologischen Neoplasien nach MM beträgt

somit in etwa 1:1 (Fenk et al., 2012). Während die soliden Tumoren breit gestreut sind, bilden Non-Hodgkin-Lymphome und Myelodysplastische Syndrome den größten Anteil innerhalb der hämatologischen Sekundärneoplasien. Das mediane Überleben der MM-Patienten mit sekundärem MDS/AML beträgt 2,4 Monate, die Ein-Jahres-Überlebensrate wird mit 16% angegeben (Jonsdottir et al., 2016). Die Folgen, an einem t-MDS/AML zu erkranken stellt für Patienten mit MM einen verheerenden Einschnitt mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose dar. Umso wichtiger ist die Identifizierung und Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung einer SPM nach MM, welches ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit darstellt.

## **1.3 Das Myelodysplastische Syndrom**

### **1.3.1 Klinik und Diagnostik der MDS**

Bei den myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von klonalen Blutstammzellerkrankungen, deren gemeinsames Charakteristikum eine mehr oder weniger ausgeprägte hämatopoetische Insuffizienz ist. Als Ausdruck dieses Knochenmarkversagens liegt trotz einer meist normalen oder sogar gesteigerten Zellularität des Knochenmarks (in 70 – 90% der Fälle) eine Mono-, Bi- oder Panzytopenie im peripheren Blut vor. Eine gesteigerte Apoptose und variable Blastenvermehrung im Knochenmark sind neben dysplastischen Veränderungen sowie einer abnormalen Differenzierung der myeloischen Zellreihen weitere Kennzeichen der Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei ca. 4/100 000 Einwohnern. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 70 Jahre, wobei weniger als 10% der Patienten jünger als 50 Jahre sind (Germing et al., 2004; Aul et al., 1992). Als Folge der Zytopenien stehen meist eine Anämiesymptomatik mit Blässe, Schwäche und Abgeschlagenheit sowie Infektanfälligkeit und Blutungsneigung im Vordergrund.

Besteht der klinische Verdacht auf ein Myelodysplastisches Syndrom, so besteht die wegweisende Diagnostik in einer zytomorphologischen Untersuchung von Blut und Knochenmark. Neben der morphologischen Diagnostik stellt die zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks die zweite unabdingbare Säule der MDS-Diagnostik dar. Der Nachweis zytogenetischer Aberrationen gelingt in 50 – 60% der Fälle (Haase et al., 2007). Die häufigste isoliert auftretende chromosomale Veränderung bei den MDS ist die Deletion des kurzen Armes von Chromosom 5 (del5q). Weitere häufige numerische bzw.

strukturelle Anomalien sind die 7q- und 20q-Deletion sowie die Monosomie 7 und Trisomie 8. Häufiger als Anomalien eines einzelnen Chromosomes sind jedoch kombiniert auftretende Veränderungen mehrerer Chromosomen. So weisen ca. 10 bis 15% der MDS-Patienten Anomalien von bis zu zwei Chromosomen auf bzw. weitere 10 bis 15% der MDS-Patienten komplexe Aberrationen mit chromosomalen Veränderungen von drei oder mehr Chromosomen.

### **1.3.2 Klassifikationen des MDS**

Im Jahr 1982 wurde von der FAB (*French-American-British*) *Cooperative Group* eine Klassifikation für die MDS vorgeschlagen. Basierend auf dem Blastenanteil im KM und PB, dem Anteil der Ringsideroblasten im KM sowie dem Monozytenanteil im PB erfolgte die Einteilung der MDS in fünf Gruppen (RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB, refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss; RAEB-T, RAEB in Transformation; CMML, chronische myelomonozytäre Leukämie) (Bennett et al., 1982). Die WHO schlug im Jahre 2001 eine neue MDS-Klassifikation vor, welche die FAB-Klassifikation weiterentwickelte und aktuell in der Version von 2016 vorliegt (Arber et al., 2016).

### **1.3.3 Prognostische Risikostratifizierung**

Die oben genannten chromosomalen Veränderungen stellen neben dem medullären Blastenanteil und der Anzahl der relevanten Zytopenien den wichtigsten prognostischen Parameter bezüglich des Überlebens und des Risikos einer AML-Transformation dar. Auf dieser Grundlage wurden die aktuell verwendeten Prognosesysteme (*IPSS* und *IPSS-revised*) entwickelt (Greenberg et al., 1997; Greenberg et al., 2012). Der *IPSS-Score* wurde erstmals von Peter Greenberg im Jahre 1997 publiziert und dient der Einstufung in vier Risikogruppen („*low risk*“, „*intermediate risk I*“, „*intermediate risk II*“, „*high risk*“). Im Jahre 2012 wurde der *IPSS* überarbeitet (*Revised-IPSS*, „*IPSS-R*“). Basierend auf einer Studienpopulation von insgesamt 7 012 MDS-Patienten ermöglicht der revidierte *IPSS* eine verbesserte und differenziertere Risikostratifizierung für die Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) und teilt diese in fünf Risikogruppen ein (Greenberg et al., 1997; Greenberg et al., 2012).

### 1.3.4 Therapie der MDS

Die Behandlung der MDS zielt darauf ab Zytopenie-bedingte Symptome zu lindern und ein Fortschreiten der Erkrankung in Richtung AML zu verzögern bzw. möglichst zu verhindern. Die Auswahl der Therapie richtet sich dabei nach dem Alter, klinischem Zustand und Komorbiditäten des Patienten sowie dem Erkrankungsstadium. Entsprechend der Risikostratifikation kann die Therapie des MDS sich sowohl auf rein supportive Maßnahmen beschränken als auch bei Hochrisikopatienten intensive Therapien, wie Chemotherapie oder Stammzelltransplantation beinhalten.

Unabhängig davon ob die Erkrankung prinzipiell kurativ behandelt werden kann oder die Palliation im Vordergrund steht, sollte die supportive Therapie bedarfsadaptiert und begleitend zum Einsatz kommen. Einige wichtige Bestandteile der möglichen supportiven Maßnahmen stellen unter Anderem die Therapie der durch die Zytopenien verursachten Beschwerden mittels Transfusionen, der Gabe von Wachstumsfaktoren, Infektionsprophylaxe sowie durch eine psychosoziale Betreuung dar.

Bei MDS-Patienten mit Niedrig- und Intermediär-1-Risikogruppe nach IPSS und wenig ausgeprägten Zytopenien ist ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen Verlaufskontrollen vertretbar. Für transfusionspflichtige Niedrigrisiko-Patienten mit isolierter Deletion 5q ist die immunmodulatorisch wirkende Substanz Lenalidomid zugelassen, nachdem eine Studie zeigen konnte, dass ca. 60% der Patienten infolge dieser Therapie transfusionsfrei wurden und sich bei einem weiteren Teil der Patienten eine zytogenetische Remission nachweisen ließ (List et al., 2006). Patienten mit den Stadien *Intermediar-2* und *high risk*-Konstellation, welche nicht für eine allogene Blutstammzelltransplantation in Frage kommen, können eine Therapie mit dem DNA-Methyltransferaseinhibitor Azacitidin erhalten. Zwei große Studien konnten zeigen, dass die Therapie mit Azacitidin im Vergleich zur alleinigen supportiven Therapie mit einem um 6–9 Monate längeren Gesamtüberleben einhergeht (Silverman et al., 2002; Fenaux et al., 2009). Dennoch sollte bei allen Patienten mit Hochrisiko-MDS zunächst geprüft werden, ob diese für eine allogene Blutstammzelltransplantation prinzipiell in Frage kommen, da dies die einzige kurative Therapieoption darstellt. Patienten mit *int-2*- oder *high risk*-Konstellation gemäß IPSS-Klassifikation weisen eine hohe Rate an AML-Transformationen auf und das Gesamtüberleben beträgt im Median nur 12 Monate (Malcovati et al., 2007; Greenberg et al., 1997). Aufgrund erhöhter Risiken therapieassoziiierter Morbidität und Mortalität gelten Patienten im Alter bis 70 Jahren ohne

relevante Komorbiditäten als geeignet für eine allogene Blutstammzelltransplantation. In Ausnahmefällen wurden auch ältere Patienten erfolgreich transplantiert, sodass die Therapieentscheidung immer individuell angepasst werden sollte. Darüberhinaus sollte diese Therapieoption aber auch bei Niedrigrisiko-Patienten mit ausgeprägten Zytopenien und damit verbundenen Komplikationen erwogen werden, da auch diese von der allogenen Blutstammzelltransplantation profitieren könnten.

## **1.4 Akute myeloische Leukämie (AML)**

### **1.4.1 Klinik der AML**

Die akute myeloische Leukämie (AML) entsteht auf dem Boden einer malignen Entartung myeloischer Stamm- und Vorläuferzellen im Knochenmark. Die AML macht neben der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) etwa 80 – 90% der Fälle an akuten Leukämien im Erwachsenenalter und etwa 15 – 20% im Kindesalter aus (Ehninger et al., 2008).

Die Inzidenz der AML beträgt 3 – 4 Fälle / 100 000 jährlich, wobei eine steigende Häufigkeit mit höherem Lebensalter zu verzeichnen ist. Während sie bei unter 65-jährigen Patienten 4/100 000 Einwohnern beträgt, weist die Erkrankung bei den über 65-jährigen Patienten eine Inzidenz von bis zu 20/100 000 Einwohnern auf. Eine große schwedische Registerarbeit ermittelte 2009 ein medianes Erkrankungsalter von 72 Jahren (Juliussen et al., 2009).

In der Leukämogenese werden sowohl zytogenetische als auch molekulare Ursachen diskutiert, welche eine unkontrollierte Proliferation eines maligne entarteten Zellklons mit Differenzierungsstopp auf einer bestimmten Reifungsebene bedingen (Lowenberg, 2001; Gilliland et al., 2004). Diese klonale Expansion führt zur Akkumulation und Verdrängung der normalen Hämatopoese. In einer erst kürzlich veröffentlichten großen Studie lieferten Papammanuil et al. wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Bedeutung von Genmutationen und ihrer Auswirkung auf die Pathogenese der AML. Anhand einer Patientenkohorte mit 1 540 AML-Patienten ließen sich insgesamt 5 234 Driver-Mutationen auf 76 Genen identifizieren, wobei 86% der Patienten zwei oder mehr dieser Mutationen aufwiesen. Auf dieser Grundlage wurde die Kohorte nach Co-Mutationsmustern in 11 verschiedene, sich prognostisch unterscheidende Untergruppen gegliedert. So werden seitdem drei weitere heterogene genomische Kategorien innerhalb der aktuell gültigen AML-Untergruppen berücksichtigt: AML mit Mutationen in Genen, welche für Chromatin und/oder RNA-

splicing Regulatoren kodieren (in 18% der Patientenfälle); AML mit tp53-Mutationen und/oder chromosomalen Aneuploidien (in 13% der Patientenfälle); AML mit IDH2R172 Mutationen. Darüberhinaus ist davon auszugehen, dass auch andere gleichzeitig vorkommende Mutationen sowie in der Folge auftretende komplexe Gen-Gen-Interaktionen einen wichtigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausüben (Papaemmanuil et al., 2016; Bullinger et al., 2017). Zytogenetische Verfahren geben Aufschluss über die chromosomalen Aberrationen des maligne entarteten Klons, wobei die häufigsten Chromosomenanomalien der AML t(8;21), t(15;17) und inv(16) darstellen (Kern et al., 2004).

Das klinische Bild eines Patienten mit AML ist sehr variabel. Häufig klagen Patienten über unspezifische Allgemeinsymptome, wie Abgeschlagenheit, Schwäche, Fieber, Gewichtsverlust oder Schmerzen. Infolge des expansiven Wachstums der Blasten kommt zu einer Verdrängung der hämatopoetischen Progenitorzellen des Knochenmarks mit konsekutiver Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie, welche zu Leistungsminderung und Schwäche sowie atypischen Infektionen führen (Ehninger et al., 2008). Die leukämische Zellvermehrung kann außerdem in manchen Fällen Lymphknotenschwellungen und eine Splenomegalie hervorrufen.

#### **1.4.2 Klassifikation der AML**

Ursprünglich erfolgte die Einteilung der AML gemäß der im Jahre 1976 entwickelten und 1985 revidierten French-American-British (FAB) Klassifikation. Anhand zytomorphologischer sowie zytochemischer Charakteristika wurde die AML in verschiedene Subtypen (M0-M7) unterteilt (Bennett et al., 1976; Bennett et al., 1985).

Die Einteilung akuter myeloischer Leukämien erfolgt aktuell nach der WHO-Klassifikation von 2016 und berücksichtigt neben morphologischen Kriterien auch zyto- und molekulargenetische Eigenschaften (Arber et al., 2016). Die ansteigende Inzidenz sekundärer myeloischer Neoplasien wird auch im Rahmen der aktuell gültigen WHO-Klassifikation berücksichtigt, in welcher die sog. *therapy-related myeloid neoplasms* (t-MN) eine eigene Untergruppe bilden.

Ebenso auf Grundlage der prognostisch relevanten zyto- und molekulargenetischen Merkmale, basiert die Risikoklassifikation der European Leukemia Net (ELN), welche drei Riskogruppen unterscheidet und in Abhängigkeit davon Therapiestrategien empfiehlt (Döhner et al., 2017).

### 1.4.3 Therapie der AML

Nach erfolgter Diagnosestellung erfolgt in Abhängigkeit von patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren die Entscheidung zwischen einer intensiven Chemotherapie, einer nicht-intensiven Therapie oder einer alleinigen supportiven Therapie. In der Regel kommen jüngere Patienten für eine intensive remissionsinduzierende Therapie in Frage, da sie im Vergleich zu Patienten höheren Alters weniger Komorbiditäten mit folglich besserer Verträglichkeit gegenüber den verabreichten Medikamenten mit hoher Toxizität aufweisen. Für Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, stehen nicht-intensiv Therapieschemata, wie beispielsweise eine Behandlung mit den hypomethylierenden Substanzen Azacitidin und Decitabine zur Verfügung. Diese Substanzen zeigten im Vergleich zu einer Therapie mit niedrig-dosiertem Cytarabin höhere Ansprechraten und ein verlängertes Gesamtüberleben (Fenaux et al., 2010; Kantarjian et al., 2012).

Patienten in gutem klinischen Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten sollten möglichst zeitnah eine Induktionstherapie mit dem Ziel des Erreichens einer kompletten Remission (CR) erhalten. Im Rahmen der Induktionstherapie gilt als Standard nach wie vor eine Therapie aus ein bis zwei Zyklen einer Kombination mit Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und einem Anthrazyklin, wie z.B. Daunorubicin oder Idarubicin. Mit dieser Therapie erreichen 70–80% der unter 60-jährigen und bis zu 50% der über 60-jährigen AML-Patienten eine komplette Remission (Schlenk et al., 2003). Die Postremissionstherapie sollte sich daran anschließen, um residuelle leukämische Zellen zu eliminieren und eine dauerhafte Remission der AML zu erreichen. Bei Niedrig-Risiko-Patienten umfasst die Konsolidierungstherapie mehrere Zyklen mit hochdosiertem Cytarabin. Patienten mit *intermediär-* oder *high-risk*-Konstellation wird in der Regel zur allogenen Blutsammzelltransplantation geraten (Döhner et al., 2010). Dank moderner dosisreduzierter Konsolidierungstherapien (RIC) konnten während der vergangenen Jahre auch zunehmend ältere und komorbide Patienten erfolgreich allogent transplantiert werden, bei welchen die konventionelle myeloablative Konsolidierung aufgrund der erhöhten therapieassoziierten Mortalität kontraindiziert gewesen wäre.

### 1.4.4 Therapieassoziierte myeloische Neoplasien

Therapieassoziierte MDS (t-MDS), AML (t-AML) sowie therapieassoziierte myelodysplastische Syndrome/myeloproliferative Neoplasien (t-MDS/MPN) stellen eine

relevante Spätkomplikation nach vorangegangener zytotoxischer Therapie eines soliden Tumors oder einer hämatologischen Neoplasie dar und bilden, wie bereits oben erwähnt, als *therapy-related myeloid neoplasms* (t-MN) eine eigene Subgruppe innerhalb der aktuell gültigen WHO-Klassifikation (Arber et al., 2016). Dabei treten diese Sekundärneoplasien häufig infolge einer zytostatischen Behandlung mit alkylierenden Substanzen, Topoisomerase-II-Inhibitoren und Antimetaboliten sowie nach Strahlen- und immunsuppressiver Therapie auf (Govindarayan et al., 1996; Pedersen-Bjergard et al., 1997; Godley und Larson, 2008; Offman et al., 2004). Diese therapie-assoziierten myeloischen Neoplasien machen etwa 10–20% der Fälle an allen AML, MDS und MDS/MPN aus (Granfeldt Østgård et al., 2015). Dabei liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung bei 61 Jahren (Takeyama et al., 2000), während das mediane Erkrankungsalter bei den primären MDS mit 70 Jahren bzw. mit 72 Jahren bei den primären AML angegeben wird (Aul et al., 1992; Juliusson et al., 2009).

Die Inzidenz sekundärer bzw. therapieassoziiierter MDS und AML (t-MDS/AML) nach konventioneller Therapie liegt nach 20 Jahren zwischen 0,8% und 6,3%. Die Latenz zwischen Diagnosestellung der primären Erkrankung und dem Auftreten des t-MDS/AML bei Patienten nach zytotoxischer Behandlung variiert dabei in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung, den verabreichten Substanzen, dem Zeitpunkt der Exposition, der kumulativen Dosis und der Dosisintensität von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren (Godley und Larson, 2008). Bhatia gibt in einer Arbeit aus dem Jahre 2013 eine mediane Latenzzeit von 3–5 Jahren zwischen Primärerkrankung und der Entwicklung eines t-MDS/AML an (Bhatia, 2013). Verglichen mit den primären MDS/AML, bei welchen keine unmittelbare Ursache für die Entstehung der Erkrankung nachweisbar ist, weisen Patienten mit t-MDS/AML überwiegend einen Hochrisiko-Karyotypen auf und zeigen eine deutlich schlechtere Prognose (Schoch et al., 2004; Godley und Larson, 2008; Kayser et al., 2011).

Basierend auf den Studienergebnissen einer Arbeit von Pedersen-Bjergard wurden die therapieassoziierten MDS und AML ursprünglich in zwei Subtypen eingeteilt. Die Alkylanzien- und/oder Radiotherapie-assoziierte Form tritt häufig nach einer Latenzzeit von 5–10 Jahren auf und geht oft mit einer myelodysplastischen Vorphase einher. Charakteristische zytogenetische Befunde sind ein komplexer Karyotyp und/oder chromosomale Veränderungen der Chromosomen 5 und 7 (Pedersen-Bjergard und Philip, 1991; Godley und Larson, 2008; Leone et al., 2007; Germing et al., 2008). Der zweite

Subtyp tritt gehäuft nach einer Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren auf, geht typischerweise mit einer kürzeren Latenzzeit und ohne MDS-Vorphase einher. Die Latenzzeit zwischen der Exposition mit einem Topoisomerase-II-Hemmer und dem Auftreten eines t-MDS/AML wird mit ein bis drei Jahren angegeben (Scheinberg, DeZern, Steensma, 2016). Zytogenetisch zeigen sich vermehrt balancierte Translokationen unter Beteiligung der Chromosomenbanden 11q23 und 21q22 (Ellis et al., 1993).

Etablierte therapeutische Ansätze in der Behandlung therapie-assoziiertes myeloischer Neoplasien (t-MN) umfassen supportive Therapiemaßnahmen, Chemotherapien, den Einsatz hypomethylierender Substanzen sowie die allogene Blutstammzelltransplantation. Da es unter der vorangegangenen Chemotherapie zur Entwicklung der t-MN gekommen ist, sind die malignen Zellen oftmals resistent gegenüber zytotoxischen Medikamenten. Die allogene Blutstammzelltransplantation nach myeloablativer Therapie oder dosisreduzierter Konditionierung stellt auch hier die einzige Therapieoption mit langfristigem krankheitsfreiem Überleben dar. Studien zeigten krankheitsfreie Überlebensraten von 20 – 30% nach myeloablativer BSZT (Larson und Larson, 2002; Anderson et al., 1997; Yakoub-Agha et al., 2000). Aber auch für Patienten, die nicht für eine myeloablativ oder dosisreduzierte Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Blutstammzelltransplantation in Frage kommen, gibt es Therapieoptionen. Eine Forschungsgruppe der *University of Chicago* konnte im Rahmen einer Studie von 2010 zeigen, dass unter hochdosierter Cytarabin/Mitoxantron-Therapie eine Gesamt-Remissionsrate von 82% erreicht werden konnte (Godley et al., 2010). Patienten mit t-MN und günstigem zytogenetischen Veränderungen wird entsprechend solchen Patienten mit de novo MDS/AML eine intensive Chemotherapie empfohlen. Auch in der Therapie der t-MN haben sich hypomethylierende Substanzen als wirksam erwiesen. So demonstrierte eine Studie von 2012 eine Gesamtansprechrate (ORR) von 28 – 42% bei Patienten, die eine Therapie mit 5-Azacitidin erhielten (Fianchi et al., 2012). Die Empfehlung einer Standard-Therapie zur Behandlung therapieassoziiertes myeloischer Neoplasien ist aufgrund vieler zu berücksichtigender krankheits- und patientenspezifischer Faktoren schwierig und stellt eine stets individuell zu treffende Entscheidung dar.

## **1.5 Ziele der Arbeit**

Entsprechend ihrer Ätiologie werden die Myelodysplastischen Syndrome sowie die akuten myeloischen Leukämien in primäre und sekundäre (meist therapieassoziierte) MDS/AML

unterteilt. Ein Teil dieser sekundären MDS/AML scheinen in einem engen Zusammenhang mit der Diagnose bzw. der Therapie eines vorangegangenen Multiplen Myeloms zu stehen. Bisher existieren zu dieser Thematik nur wenige Arbeiten. Daher ist es das Ziel dieser Arbeit, die Charakteristika und klinischen Verläufe von sekundären MDS/AML nach einem MM herauszuarbeiten.

Zu diesem Zwecke widmet sich die Arbeit folgenden Fragestellungen:

- 1) Gibt es prädiktive Faktoren, bei Patienten mit Multiplem Myelom die Entstehung einer therapie-assoziierten myeloischen Neoplasie vorauszusagen? Zur Beantwortung dieser Fragen werden insbesondere Therapien, Dosierungen der Medikamente, die Überlebenszeiten und allgemeine Charakteristika des Multiplen Myeloms, wie Stadieneinteilungen und Laborparameter näher betrachtet und analysiert. Für diese Berechnungen konnten 51 Patienten aus dem MDS-Register des Universitätsklinikums Düsseldorf identifiziert werden, die initial an einem Mutiplen Myelom erkrankt waren und im weiteren Verlauf bzw. parallel ein sekundäres MDS bzw. eine sekundäre AML entwickelten.
- 2) Der zweite Teil dieser retrospektiven Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, in wie fern sich die MDS-Charakteristika der sekundären MDS nach Multiplem Myelom (mm-MDS) von denen der Patienten unterscheiden, welche primär an einem MDS (p-MDS) bzw. an einem MDS nach Therapie einer anderen Grunderkrankung (t-MDS) erkrankten. Für diesen Vergleich konnten 4 862 Patienten mit primärem MDS sowie 200 Patienten mit t-MDS aus dem MDS-Register des Universitätsklinikum Düsseldorf identifiziert und vergleichend analysiert werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte mithilfe des MDS-Registers der Universität Düsseldorf. Das MDS-Register wurde in den 80er Jahren aufgebaut und umfasst mittlerweile Daten von über 7 660 Patienten (Stand März 2018). Diese SPSS-gestützte Datenbank, welche eine einheitliche Dokumentation der Krankheitsverläufe von MDS-Patienten erfasst, beinhaltet Informationen zu den einzelnen Patienten, unter anderem Geburtsdatum, Erstdiagnosedatum des MDS, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erhobene hämatologische Parameter mit Art und Anzahl der Zytopenien sowie zytogenetische Befunde, Knochenmarksdiagnostik, WHO- und FAB-Klassifikation; und darüber hinaus Informationen zum Verlauf der Erkrankung (Progress, Leukämieübergang) sowie zur Therapie.

Innerhalb des MDS-Registers konnten insgesamt 51 Patienten identifiziert werden, welche an einem Multiplen Myelom erkrankt waren und im Verlauf der Erkrankung bzw. parallel zur Erstdiagnose eine therapieassoziierte myeloische Neoplasie im Sinne eines Myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie entwickelten. Der in dieser Arbeit erfasste Datensatz erstreckt sich über einen Zeitraum von 1968 bis 2012.

Die Aufarbeitung und Zusammenstellung der Daten erfolgte in Excel, wobei folgende Parameter erfasst wurden: Name und Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnosedatum des MM, Myelomtyp mit Subtyp der leichten Kette, Stadium nach Salmon und Durie sowie nach ISS bei Erstdiagnose, bei Erstdiagnose erhobene Laborparameter (Hämoglobin, Thrombozyten, CRP, LDH,  $\beta_2$ -Microglobulin, Paraprotein, Albumin), Ausmaß der Plasmazellinfiltration im Knochenmark, Zytogenetik, Vorhandensein einer Niereninsuffizienz und die Anzahl der Osteolysen. Darüber hinaus wurde die Therapie des MM sowie der Remissionsstatus des MM zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MDS erfasst. Gemäß den *Response-Kriterien* der *International Myeloma Working Group* erfolgte die Einteilung des Remissionsstatus in die Remissionskategorien CR, PR und NR (Durie et al., 2006). Des Weiteren wurden folgende MDS-Charakteristika aus dem Register extrahiert: Diagnosedatum des MDS, definitives Schicksal (lebend, tot, *lost to follow up*), Klassifikation nach FAB und WHO (2008), MDS-Progress, Datum des Progresses, Subtyp

des Progresses nach WHO und FAB, Laborparameter bei Erstdignose MDS (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Granulozyten absolut, LDH, Blastenteil im PB/KM, Plasmazellinfiltration im KM, IPSS-Klassifikation, Anzahl und Benennung der von einer Zytopenie betroffenen Zellreihe/n (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten/Leukozyten, Erythrozyten/Thrombozyten, Leukozyten/Thrombozyten, Erythrozyten/Leukozyten/Thrombozyten), Transfusionsbedarf, Karyotyp, Therapie des MDS, AML-Übergang, Diagnosedatum bei AML-Übergang, Blastenteil im PB/KM bei AML-Übergang, Therapie der AML.

Das Düsseldorfer MDS-Register wurde in einer Zeit gegründet, als die FAB-Kriterien Gültigkeit besaßen und enthält daher entgegen der WHO-Einteilung von 2001 Patienten mit MDS RAEB-T, die heute als AML *with myeloid related changes* gelten. Der verwendete Blasten-*cut off* im Knochenmark liegt daher bei 30% statt 20%.

Die Daten hinsichtlich der MDS-Erkrankung konnten zu einem großen Teil dem MDS-Register entnommen werden. Einzelne fehlende Werte wurden mittels Aktenrecherche vervollständigt. Die Erhebung aller relevanten Daten und Parameter bzgl. der Myelom-Charakteristika erfolgte ebenfalls mittels Aktenrecherche sowie mithilfe eines Programms zur klinischen Dokumentation des Klinikums („Medico“). Darüber hinaus wurden mitbehandelnde Ärzte und Kliniken telefonisch kontaktiert. Patienten, deren Daten nicht aktualisiert werden konnten, wurden als *lost-to-follow-up* klassifiziert.

Die retrospektive Analyse erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität. Die Aktenzeichen des Ethikvotums lauten 3973 und 3008.

## 2.2 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) Statistics 21. Für die Patientencharakteristika wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten, Mittelwerte und Mediane mit zugehöriger Standardabweichung und Spannweiten berechnet. Mithilfe des Fisher's Exact Tests sowie des Chi-Quadrat-Tests wurden die Ergebnisse der kategorischen Variablen hinsichtlich ihrer Signifikanz geprüft, wobei Unterschiede als signifikant gewertet wurden, wenn das Signifikanzniveau bei  $p = \leq 0,05$  lag. Die Analyse der numerischen Variablen auf statistische Signifikanz erfolgte mithilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests.

Die Berechnung und graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgten nach dem Kaplan-Meier-Verfahren, wobei der Tod des Patienten als Ereignis gewertet wurde. Patienten, die zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch als lebend galten sowie solche, die als *lost to follow up* klassifiziert wurden, wurden zensiert. Mithilfe des *Log-rank-Tests* wurden die Überlebenszeiten der verschiedenen Gruppen miteinander verglichen.

## 2.3 Verwendete Abkürzungen

Der Einfachheit halber werden die verschiedenen Patientengruppen, welche in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen wurden, im Folgenden mit u.g. Abkürzungen versehen:

**mm-MDS (= sekundäre MDS nach MM):** Patienten, welche sowohl ein MM als auch ein MDS hatten (auch als Myelom-MDS bezeichnet) ( $n = 50$ )

**mm-AML (= sekundäre AML nach MM):** Patient, welcher sowohl ein MM als auch eine AML hatte, ohne MDS ( $n = 1$ )

**p-MDS (= primäre MDS):** Patienten, welche ohne vorangegangene hämatologische Grunderkrankung ein MDS entwickelten (auch als *de novo* MDS bezeichnet) ( $n = 4\ 862$ )

**t-MDS (= therapieassoziierte MDS):** Patienten, welche nach Therapie einer anderweitigen Grunderkrankung ein MDS entwickelten ( $n = 200$ ); im Gegensatz zur normal gebräuchlichen Formulierung sind in dieser Arbeit die Patienten mit MM ausgeschlossen

**m. AML-Ü (= mit AML-Übergang):** MDS-Patienten, welche im weiteren Verlauf eine Transformation in eine AML aufwiesen:

- mm-MDS m. AMLÜ ( $n = 13$ )
- p-MDS m. AMLÜ ( $n = 701$ )
- t-MDS m. AMLÜ ( $n = 45$ )

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Multiples Myelom**

#### **3.1.1 Patientencharakteristika bei Diagnose des Multiplen Myeloms**

Für die Auswertung konnten insgesamt 51 Patienten identifiziert werden, die nach einem Multiplen Myelom im weiteren Verlauf eine sekundäre myeloische Neoplasie entwickelten bzw. bei denen beide Diagnosen zum gleichen Zeitpunkt gesichert wurden. Fünfzig Myelom-Patienten entwickelten ein mm-MDS, ein Patient entwickelte eine mm-AML. Von den 50 Patienten mit mm-MDS entwickelten 44 Patienten das MDS nach der Diagnose eines Multiplen Myeloms, bei sechs Patienten wurden beide Diagnosen (MM und MDS) zum gleichen Zeitpunkt gesichert bzw. lag die Zeitspanne zwischen Erstdiagnosestellung des MM und MDS bei weniger als einem Monat. Im Median vergingen 74 Monate (Spannweite 1–348 Monate) zwischen Erstdiagnose MM und Erstdiagnose MDS. Der Patient mit mm-AML, ohne myelodysplastische Vorphase, wies eine Latenzzeit von 61 Monaten zwischen ED MM und AML-Transformation auf. Dreizehn der 50 Patienten mit mm-MDS zeigten einen AML-Übergang im weiteren Verlauf auf, während 37 Patienten keine AML entwickelten. Die Zeitspanne zwischen dem Erstdiagnosedatum des MDS und der AML-Transformation lag im Median bei 4,1 Monaten (Spannweite; 1,6–95,4 Monate). Abbildung 1 veranschaulicht nochmals die unterschiedlichen Patientengruppen und Krankheitsverläufe.

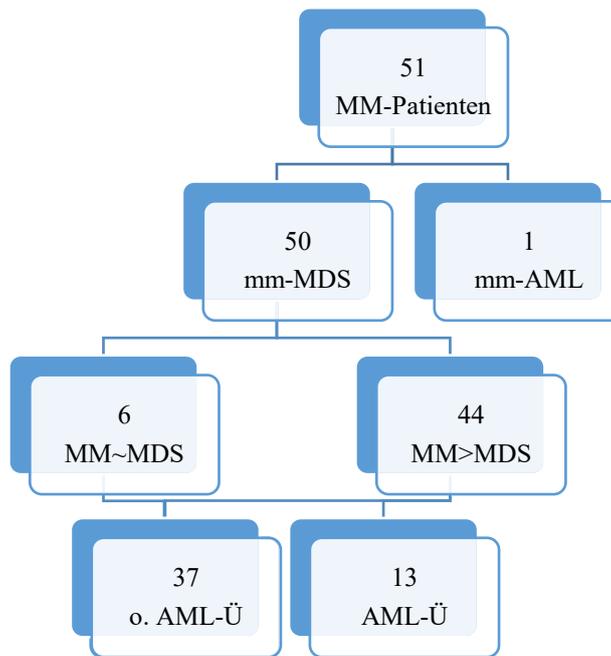


Abb. 1: Darstellung der unterschiedlichen untersuchten Patientengruppen  
 MM-Patienten: Patienten mit Multiplem Myelom  
 mm-MDS: Patienten mit sekundärem MDS nach/während des MM  
 mm-AML: Patient mit sekundärer AML nach MM  
 MM~MDS: Patienten, die synchron ein MM und MDS hatten  
 MM>MDS: Patienten, die im Verlauf nach MM ein MDS hatten  
 AML-Ü: Patienten mit sekundärem MDS nach MM und anschließender AML-Transformation  
 o. AML-Ü: Patienten mit sekundärem MDS nach MM ohne AML-Transformation

Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Multiplen Myeloms lag bei 60,8 Jahren (Spannweite 26 – 80 Jahre). Es waren 34 der insgesamt 51 Patienten männlich, 17 Patienten waren weiblich, was einem Verhältnis von 67% zu 33% entspricht. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die Patienten mit MM zeigten folgende Typen auf: 53% IgG, 34% IgA, 3% IgM und 10% Leichtkettentyp. Die Leichtkettentypen kappa und lambda ließen sich in einem Verhältnis von 53% zu 47% nachweisen.

Bei der Stadieneinteilung nach Salmon & Durie boten 21% das Stadium I, 17% das Stadium II und 62% das Stadium III. Die Zusatzbezeichnungen A und B verteilten sich im Verhältnis 69% und 31%.

Zytogenetische Analysen wurden bei nur 16% der Patienten durchgeführt: Das Verhältnis von normalem zu aberrantem Karyotyp entsprach zur Zeit der Erstdiagnose des MM 75% : 25%.

Der Zeitpunkt der Erstdiagnose des MM lag bei 9% zwischen 1970 und 1979, bei 35% der Patienten zwischen 1980 und 1989, in den 90er Jahren erkrankten insgesamt 21% und zwischen 2000 und 2009 erkrankten 30% der Patienten. Nur bei jeweils 2% lag die Erstdiagnose nach 2010 bzw. vor 1970.

Charakteristika zum Zeitpunkt der ED MM		Werte, absolut	Werte, prozentual
Geschlecht	m : f	34 : 17	<i>n</i> = 51 67 : 33
MM-Typ	IgG : IgA : IgM : FLC	17 : 11 : 1 : 3	<i>n</i> = 32 53 : 34 : 3 : 9
Leichtketten-Typ	kappa : lambda	17 : 15	<i>n</i> = 32 53 : 47
Stadium nach S&D	Stadium I : II : III	5 : 4 : 15	<i>n</i> = 24 21 : 17 : 63
Zusatzbezeichnung A/B	A : B	9 : 4	<i>n</i> = 13 69 : 31
Stadium nach ISS	Stadium I : II : III	4 : 7 : 1	<i>n</i> = 12 33 : 58 : 8
Osteolysen	0 : 1 – 5 : >5	14 : 2 : 5	<i>n</i> = 21 67 : 10 : 24
Niereninsuffizienz	Kreatinin ≤ : ≥ 2 mg / dl	20 : 4	<i>n</i> = 24 83 : 17
Zytopenetik	Normal : Aberrant	6 : 2	<i>n</i> = 8 75 : 25
	(Median; Spannweite; n)		
Alter bei ED (Jahre)	60,8 26 – 80		<i>n</i> = 41
Zeitpunkt der ED MM	1960 – 1969	1	<i>n</i> = 43 2
	1970 – 1979	4	9
	1980 – 1989	15	35
	1990 – 1999	9	21
	2000 – 2009	13	30
	Ab 2010	1	2
<b>Laborparameter</b>	(Median; Spannweite; n)		
Hämoglobin (g / dl)	11 6,2 – 14		<i>n</i> = 20
Thrombozyten (x10 <sup>3</sup> / µl)	137 14 – 310		<i>n</i> = 19
Paraprotein (mg / dl)	4500 1355 – 8200		<i>n</i> = 17
Plasmazellinfiltration im KM (%)	46 8 – 80		<i>n</i> = 20
Albumin (g / dl)	6,2 4,1 – 11,5		<i>n</i> = 15
Beta2-Microglobulin (mg / l)	3,8 0,9 – 11		<i>n</i> = 11
LDH (U / l)	155 80 – 292		<i>n</i> = 19
CRP (mg / ml)	1,7 0,3 – 19		<i>n</i> = 13

Tab. 4: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose des Multiplen Myeloms  
MM = Multiples Myelom; Stadium nach S&D = Stadium nach Salmon & Durie; Stadium nach ISS = Stadium nach *International Staging System*; ED = Erstdiagnose; LDH = Laktatdehydrogenase; CRP = C-reaktives Protein.  
*n* entspricht jeweils der Anzahl der Patienten, von denen Datenpunkte verfügbar gewesen sind.

### 3.1.2 Therapie des Multiplen Myeloms

Bei der Auswertung der Therapieschemata des MM zeigte sich, dass es hierzu bei insgesamt sechs Patienten keine Daten gab, während vier Patienten bspw. aufgrund hohen Alters und schlechtem Allgemeinzustand keine Therapie erhielten.

Insgesamt 27 Patienten (66%) der 41 behandelten Myelom-Patienten, welche im weiteren Verlauf eine Myelodysplasie bzw. AML entwickelten, erhielten initial im Rahmen der

Therapie des Multiplen Myeloms eine konventionelle Chemotherapie. Unter den Begriff der konventionellen Chemotherapie fallen neben dem Melphalan auch die Anthrazykline sowie Cyclophosphamid. Abgegrenzt werden hiervon sollen insbesondere neuere Substanzen, wie immunmodulatorische Therapien oder Proteasominhibitoren sowie die Hochdosis-Therapie mit autologer Blutstammzelltransplantation. Bei 27% der Patienten wurde eine Hochdosis-Therapie durchgeführt, wobei zwei Patienten diese ein weiteres Mal im Rahmen eines Rezidivs im Sinne einer *Salvage*-Therapie erhielten.

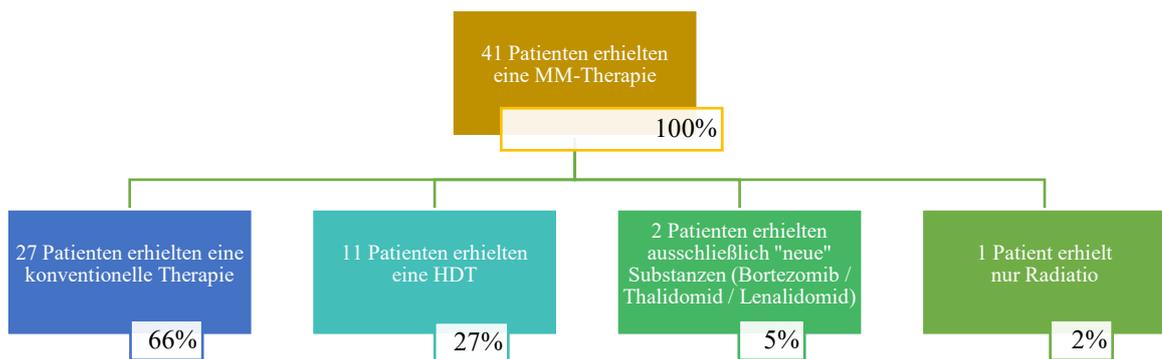


Abb. 2: Therapieformen des Multiplen Myeloms

Bei genauerer Betrachtung der verwendeten Substanzen zeigt sich, dass 80% der Patienten Melphalan erhielten. Mit Adriamycin, Cyclophosphamid und Idarubicin wurden 13% bzw. 24% und 27% behandelt. Die „neuen“ Substanzen Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid kamen bei jeweils 9% bzw. 18% und 7% der Patienten zum Einsatz. Tabelle 5 zeigt zudem die Dauer der Exposition gegenüber den jeweiligen Substanzen.

	Melphalan (n = 45)	Adriamycin/VAD (n = 45)	Cyclophosphamid (n = 45)	Idarubicin/VID (n = 45)
Ja	36 (80%)	6 (13%)	11 (24%)	12 (27%)
Nein	9 (20%)	39 (87%)	34 (76%)	33 (73%)
≤ 12 Zyklen	18 (50%)	6 (100%)	5 (45%)	11 (92%)
≥ 12 Zyklen	18 (50%)	0	6 (55%)	1 (8%)
	Bortezomib (n = 45)	Thalidomid (n = 45)	Lenalidomid (n = 45)	
Ja	4 (9%)	8 (18%)	3 (7%)	
Nein	41 (91%)	37 (82%)	42 (93%)	
≤ 12 Monate	4 (100%)	5 (63%)	2 (67%)	
≥ 12 Monate	0	3 (38%)	1 (33%)	

Tab. 5: Therapie des MM  
n = Anzahl

### 3.1.3 Gesamtüberleben ab Diagnose des Multiplen Myeloms

Das mediane Gesamtüberleben betrug ab dem Zeitpunkt der MM-Diagnosestellung 105 Monate (95% KI 90 – 149 Monate).

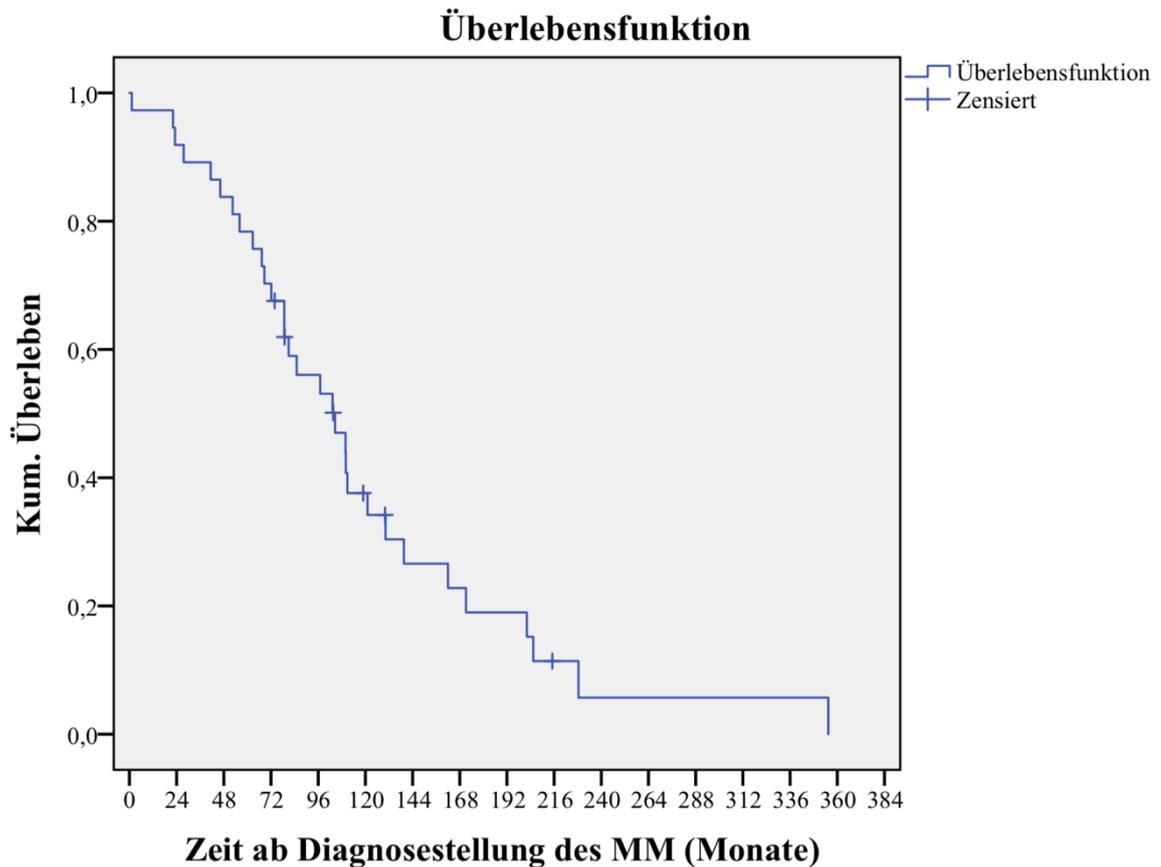


Abb. 3: Gesamtüberleben ab Diagnosestellung des MM

### 3.1.4 AML-Transformation in Abhängigkeit von der MM-Therapie

Im Rahmen einer Gegenüberstellung der Therapieformen des MM zwischen der Patientengruppe mit AML-Übergang versus der Patientengruppe ohne AML-Transformation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

	Ohne AMLÜ (n = 27)	Mit AMLÜ (n = 14)	P-Wert
<b>Konventionell</b>			
Ja	19 (70%)	10 (77%)	>0,9999
Nein	8 (30%)	3 (23%)	
<b>HDT</b>			
Ja	8 (30%)	3 (23%)	>0,9999
Nein	19 (70%)	10 (77%)	
<b>Melphalan</b>			
Ja	24 (89%)	12 (92%)	>0,9999
Nein	3 (11%)	1 (8%)	>0,9999
≤ 12 Zyklen	12 (50%)	6 (50%)	
≥ 12 Zyklen	12 (50%)	6 (50%)	
<b>Adriamycin/VAD</b>			
Ja	5 (19%)	1 (8%)	0,6434
Nein	22 (81%)	12 (92%)	
≤ 12 Monate	4 (80%)	1 (100%)	>0,9999
≥ 12 Monate			
<b>Cyclophosphamid</b>			
Ja	7 (26%)	4 (31%)	>0,9999
Nein	20 (74%)	9 (69%)	
≤ 12 Monate	3 (43%)		0,4
≥ 12 Monate	1 (14%)	2 (50%)	
<b>Idarubicin/VID</b>			
Ja	10 (37%)	2 (15%)	0,2714
Nein	17 (63%)	11 (85%)	
≤ 12 Monate	9 (90%)	2 (100%)	>0,9999
≥ 12 Monate	1 (10%)		
<b>Bortezomib</b>			
Ja	2 (7%)	2 (15%)	0,5839
Nein	25 (93%)	11 (85%)	
≤ 12 Monate	2 (100%)	2 (100%)	>0,9999
≥ 12 Monate			
<b>Thalidomid</b>			
Ja	5 (19%)	3 (23%)	>0,9999
Nein	22 (81%)	10 (77%)	
≤ 12 Monate	4 (80%)	1 (33%)	0,4643
≥ 12 Monate	1 (20%)	2 (67%)	
<b>Lenalidomid</b>			
Ja	3 (11%)	0	0,5382
Nein	24 (89%)	13 (100%)	
≤ 12 Monate	1 (33%)		>0,9999
≥ 12 Monate	1 (33%)		

Tab. 6: Vergleich der MM-Therapieformen in Abhängigkeit vom AML-Übergang  
Ohne AMLÜ = Patienten ohne AML-Übergang; mit AMLÜ = Patienten mit AML-Übergang; HDT = Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation

### 3.1.5 Stellenwert zweier konkurrierender hämatologischer Grunderkrankungen (MM vs. MDS)

#### - Vergleich hämatologischer Parameter (*CR versus non-CR*)

Um die Auswirkung der beiden potentiell um das Mikromilieu des Knochenmarks konkurrierenden Tumorentitäten genauer zu untersuchen, erfolgte die nachstehende Subgruppenanalyse (Tabelle 7). Anhand einer Gegenüberstellung der sich in Bezug auf das

MM in CR befindlichen Patientengruppe und der Patientengruppe mit residueller Krankheitsaktivität des MM sollte das Ausmaß der Aktivität des MM versus der Aggressivität des MDS am Tumorstadium und Ausbreitungsgrad gemessen werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Zytopenien, mit Ausnahme der Thrombozytenwerte, bei den Patienten in kompletter Remission des MM weniger stark ausgeprägt waren. Patienten mit Krankheitsaktivität des MM wiesen somit insgesamt eine stärker ausgeprägte hämatopoietische Insuffizienz auf.

Laborparameter bei ED MDS	Patienten in CR des MM (n = 6)			Pat. mit residueller Krankheitsaktivität des MM (n = 31)			P-Wert
	Median; Spannweite; n			Median; Spannweite; n			
Leukozyten ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	25	8 – 49	n = 6	24	5 – 76	n = 29	0,3847
Hämoglobin (g/dl)	9,3	5,7 – 14,9	n = 6	8,1	5,2 – 11,2	n = 30	0,1618
Thrombozyten ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	60	15 – 138	n = 6	73	3 – 588	n = 30	0,5262
Granulozyten (absolut) ( $/\mu\text{l}$ )	1132	184 – 1885	n = 6	1325	46 – 7176	n = 29	0,3791
KM-Blasten (%)	14	1 – 24	n = 6	3	0 – 28	n = 29	0,2735
IPSS Zytopenien (%)			n = 6			n = 27	
0 Punkte	33		n = 2	19		n = 5	
0,5 Punkte	67		n = 4	81		n = 22	
0/1 vs. 2/3 Zytopenien							0,5843
IPSS Zytopenien (%)			n = 6			n = 27	
0 Punkte	33		n = 2	19		n = 5	
0,5 Punkte	67		n = 4	81		n = 22	
0/1 vs. 2/3 Zytopenien							0,5843
IPSS (%)			n = 6			n = 26	
High risk	33		n = 2	23		n = 6	
Non-high risk	67		n = 4	77		n = 20	
High risk vs. non-high risk							0,6248
AML-Übergang (%)			n = 6			n = 31	
Ja	33		n = 2	29		n = 9	
Nein	67		n = 4	71		n = 22	
Ja vs. Nein							>0,9999

Tab. 7: Vergleich der hämatologischen Parameter von in CR befindlichen Patienten vs. Patienten residueller Krankheitsaktivität des MM bei Diagnose des MDS  
 Patienten in CR = Patienten in kompletter Remission des MM bei ED MDS; Patienten residueller Krankheitsaktivität des MM = Patienten mit Remissionsstatus PR, NR sowie Patienten mit simultaner Diagnosestellung von MM und MDS, IPSS *non-high risk* = IPSS Stadien *low risk*, *intermediate-I*, *intermediate-II*

### 3.1.6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus des MM bei ED MDS

Der Vergleich des Gesamtüberlebens innerhalb der unterschiedlichen Remissionsgruppen des Multiplen Myeloms bei MDS-Diagnosestellung erbrachte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,869$ ). So lebten Patienten mit kompletter Remission des MM im Median sechs Monate (95% KI 0 – 35 Monate), Patienten mit dem Remissionsstatus „PR“ des MM sieben Monate (95% KI 5 – 9 Monate) und solche mit dem Status „NR“ des MM drei Monate (95% KI 0 – 6 Monate). Patienten, welche die Diagnose MM und MDS

zeitgleich bzw. innerhalb eines Monats erhielten, verstarben im Median acht Monate (95% KI 2 – 14 Monate) nach Diagnosestellung.

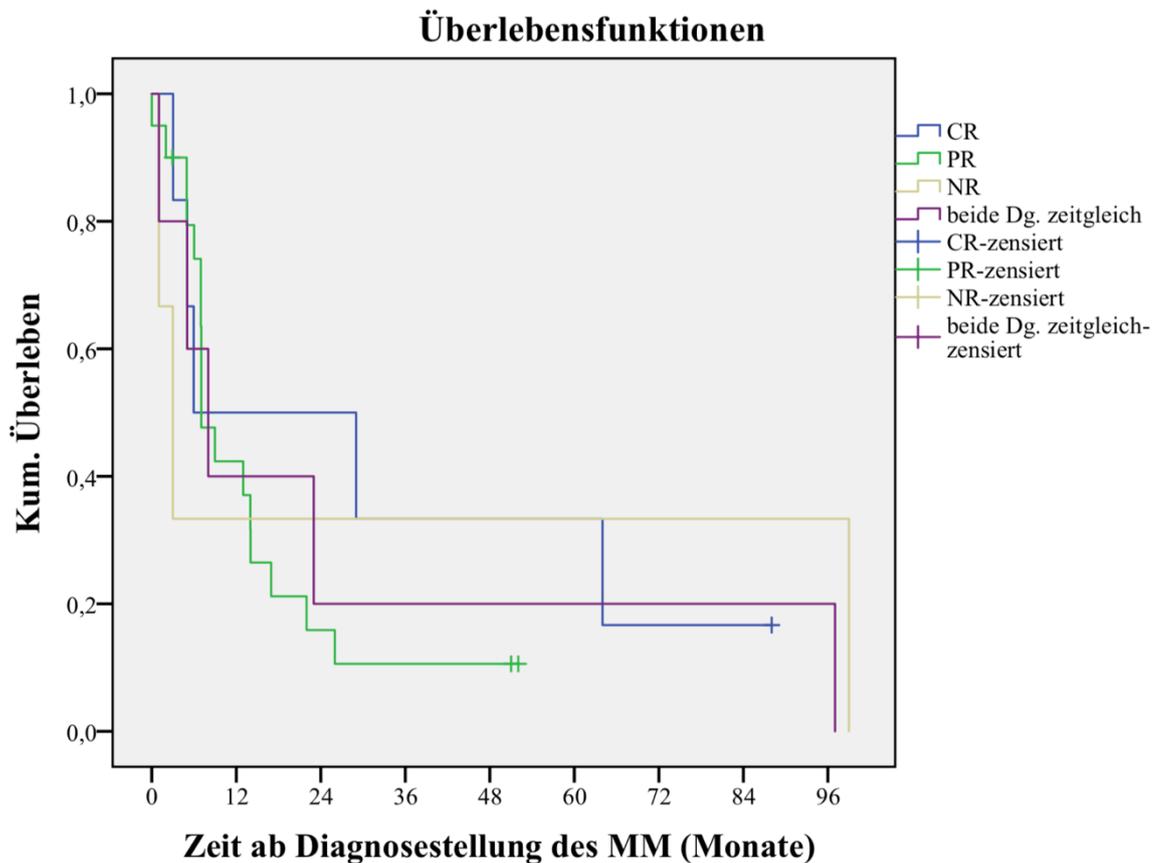


Abb. 4: Gesamtüberleben nach Remissionsstatus  
 CR = *complete remission* (komplette Remission); PR = *partial remission* (partielle Remission);  
 NR = *no remission* (keine Remission); beide Dg. zeitgleich = Diagnosestellung von MM und MDS  
 zeitgleich bzw. innerhalb eines Monats

Die Überlebenszeitanalyse der Patienten mit CR des MM vs. der Patientengruppe residueller Krankheitsaktivität (PR, NR, beide Dg. zeitgleich) zum Zeitpunkt der MDS-Diagnosestellung zeigte, dass die Patienten in kompletter Remission ein medianes Gesamtüberleben von sechs Monaten (95% KI 0 – 35 Monate) aufwiesen, während es innerhalb der Patientengruppe residueller Krankheitsaktivität des MM im Median sieben Monate (95% KI 6 – 8 Monate) betrug ( $p = 0,547$ ) (s. Abb. 5).

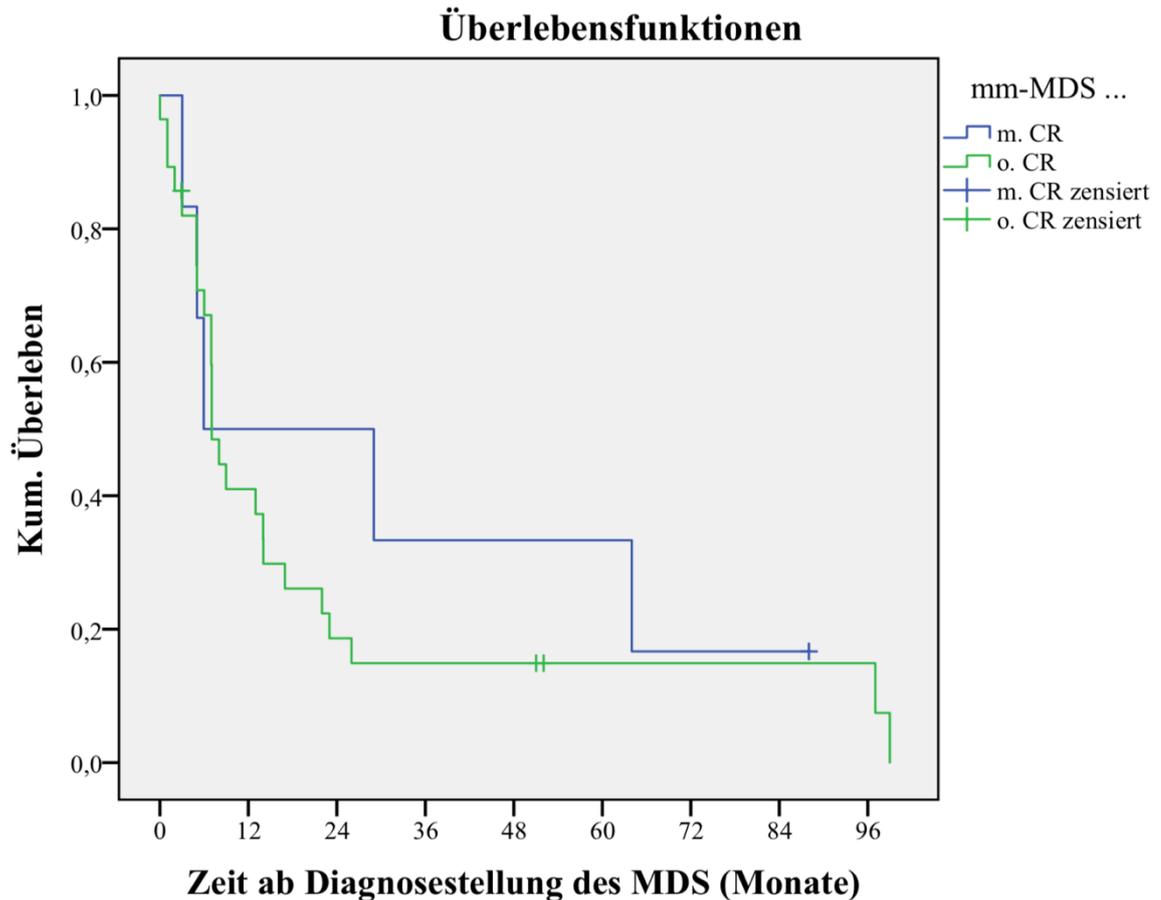


Abb. 5: Gesamtüberleben (OS) nach Remissionsstatus (2)  
 mm-MDS m. CR = Myelom-Patienten in CR bei ED MDS; mm-MDS o. CR = Myelom-Patienten mit Myelom-Restaktivität bei ED MDS

## 3.2 Sekundäre Myelodysplastische Syndrome

### 3.2.1 Patientencharakteristika bei Diagnose des MDS

Die Auswertung der MDS-Parameter bezieht sich auf insgesamt 50 Patienten; nur ein Patient entwickelte nach einem Multiplen Myelom direkt eine AML, ohne zuvor ein MDS gehabt zu haben. Im Median vergingen 74 Monate (1–348 Monate) zwischen Diagnosestellung des MM und des sekundären MDS. Das mediane Erkrankungsalter bei der Diagnose des MDS lag bei 67,8 Jahren, wobei der am jüngsten erkrankte Patient 32,5 Jahre alt war und der am ältesten erkrankte Patient mit 84,6 Jahren ein MDS entwickelte.

Bei der Diagnose des MDS wurde bei 37 Patienten der Remissionsstatus des MM bestimmt: 16% der Patienten befanden sich in kompletter Remission, 59% in partieller Remission. In 8% der Fälle zeigte sich keinerlei Remission der Grunderkrankung (NR) und 16% erhielten die Diagnosen des MM und des MDS zeitgleich. Bei 13 Patienten lagen

keine Daten hinsichtlich des Remissionsstatus des MM zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MDS vor.

In 2% der Fälle lag der Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen den Jahren 1970 und 1979, bei 14 % der Patienten zwischen 1980-1989 und bei 32% erfolgte die Diagnosestellung in den neunziger Jahren. Zwischen 2010 – 2012 erkrankten 2% der Patienten an einem MDS. Bei drei Patienten (6%) war das Datum der Erstdiagnose nicht bekannt.

Die initiale Klassifikation der Erkrankung nach der FAB-Klassifikation ergab, dass 33% der Patienten eine refraktäre Anämie (RA), 23% eine refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS), 21% eine refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss (RAEB), 14% eine refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB-T) und 7% eine chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML) aufwiesen. Nicht bekannt war der initiale Status bei insgesamt 18 der Patienten. Ein Patient war nicht klassifizierbar, da das 5q-Syndrom in der FAB-Klassifikation nicht berücksichtigt wird.

In der Klassifikation gemäß WHO-Kriterien 2008 verteilten sich die Anteile wie folgt: Eine refraktäre Anämie (RA) wiesen 12% der Patienten auf, eine refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien und Ringsideroblasten (RCMD-RS), eine refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) und eine refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien (RCMD) ließen sich in einem Verhältnis von 23% zu 2% und 19% nachweisen, während ein MDS mit isolierter Deletion 5q in 2%, eine RAEB-I in 16% und eine RAEB-II in 5% der Fälle vorlagen. Die chronisch myelomonozytäre Leukämie vom Typ I (CMML-I) bzw. vom Typ II (CMML-II) und die refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB-T) lagen in einem Verhältnis von 5% : 2% : 14% zueinander vor. Bei 17 Patienten war die Klassifikation nach WHO-Kriterien nicht bekannt. Darüber hinaus liegen uns bei 28 Patienten (56%) bei ED MDS Daten zum Karyotyp vor: Knapp zwei Drittel (68%) wiesen hierbei Aberrationen des Chromosomensatzes auf, wobei dieser bei 58% komplex verändert war. Ein Drittel der Patienten (32%) verfügten über einen normalen Karyotypen. Gemäß IPSS-Prognosescore erhielten 57% der mm-MDS-Patienten den Status *intermediate-1* und jeweils 21% die Stadien *intermediate-2* und *high*. Keiner der Patienten wurde als *low-risk* klassifiziert.

Bei 16 Patienten (32%) innerhalb der Gruppe der mm-MDS konnte im Verlauf ein Progress des MDS nachvollzogen werden, wobei sechs Patienten diesen Progress innerhalb des MDS aufwiesen (s. Abbildung 6), drei dieser sechs Patienten boten zudem nach dem

MDS-Progress einen AML-Übergang auf. Bei zehn Patienten (20%) kam es zu einem AML-Übergang ohne einen zuvorigen MDS-Progress. Die Zeitspanne zwischen der ED MDS und der AML-Transformation lag im Median bei 4,1 Monaten (Spannweite 1,6 – 95,4 Monate). Ein Patient entwickelte direkt nach dem MM eine AML. Abbildung 7 veranschaulicht die AML-Übergänge nach WHO-Kriterien ohne vorherigen Progress innerhalb des MDS.

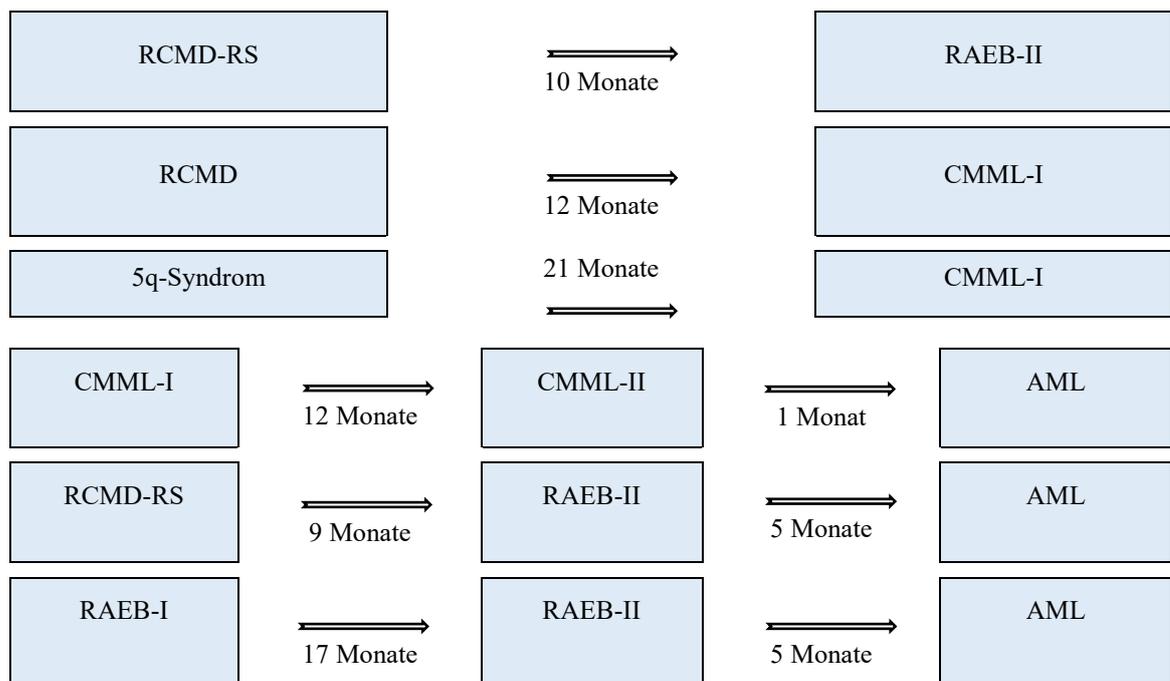
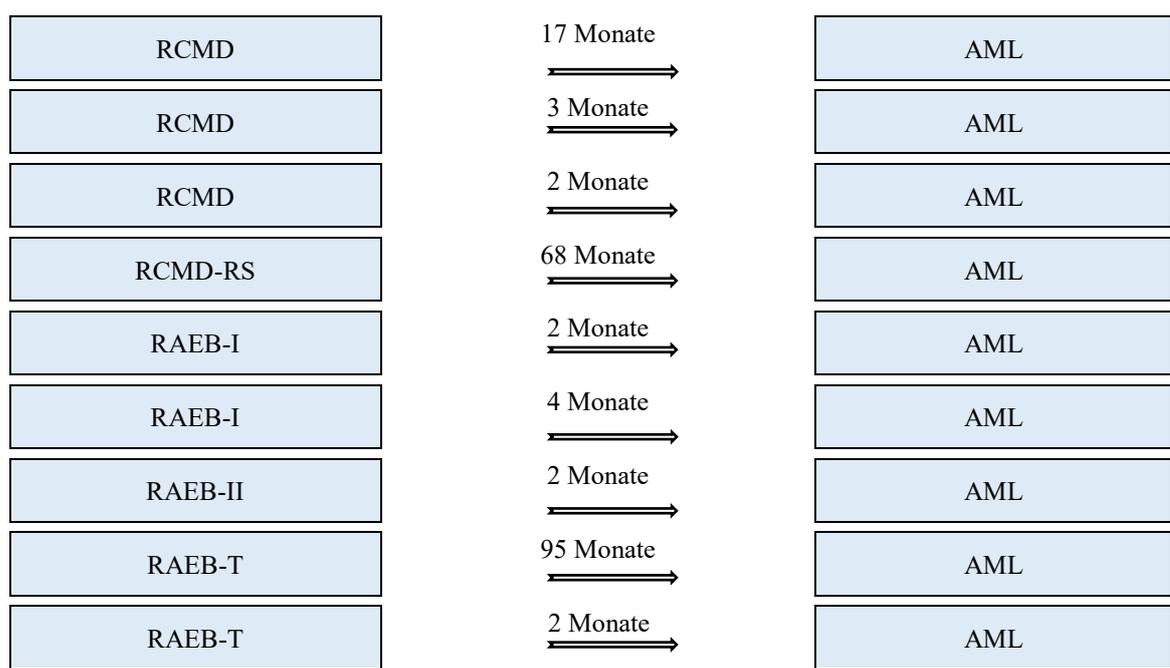


Abb. 6: Schematische Darstellung der MDS-Progression nach WHO-Klassifikation



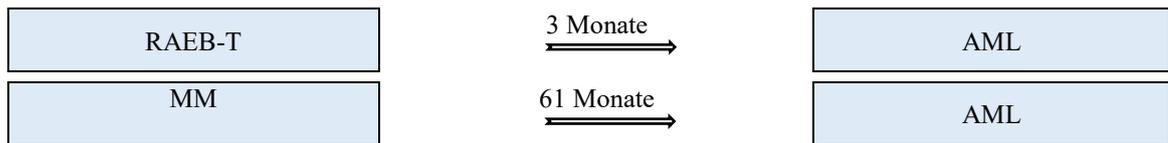


Abb. 7: Schematische Darstellung der AML-Übergänge nach WHO-Klassifikation

RCMD = refraktäre Anämie mit multilineären Dysplasien; RCMD-RS = sideroblastische Anämie mit multilineären Dysplasien; RAEB-I = Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung I (< 5%); RAEB-II = Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung II (< 20%); CMML-I = chronisch myelomonozytäre Leukämie vom Typ I; CMML-II = chronisch myelomonozytäre Leukämie vom Typ II; AML = Akute myeloische Leukämie

Wie Abbildung 8 zeigt, waren am häufigsten die Chromosomen 5, 7, 17, 20 und 21 verändert.

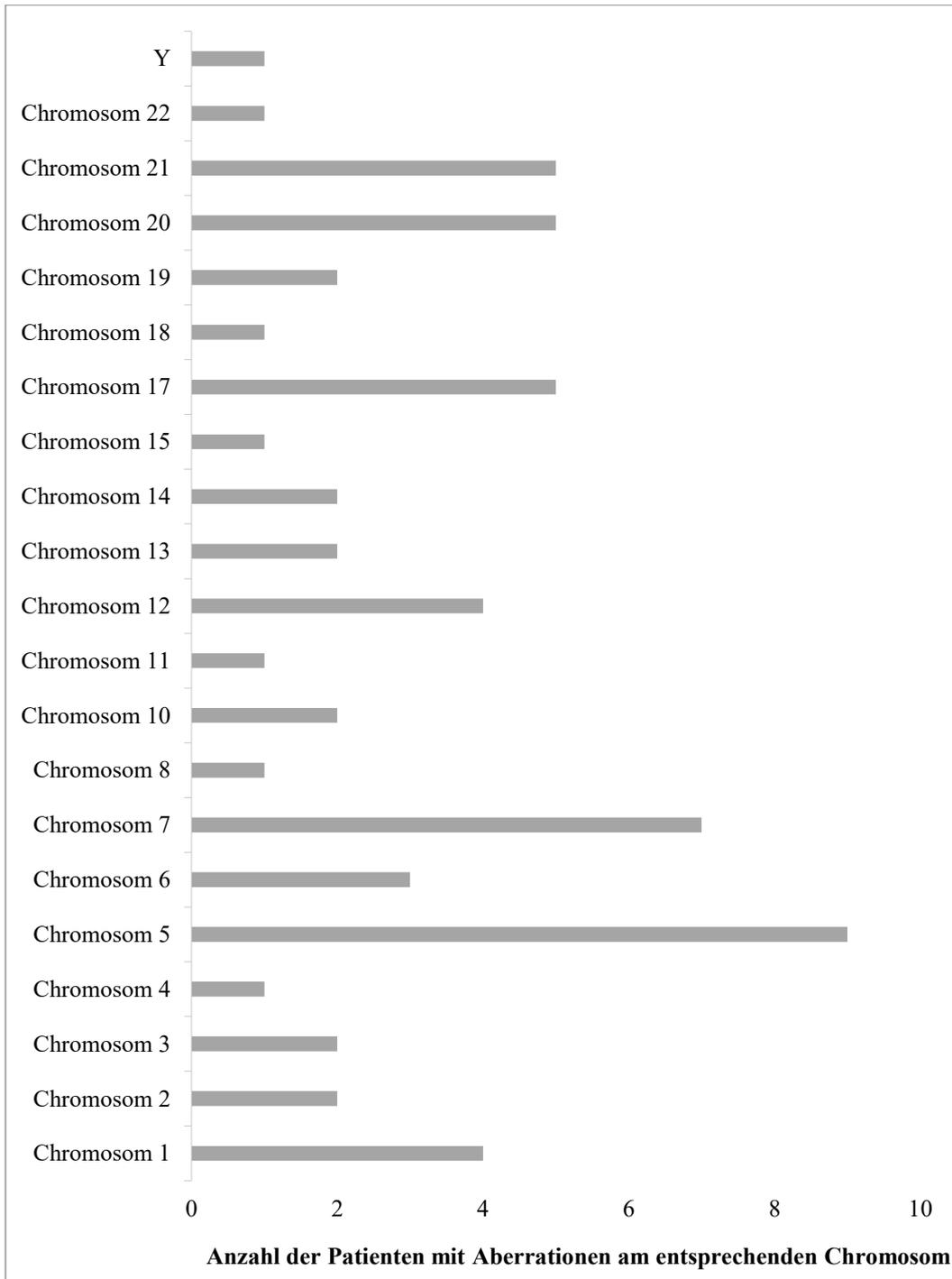


Abb. 8: Darstellung verschiedener Chromosomenaberrationen bei Diagnose des MDS

Tabelle 8: **Patientencharakteristika bei Diagnose des Myelodysplastischen Syndroms**

<b>Sekundäre MDS (n = 50)</b>		<b>Werte, absolut</b>		<b>Werte, prozentual</b>
Geschlecht	m : f	33 : 17	n = 50	67 : 33
Zytogenetik	normal : aberrant	9 : 19	n = 28	32 : 68
Komplexe KT an allen aberranten KT		11		58
MDS-Typ (WHO)	RA : RCMD-RS : RARS : RCMD : 5q-Syndrom : : RAEB-I : RAEB-II : RAEB-T : CMML-I : CMML-II	5 : 10 : 1 : 8 : 1 : : 7 : 2 : 6 : 2 : 1	n = 43	12 : 23 : 2 : 19 : 2 : : 16 : 5 : 14 : 5 : 2
WHO-Typ (FAB)	RA : RARS : RAEB : RAEB-T : CMML	14 : 10 : 9 : 6 : 3	n = 42	33 : 24 : 21 : 14 : 7
Zytopenien bei ED MDS	Anämie : Leukopenie : Anämie/Leukopenie : : Anämie/Thrombozytopenie : Panzytopenie : Normwertig	7 : 1 : 7 : : 4 : 20 : 1		18 : 3 : 18 : : 10 : 50 : 3
Remissionsstatus des MM bei ED MDS	CR : PR : NR : bd. Dg. Zeitgleich	6 : 22 : 3 : 6	n = 37	16 : 59 : 8 : 16
(Median; Spannweite; n)				
Alter bei ED MM (Jahre)		68	32 – 85	n = 34
Latenz zw. ED MM und ED MDS (Jahre)		6,2	0,1 – 29	n = 35
Latenz zw. ED MM u. ED MDS (Monate)		74	1 – 348	n = 35
<b>Laborparameter bei ED MDS</b>				
Hämoglobin (g / dl)		8,4	5,2 – 14,9	n = 43
Leukozyten (x10 <sup>3</sup> / µl)		24	5 – 76	n = 43
Granulozyten, abs. ( / µl)		1369	46 – 7176	n = 39
Granulozyten, rel. (%)		48	2 – 84	n = 39
Thrombozyten (x10 <sup>3</sup> / µl)		68	3 – 588	n = 44
LDH (mg / dl)		180	110 – 1028	n = 44
Blastenanteil im PB (%)		0	0 – 18	n = 44
Blastenanteil im KM (%)		4	0 – 28	n = 43

Tab. 8: Patientencharakteristika bei Diagnose des Myelodysplastischen Syndroms

### 3.2.2 Gesamtüberleben (OS) ab Diagnose des MDS

Das mediane Gesamtüberleben ab Diagnosestellung des MDS der mm-MDS-Patienten lag im Median bei 13 Monaten (95% KI: 5 – 21 Monate).

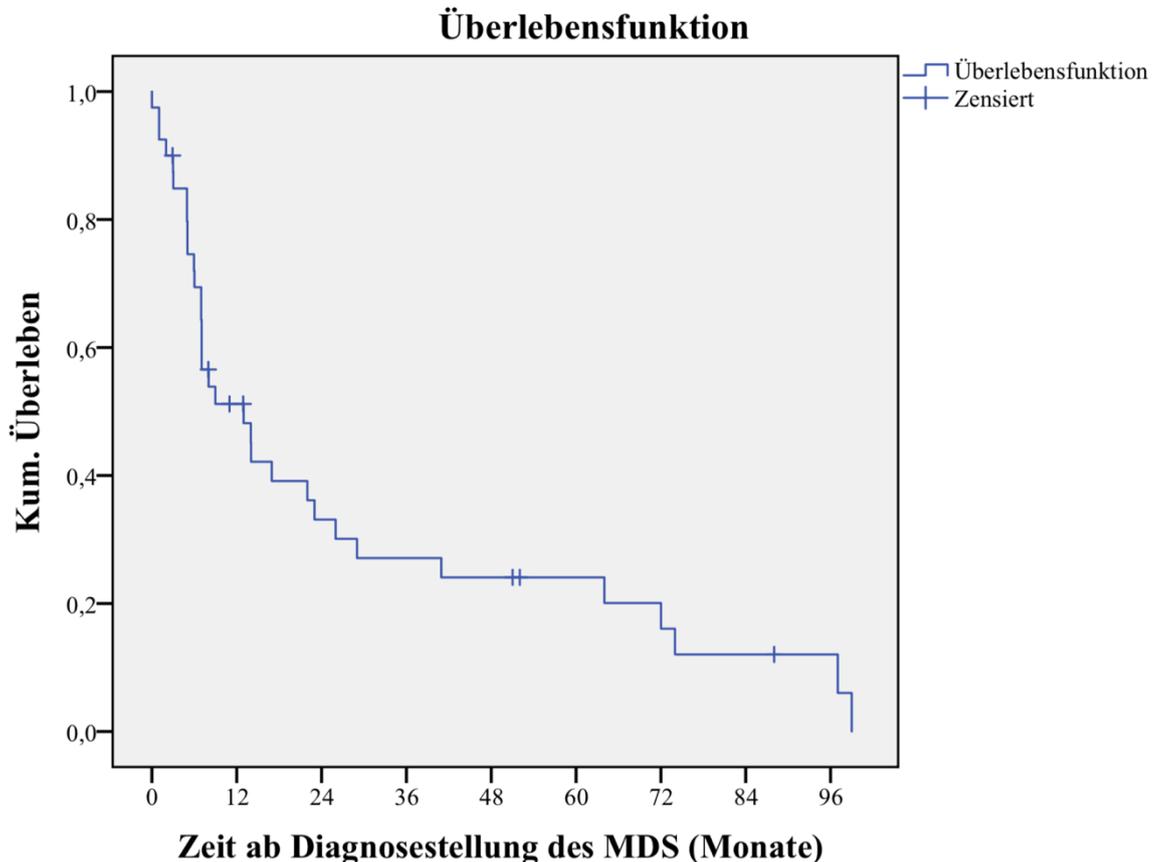


Abb. 9: Gesamtüberleben (OS) ab Diagnose des MDS

## 3.3 Sekundäre akute myeloische Leukämien

### 3.3.1 Patientencharakteristika bei Diagnose der AML

Bei 14 Patienten (28%) zeigte sich ein Übergang in eine akute myeloische Leukämie. Bei der Geschlechterverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der AML zeigt sich, dass nur eine Patientin einen AML-Übergang bot, während die restlichen 13 Patienten männlichen Geschlechtes waren. Das mediane Erkrankungsalter betrug 69,5 Jahre, wobei sich hierbei eine Spannweite von 55 bis 80 Jahren zeigte. Der jeweilige Subtyp der AML nach FAB-Klassifikation war bei insgesamt zehn Patienten dokumentiert. Jeweils 20% der Patienten hatten einen FAB-Subtyp M1 und M6, während 60% einer AML M2 zugeordnet wurden.

Die Einstufung nach IPSS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MDS mit den Kategorien

*intermediate 1*, *intermediate 2* und *high* verteilten sich in einem Verhältnis von 46% : 31% : 23%.

Bei Betrachtung der zytogenetischen Befunde zeigte sich, dass mit 89% ein relativ hoher Anteil der Patienten einen aberranten Karyotypen aufwies, wobei der Anteil komplexer Chromosomenaberrationen bei 50% lag. Die bei Erstdiagnose der AML erhobenen hämatologischen Parameter sowie weitere Charakteristika sind in der Tabelle 9 dargestellt.

<b>Patienten mit AML-Übergang (n = 14)</b>		<b>Werte, absolut</b>		<b>Werte, prozentual</b>
Geschlecht	m : f	13 : 1	n = 14	93 : 7
Zytogenetik	normal : aberrant	1 : 8	n = 9	11 : 89
AML-Subtyp (FAB)	M1 : M2 : M6	2 : 6 : 2	n = 10	20 : 60 : 20
Anteil komplexer KT an allen aberranten KT		4		50
MDS-Typ vor AMLÜ (WHO)	RCMD-RS : RCMD : RAEB-I : : RAEB-II : RAEB-T : CMML-I	2 : 3 : 3 : : 1 : 3 : 1	n = 13	15 : 23 : 23 : : 8 : 23 : 8
MDS-Typ vor AMLÜ (FAB)	RA : RARS : RAEB : RAEB-T : CMML	4 : 1 : 4 : 3 : 1	n = 13	31 : 8 : 31 : 23 : 8
IPSS vor AMLÜ	Low: Int-1 : Int-2 : high	0 : 6 : 4 : 3	n = 13	0 : 46 : 31 : 23
Remissionsstat. MM bei ED MDS vor AMLÜ	PR : CR : beide Dg. Zeitgleich	7 : 2 : 4	n = 13	54 : 15 : 31
		(Median; Spannweite; n)		
Alter bei ED MM (Jahre)		69,5	55 – 80	n = 13
Latenz zw. ED MDS und ED AML (Monate)		4,1	1,6 – 95,4	n = 13
<b>Laborparameter bei ED MDS</b>				
Hämoglobin (g / dl)		8,4	5,9 – 11,1	n = 12
Leukozyten (x10 <sup>3</sup> / µl)		24	15 – 62	n = 12
Granulozyten, abs. ( / µl)		1403	46 – 2100	n = 12
Granulozyten, rel. (%)		46	2 – 84	n = 12
Thrombozyten (x10 <sup>3</sup> / µl)		59	7 – 300	n = 12
LDH (mg / dl)		305	110 – 1028	n = 12
Blastenanteil im PB (%)		0	0 – 18	n = 12
Blastenanteil im KM (%)		7,5	1 – 28	n = 12
Blastenanteil im PB bei AMLÜ (%)		13	3 – 32	n = 5
Blastenanteil im KM bei AMLÜ (%)		37	20 – 60	n = 6

Tab. 9: Patientencharakteristika der Patienten mit mm-MDS bei Diagnose der AML

### 3.3.2 Gesamtüberleben (OS) der mm-MDS-Patienten ab Diagnose der AML

Der Vergleich der Überlebenskurven zeigt, dass die Patienten mit mm-MDS ohne AML-Übergang ein medianes Gesamtüberleben von 14 Monaten (95% KI: 17–45) aufweisen, während die Patienten mit mm-MDS und AML-Übergang im Median 7 Monate (95% KI: 4–39) überleben ( $p = 0,399$  Log Rank-Test). Somit zeigt sich zwar tendenziell ein besseres Outcome für die Patienten, die keine AML entwickeln, jedoch ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

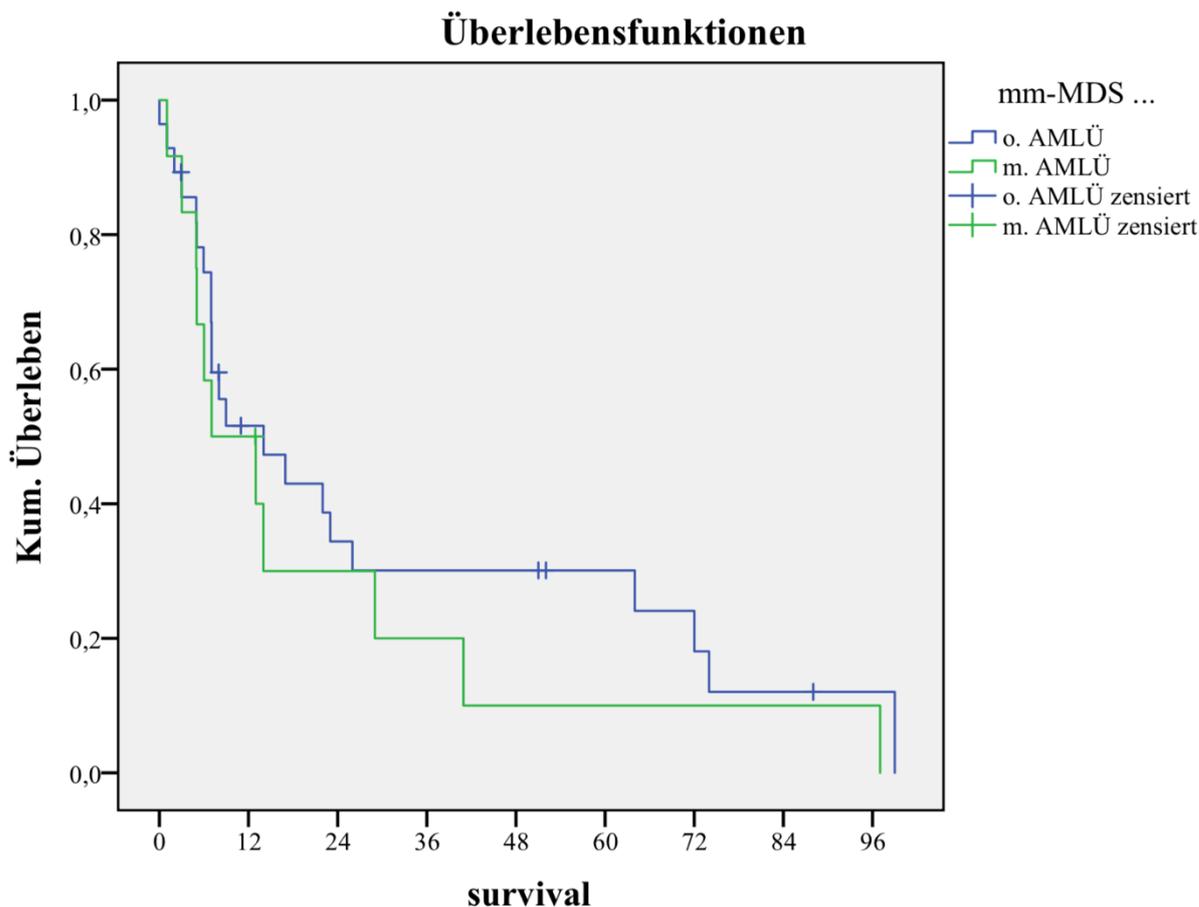


Abb. 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom AML-Übergang  
mm-MDS o. AMLÜ = Myelom-Patienten, die während der MDS-Erkrankung einen AML-Übergang aufwiesen; mm-MDS m. AMLÜ = Myelom-Patienten, die während der MDS-Erkrankung keine AML-Transformation aufwiesen

### 3.4 Definition der unterschiedlichen Patientenpopulationen

Der folgende Teil der Arbeit beschäftigt sich damit, in wie fern sich die MDS-Charakteristika der sekundären MDS nach Multiplem Myelom (mm-MDS) von denen der MDS-Patienten unterscheiden, welche primär an einem MDS (p-MDS) bzw. an einem therapieassoziierten MDS nach Therapie einer anderweitigen Grunderkrankung (t-MDS) erkrankten. Für diesen Vergleich konnten 4 862 Patienten mit primärem MDS aus dem MDS-Register des Universitätsklinikums Düsseldorf identifiziert und herangezogen werden sowie 200 Patienten,

ebenfalls dem MDS-Register des UKD entnommen, welche ein t-MDS nach Therapie einer anderweitigen Grunderkrankung entwickelten. *Per definitionem* wurden hier alle Patienten als t-MDS erfasst, die in der Anamnese eine Chemo-, Radio- oder Radiochemotherapie oder in seltenen Fällen eine immunsuppressive Therapie erhalten hatten, unabhängig von der Dignität der Erkrankung.

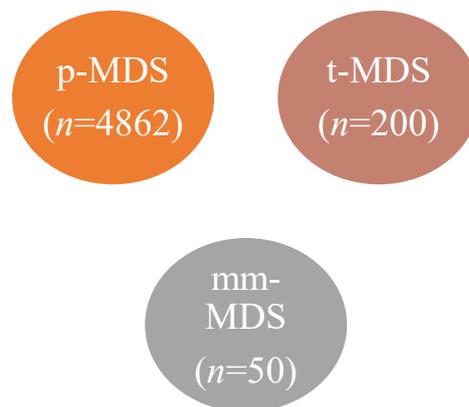


Abb. 11: Vergleich der MDS-Charakteristika (mm-MDS vs. p-MDS vs. t-MDS)

p-MDS = Patienten, welche ohne vorangegangene hämatologische Grunderkrankung ein MDS entwickelten; t-MDS = Patienten, welche nach Therapie einer anderweitigen Grunderkrankung ein MDS entwickelten; mm-MDS = Patienten, welche sowohl ein MM als auch ein MDS hatten

Entsprechend ihrer Entität verteilten sich die Grunderkrankungen der t-MDS wie folgt: Eine hämatologische Erkrankung hatten 67 Patienten (35,6%), einen soliden Tumor 104 Patienten (55,3%) und 17 Patienten (9%) hatten eine benigne Grunderkrankung. Bei 12 Patienten fehlten Daten zur Art der Grunderkrankung. Bei den benignen Grunderkrankungen zeigt sich folgende Aufteilung: 2,7% der Patienten hatten eine Polyarthritits, 2,1% litten an einem Morbus Wegener. An einem Morbus Basedow, Morbus Bechterew, SLE, Eosinophile Fasziitis, Aplastische Anämie, Iridozyklitis, Tbc sowie eine nicht näher bezeichneten Kollagenose litten jeweils 0,5% der Patienten.

## Grunderkrankungen der t-MDS

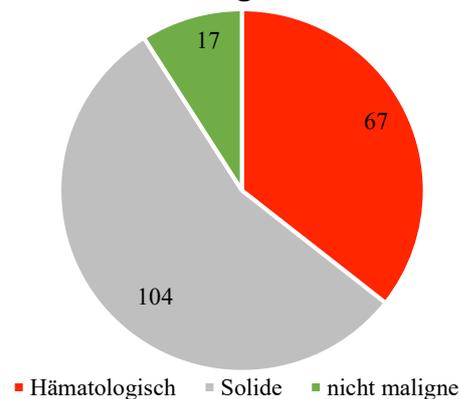


Abb. 12: Grunderkrankungen der t-MDS (1)  
in absoluten Zahlen

Eine genauere Aufschlüsselung über die Art der Grunderkrankung wird in Abbildung 13 dargestellt; hierbei zeigt sich, dass die führenden Grunderkrankungen innerhalb der Gruppe der t-MDS Non-Hodgkin-Lymphome mit 22,9%, M. Hodgkin mit 8,5% und Mammacarcinome mit 19,7% darstellen. Unter Hinzunahme der MM zu allen t-MDS fällt auf, dass die MM den höchsten Anteil an allen t-MDS ausmachen.

## Grunderkrankungen der t-MDS unter Hinzunahme der MM

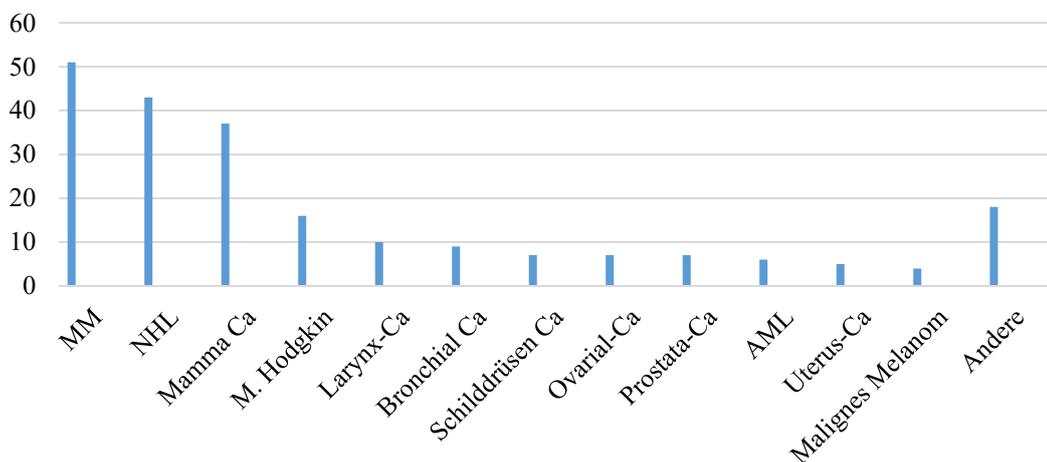


Abb. 13: Grunderkrankungen der t-MDS (2)  
in absoluten Zahlen

Der Abbildung 14 ist zu entnehmen, zu welchen Anteilen sich die Erkrankungen an allen hämatologischen Grunderkrankungen verteilen. Dabei wurden bewusst die Multiplen Myelome hinzugenommen, welche sonst in der Arbeit als eigene Gruppe, abgegrenzt von den übrigen t-MDS betrachtet werden.

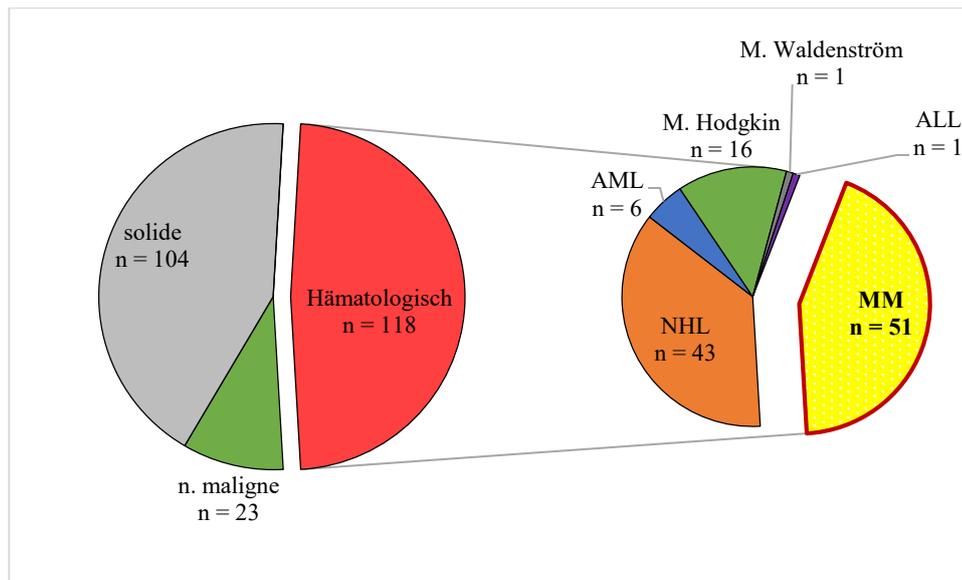


Abb. 14: Hämatoologische Grunderkrankungen der t-MDS unter Hinzunahme der MM

### 3.5 Vergleich primärer und sekundärer MDS

Die mm-MDS zeigten ein medianes Erkrankungsalter von 67,8 Jahren (Spannweite 3–85 Jahre), welches sich signifikant von dem der primären MDS unterschied, welche im Schnitt vier Jahre später mit 71,9 Jahren (Spannweite 18-105 Jahre) am MDS erkrankten ( $p = 0,0073$ ). Ebenfalls signifikant unterschieden sich die Patienten mit p-MDS von den restlichen Patienten mit therapieassoziierten MDS, die mit 64,3 Jahren (Spannweite 21-85 Jahre) im Durchschnitt drei Jahre jünger waren ( $p = <0,0001$ ).

Die Geschlechterverteilung zeigt sowohl im Vergleich zwischen den mm-MDS vs. t-MDS als auch im Vergleich t-MDS vs. p-MDS signifikante Unterschiede. So wiesen sowohl die Myelom-MDS mit 67% : 33% ( $p = 0,0268$  im Vergleich mm-MDS vs. t-MDS) als auch die p-MDS mit 57% zu 43% ( $p = 0,0198$  im Vergleich t-MDS vs. p-MDS) mehr männliche Patienten auf, während dieses Verhältnis bei den anderen therapie-assoziierten MDS (t-MDS) mit 48% männlichem Anteil zu 52% weiblichem Anteil ausgeglichen war.

Wie der Tabelle 10 zu entnehmen ist, ergaben sich hinsichtlich des MDS-Subtyps nach WHO-Klassifikation bei der Gegenüberstellung der Subtypen RAEB-I, RAEB-II, RAEB-T, CMML-I und CMML-II vs. den restlichen Subtypen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>mm-MDS (n = 50)</b>	<b>t-MDS (n = 200)</b>	<b>p-MDS (n = 4862)</b>	<b>mm-MDS/t- MDS p-Wert</b>	<b>mm-MDS/p- MDS p-Wert</b>	<b>t-MDS/p- MDS p-Wert</b>
<b>Alter bei ED MDS (Jahre; median, Spannweite, n)</b>	67,8 (32 – 85) (n = 44)	64,4 (21 – 85) (n = 170)	71,6 (18 – 105) (n = 4237)	0,1754	<b>0,0112</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Sex (%) (m : f)</b>	67 : 33% 33 : 17	48 : 52% 96 : 104	57 : 43% 2748 : 2109	<b>0,0268</b>	0,1987	<b>0,0198</b>
<b>Klassifikationen</b>						
<b>WHO-Klass. bei ED MDS (%)</b>	(n = 43)	(n = 200)	(n = 3759)			
RA	12 (n = 5)	7 (n = 14)	7 (n = 261)			
RCMD-RS	23 (n = 10)	44 (n = 87)	9 (n = 340)			
RARS	2 (n = 1)	1 (n = 2)	6 (n = 242)			
RCMD	19 (n = 8)	0	27 (n = 1013)			
5q-Syndrom	2 (n = 1)	3 (n = 5)	4 (n = 167)			
RAEB-I	16 (n = 7)	19 (n = 38)	13 (n = 474)			
RAEB-II	5 (n = 2)	19 (n = 37)	13 (n = 497)			
CMML-I	5 (n = 2)	7 (n = 13)	10 (n = 368)			
CMML-II	2 (n = 1)	1 (n = 2)	2 (n = 91)			
RAEB-T	14 (n = 6)	1 (n = 2)	6 (n = 226)			
ICUS <sup>1</sup>	0	0	0,1 (n = 2)			
Unclass	0	0	1 (n = 24)			
RARS-T	0	0	1 (n = 52)			
Aplastisches Syndrom	0	0	0,1 (n = 2)			
RAEB-I, -II, -T, CMML-I, -II vs. Rest				0,7360	0,8775	0,6094
RAEB-I, -II, -T vs. Rest (ohne CMML-I, -II)				0,7238	0,8698	0,1578
<b>FAB-Klass. bei ED MDS (%)</b>						
RA	33 (n = 14)	40 (n = 80)	38 (n = 1404)			
RARS	24 (n = 10)	14 (n = 28)	18 (n = 655)			
RAEB	21 (n = 9)	35 (n = 70)	24 (n = 909)			
RAEB-T	14 (n = 6)	4 (n = 7)	7 (n = 277)			
CMML	7 (n = 3)	8 (n = 15)	13 (n = 475)			
ICUS	0	0	0,1 (n = 3)			
Aplastisches Syndrom	0	0	0,1 (n = 2)			

Tab. 10: Patientencharakteristika bei ED MDS

<sup>1</sup> ICUS wurde gemäß Publikation PMID: 25931582 (Steensma et al. 2015) definiert, formal handelt es sich um keine WHO-Entität.

Die Auswertung der bei ED MDS vorherrschenden Zytopenien erbrachte signifikant ausgeprägtere Blutbildbeeinträchtigungen bei den mm-MDS und t-MDS verglichen mit den primären MDS. Die mm-MDS-Patienten zeigten diesbezüglich insgesamt die schwersten Anämien, Leukozytopenien und Thrombozytopenien auf, deren Ausprägung sich im Vergleich zu den anderen therapieassoziierten MDS zwar nicht als signifikant erwies, allerdings zeigten die Analysen schon einen Trend zu einer größeren hämatopoietischen Insuffizienz bei den mm-MDS. Insgesamt waren 50% der Patienten mit mm-MDS bei ED MDS von einer Panzytopenie betroffen, bei den t-MDS waren es 48%, während 26% der p-

MDS-Patienten eine Panzytopenie aufwiesen. Diese Unterschiede sind signifikant sowohl im Rahmen einer Gegenüberstellung von Mono- und Bizytopenie vs. Panzytopenie als auch im Vergleich Bizytopenie vs. Panzytopenie (s. Tabelle 11).

<u>Laborparameter bei ED MDS</u>	<u>mm-MDS</u> (n = 50)	<u>t-MDS</u> (n = 200)	<u>p-MDS</u> (n = 4862)	<u>mm-MDS/t-MDS</u> <u>p-Wert</u>	<u>mm-MDS/p-MDS</u> <u>p-Wert</u>	<u>t-MDS/p-MDS</u> <u>p-Wert</u>
<u>Hämoglobin (g/dl)</u> (median, Spannweite, n)	8,4 (5,2 – 14,9) (n = 44)	9,0 (1,9 – 15,1) (n = 168)	9,5 (2,2 – 17,5) (n = 3934)	0,1159	<b>0,0013</b>	<b>0,0056</b>
<u>Leukozyten (x10<sup>3</sup>/µl)</u> (median, Spannweite, n)	24 (5 – 76) (n = 43)	30 (3 – 980) (n = 168)	41 (0,04 – 1500) (n = 3915)	0,0800	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<u>Thrombozyten (x10<sup>3</sup>/µl)</u> (median, Spannweite, n)	68 (3 – 588) (n = 44)	75 (6 – 444) (n = 168)	123 (1 – 371) (n = 3889)	0,7037	<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<u>Granulozyten (/µl)</u> (median, Spannweite, n)	1369 (46 – 7176) (n = 39)	1443 (49 – 35280) (n = 135)	2088 (0,6 – 91636) (n = 3423)	0,3593	<b>0,0006</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<u>Granulozyten (%)</u> (median, Spannweite, n)	48 (2 – 84) (n = 39)	48 (2 – 91) (n = 149)	52 (0 – 99) (n = 2748)	0,4751	0,0568	<b>0,0453</b>
<u>Art d. Zytopenie bei ED MDS (%)</u>						
Anämie	18 (n = 7)	10 (n = 16)	36 (n = 625)			
Leukozytopenie	3 (n = 1)	2 (n = 3)	1 (n = 21)			
Thrombozytopenie	0	3 (n = 5)	2 (n = 42)			
Anämie/Leukozytopenie	18 (n = 7)	6 (n = 10)	14 (n = 250)			
Anämie/Thrombozytopenie	10 (n = 4)	26 (n = 43)	15 (n = 260)			
Leukozytop./Thrombozytop.	0	5 (n = 9)	3 (n = 54)			
Panzytopenie	50 (n = 20)	48 (n = 81)	26 (n = 448)			
Normwertig	3 (n = 1)	1 (n = 1)	2 (n = 30)			
<b>Mono-/Bizytopenie vs. Panzytopenie</b>				<b>0,8591</b>	<b>0,0014</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Bizytopenie vs. Panzytopenie</b>				<b>0,1337</b>	<b>0,0283</b>	<b>0,0070</b>

Tab. 11: Zytopenien bei ED MDS

Gemäß der IPSS-Einteilung zeigte sich, dass kein Patient aus der Gruppe der mm-MDS den Status *low* erhielt, während dieser bei 11% der t-MDS-Patienten und bei 26% der p-MDS-Patienten vorlag. Die Stadien *intermediate-1*, *intermediate-2* und *high* wiesen 58%, 21% und 21% der mm-MDS-Patienten auf; bei den t-MDS verteilten diese sich in einem Verhältnis von 41%, 32% und 16% bzw. 35%, 17% und 22% bei den p-MDS. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Niedrig-Risiko-Stadien am wenigsten in der Gruppe der mm-MDS vertreten waren ( $p = <0,0001$  im Vergleich der IPSS-Stadien *low* versus *intermediate-1/intermediate-2/high* zwischen p-MDS/mm-MDS;  $p = 0,0371$  zwischen t-MDS/mm-MDS).

Ebenfalls signifikant fiel dieser Vergleich im Falle der Gegenüberstellung von t-MDS/mm-MDS aus ( $p = 0,0002$ ), s. Tabelle 12. Bei genauerer Betrachtung der Einzelkomponenten des IPSS-Prognosescores konnte zudem gezeigt werden, dass auch hier in den Gruppen der mm-MDS und t-MDS statistisch signifikant mehr Zelllinien von einer Zytopenie betroffen waren als im Falle der p-MDS ( $p = <0,0001$  im Vergleich mm-MDS vs. p-MDS;  $p = <0,0001$  im Vergleich t-MDS vs. p-MDS). Im Vergleich des Blastenanteils nach IPSS zeigte sich bei der Gegenüberstellung eines Blastenanteils von  $<20\%$  vs.  $>20\%$ , dass die mm-MDS einen signifikant höheren medullären Blastenanteil aufweist als die Gruppe der t-MDS ( $p = 0,0476$ ). Die Auswertung der zytogenetischen Subgruppen gemäß IPSS erbrachte zudem, dass sowohl die mm-MDS als auch die t-MDS einen signifikant ungünstigeren Karyotypen aufwiesen als die p-MDS ( $p = 0,0125$  im Vergleich *poor* vs. *intermediate/good* zwischen mm-MDS/p-MDS;  $p = <0,0001$  zwischen t-MDS/p-MDS). Dabei boten die Patienten mit mm-MDS die ungünstigste Konstellation, wenngleich diese im Vergleich zu den t-MDS nicht signifikant ausfiel ( $p = 0,4162$  *poor* vs. *intermediate/good*). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich bei der Gegenüberstellung *good* vs. *intermediate/poor* (s. Tabelle 11). Den Tabellen 12 und 13 sind weitere zum Zeitpunkt der Diagnosestellung MDS erhobene hämatologische Parameter sowie die Patientencharakteristika beim AML-Übergang zu entnehmen.

<u>Prognosescore IPSS bei ED MDS (%)</u>	<u>mm-MDS (n = 50)</u>	<u>t-MDS (n = 200)</u>	<u>p-MDS (n = 4862)</u>	<u>mm-MDS/t-MDS p-Wert</u>	<u>mm-MDS/p-MDS p-Wert</u>	<u>t-MDS/p-MDS p-Wert</u>
Low	0	11 (n = 12)	26 (n = 462)			
Int-1	57 (n = 24)	41 (n = 46)	35 (n = 624)			
Int-2	21 (n = 9)	32 (n = 36)	17 (n = 305)			
High	21 (n = 9)	16 (n = 18)	22 (n = 389)			
High vs. low, Int-1, Int-2				0,4781	>0,9999	0,1567
Low vs. Int-1, Int-2, high				0,0371	<0,0001	0,0002
<b>Einzelkomponenten IPSS-Score:</b>						
<u>Blasten (%)</u>						
0-4	56 (n = 24)	52 (n = 88)	60 (n = 2086)			
5-10	21 (n = 9)	24 (n = 40)	20 (n = 709)			
11-20	12 (n = 5)	21 (n = 36)	14 (n = 500)			
21-29	12 (n = 5)	4 (n = 6)	6 (n = 213)			
< 10% vs. > 10% Blasten				>0,9999	0,5733	0,1735
< 20% vs. >20% Blasten				<b>0,0476</b>	0,1852	0,2421
<u>Zytopenien</u>						
0 und 1	24 (n = 10)	32 (n = 52)	56 (n = 1461)			
2 und 3	76 (n = 31)	69 (n = 113)	44 (n = 1159)			
0/1 Zytopenie vs. 2/3 Zytopenien				0,4489	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<u>Zytogenetische Risikogruppe <sup>1</sup> (%)</u>						
Good	38 (n = 11)	42 (n = 57)	65 (n = 1350)			
Intermediate	24 (n = 7)	11 (n = 15)	17 (n = 347)			
Poor	38 (n = 11)	47 (n = 64)	18 (n = 373)			
poor vs. good/intermediate				0,4162	<b>0,0125</b>	<b>&lt;0,0001</b>
good vs. poor/intermediate				0,8359	<b>0,0031</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Tab. 12: Klassifikation nach IPSS

<sup>1</sup> Zytogenetische Risikogruppe good = normaler Karyotyp, chromosomale Veränderungen 5q-, 20q-, -Y; poor = komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), Anomalien an Chromosom 7; intermediate = alle anderen Aberrationen

<u>Weitere Laborparameter bei ED MDS</u>	<u>mm-MDS (n = 50)</u>	<u>t-MDS (n = 200)</u>	<u>p-MDS (n = 4862)</u>	<u>mm-MDS/t-MDS p-Wert</u>	<u>mm-MDS/p-MDS p-Wert</u>	<u>t-MDS/p-MDS p-Wert</u>
<u>LDH (U/l)</u> (median, Spannweite, n)	180 (110 – 1028) (n = 44)	218 (66 – 3750) (n = 183)	206 (1 – 8302) (n = 3392)	0,0699	0,4165	<b>0,0092</b>
<u>Blastenanteil im PB (%)</u> (median, Spannweite, n)	0 (0 – 18) (n = 44)	0 (0 – 15) (n = 115)	0 (0 – 30) (n = 3720)	0,8450	0,5769	0,5532
<u>Blastenanteil im KM (%)</u> (median, Spannweite, n)	4 (0 – 28) (n = 43)	4 (0 – 30) (n = 194)	4 (0-30) (n = 4478)	0,8724	0,4948	0,0897
<u>Hämoglobin &lt;10 mg/dl (%)</u>						
Ja	80 (n = 35)	70 (n = 117)	60 (n = 1879)	0,2593	<b>0,0079</b>	<b>0,0120</b>
Nein	21 (n = 9)	30 (n = 51)	40 (n = 1262)			
<u>Thrombozyten &lt;100 x10<sup>9</sup>/ul (%)</u>						
Ja	64 (n = 28)	63 (n = 106)	42 (n = 1629)	>0,9999	<b>0,0051</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Nein	36 (n = 16)	37 (n = 62)	58 (n = 2268)			
<u>ANC &lt;1800 (%)</u>						
Ja	74 (n = 28)	58 (n = 91)	43 (n = 1108)	0,0952	<b>0,0002</b>	<b>0,0003</b>
Nein	26 (n = 10)	42 (n = 66)	57 (n = 1460)			
<u>LDH &gt;200 U/l</u>						
Ja	67 (n = 8)	72 (n = 26)	58 (n = 278)	0,4157	0,0885	0,1149
Nein	8 (n = 1)	28 (n = 10)	42 (n = 199)			

Tab. 13: Weitere Laborparameter bei ED MDS

<u>AML-Charakteristika</u>	<u>mm-MDS</u> (n = 50)	<u>t-MDS</u> (n = 200)	<u>p-MDS</u> (n = 4862)	<u>mm-MDS/t-MDS</u> <u>p-Wert</u>	<u>mm-MDS/p-MDS</u> <u>p-Wert</u>	<u>t-MDS/p-MDS</u> <u>p-Wert</u>
<b><u>AML-Übergang (%)</u></b>						
<b>Ja</b>	26 (n = 13)	23 (n = 45)	18 (n = 701)	0,4494	0,0863	0,1085
<b>Nein</b>	74 (n = 37)	78 (n = 155)	82 (n = 3229)			
<b><u>AML-Subtyp (%)</u></b>						
<b>FAB-M0</b>	0	0	6 (n = 36)			
<b>FAB-M1</b>	15 (n = 2)	2 (n = 1)	7 (n = 41)			
<b>FAB-M2</b>	39 (n = 5)	5 (n = 2)	30 (n = 170)			
<b>FAB-M3</b>	0	0	1 (n = 3)			
<b>FAB-M4</b>	0	2 (n = 1)	19 (n = 105)			
<b>FAB-M5</b>	0	0	5 (n = 28)			
<b>FAB-M6</b>	15 (n = 2)	2 (n = 1)	56 (n = 33)			
<b>FAB-M7</b>	0	0	1 (n = 3)			
<b>Nicht bekannt</b>	31 (n = 4)	89 (n = 39)	25 (n = 143)			

Tab. 14: Patientencharakteristika bei ED AML

### 3.5.1 Gesamtüberleben ab Diagnose des MDS (mm-MDS/t-MDS/p-MDS)

Das mediane Überleben der primären MDS betrug ab MDS-Diagnosestellung 32 Monate (95% KI: 30 – 34 Monate). Dieses unterscheidet sich signifikant vom OS der mm-MDS (95% KI: 5 – 21 Monate) und vom Gesamtüberleben der t-MDS (95% KI 10 – 16), welches in beiden Fällen 13 Monate im Median betrug.

<b>Gesamtvergleiche</b>			
	<i>Chi Quadrat</i>	Freiheitsgrade	Signifikanz
<b>Log Rank (Mantel Cox)</b>	<b>50,105</b>	<b>2</b>	<b>,000</b>

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Patientengruppen ab ED MDS

## Überlebensfunktionen

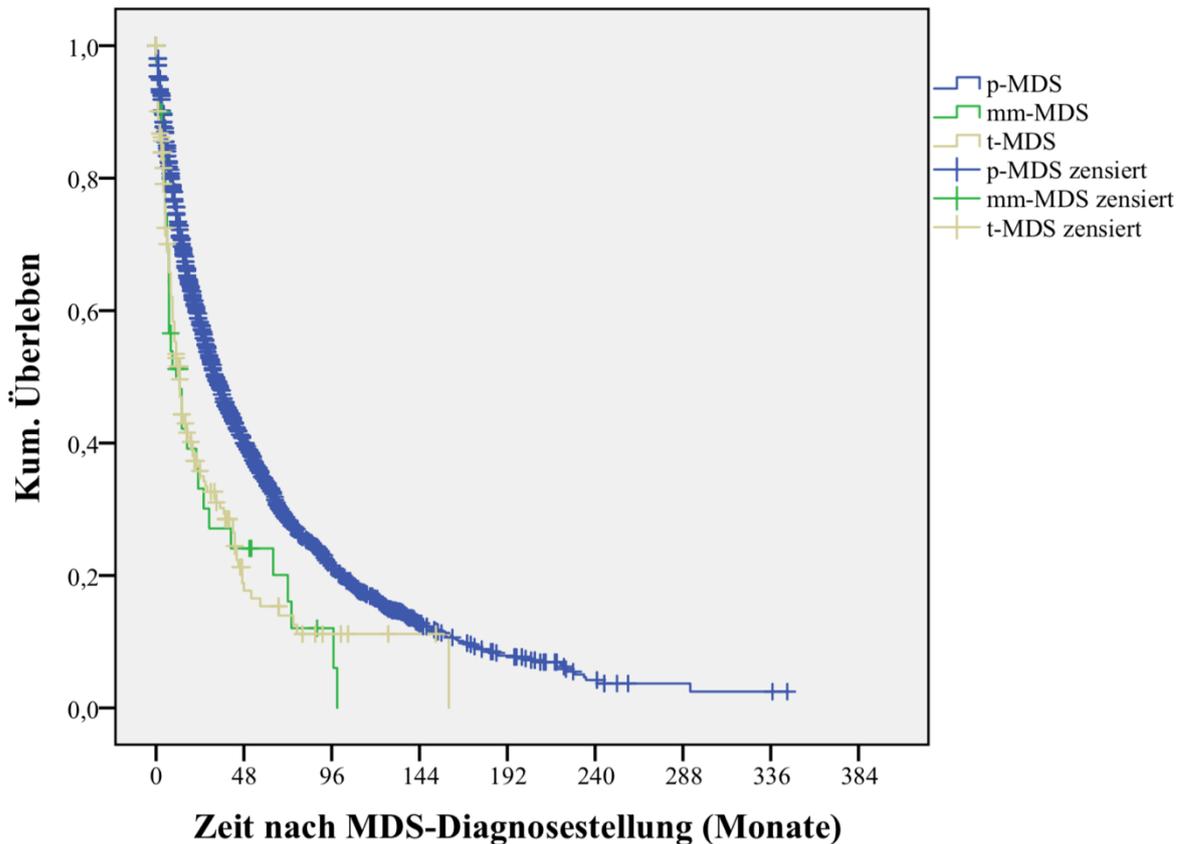


Abb. 15: Gesamtüberleben ab Diagnose des MDS

### 3.5.2 Vergleich der kumulativen Inzidenz der AML-Übergänge (p-MDS/t-MDS/mm-MDS)

Abbildung 16 zeigt die kumulative Inzidenz der AML-Übergänge der jeweiligen Patientengruppe (mm-MDS/t-MDS/p-MDS) im Vergleich. Dabei lässt sich nach 12 bzw. 36 Monaten ablesen, dass 12% bzw. 20% (95% KI: 231 – 256) der Patienten mit primärem MDS einen AML-Übergang aufwiesen, bei den t-MDS waren es 19% bzw. 34% (95% KI: 78 – 116) und bei den Patienten mit mm-MDS zeigten 24% bzw. 39% (95% KI 44 – 77) eine AML-Transformation auf.

Gesamtvergleiche			
	Chi Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
<b>Log Rank (Mantel Cox)</b>	<b>20,959</b>	<b>2</b>	<b>,000</b>

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Patientengruppen mit AML-Übergang

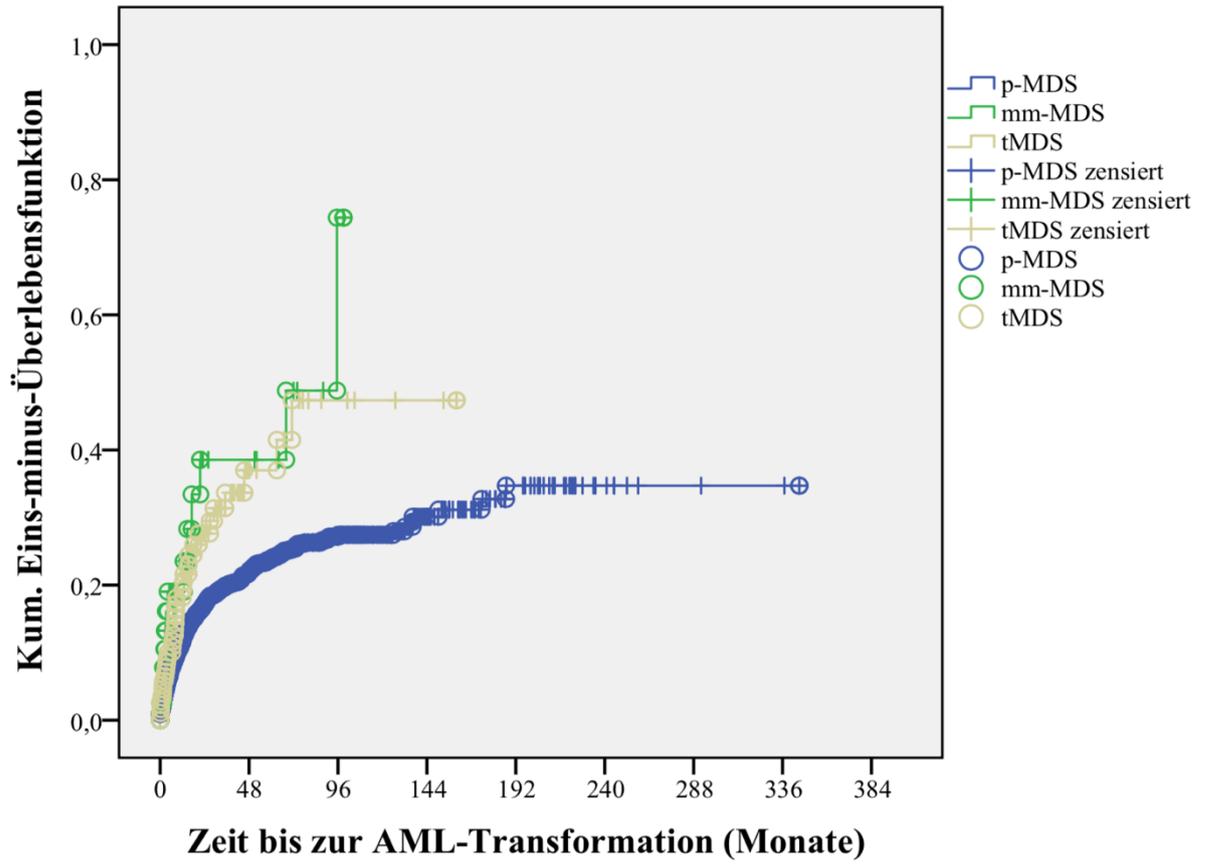


Abb. 16: Progressionsfreies Intervall

## 4 Diskussion

Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte lässt sich ein Anstieg in der Inzidenz maligner Neuerkrankungen verzeichnen (RKI, 2016). Hierbei werden nicht selten zwei Tumorentitäten parallel diagnostiziert. Andere Patienten wiederum entwickeln zwei oder mehr Tumoren in Folge. Dies gibt Anlass, die möglichen Ursachen dafür genauer zu analysieren. Einerseits sind zunehmende Umwelteinflüsse mit resultierender genetischer Instabilität, welche Veränderungen im Erbgut hervorrufen können, zu diskutieren. Andererseits könnte das Auftreten einer sekundären malignen Neoplasie (SPM) als Folge des vorangegangenen Tumorgeschehens selbst gewertet werden. Ein dritter Erklärungsansatz beschäftigt sich mit der Frage, in wie weit die vorangegangenen Therapien einen Einfluss auf die Entwicklung einer SPM haben.

Ziel dieser retrospektiven klinischen Analyse war die Erfassung von sekundären malignen Neoplasien, im Speziellen von t-MDS/AML nach bzw. während einer Erkrankung am Multiplen Myelom. Hierzu wurden erstens myelom-spezifische Parameter und die Therapien des MM untersucht. Aufgrund einer fehlenden Vergleichsgruppe erfolgte ein Abgleich der MM-Parameter mit vorhandener anerkannter Literatur zu diesem Thema. Wir untersuchten, welche Faktoren einen Einfluss auf die Entwicklung einer SPM haben. Außerdem wurde die Auswirkung der Aktivität des MM auf das MDS sowie auf einen möglichen AML-Übergang analysiert. Anschließend befasst sich diese Arbeit mit der Untersuchung unterschiedlicher Charakteristika der verschiedenen MDS-Typen (p-MDS, t-MDS, mm-MDS).

Auch in der Behandlung des Multiplen Myeloms konnten während der vergangenen Jahre große Therapieerfolge verzeichnet werden, sodass ebenfalls in diesem Zusammenhang Spätfolgen als Nebenwirkung der Therapie zunehmend an Bedeutung gewinnen. Als Folge davon rückt die Inzidenz von sekundären malignen Neoplasien nach MM in den Vordergrund (Mailankody et al., 2011; Papanikolaou et al., 2011), welche für die Patienten nach überstandener Erkrankung einen verheerenden Einschnitt darstellt. Das Risiko nach bzw. während einer Erkrankung am MM eine SPM zu entwickeln wird in der Literatur mit 5–6% angegeben (Dores, 2006). In der bislang größten Studie zum Thema sekundärer MDS/AML nach MM aus Schweden konnten Mailankody et al. an insgesamt 8 740 Myelom-Patienten zeigen, dass MM-Patienten ein 11-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung aufwiesen ein t-MDS/AML zu entwickeln. Dies entspricht einer

Inzidenz von 139 Fällen je 100 000 Personenjahre (Mailankody et al., 2011). Neben der erwiesenen Tatsache, dass eine mit alkylierenden Substanzen vorangegangene Therapie das Risiko der Entwicklung einer Myelodysplasie und einer akuten myeloischen Leukämie erhöht, gibt es bislang nur wenig Erkenntnisse über weitere mögliche prädiktive Faktoren bezüglich Myelom-spezifischer Faktoren (Knudsen et al., 1999; Govindarajan et al., 1996). Der Entwicklung therapieassoziiertes myeloischer Erkrankungen nach MM scheint vielmehr ein multifaktorieller Prozess zugrunde zu liegen. Auch sollte bedacht werden, ob und in wie fern ein bestimmtes Grundrisiko für die Entwicklung von MDS/AML bei unbehandeltem MM besteht.

#### **4.1 Analyse Myelomtherapie-spezifischer Faktoren**

Ende der 1960er Jahre wurde erstmals über einen bestehenden Zusammenhang zwischen Multiplem Myelom und Leukämien berichtet (Killander, 1967; Nordenson, 1996; Kyle et al., 1970). Weitere Erkenntnisse diesbezüglich lieferten Bergsagel et al. 1979 mit einer auf 364 Myelom-Patienten basierten Studie. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz akuter Leukämien nach Therapie des MM mit *low-dose* Melphalan höher als erwartet ausfiel (Bergsagel et al., 1979). Die Inzidenz für das Auftreten eines t-MDS/AML nach einer Melphalan-Behandlung bei MM-Patienten wird mit 3% nach fünf Jahren und 10% nach acht Jahren angegeben, wobei zudem gezeigt werden konnte, dass die Inzidenz mit Höhe der kumulativen Dosis ansteigt (Cuzick et al., 1987). Eine retrospektive Studie aus Finnland bestätigte dies und zeigte anhand von 432 konventionell behandelten MM-Patienten, dass das Risiko für die Entwicklung einer Leukämie nach neun Jahren fast 10% betrug (Finnish Leukaemia Group, 2000). Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass mit 66% der überwiegende Teil unserer Patientenkohorte einer konventionellen Therapie zugeführt wurde. Insgesamt 80% erhielten eine alkylierende Therapie mit der Substanz Melphalan. Dieses Ergebnis deckt sich mit der nachgewiesenen Tatsache, dass die Anwendung konventioneller alkylierender Chemotherapeutika die Entstehung einer zweiten Knochenmarkserkrankung begünstigt. Eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhielten 23% unserer Patienten. Mailankody et al. zeigten im Rahmen einer großen schwedischen Registerstudie, dass die Inzidenz von t-MDS/AML nach MM vor und nach Einführung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ähnlich hoch ist. Dies könnte darin begründet sein, dass die Verabreichung von Melphalan über einen längeren Zeitraum ein ähnlich hohes Potenzial

besitzt, eine zweite myeloische Neoplasie hervorzurufen wie die Verabreichung hoher Dosen in 1 – 2 Zyklen (Mailankody et al., 2011).

Der Einsatz von Lenalidomid in der Therapie des MM zeigte sich als wirksam und geht mit einem verlängerten progressionsfreien und Gesamtüberleben einher: In der CALGB 100104-Studie konnten McCarthy et al. ein verlängertes PFS im Lenalidomidarm auf 46 Monate versus 27 Monate im Placeboarm zeigen (McCarthy et al., 2012). Auch demonstrierten Palumbo et al. im Jahre 2012 (MM015-Studie) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS im Lenalidomidarm (Palumbo et al., 2012). In der IFM 2005-002-Studie stieg das mediane PFS unter Hinzunahme von Lenalidomid von 23 auf 41 Monate an (Attal et al., 2012). Allerdings erbrachten alle diese drei voneinander unabhängigen, randomisierten Phase-III-Studien, dass Patienten nach einer Therapie mit Lenalidomid mehr hämatologische Neoplasien im Verlauf entwickelten als dies innerhalb der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe der Fall war. Die kumulative Inzidenz für eine SPM variierte in allen drei Studien zwischen 7 – 7,8% versus 2 – 3% in den Placebogruppen. In einer weiteren Arbeit demonstrierten Palumbo et al. an 2 459 Patienten, dass 2,1% der Patienten nach Therapie mit Lenalidomid eine sekundäre Neoplasie entwickelten, verglichen mit 1,2%, welche einer Therapie mit Melphalan ohne immunmodulatorische Substanzen zugeführt wurden. Hinsichtlich des Potenzials der neueren Substanzen (Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid), eine sekundäre myeloische Dysplasie hervorzurufen, kann diese Arbeit aufgrund zu niedriger Fallzahlen keine Aussage treffen, da die hier untersuchte Patientenpopulation lediglich 14 Patienten erfasst, bei welchen die Erstdiagnose des MM ab dem Jahre 2000 gestellt wurde und diese Substanzen somit erst verfügbar gewesen sein konnten. So erhielten lediglich drei Patienten eine Therapie mit Lenalidomid, vier Patienten eine Therapie mit Bortezomib und acht Patienten eine Therapie mit der Substanz Thalidomid.

## **4.2 Analyse myelomspezifischer, SPM-begünstigender Faktoren**

Bei der Analyse myelomspezifischer Faktoren, die einen Übergang in ein t-MDS/AML begünstigen könnten, erfolgte eine vergleichende Analyse der Ergebnisse unserer retrospektiven Arbeit mit anderen anerkannten publizierten Studien zu diesem Thema. Die Auswertung der Plasmazellinfiltration zum Zeitpunkt der MM-Diagnosestellung betrug in unserem Kollektiv 46% im Median, während das Auftreten von Osteolysen bei 34% der Patienten beobachtet wurde. In einer auf 254 MM-Patienten basierenden Studie konnte bei

Diagnosestellung des MM eine mediane Plasmazellinfiltration im KM von 39% ermittelt werden (Witzig et al., 1996). Kyle et al. fanden in einer großen Studie an 1027 neu diagnostizierten Myelom-Patienten eine mediane Plasmazellinfiltration von 50%. Der Anteil nachgewiesener osteolytischer Läsionen geben Kyle et al. mit 79% an. Das Verhältnis der relativ niedrigen osteolytischen Aktivität bei normaler bis hochnormaler Plasmazellinfiltration lässt darauf schließen, dass das Multiple Myelom im Rahmen unserer untersuchten Patientenpopulation vor allem als eine im Knochenmark stattfindende Erkrankung gewertet werden kann, welche weniger Organschäden insgesamt in Bezug auf die osteolytische Aktivität verursacht als vielmehr das Mikromilieu des Knochenmarks zu beeinflussen scheint. Diese Beeinflussung des *microenviroments* während der Erkrankung des MM wiederum lässt darauf schließen, dass eine weitere Erkrankung des Knochenmarks in der Folge begünstigt werden könnte. Weitere bei Erstdiagnose des MM erhobene hämatologische Parameter entsprechen bis auf einen höheren CRP-Wert in unserer Kohorte den Ergebnissen der genannten Studie (Kyle et al., 2003). Weitere Studien, die mögliche prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer SPM nach MM untersuchten, konnten ein höheres Lebensalter und das männliche Geschlecht als Risikofaktoren für die Entwicklung einer SPM identifizieren (Palumbo et al., 2012; Mahindra et al., 2015; Attal et al., 2012). In unserer Arbeit erbrachte die Analyse der Überlebenszeiten ein medianes Gesamtüberleben von 105 Monaten ab Diagnosestellung des Multiplen Myeloms. In der Studie von Fenk et al. betrug das mediane Gesamtüberleben in der Patientenkohorte mit MM und SPM 70 Monate ab MM-Diagnosestellung und unterschied sich nicht signifikant vom OS der MM-Patienten, die im weiteren Verlauf keine Zweitneoplasie entwickelten (Fenk et al., 2012). Im Rahmen einer großen Registerstudie aus Freiburg an 744 Myelom-Patienten und einem *follow-up* von 25 Jahren konnten insgesamt 49 Patienten identifiziert werden, welche nach einer Erkrankung am MM im weiteren Verlauf eine SPM entwickelten (Engelhardt et al., 2015). Hiervon waren 35% hämatologische SPM (MDS/AML 25%, Lymphome 4%, CML 2%) und 65% solide Tumoren (Basalzellcarcinome 16%, Colorektale Carcinome 12%, Lungencarcinome 8%, gynäkologische Tumoren 6%). Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl männliche Patienten (67% vs. 56%), Patienten mit dem Myelom-Subtyp IgG (76% vs. 61%) als auch Patienten mit erhöhter Alkohol- und Nikotinexposition (15% vs. 4% bzw. 37% vs. 25%) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer SPM aufwiesen. Außerdem zeigten Patienten mit SPM eine initial höhere Einstufung nach *Salmon & Durie* und waren vermehrt mit Lenalidomid behandelt worden. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen bei den Myelom-

Patienten ebenfalls einen tendenziell höheren Anteil des männlichen Geschlechts (67% männlich vs. 33% weiblich). Hinsichtlich des Myelomtyps wiesen 53% ein IgG-Myelom auf, gefolgt von 34% mit einem IgA-Subtyp. 80% unserer Patienten wurden bei Diagnosestellung des MM den Stadien II und III nach *Salmon & Durie* zugeordnet.

Das im Rahmen der Freiburger Studie ermittelte mediane Erkrankungsalter entspricht mit 61 Jahren genau dem Alter, welches wir in unserer Patientenkohorte bei Diagnosestellung am MM ermittelten. Der Altersmedian am MM wird in der Literatur je nach Studie etwas unterschiedlich angegeben und beträgt im Mittel um 68 Jahre. Myelom-Patienten, die in der Folge eine SPM entwickeln, sind somit sowohl in unserer Arbeit als auch in der erwähnten Freiburger-Studie im Mittel um sieben Jahre jünger, was die Vermutung nahelegt, dass diese *per se* schlechtere Voraussetzungen mitbringen und früher erkranken. Die Analyse der Zytogenetik als möglicher prädisponierender Faktor erbrachte in der Freiburger Studie folgende Ergebnisse; so wiesen die Myelom-Patienten mit SPM insgesamt einen überwiegend günstigen Karyotyp auf, sodass man in diesem Zusammenhang annahm, dass das indolente Myelom einhergehend mit einer vergleichsweise langen Latenz die Entstehung einer sekundären malignen Neoplasie erst ermöglichte. Allerdings zeigte der Anteil der t-MDS/AML an allen SPM im Rahmen der FISH-Analysen zwar überwiegend günstige Aberrationen in den Plasmazellen, jedoch komplexe Aberrationen in den t-MDS/AML-Blasten. In unserer Arbeit liegen uns bei lediglich 16% der Patienten Daten zur Zytogenetik bei MM-Diagnosestellung vor. Dabei wiesen 75% einen normalen und 25% einen aberranten Karyotypen auf. Auch in der Pathogenese, Prognose und Therapie der myelodysplastischen Syndrome spielt die Zytogenetik eine bedeutende Rolle. Verschiedene Studien zeigten, dass Chromosomenveränderungen an Chromosom 5 und 7 die häufigsten chromosomalen Anomalien bei den therapieassoziierten MDS darstellen (Haase et al., 1995; Le Beau et al., 1986).

Eine Studie aus dem Jahre 2012 untersuchte die mutagene Wirkung alkylierender Substanzen in der Therapie des MM und ihr Einfluss in der Pathogenese einer SPM (insb. t-MDS/AML) an 41 Myelom-Patienten. Dabei zeigten sich im Rahmen der Diagnosestellung der SPM signifikant mehr komplexe zytogenetische Aberrationen und unbalancierte Aberrationen an Chromosom 5 und 7 bei solchen Patienten, die zuvor mit einer Kombination aus Melphalan und Cyclophosphamid behandelt wurden (Deepti et al., 2012). In der Patientenkohorte von Deepti et al. wiesen 90% ( $n = 33$ ) der Patienten

chromosomale Aberrationen auf, wovon wiederum 67% einen komplexen KT aufwiesen. In 67% der Fälle ließen sich eine partielle oder vollständige Deletion von Chromosom 5 und/oder 7 nachweisen. In unserer Arbeit liegen uns zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der SPM (t-MDS/AML) in 29 Fällen zytogenetische Analysen vor. Hierbei zeigte sich, dass bei 69% ( $n = 20$ ) klonale Aberrationen vorlagen, wovon wiederum 60% ( $n = 12$ ) komplex verändert waren. Der Anteil der Patienten mit partieller oder vollständiger Deletion von Chromosom 5 und/oder 7 betrug hierbei ebenfalls 60% ( $n = 12$ ). Verglichen mit Deepti et al. fällt der Anteil der komplex veränderten KT sowie der Anteil der Fälle mit genetischem Verlust an Chromosom 5 u./o. 7 unserer Patientenkohorte vergleichbar hoch aus. Auch stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit den Daten einer Studie von Schroeder et al. zum Thema therapie-assoziiertes MDS/AML nach Radioiodtherapie, in welcher 68% der Patienten einen aberranten Karyotypen aufwiesen, wovon wiederum 35% komplex oder monosomal waren (Schroeder et al., 2012). Unter Berücksichtigung aller betroffenen chromosomalen Veränderungen unserer Patientenkohorte der mm-MDS zum Zeitpunkt der SPM-Diagnosestellung zeigte sich, dass die häufigsten Aberrationen das Chromosom 5 betreffen, gefolgt von Chromosom 7, 17, 20 und 21 (Abbildung 5). Auch in der Arbeit von Schroeder et al. waren die Chromosomen 7 und 5 am häufigsten von Aberrationen betroffen. Die ohnehin schlechte Prognose eines t-MDS/AML scheint sehr stark von den zytogenetischen Veränderungen abzuhängen; Studien zeigten, dass bei Involvierung von Anomalien an Chromosom 5 und/oder 7 sowie bei komplex veränderten KT die Patienten ein medianes Gesamtüberleben von weniger als einem Jahr aufwiesen (Vardiman et al., 2008; Smith et al., 2003). Haase et al. zeigten zudem, dass das mediane Überleben bei Vorhandensein eines komplexen Karyotypen bei nur 8,7 Monaten lag, während es bei Patienten mit normalem Karyotypen 53,4 Monate betrug (Haase et al., 2007).

### **4.3 Untersuchung MDS-spezifischer Charakteristika**

Im Folgenden sollte der Frage nachgegangen werden, in wie fern sich die MDS-Charakteristika der Patienten mit vorangegangenen/synchron aufgetretenem MM (mm-MDS) von denen anderer therapieassoziiertes MDS (t-MDS) unterscheiden. Für diesen Vergleich konnten 200 Patienten aus dem MDS-Register identifiziert werden, welche infolge einer anderweitigen Grunderkrankung (nicht MM) ein MDS entwickelten. Darüber

hinaus konnten, ebenfalls dem MDS-Register entnommen, 4 872 Patienten mit primärem MDS für eine vergleichende Analyse herangezogen werden.

Die Auswertung der t-MDS zeigte, dass 61% ( $n = 104$ ) der Patienten initial an soliden Tumoren litten, während 39% ( $n = 67$ ) hämatologische Neoplasien als Primärerkrankung aufwiesen. Unter Berücksichtigung der MDS nach MM, welche ansonsten in dieser Arbeit als separate Gruppe betrachtet werden, zeigte sich überraschenderweise, dass das Multiple Myelom mit 43% ( $n = 51$ ) die häufigste Grunderkrankung im Kollektiv der t-MDS einnimmt, was erst einmal im Widerspruch zu einer generellen Häufigkeitsverteilung von Tumorerkrankungen steht. Die führenden Grunderkrankungen bei den therapieassoziierten MDS waren somit mit 26% ( $n = 51$ ) die MM, gefolgt von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) mit 22% ( $n = 43$ ), Mamma-Carcinome mit 19% ( $n = 37$ ) und M. Hodgkin mit 8% ( $n = 16$ ). Der signifikant höhere Anteil weiblicher Patienten innerhalb der t-MDS (versus mm-MDS) ist a.e. der Tatsache geschuldet, dass ein großer Anteil der Erkrankungen der t-MDS-Gruppe das Mamma-Carcinom mit 18,5% darstellt.

In einer Studie der *Mayo Clinic Rochester* wurde ein MDS-Patientenkollektiv ( $n = 827$ ) untersucht, in welcher 19% der Patienten ein t-MDS und 81% ein primäres MDS aufwiesen. Signifikante Unterschiede wiesen die beiden Gruppen hinsichtlich des Alters, der medianen Leukozyten- und Thrombozytenwerte auf. So waren die Patienten mit t-MDS mit 69 Jahren bei Diagnosestellung im Schnitt drei Jahre jünger als die Patienten mit primärem MDS (Hreh et al., 2015). Auch in unserer Arbeit unterschieden sich sowohl das mediane Erkrankungsalter der mm-MDS mit 68 Jahren als auch das der t-MDS-Patienten mit 64 Jahren im Median signifikant vom Erkrankungsalter der *de novo*-MDS-Patienten (Median 72 Jahre). Aul et al. geben ermittelten ein medianes Erkrankungsalter von 70 Jahren beim primärem MDS (Aul et al., 1992). Der Literatur entsprechend zeigten auch die mm-MDS und t-MDS unserer Arbeit gegenüber den *de novo*-MDS signifikante Unterschiede hinsichtlich der bei Diagnosestellung erhobenen Leuko- und Thrombozytenwerte. Anders als bei Hreh et al. zeigten die Patienten mit mm-MDS und t-MDS unserer Arbeit darüber hinaus gegenüber den *de novo*-MDS signifikante Unterschiede in Bezug auf den initialen Hämoglobin- und Granulozytenwert. Die primären MDS wiesen hierbei die geringsten Blutbildbeeinträchtigungen auf, was sich auch bei der Analyse des IPSS-Scores hinsichtlich der Zytopenien-Punktezahl widerspiegelt. Diese nachweislich ausgeprägteren Zytopenien bei den sekundären MDS im Vergleich zu den *de novo*-MDS konnten auch Maung et al. in einer erst kürzlich publizierten Arbeit zeigen

(Maung et al., 2017). Im Einklang mit den Studienergebnissen von Schroeder et al. stehend wies auch unsere Patientenkohorte der mm-MDS/t-MDS im Vergleich zu den *de novo*-MDS keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des WHO-Subtyps und der AML-Transformationsrate auf (Schroeder et al., 2012). Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls Singh et al. in einer Studie mit 155 t-MDS/AML-Patienten (Singh et al., 2007).

Folglich lässt sich festhalten, dass sich in den Gruppen der mm-MDS und t-MDS, trotz ähnlichen WHO-Phänotyps, im Vergleich zu den primären MDS eine größere hämatopoetische Insuffizienz zeigt. Ursächlich hierfür erscheinen drei Erklärungsansätze wahrscheinlich: Erstens könnte die eingeschränkte Knochenmarksreserve infolge der vorangegangenen Therapien zu erklären sein. Des Weiteren erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass diese Tatsache als Charakteristikum der MDS-Erkrankung im Sinne eines aggressiver verlaufenden MDS mit insgesamt stärker ausgeprägter Bildungsstörung einhergehend geschuldet ist. Eine weitere Erklärung für diese vorherrschende größere hämatopoetische Insuffizienz könnte zudem auf der Co-Existenz eines aktiven bzw. teilaktiven Myeloms beruhen, welche einen weiteren dämpfenden Effekt auf die Hämatopoese hat. Um diese dritte These zu prüfen, erfolgte eine Subgruppenanalyse der Blutbilder der in CR befindlichen Patienten ( $n = 7$ ) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des MDS. Hierbei zeigte sich, dass diese insgesamt weniger stark ausgeprägte Zytopenien, mit Ausnahme der Thrombozytenwerte, aufwiesen als das restliche Gesamtkollektiv. Den in CR befindlichen Patienten wurden insgesamt weniger Punkte im IPSS-Score hinsichtlich ihrer Zytopenien zugeordnet als den Patienten mit Myelom-Restaktivität. Dies spricht für die These, dass die Co-Existenz eines aktiven oder teilaktiven Myeloms mitverantwortlich für die festgestellte eingeschränkte Knochenmarksreserve innerhalb der Gruppe der mm-MDS sein könnte. Trotz dieses *findings* zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil innerhalb der Patientengruppe in CR (medianes OS: 6 Monate) gegenüber den Patienten mit Myelom-Restaktivität (medianes OS: 7 Monate (PR); 3 Monate (NR); 8 Monate (MM/MDS zeitgleich)).

Das Gesamtüberleben ab Diagnosestellung des SPM unserer Patientenkohorte (mm-MDS) betrug 13 Monate im Median und entspricht damit einem typischen t-MDS/AML-Kollektiv. Interessanterweise betrug das OS unserer anderen t-MDS ebenfalls 13 Monate im Median, was die Vermutung nahelegt, dass die primäre Grunderkrankung sowie die Therapie dieser Primärerkrankung keine das Überleben beeinflussende Größen sind. Letztlich ist es nicht die Noxe (alkylierende Substanzen, Radioiodtherapie etc.), die den

Verlauf der Erkrankung beeinflusst. Vergleichbare Ergebnisse lieferten Schroeder et al. in ihrer Arbeit, in welcher sich das mediane Gesamtüberleben von 22 Monaten nach Radioiodtherapie nicht signifikant von dem solcher Patienten mit SPM nach anderweitiger zytotoxischer Therapie unterschied.

In einer weiteren Studie ermittelten Smith et al. an 306 Patienten mit t-MDS/AML ein medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug weniger als 10% (Smith et al., 2003). In der erwähnten Studie von Schroeder et al. zeigten die Patienten mit t-AML ein medianes Gesamtüberleben von 12 Monaten. In unserer Arbeit wurde nur ein Patient mit t-AML nach MM erfasst, welcher nach Diagnose der t-AML sechs Monate lebte. Die Ergebnisse unserer ermittelten Latenzzeit zwischen Diagnosestellung des MM und des t-MDS/AML lagen im Median bei 74 Monaten und sind ähnlich zu denen anderer Studien. So demonstrierten Schroeder et al. eine mediane Latenz von 79 Monaten zwischen Primärerkrankung und SPM. Fenk et al. untersuchten in einer Studie die Inzidenz sekundärer maligner Neoplasien bei Myelom-Patienten nach vorangegangener HDT mit PBSCT und ermittelten ein medianes Zeitintervall zwischen MM und SPM von 61 Monaten (Fenk et al., 2012), während Mailankody et al. eine mediane Latenz von 45 Monaten zwischen MM und t-MDS/AML ermitteln konnten (Mailankody et al., 2011).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die mm-MDS-Patienten im Vergleich zu den anderen t-MDS-Patienten ausgeprägtere Zytopenien aufwiesen, jünger zum Zeitpunkt der MDS-Diagnosestellung waren und einen ungünstigeren Karyotypen aufwiesen, wenngleich diese Vergleiche nicht signifikant ausfielen. Letztendlich haben diese Unterschiede jedoch keinen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben, denn wir konnten sowohl für die Gruppe der mm-MDS als auch für die der t-MDS ein OS von 13 Monaten ermitteln. Die primäre Grunderkrankung und ihre Therapie scheinen keine bedeutende Rolle hinsichtlich des Outcomes zu spielen. Vielmehr sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass die das MDS auslösende Noxe (alkylierende Substanzen, Radioiodtherapie etc.) den Verlauf der Erkrankung nicht maßgeblich beeinflusst; sobald der Schaden entstanden ist, ist der Krankheitsverlauf bei allen therapie-assoziierten MDS (mm-MDS eingeschlossen) ein vergleichbar schlechter. Die Entwicklung einer sekundären myeloischen Neoplasie (t-MDS/AML) nach Multiplem Myelom stellt eine schwerwiegende Spätfolge dar und ist im Vergleich zu *de novo*-MDS/AML durch einen ungünstigeren Karyotypen, ausgeprägtere Zytopenien und ein verkürztes Gesamtüberleben charakterisiert. Verglichen mit t-MDS/AML nach ander-

weiterer Primärerkrankung konnten keine relevanten Unterschiede gezeigt werden. Inwiefern der vermehrte Einsatz von Lenalidomid und Velcade, sowie in ganz neuer Zeit Therapien mit dem HDAC-Inhibitor Panobinostat sowie mit den monoklonalen Antikörpern Daratumumab und Elotuzumab, das sekundäre MDS bei Patienten mit Multiplem Myelom beeinflusst, muss Inhalt zukünftiger Untersuchungen sein.

## 5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, Anasetti C, Bensinger WI, Clift RA, Hansen JA, Sanders JE, Storb R, Appelbaum FR (1997): Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 89(7), 2578–85.
- Aoki J., Kanamori H., Tanaka M., Yamasaki S., Fukuda T., Ogawa H, Iwato K, Ohashi K, Okumura H, Onizuka M, Maesako Y, Teshima T, Kobayashi N, Morishima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Yano S, Takami A (2016): Impact of age on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in elderly patients with acute myeloid leukemia. *American Journal of Hematology* 91(3), 302–307.
- Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT (2012): *Duale Reihe Innere Medizin* 3. Aufl. Georg Thieme Verlag. S. 1214.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127(20), 2391–2405.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R (1996): A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 335, 91–97.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL; IFM Investigators (2012): Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 366(19), 1782–1791.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Facon T, Hulin C, Moreau P, Mathiot C, Roussel M, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL (2010): Maintenance Treatment with Lenalidomide After Transplantation for MYELOMA: Final Analysis of the IFM 2005-02. *Blood* 116, 310.
- Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W (1992): Primary myelodysplastic syndromes (MDS): analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 6(1), 52–59.
- Aul C, Gattermann N, Germing U, Runde V, Heyll A, Schneider W (1994): Risk assessment in primary myelodysplastic syndromes: validation of the Düsseldorf score. *Leukemia* 8(11), 1906–1913.
- Aul C, Bowen DT, Yoshida Y (1998): Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 83(1) 71–86.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1982): Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Hematology* 51(2), 189–199.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1976): Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (fab) co-operative group. *British Journal of Hematology* 33(4), 451–458.

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel M T, Flandrin G, Galton D A, Gralnick H R, u. Sultan C (1985): Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British cooperative group. *Annals of Internal Medicine* 103(4), 620–625.
- Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R (2011): *Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie*. 4. Aufl. Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH.
- Bergsagel DE, Sprague CC, Austin C, Griffith KM (1962): Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenylalanine mustard (NSC-8806). *Cancer Chemotherapy Reports* 21, 87–99.
- Bergsagel DE, Bailey AJ, Langley GR, MacDonald RN, White DF, Miller AB (1979): The chemotherapy of plasma-cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *New England Journal of Medicine* 301(14), 743–748.
- Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, Stovall M, Ron E (2011): Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *The Lancet Oncology* 12(4), 353–360.
- Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia (2013): *Seminars in Oncology* 40(6), 666–675.
- Bullinger L, Döhner K, Döhner H (2017): Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *Journal of Clinical Oncology* 35(9), 934–946.
- Chang HY, Rodriguez V, Narboni G, Bodey GP, Luna MA, Freireich EJ (1976): Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore) International Journal* 55(3), 259–268.
- Chen T, Fallah M, Brenner H, Jansen L, Mai EK, Castro FA, Katalinic A, Emrich K, Hollecsek B, Geiss K, Eberle A, Sundquist K, Hemminki K, GEKID Cancer Survival Working Group (2016): Risk of Second Primary Cancers in Multiple Myeloma Survivors in German and Swedish Cancer Registries. *Scientific Reports* 6, 22084.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party (2003): High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 348(19), 1875–1883.
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (2006): *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD.
- Cuzick J, Erskine S, Edelman D, Galton DAG (1987): A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. *British Journal of Cancer* 55, 523–529.
- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M (2016): Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal* 6(7), e441.
- Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, Tricot G, Badros A, Zangari M, Munshi N, Anaissie E, Spoon D, Siegel D, Jagganath S, Vesole D, Epstein J, Shaughnessy J, Fassas A, Lim S, Roberson P, Crowley J (2010): Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 95, 4008–4010.

- Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H (2008): Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8), 1485–1493.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwalde D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet (2010): Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115(3), 453–474.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129(4), 424–447.
- Dong C and Hemminki K (2001): Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996: a search for common mechanisms. *British Journal of Cancer* 85(7), 997–1005.
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD (2007): Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in north america. *New England Journal of Medicine* 357(21), 2133–2142.
- Dores GM, Côté TR, Travis LB (2006): New Malignancies Among Cancer Survivors. SEER Cancer Registries (1973–2000) Chapter 16. National Cancer Institutes, Bethesda, MD, USA.
- Durie BG, Salmon SE (1975): A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36(3) 842–854.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group (2006): International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9), 1467–1473.
- Ehninger G, Link H, Berdel WE (2008): Akute myeloische Leukämie: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie, Prognose. Reihe Onkologie. 1. Aufl. Deutscher Ärzteverlag.
- Ellis M, Ravid M, Lishner M (1993): A comparative analysis of alkylating agent and epipodophyllotoxin-related leukemias. *Leukemia & Lymphoma* 11(1-2), 9–13.
- Engelhardt M, Ihorst G, Landgren O, Pantic M, Reinhardt H, Waldschmidt J, May AM, Schumacher M, Kleber M, Wäsch R (2015): Large registry analysis to accurately define second malignancy rates and risks in a well-characterized cohort of 744 consecutive multiple myeloma patients followed up for 25 years. *Haematologica* 100(10), 1340–1349.
- Fianchi L, Criscuolo M, Lunghi M, Gaidano G, Breccia M, Levis A, Finelli C, Santini V, Musto P, Oliva EN, Leoni P, Aloe Spiriti A, D’Alo F, Hohaus S, Pagano L, Leone G, Voso MT (2012): Outcome of therapy-related myeloid neoplasms treated with azacitidine. *Journal of Hematology and Oncology* 5, 44.

- Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M, Nørgaard JM (2015): Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* 33(31), 3641–3649.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmermann L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR (2009): Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology* 10(3), 223–232.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. (2010): Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 28(4), 562–569.
- Fenk R, Neubauer F, Bruns I, Schröder T, Germing U, Haas R, Kobbe G (2012): Secondary primary malignancies in patients with multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation. *British Journal of Oncology* 156(5), 683–686.
- Finnish Leukaemia Group (2000): Acute leukaemia and other secondary neoplasms in patients treated with conventional chemotherapy for multiple myeloma: a Finnish Leukaemia Group study. *European Journal of Hematology* 65(2), 123–127.
- Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S (2016): Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. *Deutsches Ärzteblatt International* 113(27-28), 470-476.
- Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM (2008): Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology* 87(9), 691–699.
- Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (2007): *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt*. 11. Aufl. Schattauer Verlag.
- Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA (2004): The molecular basis of leukemia. *Hematology ASH Education Program*, 80–97.
- Godley LA, Larson RA S. 139-176 (2002): The syndrome of therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia. In: *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management*. Bennett JM., editor. Marcel Dekker; New York.
- Godley LA, Larson RA (2008): Therapy-related myeloid leukemia. *Seminars in Oncology* 35(4), 418–429.
- Goldschmidt H, Salwender HJ, Knauf W (2009): Multiples Myelom – Von Diagnostik über Hochdosistherapie bis zu neuen Substanzen. *Best practice oncology* 4(1), 4-13.

- Godley LA, Njiaju UO, Green M, Weiner H, Lin S, Odenike O, Rich ES, Artz A, Van Besien K, Daugherty CK, Zhang Y, Le Beau MM, Stock W, Larson RA (2010): Treatment of therapy-related myeloid neoplasms with high-dose cytarabine/mitoxantrone followed by hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia & Lymphoma* 51(6), 995–1006.
- Govindarajan R, Jagannath S, Flick JT, Vesole DH, Sawyer J, Barlogie B, Tricot G (1996): Preceding standard therapy is the likely cause of MDS after autotransplants for multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 95(2), 349–353.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J (1997): International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89(6), 2079–2088.
- Greenberg, P., Tuechler, H., Schanz, J., Guillermo, S., Guillermo G.-M, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenau P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau, MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SMM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht A, Germing U, Haase D (2012): Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 120(12), 2454–2465.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, Lahuerta JJ, Ludwig H, Morgan G, Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J (2005): International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 23(15), 3412–3420.
- Gudbjörg Jonsdóttir, Sigrún H. Lund, Magnus Björkholm, Ingemar Turesson, Anders Wahlin, Sham Mailankody, Cecilie Blimark, Malin Hulcrantz, Anna Porwit, Ola Landgren, Sigurdur Y. Kristinsson (2016): Survival in multiple myeloma patients who develop second malignancies: a population-based cohort study. *Haematologica* 101(4), e145–e148.
- Haas R, Kronenwett R (2005): Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle. 1. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, S. 61.
- Haase D, Fonatsch C, Freund M, Wörmann B, Bodenstein H, Bartels H, Stollmann-Gibbels B, Lengfelder E (1995): Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology* 70(4), 171–187.
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C (2007): New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110(13), 4385–4395.
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, Kundgen A, Lübbert M, Kunzmann R, Giagounidis AA, Aul C, Trümper L, Krieger O, Stauder R, Müller TH, Wimazal F, Valent P, Fonatsch C, Steidl C (2007): New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 110(13), 4385–4395.

- Haferlach C, Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Bacher U (2010): Labordiagnostik in der Hämatologie: Vom Symptom zur Diagnose. 1. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, 3–9.
- Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, Hielscher T, Moehler TM, Egerer G, Neben K, Ho AD, Kauzcor HU, Delorme S, Goldschmidt H (2010): Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology* 28(9), 1606–1610.
- Hreh M, Zblewski D, Patnaik MM, Baidoun F, Gangat N, Chen D, Hook C, Hogan WJ, Litzow MR, Al-Kali A (2015): Patients with Therapy-Related Myelodysplastic Syndromes (t-MDS) Have Shorter Median Overall Survival Than De Novo MDS: Mayo Clinic Experience. *Blood* 126, 5234.
- International Myeloma Working Group (2003): Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 121(5), 749–757.
- Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Höglund M (2009): Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 113(18), 4179–4187.
- Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, Lysak D, Minden M, Arthur C (2012): Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 30(21), 2670–2677.
- Kastritis E, Mouloupoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA (2014): The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 28(12), 2402–2403.
- Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Kündgen A, Götze K, Rummel M, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Zucknick M, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF; German-Austrian AMLSG (2011): The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 117(7), 2137–2145.
- Kern W, Haferlach T, Hiddemann W (2004): *Die Onkologie*. 1. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, S. 1848–1915.
- Killander J (1967): *Gamma Globulins: Structure and Control of Biosynthesis (Nobel Symposium)* Stockholm, Sweden: Almqvist and Wiksell Interscience Publishers, 573.
- Knudsen LM, Rasmussen T, Jensen L, Johnsen HE (1999): Reduced bone marrow stem cell pool and progenitor mobilisation in multiple myeloma after melphalan treatment. *Medical Oncology* 16(4), 245–254.

- Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR **(2003)**: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 78(1), 21–33.
- Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED **(1970)**: Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 283(21), 1121–1125.
- Kyle RA, Rajkumar SV **(2004)**: Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 351(18), 1860–1873.
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd **(2002)**: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine* 346(8), 564–569.
- Larson RA **(2009)**: Therapy-related myeloid neoplasms. *Haematologica* 94(4), 454–459.
- Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR, Golomb HM, Rowley JD **(1986)**: 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. *Journal of Clinical Oncology* 4(3), 325–345.
- Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT **(2007)**: Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 92(10), 1389–1398.
- List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R; Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators **(2006)**: Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine* 355(14), 1456–1465.
- Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, Cauchie C, Peetermans M, Solbu G, Suciú S **(1989)**: On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *Journal of Clinical Oncology* 7(9), 1268–1274.
- Löwenberg B. **(2001)**: Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematologica* 14(1), 65–75.
- Lübbert M, Suciú S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Beeldens F, Muus P, Pflüger KH, Coens C, Hagemeyer A, Eckart Schaefer H, Ganser A, Aul C., de Witte T, Wijermans PW **(2011)**: Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndroms (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 29(15), 1987–1996.

- Mahindra A, Raval G, Mehta P, Brazauskas R, Zhang MJ, Zhong X, Bird JM, Freytes CO, Hale GA, Herzig R, Holmberg LA, Kamble RT, Kumar S, Lazarus HM, Majhail NS, Marks DI, Moreb JS, Olsson R, Saber W, Savani BN, Schiller GJ, Tay J, Vogl DT, Waller EK, Wiernik PH, Wirk B, Lonial S, Krishnan AY, Dispenzieri A, Brandenburg NA, Gale RP, Hari PN (2015): New cancers after autotransplantations for multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21(4), 738–745.
- Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Korde N, Bjorkholm M, Goldin LR, Turesson I, Landgren O (2011): Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood* 118(15), 4086–4092.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology* 25(23), 3503–3510.
- Maung SW, Burke C, Hayde J, Walshe J, McDermott R, Desmond R, McHugh J, Enright H (2017): A review of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia (t-MDS/AML) in Irish patients: a single centre experience. *Hematology* 22(6), 341–346.
- McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Giralt S, Stadtmauer EA, Richardson PG, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry SS, Bressler L, Kelly M, Sexton M, Rosenbaum C, Parameswaran H, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Linker C (2010): Phase III Intergroup Study of Lenalidomide Versus Placebo Maintenance Therapy Following Single Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Multiple Myeloma: CALGB 100104. *Blood* 116(37).
- McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giralt S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C (2012): Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 366(19), 1770–1781.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD and Multiple Myeloma (010) Study Investigators (2007): Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 357(21), 2123–2132.
- Morel P, Hebbar M, Lai JL, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, Bauters F, Fenaux P (1993): Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* 7(9), 1315–1323.

- Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, Sotto JJ, Guilhot F, Marit G, Doyen C, Jaubert J, Fuzibet JG, François S, Benboubker L, Monconduit M, Voillat L, Macro M, Berthou C, Dorvaux V, Pignon B, Rio B, Matthes T, Casassus P, Caillot D, Najman N, Grosbois B, Bataille R, Harousseau JL; Intergroupe Francophone du Myélome (2002): Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 99(3), 731–735.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee (2017): Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28(suppl\_4), iv52–iv61.
- Morton LM, Dores GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, Fraumeni JF Jr, Curtis RE (2013): Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood* 121(15), 2996–3004.
- Mufti GJ (1992): Chromosomal deletions in the myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research Journal* 16(1), 35–41.
- Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J, Comenzo R, Du J, Durie BGM, San Miguel J, Einsele H, Chen WM, Garderet L, Pietrantonio G, Hillengass J, Kyle RA, Moreau P, Lahuerta JJ, Landgren O, Ludwig H, Larocca A, Mahindra A, Cavo M, Mazumder A, McCarthy PL, Nouel A, Rajkumar SV, Reiman A, Riva E, Sezer O, Terpos E, Turesson I, Usmani S, Weiss BM, Palumbo A; International Myeloma Working Group (2017): Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology* 28(2), 228–245.
- Nordenson NG (1996): Myelomatosis: a clinical review of 310 cases. *Acta medica Scandinavica* 445, 178–186.
- Offman J, Opelz G, Doehler B, Cummins D, Halil O, Banner NR, Burke MM, Sullivan D, Macpherson P, Karran P (2004): Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 104(3), 822–828.
- Paiva B, Puig N, Cedena MT, Vazquez I, Chillón C, Ruiz Y, Martínez-López J, García-Sanz R, González M, Agirre X, Calasanz MJ, Burgos L, Alignedani D, Prosper F, Matarraz S, Orfao A, Oriol A, Teruel AI, Echeveste MA, De Paz R, De Arriba F, Hernandez MT, Azaceta G, Martínez R, Mateos MV, Bladé J, Lahuerta JJ, San Miguel J (2016): The Presence of MDS-like Phenotypic Abnormalities (MDS-PA) Identifies Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients with MDS/AML-Related Somatic Mutations and Inferior Survival. *Blood* 128, 375.
- Palumbo A, Delforge M, Catalano R, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT, Mei JM, Dimopoulos MA (2011): Incidence of second primary malignancy in melphalan-prednisone-lenalidomide combination followed by lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients age 65 or older. *Journal of Clinical Oncology* 29(15\_suppl), 8007.

- Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, Larocca A, van der Holt B, Musto P, Offidani M, Petrucci MT, Evangelista A, Zweegman S, Nooka AK, Spencer A, Dimopoulos MA, Hajek R, Cavo M, Richardson P, Lonial S, Ciccone G, Boccadoro M, Anderson K, Barlogie B, Sonneveld P, McCarthy PL (2014): Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data, *The Lancet Oncology* 15(3), 333–342.
- Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jędrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, Herbein L, Yu Z, Mei J, Jacques C, Dimopoulos MA; MM-015 Investigators (2012): Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 366(19), 1759–1769.
- Palumbo A, Larocca A, Zweegman S, Lupparelli G, Siniscalchi A, Musto P, Levin M, Lokhorst H, Grammatico S, Catalano L, Ria R, Liberati AM, Patriarca F, Benevolo G, Falcone AP, van der Holt B, Verelst S, Rossi D, Crippa C, Bringhen S, Hajek R, Spencer A, Boccadoro M, Sonneveld P (2011): Second Primary Malignancies in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated with Lenalidomide: Analysis of Pooled Data in 2459 Patients. *Blood* 118, 996.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O’Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner K, Schlenk RF, Döhner H, Campbell PJ (2016): Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 374(23), 2209–2221.
- Papanikolaou X, Barlogie B, Usmani SZ (2011): Therapy-related myeloid malignancies in myeloma. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 3(1), e2011047.
- Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Myhre J, Geisler C (1997): 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 BEAM-transplantation procedure. *Leukemia* 11(10), 1654–60.
- Pedersen-Bjergaard J, Philip P (1991): Two different classes of therapy-related and de-novo acute myeloid leukemia? *Cancer Genetics and Cytogenetics Journal* 55(1), 119–124.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnson HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BGM, Miguel JF (2014): International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 15(12), e538–e548.
- Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA (2011): Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 365(5), 474–475.
- Redzepovic J, Weinmann G, Ott I, Gust R (2008): Current trends in multiple myeloma management. *The Journal of International Medical Research* 36, 371–386.

- Reddi DM, Lu CM, Fedoriw G, Liu YC, Wang FF, Ely S, Boswell EL, Louissaint A Jr, Arcasoy MO, Goodman BK, Wang E (2012): Myeloid Neoplasms Secondary to Plasma Cell Myeloma: An Intrinsic Predisposition or Therapy-Related Phenomenon?: A Clinicopathologic Study of 41 Cases an Correlation of Cytogenetic Features with Treatment Regimes. *American Journal of Clinical Pathology* 138(6), 855–866.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC and Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators (2005): Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 352(24), 2487–2498.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Delforge M, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG (2013): Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 31(4), 448–455.
- Scheinberg P, DeZern AE, Steensma DP (2016): Acquired marrow failure syndromes: aplastic anemia, PNH and MDS. *American Society of Hematology Self-Assessment Program textbook*, 478–520.
- Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, Fischer JT, Gunzer U, Pezzutto A, Weber W, Grimminger W, Preiss J, Hensel M, Fröhling S, Döhner K, Haas R, Döhner H; AML Study Group Ulm (AML SG ULM) (2003): Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 17(8), 1521–1528.
- Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T (2004): Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 18(1), 120–125.
- Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, Kröger N, Bräulke F, Platzbecker U, Klärner V, Zohren F, Haase D, Stadler M, Schlenk R, Czibere AG, Bruns I, Fenk R, Gattermann N, Haas R, Kobbe G, Germing U (2012): Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. *Haematologica* 97(2), 206–212.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E (2012): Cancer treatment and survivorship statistics. *A Cancer Journal for Clinicians* 62(4), 220–241.
- Siegenthaler W (2005): Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose. 19. Aufl. Georg Thieme Verlag, 432.
- Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF (2002): Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of Clinical Oncology* 20(10), 2429–2440.

- Singh ZN, Huo D, Anastasi J, Smith SM, Karrison T, Le Beau MM, Larson RA, Vardiman JW (2007): Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *American Journal of Clinical Pathology* 127(2), 197–205.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B (1999): Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 341(21), 1565–1571.
- Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fuchart C (2001): Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 98(7), 2229–2238.
- Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, Vardiman JW, Rowley JD, Larson RA (2003): Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 102(1), 43–52.
- Solé F, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Luño E, Prieto F, Granada I, Hernández JM, Ciqudosa JC, Diez JL, Bureo E, Marquéz ML, Arranz E, Ríos R, Martínez Climent JA, Vallespí T, Florensa L, Woessner S (2000): Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *British Journal of Hematology* 108(2), 346–356.
- Solé F, Luño E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, Calasanz MJ, Ciqudosa JC, Millà F, Ribera JM, Bureo E, Marquéz ML, Arranz E, Florensa L (2005): Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 90(9), 1168–1178.
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, Chng WJ, Moreau P, Attal M, Kyle RA, Caers J, Hillengass J, San Miguel J, van de Donk NW, Einsele H, Bladé J, Durie BG, Goldschmidt H, Mateos MV, Palumbo A, Orłowski R (2016): Treatment of Multiple Myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 127(24), 2955–2962.
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, van Marwijk-Kooy M, Duehrsen U, Lindemann W, Wijermans PW, Lokhorst HM, Goldschmidt H (2012): Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of Clinical Oncology* 30(24), 2946–2955.
- Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, Ebert BL (2015): Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndrome. *Blood* 126(1), 9–16.
- 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 (2000): Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. *International Journal of Hematology* 71(2), 144–152.

- Travis LB (2006): The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 15(11), 2020–2026.
- Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON (2010): Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *Journal of Clinical Oncology* 28(19), 3160–3166.
- Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, Larson RA, Matutes E, Baumann I, Thiele J (2008): Therapy-related myeloid neoplasm. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editor. Lyon, France: IARC Press, 127-129.
- Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR (1996): Peripheral Blood Monoclonal Plasma Cells as a Predictor of Survival in Patients With Multiple Myeloma. *Blood* 88(5), 1780–1787.
- Yakoub-Agha I, de La Salmonière P, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M, Jouet JP, Marit G, Milpied M, Deconinck E, Gratecos N, Leporrier M, Chabbert I, Caillot D, Damaj G, Dauriac C, Dreyfus F, Francois F, Molina L, Tanguy ML, Chevret S, Gluckman E (2000): Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French Society of Bone Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 18(5), 963–971.
- Yang J, Terebelo HR, Zonder JA (2012): Secondary primary malignancies in multiple myeloma: an old NEMESIS revisited. *Advances in Hematology* 2012: 801495.
- Zeidan AM, Al Ali N, Barnard J, Padron E, Lancet JE, Sekeres MA, Steensma DP, DeZern A, Roboz G, Jabbour E, Garcia-Manero G, List A, Komrokji R (2017): Comparison of clinical outcomes and prognostic utility of risk stratification tools in patients with therapy-related vs de novo myelodysplastic syndromes: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Leukemia* 31(6), 1391–1397.

