

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

Direktor Prof. Dr. med. R. Haas

Intensive Chemotherapie bei primären und sekundären MDS in allen Altersklassen

Dissertation

zur Erlangung des
Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich–Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Susanne Nowak

2007

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

Referent: Prof. Dr. med. U. Germing

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Budach

Meinen Eltern und meinem Ehemann

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1.	Myelodysplastische Syndrome	1
1.1.1.	Primäres und sekundäres Auftreten des MDS	2
1.1.2.	Beobachtungen molekularer Veränderungen bei MDS	3
1.1.3.	Klassifikation der MDS	3
1.2.	Klinische Präsentation der MDS	5
1.3.	Übergänge in akute Leukämien	6
1.4.	Erläuterung von Therapieansätzen der MDS	6
1.5.	Allgemeine Erläuterung der Chemotherapie	7
1.5.1.	Definition Chemotherapie	7
1.5.2.	Zytostatische Wirkungsmechanismen	7
1.5.3.	Indikationen der Zytostatikatherapie	7
1.5.4.	Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie	8
1.6.	Spezifische Erläuterung der bei MDS angewandten Zytostatika	8
1.7.	Therapiephasen der intensiven Chemotherapie	11
2	Fragestellung und Zielsetzung	12
3	Krankengut, Material, Methoden	13
3.1.	Krankengut	
3.2.	Material	
3.2.1.	MDS Register	
3.2.2.	MDS Dokumentationsbogen	14
3.3.	Methoden, Verlauf und Hilfsmittel	
3.4.	Statistische Analyse	15
4	Ergebnisse	16
4.1.	Eingangsparameter von 208 Patienten	
4.2.	Chromosomenanalysen	18
4.3.	Häufigkeit und Art der Stammzelltransplantation	20
4.4.	Komplikationen im Therapieverlauf	
4.5.	Status der Remission	21
4.6.	Definitives Schicksal	22

4.7	Einflussfaktoren von Einzelparametern	23
	4.7.1. Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom Therapiezeitpunkt	32
	4.7.2. Andere Einflußfaktoren	33
5	Prognosescore bezogen auf das Gesamtüberleben	37
6	Diskussion	39
7	Literatur	I
8	Zusammenfassung	V
9	Lebenslauf	VII
10	Danksagung	IX

Abkürzungsverzeichnis

AI	Ara-C/Idarubicin (Chemotherapieprotokoll)
ALL	akute lymphatische Leukämie
ALP	alkalische Leukozytenphosphatase
AML	akute myeloische Leukämie
Ara-C	Cytosinarabinosid
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CML	chronische myeloische Leukämie
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	komplette Remission (complete remission)
del	Deletion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Frühtodesfall (early death)
FAB	French-American-British (Klassifikationssystem)
HAM	Hochdosis-Ara-C/Mitoxantron (Chemotherapieprotokoll)
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IL-3	Interleukin-3
inv	Inversion
IPSS	International prognostic scoring system
LDH	Laktatdehydrogenase
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS-CMML	myelodysplastische Variante der CMML
MIC	Morphologie-Immunologie-Zytogenetik (Klassifikationssystem)
MPD-CMML	myeloproliferative Variante der CMML
NR	non responder
p=n.s.	p-Wert ist nicht signifikant (>0,05)
PAS	Perjodsäure-Schiff-Färbung
pMDS	primäres MDS
tMDS	therapieassoziierte MDS
POX	Myeloperoxidase
PR	partielle Remission
RA	refraktäre Anämie
RAEB	refraktäre Anämie mit Vermehrung von Blasten
RAEB-T	refraktäre Anämie mit Vermehrung von Blasten in Transformation
RAEB-T AUER	RAEB-T, Auer positiv, <20% med. Blastenanteil
RAEB-T KMBL	RAEB-T, >20% med. Blastenanteil
RAEB-T PBL	RAEB-T, periphere Blasten>5%, <20% med. Blastenanteil
RARS	refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
t	Translokation
t-RARS	trilineäre refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
TAD	Thioguanin/Ara-C/Daunorubicin (Chemotherapieprotokoll)

1 Einleitung

1.1. Myelodysplastische Syndrome:

Bei den myelodysplastischen Syndromen (MDS) handelt es sich um erworbene Knochenmarkerkrankungen, die durch Defekte der hämatopoietischen Zellen, ineffektive Hämatopoiese und gehäuftem Übergang in akute Leukämien gekennzeichnet sind (6). Grundlage dieser Erkrankung ist eine klonale Proliferation hämatopoietischer Stammzellen bei normo- oder hyperzellulären Knochenmark mit Dysmyelopoese und daraus resultierender peripherer Zytopenie (20,28,29). Die myelodysplastischen Syndrome gehören mit einer Inzidenz von etwa 5 pro 100.000 zu den häufigsten Knochenmarkerkrankungen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren und weniger als 10% der Patienten sind unter 50 Jahre. Über 90 % der MDS-Patienten gelten als primäre MDS, bei denen keine auslösenden Noxen festgestellt werden konnten. Bei 5 bis 10% der Patienten können causale Noxen identifiziert werden (25). Es handelt sich überwiegend um Patienten, die aufgrund einer anderen Erkrankung einer immunsuppressiven, chemotherapeutischen oder strahlentherapeutischen Behandlung unterzogen wurden. Daneben spielt auch die Exposition mit Benzol eine Rolle. Insgesamt konnten an drei große Zentren valide Aussagen über die Epidemiologie der MDS gemacht werden. Diese Register befinden sich in Düsseldorf, Schweden und England. (1, 26, 3). Neben dem Nachweis von Blasten im Knochenmark kann auch durch den Nachweis chromosomaler Aberrationen oder Klonalitätsanalysen gezeigt werden, dass die MDS eine klonale Erkrankung auf der Ebene der pluripotenten myeloischen Stammzelle sind. Es finden sich zudem vermehrt häufig Anomalien der RAS-Gene, des FMS-Gens und am p53-Gen. Etwa 50% der MDS-Patienten haben zum Diagnosezeitpunkt chromosomale Defekte, die mittels Bänderungstechnik nachgewiesen werden können. Die überwiegende Zahl der Aberrationen sind numerischer Art und strukturelle Aberrationen wie Monosomien und Deletionen und Trisomien. Zu den häufigsten gehören hier die Monosomie 7, Deletion 5 oder 5q, Deletion 20 und die Trisomie 8.

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

1.1.1. Primäre und sekundäre MDS

Bei *primären myelodysplastischen Syndromen* sind möglicherweise pathogenetisch spontane genetische Aberrationen von Bedeutung. Eine Autoimmunogenese wird bei einigen Formen von low risk MDS diskutiert (19). Eine auslösende Ursachen der Erkrankung kann nicht gefunden werden.

Die sekundären myelodysplastischen Syndrome, auch therapieassoziierte MDS (tMDS) genannt, entstehen nach einer Chemotherapie (insbesondere Alkylantien) aufgrund einer anderen hämatologischen oder onkologischen Erkrankung. Auch ionisierenden Strahlen (Radiatio oder Strahlenunfälle) können sekundäre MDS auslösen, ebenso wie Benzolbelastung oder Insektizide (2).

Besonders nach kombinierter Radiochemotherapie können als Folge therapieassoziierte MDS (tMDS) auftreten. Germing fand 2002 einen Median von 40 Monaten, bis es nach auslösender Noxe zu einem sekundären MDS gekommen war (8).

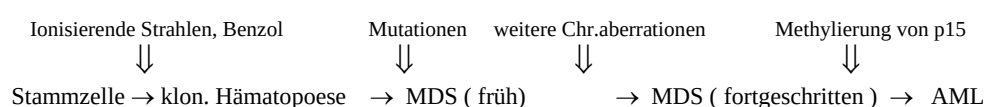
1.1.2. Beobachtungen molekularer Veränderungen beim myelodysplastischen Syndrom

Klonalitätsanalysen können belegen, daß MDS eine klonale Erkrankung auf der Ebene der Multipotenten myeloischen Stammzellen sind. Es finden sich vermehrt Anomalien der ras-Gene, des fms-Gens, am p53-, nf1-, und rb-Gen. Die häufigsten in MDS nachweisbaren molekularen Veränderungen sind Punktmutationen in den Kodons 12, 13 oder 61 der ras-Gene (11).

Zu den häufigsten Chromosomenaberrationen gehören mit ca. 40 % die numerischen und strukturellen Aberrationen wie Monosomie 7, Deletion 5q-, Deletion 7q, Deletion 20q sowie die Trisomie 8 (4, 5).

Als häufigste Genveränderung tritt mit 40 – 70 % die Gen – Hypermethylierung und Gen – Inaktivierung auf. Aber auch die Überexpression von bcl 2 wird zu ca. 30 % beobachtet.

Evolution des myelodysplastischen Syndroms



(16)

1.1.3. Klassifikation der MDS

Die MDS wird über die French-American-British-Cooperative Group, kurz FAB, klassifiziert. Diese FAB Klassifikation wurde 1982 vorgeschlagen und dient bis heute nach mehrfacher Erweiterung und Überarbeitung als diagnostische Grundlage. (3)

Es werden fünf Subtypen unterschieden. In Abhängigkeit davon, ob die Dysplasien mit einem Nachweis von Ringsideroblasten und einer Zunahme von Myeloblasten einhergehen, unterscheidet die von der FAB vorgeschlagene (siehe Kap.1.2.3.) und allgemein anerkannte Klassifikation vier Gruppen myelodysplastischer Syndrome.

Als fünfte Gruppe unter den MDS zählt die FAB Klassifikation zudem auch die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) dazu. (11). Einteilungskriterien sind der medulläre (mB) und periphere (pB) Blastenanteil sowie besondere Blutzellmerkmale (Auerstäbchen, Ringsideroblasten)

Subtyp	Medullärer Blastenanteil	Peripherer Blastenanteil	Weitere Kriterien
RA	< 5 %	< 1 %	
RARS	< 5 %	< 1 %	>15% Ringsideroblasten
RAEB	5 – 19 %	< 5 %	
RAEB-T	20 – 29 %	0 – 20 %	evtl. Auerstäbchen
CMML	< 20 %	< 5 %	> 1000 Monozyten / µl
RA : Refraktäre Anämie; RARS : Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; RAEB : Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß; RAEB : Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß in Transformation; CMML : Chronisch myelomonozytäre Leukämie			

Tab. 1 : FAB- Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (1982)

Die Einstufung in akute myeloische Leukämien erfolgen bei einem Blastenanteil von über 30%. 1990 schlugen GATTERMANN et al. (10) vor die Gruppe der RARS, aufgrund von erheblichen Unterschieden in der Prognose, einer Subklassifizierung in zwei Untergruppen zu unterziehen: Die reine sideroblastische Anämie (Pure sideroblastic anaemia = PSA) und die sideroblastische Anämie mit multilinearen Dysplasien (refractory sideroblastic cytopenia with multilineage dysplasia = RSCMD)(9,16). Aufgrund dieser Tatsachen wurde 1999 die WHO-Klassifikation vorgestellt (17).

<i>Subtyp</i>	<i>Blasten - medullär (%)</i>	<i>Blasten - peripher (%)</i>	<i>Weitere Kriterien</i>
Reine refraktäre Anämie (PRA)	< 5 %	< 1 %	
Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD)	< 5 %	< 1 %	
Reine sideroblastische Anämie (PSA)	< 5 %	< 1 %	>15% Ringsideroblasten
Refraktäre sideroblastische Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RSCMD)	< 5 %	< 1 %	>15% Ringsideroblasten
RAEB I	5 – 10 %	< 5 %	
RAEB II	11 – 19 %	< 20 %	evtl. Auerstäbchen
5q – Syndrom	< 5 %	< 1 %	

Tab. 2: WHO- Klassifikation myelodysplastischer Syndrome (2000)

Grundlage dieser neuen Klassifikation ist die Einteilung der frühen MDS (RA und RARS) nach Dysplaskriterien und die Definition des 5q. Syndroms. Außerdem wurde die CMML den myeloproliferativen Erkrankungen zugeordnet und der Grenzwert der myeloischen Blasten zur Definition einer akuten Leukämie auf 20 % gesenkt. Dies hat zur Folge, daß die Gruppe der RAEB-T den akuten Leukämien zugeordnet wird.

Die Beurteilung von Therapieerfolgen richtet sich im Wesentlichen nach der Art der Therapie. Für Patienten, die der intensiven Chemotherapie zugeführt werden, werden die Kriterien der CALGB-Gruppe herangezogen. Von einer kompletten Remission nach Therapie spricht man, wenn der Blastenanteil im Knochenmark unter 5% sowie die periphere Granulozytenzahl über 1.500/µl und die Thrombozytenzahl über 100.000/µl liegt. Eine partielle Remission liegt vor, wenn eine Blastenreduktion um mehr als 50% des Ausgangswertes erreicht wurde, jedoch keine Kriterien für eine komplette Remission erfüllt sind. Von Blastenpersistenz wird gesprochen, wenn es zu keiner nennenswerten Blastenreduktion gekommen ist. Ein Rezidiv wird diagnostiziert, wenn der medulläre Blastenanteil wieder über 5% des kernhaltigen Zellgutes ausmacht. Als Prognoseparameter zur Abschätzung des natürlichen

Krankheitsverlaufes können verschiedene Prognosescores herangezogen werden. Der zur Zeit international verwendete Goldstandard ist der sogenannte IPSS-Score (International Prognostic Scoring System) (15).

Im IPSS-Score werden folgende Risikogruppen definiert:

	Punkte					Risikogruppe	Score
	0	0,5	1	1,5	2		
IPSS (Greenberg et al. 1997)						Niedrig	0
KM-Blasten (%)	<5	5-10		11-20	21-30	Intermediär1	0,5-1
Karyotyp ¹	gut	mittel	schlecht			Intermediär2	1,5-2
Zytopenien ²	0-1	2-3				Hoch	2,5-3,5

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

Tabelle 3 : Definition des IPSS

1.2. Klinische Präsentation der MDS

Die häufigsten subjektiven Symptome entsprechen dem klinischen Erscheinungsbild der Anämie: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Blässe von Haut und Schleimhaut. Einige Patienten fallen durch Infektionen, besonders der oberen Atemwege, auf. Bei einer Thrombozytopenie fallen Patienten durch Blutungsneigung, Hämatome, Epistaxis sowie Petechien auf. Selten werden Lymphknotenschwellungen beobachtet. Die Laborparameter stellen sich wie folgt dar: Leitbefund ist eine Anämie, zum Teil begleitet von Leukozytopenie und Thrombozytopenie. In seltenen Fällen liegt eine Thrombozytose oder eine Leukozytose vor.

Die wenigsten Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein physiologisches Blutbild. Im Blutaussstrich findet sich eine normo- oder makrozytäre Anämie mit Aniso- und Poikilozytose, Neutropenie, Pseudo-Pelger-Zellen, gestörte Segmentierung, Granulationsdefekte, Myeloperoxidasedefekt der Granulozyten und Monozytose (5). Der LDH Wert liegt bei ca. 50 % der Patienten oberhalb des Normbereiches. Im Knochenmarkbefund zeigt sich in 70 – 90 % der Fälle eine Hyperzellularität oder normale Zellularität. In nur 10 % findet sich ein hypozelluläres Knochenmark. Morphologische Zeichen der Dyserythropoese sind doppelkernige Normoblasten, bizarre Kernformen, Kernabsprengungen, Mikrokerne und megaloblastoide Kernaussreifungsstörungen.

Als Zeichen der Eisenfehlverwertung können sich Ringsideroblasten bilden. Morphologische Reifungsstörungen der Granulopoese sind Granulationsdefekte, Hyposegmentierung der

Granulozyten, Ausreifungsdefekte mit Blastenvermehrung und Auerstäbchen (17). Regelhaft finden sich Zeichen der Dysmegakaryopoese mit mononukleären Zellen und Mikromegakaryozyten. Erhöhte Thymidinkinasewerte werden im Allgemeinen bei fortgeschrittenen MDS beobachtet.

1.3. Übergänge in akute Leukämien

Bei ca. 20-30 % der MDS kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Zunahme des medullären und peripheren Blastenanteils, so dass sich definitionsgemäß eine akute Leukämie entwickelt. Der Übergang in eine AML ist regelhaft durch eine Verschlechterung des Blutbildes gekennzeichnet (22). Die Prognose der Patienten wird durch den AML Übergang schlechter.

1.4. Erläuterung von Therapieansätzen der MDS

Die Planung der Therapie von MDS-Patienten wird ganz wesentlich von dem Risikoprofil und von der Zugehörigkeit zu Risikogruppen abhängig gemacht. Da eine Standardtherapie nicht verfügbar ist, wird eine individualisierte Therapie durchgeführt. Je nach klinischer Situation kann eine kurative, palliative oder supportive Therapie gewählt werden. Neben der symptomatischen supportiven Therapie (Antibiotikagabe, Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, ggf. Eisenchelationstherapie und ggf. Cytokintherapie) stehen die allogene Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation als intensive Therapiemaßnahme zur Verfügung. Diese kann jedoch nur einem geringen Teil der Patienten, hauptsächlich jüngeren Alters, angeboten werden. Daneben kann eine intensive Chemotherapie bei Patienten mit erhöhtem medullärem Blastenanteil angewendet werden. In der Regel handelt es sich dabei um Polychemotherapien, die an dem therapeutischen Vorgehen der akuten myeloischen Leukämie angelehnt sind (9,24).

Patienten jüngeren Alters mit hohem Risiko bei normalem Karyotyp können von einer intensiven Chemotherapie mit Cytosin-Arabinosid und einem Anthracyclin profitieren (11).

1.5 Allgemeine Erläuterung der Chemotherapie

1.5.1. Definition Chemotherapie

Unter Chemotherapie versteht man die Anwendung von antineoplastischen Substanzen.

Sie hemmen besonders das Wachstum von Zellen und Geweben mit hoher Proliferationsgeschwindigkeit (21) sowie neoplastisch entartete Zellen. Niedrig dosiertes Cytosin Arabinosid (Ara C) wurde aufgrund der schlechten Therapieerfolge zunächst nicht mehr empfohlen (9), da es nicht gelang komplette Remissionen zu erzielen. Bei jungen Hochrisikopatienten normalen Karyotyps liegen die kompletten Remissionsraten mit intensiver Chemotherapie bei 55-65 %. 10-20 % erreichen nachfolgend eine langfristige Remissionsrate (11).

Ziel der intensiven Chemotherapie ist die Eradikation des malignen Zellklons und die Induktion einer langanhaltenden Remission.

1.5.2. Zytostatische Wirkungsmechanismen

Über eine Beteiligung am Stoffwechsel bewirken Zytostatika eine Störung des Zellmetabolismus. Folgende Wirkungsmechanismen werden unterschieden:

- Schädigung der DNA über:
Kovalente Bindung an die DNS (Alkylantien z.B. Cyklophosphamid oder reaktives Platin (z.B. Cisplatin)
Interkalierung z.B. Doxorubicin
Topoisomerase-Hemmung
- Interferenz mit der DNS Synthese:
Hemmung der Synthese von DNS Bausteinen (Methotrexat) oder Einschleusung falscher DNA Bausteine (Azathioprin, 5-Fluoruracil)

1.5.4. Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie

Da bei der Therapie mit antineoplastischen Substanzen auch gesundes Gewebe mit hoher Zellteilungshäufigkeit in Mitleidenschaft gezogen wird, können bei diesen Patientin unerwünschte Begleiterscheinungen auftreten.

Körperliche Ausprägungen der toxischen Nebenwirkungen sind z.B. Haarausfall, Übelkeit, Immunsuppression, Knochenmarktoxizität, Nieren und / oder Leberschädigung.

Aufgrund der genannten Begleiterscheinungen und zur Kontrolle der Behandlung wie auch zur Erfolgskontrolle sind vor und während der zytostatischen Behandlung regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich.

1.6. Spezifische Erläuterung der MDS angewandten Zytostatika

Wirkstoffe von Protokoll 1 (TAD)

Thioguanin

Gehört zu den Purin –Metaboliten. Es ist eine Vorstufe, die erst durch Verknüpfung mit (Desoxy) Ribose und Phosphorylierung zu eigentlichen Wirkstoffen aktiviert werden. Es interferiert mit der DNS- und RNS Synthese (14,24). Die Halbwertszeit beträgt nach i.v. Gabe 80 bis 90 Minuten.

Ara-C

Cytosinarabinosid gehört zu den Desoxycytidinanaloga. Es unterscheidet sich von dem physiologischen Nukleosid Desoxycytidin nur durch eine Hydroxygruppe in Betakonfiguration in Stellung 2' des Zuckeranteils. Ara-C wird von den Enzymen der Zellen wie Desoxycytidin behandelt. Es wird nach Aufnahme zu Ara-CMP phosphoryliert und über weitere Kinasereaktionen zum zytostatisch effektiven Ara-CTP aufgebaut. Ara-CTP hemmt die DNA-Polymerase, führt aber zusätzlich auch über einen Einbau zu Strukturdefekten der DNA, so daß die Wirkung von Ara-C letztlich auf einer gestörten Bildung und einer gestörten Funktion der DNA beruht. Die zytostatische Effektivität hängt entscheidend von der intrazellulären Ara-CTP- Konzentration ab (13).

Daunorubicin

Gehört zu den interkalierenden Substanzen. Es handelt sich um ein Anthracyclin-Derivat (15). Die Wirkung von Daunorubicin entsteht über die DNA Interkalation und Inhibition der Topoisomerase II –alpha sowie durch die Erzeugung freier Sauerstoffradikale. Der Höhepunkt der DNA Schäden findet sich etwa 3 Stunden nach der Applikation. Der eigentliche Zelltod

ist frühestens 20 Stunden nach der Applikation festzustellen. Bei der Wirkung von Daunorubicin ist auf die wichtigste Nebenwirkung, der kumulativen Kardiotoxizität, hinzuweisen. Die Ursache hierfür scheint die Bildung freier Sauerstoffradikale in den Myokardzellen zu sein.

Wirkstoffe von Protokoll 2 (ICE)

Idarubicin

Entspricht dem 4- Demethoxy-daunorubicin und gehört somit auch zu den interkalierenden Substanzen (s.o.). Idarubicin wurde auf der Suche nach weniger kardiotoxischen, jedoch auch interkalierenden Wirkstoffen gefunden (15).

Mehrere klinische Studien weisen auf eine gute klinische Wirksamkeit bei verringerter Kardiotoxizität hin. Ab über 120 mg / m² i.v. sind kardiotoxische Beobachtungen gemacht worden. Idarubicin ist stark gewebetoxisch, intramuskuläre oder subkutane Applikationen sollten unbedingt vermieden werden. In Lösung ist es inkompatibel mit Heparin, deswegen sollten i.v. Zugänge , die mit Heparin geblockt sind, nicht direkt benutzt werden (18,21).

Cytosinarabinosid

Ara-C , Erläuterungen siehe Protokoll 1

Etoposid

Diese Substanz gehört zu den Epipodophyllotoxinen, welche halbsynthetische Podophyllotoxinderivate sind. Sie werden aus dem Harz der nordamerikanischen Pflanze *Podophyllum pelatum* oder dem indischen *Podophyllum hexandrum* gewonnen.

Etoposid liegt als intravenös oder oral applizierbare Form vor. Es ist ein Inhibitor der DNA-Topoisomerasen. Etoposid ist wasserunlöslich und muss als Infusionslösung mit Lösungsvermittlern gegeben werden. Seit 1994 liegt die Substanz als *Etoposidphosphat* in wasserlöslicher Form vor, so daß das Infusionsvolumen verringert und die Applikationsform verkürzt werden kann (21). Die terminale Halbwertszeit liegt bei 6 bis 8 Stunden, ca. 30 % der Substanz wird unverändert im Urin ausgeschieden. Somit besteht eine enge Beziehung zwischen der Plasma Clearance und der Kreatinin Clearance. Bei Leber- und Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung erfolgen.

Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Mukositis sowie selten periphere Neuropathien, mäßige Alopezie, Hyperpigmentierung der Haut und Infertilität.

Protokoll 1

TAD-Induktionstherapie / -Konsolidierungstherapie

- Thioguanin: $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ p.o. Tag 3-9
- Cytosinarabinosid: 100 mg/m^2 Tag 1+2 als Dauerinfusion, $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ als Kurzinfusion Tag 3-8
- Daunorubicin 60 mg/m^2 als 60 Minuten-Infusion Tag 3-5

HAM-Induktionstherapie

- Cytosinarabinosid: $2 \times 3 \text{ g/m}^2$ als Infusion über 3 Stunden Tag 1-3
- Mitoxantron: 10 mg/m^2 als 60 Minuten-Infusion Tag 3,4 und 5

Zyklische Erhaltungstherapie

Kurs 1: AD

- Cytosinarabinosid $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ s.c. Tag 1-5
- Daunorubicin 45 mg/m^2 als 60 Minuten-Infusion Tag 3+4

Kurs 2: AT

- Cytosinarabinosid: $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ s.c. Tag 1-5
- Thioguanin: $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ p.o. Tag 1-5

Kurs 3: AC

- Cytosinarabinosid $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ s.c. Tag 1-5
- Cyclophosphamid 1 g/m^2 als Infusion über 1 Stunde Tag 3

Kurs 4: AT (entspricht Kurs 2)

PROCEDERE: Die Kurse 1-4 werden im Abstand von 28 Tagen gegeben, nach Kurs 4 folgt wieder Kurs 1. Bei Erreichen der Daunorubicinhöchstosis (550 mg/m^2) wird Kurs 1 ausgelassen. Bei kritischer Panzytopenie wird der folgende Kurs verzögert gegeben, bei bedrohlicher Panzytopenie (Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$ oder Thrombozyten $< 20.000/\mu\text{l}$) nach 2 Kursen werden alle Medikamente in den weiteren Kursen nur noch mit 50% der angegebenen Dosierung appliziert.

Tabelle 4: Chemotherapieprotokolle nach AML-Studie 1985 und 1992

Protokoll 2

ICE- Induktionstherapie

- Idarubicin: 10 mg/m^2 iv. Tag 1,3,5
- Cytosinarabinosid: 100 mg/m^2 Tag 1 bis 10 als Dauerinfusion
- Etoposid 100 mg/m^2 i.v. Tag 1 bis 5

IDIA-Konsolidierungstherapie

- Idarubicin: 10 mg/m^2 iv. Tag 4,5,6
- Cytosinarabinosid: $2 \times 500 \text{ mg/m}^2$ iv. Tag 1 bis 6

Tabelle 5: Therapieprotokoll ICE / IDIA

Protokoll 3

AI-Induktionstherapie

- Cytosinarabinosid: 200 mg/m^2 Tag 1-5 als Dauerinfusion,
- Idarubicin 12 mg/m^2 als 30 Minuten-Infusion Tag 1-3

AI-Konsolidierungstherapie

- Cytosinarabinosid: 1 g/m^2 Tag 1-5 als Dauerinfusion
- Idarubicin: 12 mg/m^2 als 30 Minuten-Infusion Tag 1-3

Zyklische Erhaltungstherapie

- Cytosinarabinosid: $2 \times 100 \text{ mg}$ Tag 1-5 s.c.
- Idarubicin: 10 mg Tag 1-3 p.o.

PROCEDERE: Die Erhaltungstherapie wird alle 4 Wochen wiederholt, längstens für 3 Jahre. Bei einem Leukozytennadir $<1000/\text{l}$ oder einem Thrombozytennadir $<20000/\text{nl}$ erfolgt eine Dosis-reduktion des nächsten Zyklus auf $2 \times 40 \text{ mg}$ Cytosinarabinosid und 5 mg Idarubicin.

Tab.6: Chemotherapieprotokolle nach AI-Studie

1.7. Die Therapiephasen der intensiven Chemotherapie

Phase 1 wird als Induktionstherapie bezeichnet. Diese beinhaltet die erste intensive Medikamentengabe, Phase 2 ist die Konsolidierungstherapie. Diese zweite Gabe dient der Stabilisierung der Remission. Phase 3 kann eine zyklische Erhaltungstherapie beinhalten. Die Remissionszeit soll damit verlängert bzw. eine definitive Heilung herbeigeführt werden. Diese drei beschriebenen Phasen müssen jedoch manchmal, abhängig vom Remissionsstatus und individuellen Vorraussetzungen, variabel gestaltet werden.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die vorliegende Studie soll überprüfen, mit welchem Erfolg bei 208 Patienten mit myelodysplastischen Syndromen intensive Chemotherapien verabreicht worden sind.

Im einzelnen sollen folgende Fragen untersucht werden:

1. Wie groß ist der Anteil von Patienten, die mit einer Induktionschemotherapie in eine komplette Remission überführt werden können?
2. Mit welchen Nebenwirkungen und Komplikationen ist im Induktionschemotherapiezyklus zu rechnen?
3. Welche Eingangsparameter haben Einfluß auf das Überleben bzw. krankheitsfreie Überleben?
4. Bei welchem Anteil von Patienten konnten die vorgesehenen Chemotherapien zeitgerecht verabreicht werden?

Durch die vielen Variablen, die zu jedem einzelnen Patienten in dieser Studie erfasst wurden, wird versucht, eine möglichst exakte Aussage über den Einfluss der Eingangsvoraussetzungen auf den Therapieverlauf zu machen. Insbesondere soll untersucht werden, welche Eingangsvoraussetzungen für eine intensive Chemotherapie gegeben sein müssen.

3 Krankengut, Material und Methoden

3.1. Krankengut

Im Rahmen dieser Analyse wurden 208 Patienten mit MDS während der Behandlung mit intensiver Chemotherapie beobachtet. Es handelt sich um Patienten, die sowohl direkt in der Klinik aufgenommen, als auch aus umliegenden und fernen Krankenhäusern, sowie von niedergelassenen Ärzten überwiesen wurden. Der älteste Patient war bei Diagnosestellung 75 Jahre alt, der jüngste Patient befand sich im 18. Lebensjahr.

3.2. Material:

3.2.1. MDS-Register

Das MDS Register der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf ist eine computergestützte Datenbank in der bis zum Abschluß dieser Arbeit über 3000 Patienten erfasst wurden. Diese Daten werden zunächst handschriftlich auf einem 10 seitigen Dokumentationsbogen erfasst. Inhaltlich umfasst er alle Informationen über Basisdaten des Patienten (Alter, Beruf, etc.), die Entstehung und damit zusammenhängende Befunde (Labor, Knochenmark, Genetik, Grundkrankheiten, etc.) der Erkrankung sowie die Wahl und den Verlauf (einschließlich der ambulanten Nachsorge) der Therapieverfahren. Mitarbeiter der Universitätsklinik Düsseldorf aktualisieren diese Datenbank ständig.

Für die vorliegende Arbeit wurde speziell für die Fragestellung der intensiven Chemotherapie ein Dokumentationsbogen erarbeitet. Darin wurden Daten aller Patienten, die einer intensiven Chemotherapie unterzogen wurden, festgehalten.

Teilweise war durch einen Besuch in peripheren Krankenhäusern die Informationsvervollständigung möglich. Durch gravierende Lücken und mangelnde Rückverfolgbarkeit konnten von ursprünglich 211 mit intensiver Chemotherapie behandelten Patienten nur 208 erfolgreich ausgewertet werden.

3.2.2. MDS Dokumentationsbogen

Teil 1

Neben dem Namen, Anschrift, Alter und der hausärztlichen sowie onkologischen Betreuungsadresse (ambulant oder Heimatkrankenhaus) wurden arbeitsmedizinische und Informationen festgehalten. Dazu zählen Beruf, Exposition mit Noxen aller Art und Vorerkrankungen.

Weiter wurden alle Informationen ab der ersten Symptomwahrnehmung durch den Arzt und / oder Patienten festgehalten. Dazu zählen Labor, Genetik und Knochenmarksbefunde ebenso wie Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber), welche über den Karnofsky-Index (standardisierter Aktivitätsindex zur Beurteilung körperlicher und sozialer Faktoren über den Patienten) festgehalten wurden.

Teil 2

Die ärztliche körperliche Untersuchung des Patienten wurde zusammengestellt.

Teil 3

Dieser Abschnitt erfasst den gesamten Verlauf aller Therapiephasen. Neben dem Differentialblutbild, LDH und Knochenmarksbefunden werden Daten und Zeiträume über Fieber, Aplasie, Infektionen, Medikation und Transfusionen sowie Zusatztherapie oder Transplantationen festgehalten.

Teil 4:

Erfasst werden der Verlauf (follow up) nach der Chemotherapie und gegebenenfalls Rezidivzeitpunkte und Todesdaten.

3.3. Methoden, Verlauf und Hilfsmittel

Es wurden die Parameter des oben beschriebenen Dokumentationsbogens sortiert aufgelistet, wobei gewisse Verlaufsdaten als Orientierungspunkte der Therapie besonders beobachtet wurden. Dazu zählen Blutentnahmen, Kontrollknochenmarkpunktionen, zytogenetische Befunde, Allgemeinbefinden, Infekte, Aplasiezeiten, Medikationen und

Transfusionen. Diese Zeitvariablen erlauben es eine Übersicht über die Therapie und ihren Erfolg zu erhalten. Alle Patientendaten werden auf diese Weise standardisiert erfasst. Somit kamen folgende Daten zur Auswertung: Geburts-, Diagnose- und Todesdatum, Zeitpunkte und Ergebnisse der Knochenmarks- und Zytogenetikuntersuchungen, Blutmorphologie, Leukämieübergänge und Daten während den Chemotherapien (Fiebertage, Aplasietage, Antibiotikagabe bei Begleitinfekten, Bluttransfusionen, etc.)

3.4. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte computergestützt über das SPSS Programm.

Das von Kaplan und Meier (1958) vorgeschlagene Verfahren wurde zur Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit verwendet. Es wurde dazu ausschließlich der Todeszeitpunkt gewertet. Zensiert wurden Patienten, welche bei Ende des Beobachtungszeitraums (31.03.2003) noch lebten oder bereits als *lost follow up* ausgeschlossen waren. Die Überprüfung der Güte der Überlebensverteilungen für zwei oder mehr Untergruppen erfolgte mit nicht-parametrischem Testverfahren nach *Mantel-Cox* und *Breslow* (Cox 1972), wobei das Signifikanzniveau als $p = 0,05$ definiert wurde. Als p-Werte sind die Übertretungswahrscheinlichkeiten angegeben. Ebenso erfolgte nach der Produkt-Grenz-Methode die Berechnung der kumulativen Raten des Leukämieübergangs zum Zeitpunkt t . Um Häufigkeitsunterschiede zwischen qualitativen Variablen zu überprüfen, wurde die χ^2 Methode (Vierfelder-Tafel) eingesetzt. Zur Quantifizierung verschiedener, bei Diagnosestellung erhobener Parameter, die bei univariater Analyse einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten, wurde das *proportional-hazard-Regressionsmodell* verwandt. Mittels schrittweiser Regression konnte eine Gruppe unabhängiger Variablen erarbeitet werden, die die beste Beschreibung der Überlebenskurven der Patienten ermöglichte.

Zur Überprüfung der Normalverteilung kam der Kolgomorov-Smirnov Test zur Anwendung. Bei nicht normal verteilten Parametern wurden zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben parameterfreie Prüfverfahren verwendet (Whitney Test).

4 Ergebnisse

4.1. Eingangsparameter von 208 Patienten

Insgesamt wurden 208 Patienten intensiv chemotherapiert, 119 davon nach dem TAD Induktionsprotokoll, 44 nach dem ICE und 45 nach dem Idarubicin-AraC-Induktionsprotokoll. Bei 13% der Patienten musste wegen hoher Leukozytenzahlen eine Vorphase-Chemotherapie verabreicht werden. 198 Patienten waren de novo MDS-Patienten, bei 10 Patienten lag eine zugrundeliegende Noxe vor. 56% der Patienten waren Männer und 44% Frauen. Nur 14% der Patienten hatten zum Erstdiagnosezeitpunkt eine refraktäre Anämie oder refraktäre Ringsideroblasten. Bei Therapiebeginn hatten 98% der Patienten eine Blastenvermehrung auf mindestens 5% im Knochenmark erreicht und 44% der Patienten waren im Verlauf der Erkrankung in eine akute myeloische Leukämie, gemessen an mehr als 30% Blasten im Knochenmark, übergegangen. Bei 23 Patienten konnten Auerstäbchen zum Diagnosezeitpunkt gefunden werden.

<i>Eingangsparameter</i>	<i>Absolute Zahl</i>	<i>Prozent</i>
Geschlecht		
männlich	117	56 %
weiblich	91	44 %
Protokoll		
TAD	119	57 %
ICE	44	21 %
IDA-ARA	45	22 %
Vorphase		
Ja	13	6 %
Nein	195	94 %
Primäres MDS	198	95 %
Sekundäres MDS	10	5 %
FAB-Subtyp (ED)		
RA	22	11 %
RARS	7	3 %
RAEB	54	26 %
RAEB-T	115	55 %
CMML	10	5 %

FAB-Subtyp (TB)		
RA	3	1 %
RARS	2	1 %
RAEB	24	11 %
RAEB-T	82	40 %
CMML	7	3 %
(AML)	90	44 %
Knochenmark (ED)		
Blasten	18 (0-85)	
Auerstäbchen	23	
Knochenmark (TB)		
Blasten	27 (0-100)	
Auerstäbchen	23	
Labor (ED)		
Hb (g/dl)	9 (4-14,5)	
Leukozyten / μ l	3200 (200-67700)	
Thrombozyten x 10^3 / μ l	157 (3-8900)	
Granulozyten / μ l	1200 (20-38056)	
LDH (U/l)	224 (17-1644)	
Labor (TB)		
Hb (g/dl)	9 (4-14,5)	
Leukozyten / μ l	3300 (11-310000)	
Thrombozyten x 10^3 / μ l	143 (6-1295)	
LDH (U/l)	234 (95-2904)	

Tabelle 7: Eingangsparameter, Laborbefunde und Morphologie zum Erstdiagnosezeitpunkt (ED) und bei Therapiebeginn (TB), (23)

Morphologische Befunde bei Erstdiagnose

Bei 41 Prozent der Patienten konnten Pseudo-Pelger-Zellen sowie ein partieller Myelo-Peroxydasemangel bei 36 Prozent nachgewiesen werden. Die Hälfte der Patienten waren gekennzeichnet durch Mikromegakaryozyten und etwa 40 Prozent durch mononukleäre Megakaryozyten.

<i>Parameter</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>
PAS-Positivität	39	61
Pseudo-Pelger-Zellen	41	59
Partieller Myeloperoxidase Defekt	36	64
Mikromegakaryozyten	49	51
Mononukleäre Megakaryozyten	42	58
Abgerundete, kernsegmentierte Megakaryozyten	53	47

Tabelle 8: Morphologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED)

4.2. Chromosomenanalyse

Bei 173 Patienten wurde zum Diagnosezeitpunkt ein chromosomaler Defekt nachgewiesen. Häufige Einzelaberrationen waren Veränderungen am Chromosom 5 in 6%, Chromosom 7 in 9%, Trisomie 8 in 7%. 27% der Patienten zeigten verschiedene Aberrationen und 43% der Patienten einen komplex veränderten Karyotyp. Bei 36 Patienten konnte nach der Chemotherapie eine erneute chromosomale Untersuchung durchgeführt werden. Eine Normalisierung des Karyotyps ließ sich bei 10% der komplex veränderten Karyotypen, bei 30% der Trisomie und bei 48 % der 5q-Patienten erzielen.

<i>Karyotyp</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
normal	84	40,4
5q-	5	2,4
7q-	8	3,8
delq20	3	1,4
del13q	1	0,5
inv3/t(3;3)	3	1,4
+8	6	2,9
div 1-2	24	11,5
multiple	38	18,3
-y	1	0,5
nicht durchgeführt	35	16,8

Gesamt	208	100,0
---------------	-----	-------

Tabelle 9 : Ergebnisse der Chromosomenuntersuchungen

<i>Karyotyp</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
5q-	5	5,6
7q-	8	9,0
delq20	3	3,4
del13q	1	1,1
inv3/t(3;3)	3	3,4
+8	6	6,7
div 1-2	24	27,0
multiple	38	42,7
-y	1	1,1
Gesamt	89	100,0

Tabelle 10 : Verteilung der pathologischen Karyotypen

<i>Chromosomensatz</i>	<i>n</i>	<i>Wandel nach Chemotherapie</i>	<i>Prozent</i>	<i>Normalisierung nach Chemotherapie</i>	<i>Prozent</i>
5q-	5	2	40 %	2	40 %
7q-	8	3	37,5 %	3	37,5 %
- y	1	-	0 %	-	0 %
div 1-2	31	12	39 %	4	1 %
<u>davon:</u>					
del q20	3	1	33 %	0	0 %
del 13q	1	0	0%	0	0%
inv3/t(3,3)	3	2	66 %	0	0%
+ 8	6	5	83,3 %	2	33,3 %
multiple (>2)	38	19	50 %	4	11 %

Tabelle 11: Karyotypenwandel während der Therapie

Es wird deutlich, dass sich bei einem Teil der Patienten mit pathologischen Karyotyp bei Erstdiagnose eine Normalisierung der Chromosomen durch eine Chemotherapie beobachten lässt. Offenbar ist die Anzahl der Normalisierungen bei multiplen Chromosomenveränderungen geringer, als wenn nur ein Chromosom betroffen ist.

4.3. Häufigkeit und Art der Stammzelltransplantation

12 Patienten (5%) erhielten nach Induktionstherapie eine autologe Stammzelltransplantation und 16 Patienten (8 %) eine allogene Stammzelltransplantation. 180 der untersuchten Patienten (86 %) wurden nicht transplantiert.

4.4. Komplikationen im Verlauf der Induktionstherapie

Im Verlauf der Induktionstherapie kam es im Median zu 7 Fiebertagen, wobei einzelne Patienten bis zu 50 Tagen Fieber hatten, im Median wurden intravenöse Antibiotika an 11 Tagen gegeben, die mediane Aplasiedauer betrug 17 Tage. Ein Patient hatte eine Aplasiedauer von 120 Tagen. Im Median wurden 18 Thrombozytenkonzentrate transfundiert und 11 Erythrozytenkonzentrate. Die Transfusionsmenge war nicht abhängig vom Induktionstherapieregime. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse liefert Tabelle 12 .

<i>Parameter</i>	<i>Median</i>	<i>Bereich</i>
Gesamtkollektiv		
Fiebertage	7	0-53
Tage Antibiose	11	0-67
Aplasietage	17	3-120
Thrombozytentransfusionen		
Gesamt	18	0-211
TAD	17	0-211
ICE	18	0-94
Ida-Ara	18	0-128
Erythrozytentransfusionen		
Gesamt	11	0-68
TAD	6	0-68
ICE	8	0-31
Ida-Ara	8	0-51

Tabelle 12 : Therapieverlauf und Transfusionsbedarf

Ca. 70 % der Patienten wurden transfusionspflichtig, die Häufigkeit in den verschiedenen Therapien ist annähernd ausgeglichen.

4.5. Status der Remission

127 Patienten (61%) erreichten eine komplette Remission, während 17 Patienten (8%) eine partielle Remission erreichten. 19 Patienten (9%) verstarben im Rahmen der Induktionschemotherapie und 46 Patienten (22%) erreichten keine Remission. In der Gruppe der Patienten die mit Idarubicin/Ara-C induziert worden waren lag die komplette Remissionsrate nur bei 53%. Die Anzahl der Todesfälle im Kontext der Induktionstherapie unterschied sich nicht zwischen den verschiedenen Therapieprotokollen. Im Krankheitsverlauf erlitten von den 127 Patienten die eine komplette Remission erreicht hatten 66 % ein Rezidiv und 38 % verstarben in kompletter Remission an anderen Todesursachen.

<i>Chemotherapie</i>	<i>Absolut</i>	<i>Prozent</i>
Gesamtkollektiv		
Komplette Remission	127	61
Partielle Remission	17	8
Early Death	19	9
Non Responder	46	22
TAD		
Komplette Remission	128	61
Partielle Remission	9	4
Early Death	21	10
Non Responder	51	25
ICE		
Komplette Remission	137	66
Partielle Remission	28	14
Early Death	19	9
Non Responder	24	11
Ida-Ara		
Komplette Remission	111	53
Partielle Remission	28	13
Early Death	18	10
Non Responder	51	24

Tabelle 13 : Ansprechen auf Chemotherapie und Remissionsstatus

Das TAD und ICE Schema bieten sehr ähnliche Ergebnisse, in denen über 60 % der Patienten eine komplette Remission erreichen. Ca. 10 % der Patienten verstarben in Aplasie nach der Induktion (ED). Das Ida-Ara-Schema liegt mit knapp über 50 % kompletter Remissionen hinter dem Therapieerfolg der genannten Vergleichsgruppen. Die Zahl der Patienten, welche frühzeitig verstarben (ED), unterscheidet sich nicht signifikant unterhalb der einzelnen Chemotherapeutika. Insgesamt zeigte sich im Gesamtkollektiv eine anhaltende Remission bei 20 Prozent der Patienten (n = 42), wobei 16 Patienten in der Remission verstarben. In 66 Prozent der Fälle kam es zu einem Rezidiv (n = 84).

4.6. Definitives Schicksal

Am Ende des Beobachtungszeitraumes lebten noch 42 (20%) der Patienten. Auch bei Berücksichtigung der einzelnen Chemotherapieschemata zeigten sich keine Unterschiede im Krankheitsverlauf (Tabelle 14). Abbildung 1 zeigt die Gesamtüberlebenskurve aller Patienten. Das mediane Gesamtüberleben liegt bei 21 Monaten. Nach ca. 8 Jahren erreicht die Kurve ein Plateau, ohne dass es zu weiteren Todesfällen oder Rezidiven kommt. Circa 18 Prozent der Patienten überleben länger als 5 Jahre, bis zu 18 Jahren (216 Monate).

<i>Chemotherapie</i>	<i>Absolut</i>	<i>Prozent</i>
Gesamtkollektiv	208	100
lebend	42	20
verstorben	166	80
lost to follow up	1	< 1
TAD	119	100
lebend	25	22
verstorben	93	78
lost to follow up	1	< 1
ICE	44	100
lebend	10	23
verstorben	34	77
lost to follow up	0	0
Ida-Ara	45	100
lebend	8	18
verstorben	37	82
lost to follow up	0	0

Tabelle 14 : Verteilung der Krankheitsverläufe

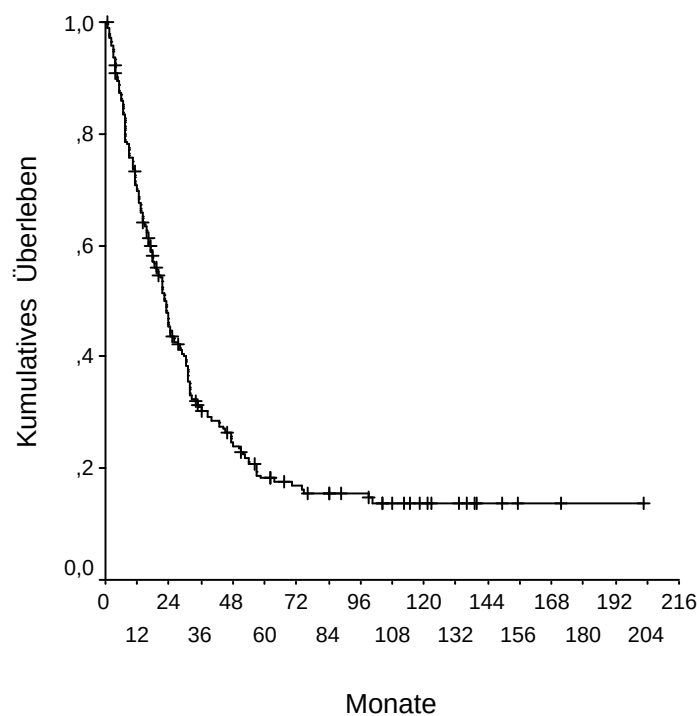


Abbildung 1: Gesamtüberlebenskurve des Patientenkollektivs (n = 208) unabhängig vom Therapieprotokoll

4.7. Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

Tabelle 15 zeigt die untersuchten Parameter und ihren Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer kompletten Remission. Während Alter, LDH, morphologische Parameter, Hämoglobin, Granulozyten, die gewählte Art der Zytostatika und verschiedenes Schema-System keinen Einfluß auf die Rate der kompletten Remission haben, spielt der FAB-Typ zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Thrombozytenzahlen, vor allem jedoch der initiale chromosomale Typ, eine entscheidende Rolle. Patienten mit normalem Karyotyp erreichen in 81% der Fälle eine komplette Remission, während nur 58% der Patienten mit verändertem Karyotyp eine Remission erreichen. Ein weiterer Parameter ist der Abstand zwischen Erstdiagnose und beginnender Chemotherapie. Ist die Therapie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung begonnen worden, ist die Rate an kompletten Remissionen höher.

Parameter	n	%	CR	Chi ²	p
			%		
<u>Alter</u>					
< 65 Jahre	154	81	71	3,5	0,06
> 65 Jahre	35	19	54		
<u>LDH</u>					
< 200 U/l	81	43	64	0,8	0,369
> 200 U/l	108	57	70		
<u>Pseudo-Pelger Zellen</u>					
vorhanden	75	44	60	2,8	0,093
nicht vorhanden	97	56	72		
<u>Auerstäbchen</u>					
vorhanden	45	24	78	2,7	0,1
nicht vorhanden	144	76	64		
<u>Hämoglobin</u>					
< 9 g/dl	94	50	70	0,6	0,44
> 9 g/dl	94	50	65		
<u>Thrombozyten</u>					
< 40000/μl	129	69	72	5,7	0,017
> 40000/μl	58	31	55		
< 100000/μl	70	37	68	0,07	0,8
> 100000/μl	117	63	67		
<u>FAB-Subtyp</u>					
RA	3	2	33	16	0,006
RARS	2	1	50		
RAEB	22	12	59		
RAEB-T	80	42	81		
CMML	5	3	100		
AML	76	40	56		
<u>Granulozyten</u>					
< 2500 /μl	50	33	70	0,06	0,8
> 2500 /μl	103	67	68		
<u>Zytostatika</u>					
TAD	108	57	68	1,3	0,521
ICE	40	21	72		
Ida / Ara	41	22	61		
<u>KM Zellularität</u>					
hypozellulär	14	11	64	2,8	0,25
normozellulär	37	30	81		
hyperzellulär	72	58	58		

<u>Parameter</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>CR</u>	<u>Chi²</u>	<u>p</u>
<u>Chromosomen</u>					
normal	79	41	81	19,1	0,038
5q-	4	2	50		
7q-	7	4	43		
del q20	3	2	67		
del 13q	1	1	100		
inv3/t	3	2	33		
+8	5	3	100		
div1-2	24	12	58		
multiple	33	17	57		
-y	1	1	100		
not done	29	15	59		
normal	79	49	81	10	0,002
pathologisch	81	51	58		
<u>IPSS</u>					
low	4	4	25	4,6	0,2
intermediate I	14	12	71		
intermediate II	19	17	79		
high	75	67	71		
<u>Bournemouth</u>					
low	12	10	69	1,8	0,4
intermediate	81	65	72		
high	32	25	59		
<u>Düsseldorf</u>					
low	2	1	50	1,2	0,54
intermediate	64	40	73		
high	95	59	66		

Tabelle 15: Einflussfaktoren auf die Rate der kompletten Remission

Parameter	n	%	Rezidiv %	Chi ²	p
<u>Alter</u>					
< 65 J	108	86	70	3,6	0,057
> 65 J	19	15	47		
<u>LDH</u>					
< 200 U/l	51	41	69	0,08	0,778
> 200 U/l	74	59	67		
<u>Pseudo-Pelger Zellen</u>					
vorhanden	29	24	65	0,7	0,793
nicht vorhanden	91	76	68		
<u>Auerstäbchen</u>					
vorhanden	36	31	56	3,24	0,072
nicht vorhanden	80	69	72		
<u>Hämoglobin</u>					
< 9 g/dl	65	52	65	0,6	0,434
> 9 g/dl	59	48	71		
<u>Thrombozyten</u>					
< 40000/μl	31	25	64	0,27	0,601
> 40000/μl	92	75	70		
< 100000/μl	46	37	74	1,07	0,301
> 100000/μl	77	63	65		
<u>FAB-Subtyp</u>					
RA	10	8	80	7,7	0,17
RARS	3	2	33		
RAEB	34	27	82		
RAEB-T	74	59	61		
CMML	2	2	50		
<u>Granulozyten</u>					
< 2500 /μl	35	34	74	0,8	0,373
> 2500 /μl	67	66	66		
<u>Zytostatika</u>					
TAD	72	58	61	4,4	0,111
ICE	29	23	83		
Ida / Ara	24	19	67		
<u>KM Zellularität</u>					
hypozellulär	9	10	67	0,57	0,754
normozellulär	30	35	70		
hyperzellulär	47	55	62		

Parameter	n	%	Rezidiv	Chi ²	p
<u>Chromosomen</u>					
normal	63	50	60	8,6	0,476
5q-	2	2	100		
7q-	3	2	67		
del q20	2	2	50		
inv3/t	1	1	100		
+8	5	4	100		
div1-2	14	11	71		
multiple	18	15	78		
-y	1	1	-		
not done	16	13	69		
normal	63	58	60	3,0	0,084
pathologisch	46	42	76		
IPSS					
low	1	1	-	7,2	0,066
intermediate I	10	13	80		
intermediate II	15	19	87		
high	52	67	58		
Bournemouth					
low	9	11	67	0,83	0,659
intermediate	57	67	74		
high	19	22	63		
Düsseldorf					
low	1	1	100	1,6	0,455
intermediate	46	42	63		
high	62	57	73		

Tabelle 16 : Rezidive

Tabelle 16 zeigt den Einfluss der Faktoren einzelner Parameter der Patienten, welche nach kompletter Remission ein Rezidiv erlitten. Es können offenbar keine Parameter identifiziert werden, die unmittelbar Einfluß auf die Rezidivwahrscheinlichkeit haben.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analysen verschiedener Einzelfaktoren im Hinblick auf ihren Einfluß auf die Gesamtüberlebenszeit der Patienten. Während Patienten im Alter über 60 im Median 20 Monate überlebten und nur 1 Patient länger als 6 Jahre überlebte, überlebten in der Gruppe der Patienten unter 60 Jahre ca. 25% der Patienten länger als 6 bis 7 Jahre. Die initialen Zellzahlen, die LDH, der FAB-Sybtyp, das eingesetzte Chemotherapieprotokoll und die meisten morphologischen Parameter hatten keinen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Überraschenderweise konnte in der Gruppe der Patienten, bei denen Auerstäbchen nachgewiesen worden waren, eine fast doppelt so lange mediane Überlebenswahrscheinlichkeit gefunden werden im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Auerstäbchen vorhanden waren. Ganz wesentlichen Einfluß auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit hat der initiale Karyotyp. Patienten mit einem normalen Karyotyp überlebten im Median 40 Monate, während Patienten mit pathologischem Karyotyp nur 25 Monate überlebten. Die Prognosescores waren nicht in der Lage vorherzusagen, welche Patienten ein längerfristiges Überleben zeigten.

Parameter	n	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	log rank	p
		(Monate)	(Monate)		
<u>Alter</u>					
< 65 J	109	77	32	1,32	0,25
> 65 J	19	39	31		
<u>LDH</u>					
< 200 U/l	52	55	32	0,03	0,87
> 200 U/l	76	76	31		
<u>Pseudo-Pelger Zellen</u>					
vorhanden	29	88	32	0,57	0,279
nicht vorhanden	94	62	31		
<u>Auerstäbchen</u>					
vorhanden	37	107	47	6,1	0,0137
nicht vorhanden	81	47	27		

<u>Hämoglobin</u>					
< 9 g/dl	66	56	32		
> 9 g/dl	61	81	27	0,26	0,612
Parameter	n	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	log rank	p
<u>Thrombozyten</u>					
< 40000/µl	32	72	28		
> 40000/µl	94	64	32	0,21	0,65
< 100000/µl	48	67	34		
> 100000/µl	78	70	31	0,16	0,687
<u>FAB-Subtyp</u>					
RA	10	29	24		
RARS	3	36	25		
RAEB	35	41	31	7,38	0,194
RAEB-T	76	90	35		
CMML	2	20	14		
<u>Granulozyten</u>					
< 2500 /µl	35	70	31		
> 2500 /µl	70	71	34	0,54	0,462
<u>Zytostatika</u>					
TAD	74	80	32		
ICE	29	42	32	3,56	0,169
Ida / Ara	25	36	25		
<u>KM Zellularität</u>					
hypozellulär	9	36	27		
normozellulär	30	65	25	0,5	0,78
hyperzellulär	48	27	31		
<u>Chromosomen</u>					
normal	64	91	40		
5q-	2	22	21		
7q-	3	71	57		
del q20	2	17	7		
inv3/t	1	30	30		
+8	5	30	31	35,3	0,0001
div1-2	14	62	70		
multiple	18	19	11		
-y	1	-	-		
nicht durchgeführt	17	46	28		

normal	64	91	40	6,06	0,0138
pathologisch	47	41	25		
Parameter	n	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	log rank	p
<u>IPSS</u>					
low	1	47	47	11,02	0,0107
intermediate I	10	28	25		
intermediate II	15	33	23		
high	53	103	70		
<u>Bournemouth-Score</u>					
low	9	35	43	1,18	0,5547
intermediate	58	78	31		
high	19	58	32		
<u>Düsseldorf-Score</u>					
low	1	43	43	0,48	0,7870
intermediate	47	68	32		
high	63	72	28		

Tabelle 17 : Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeiten

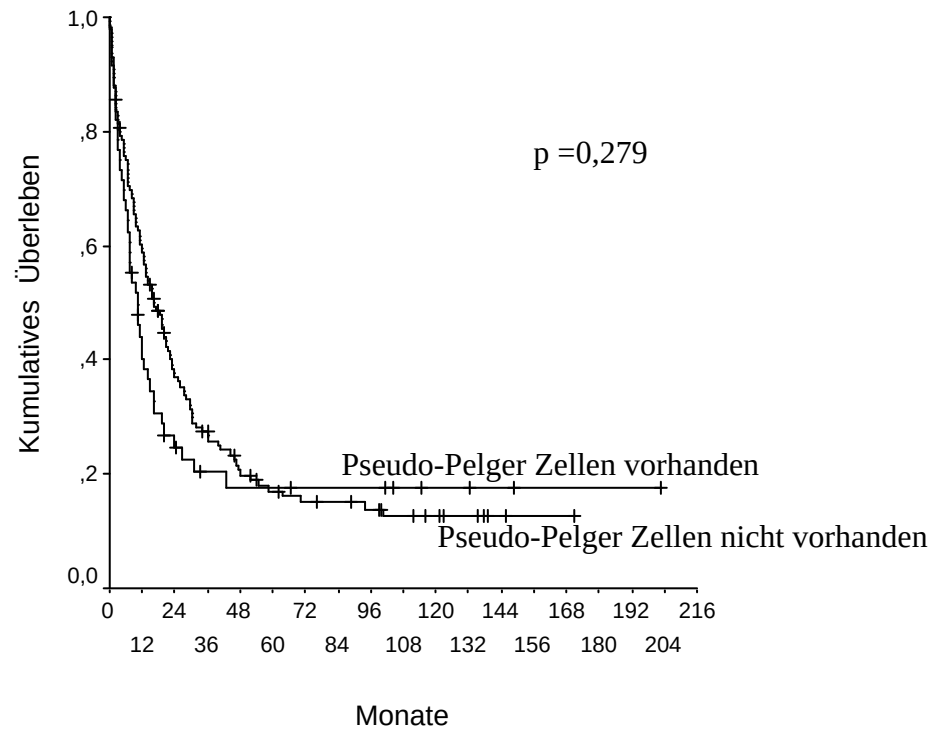


Abbildung 2: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Pseudo-Pelger Zellen

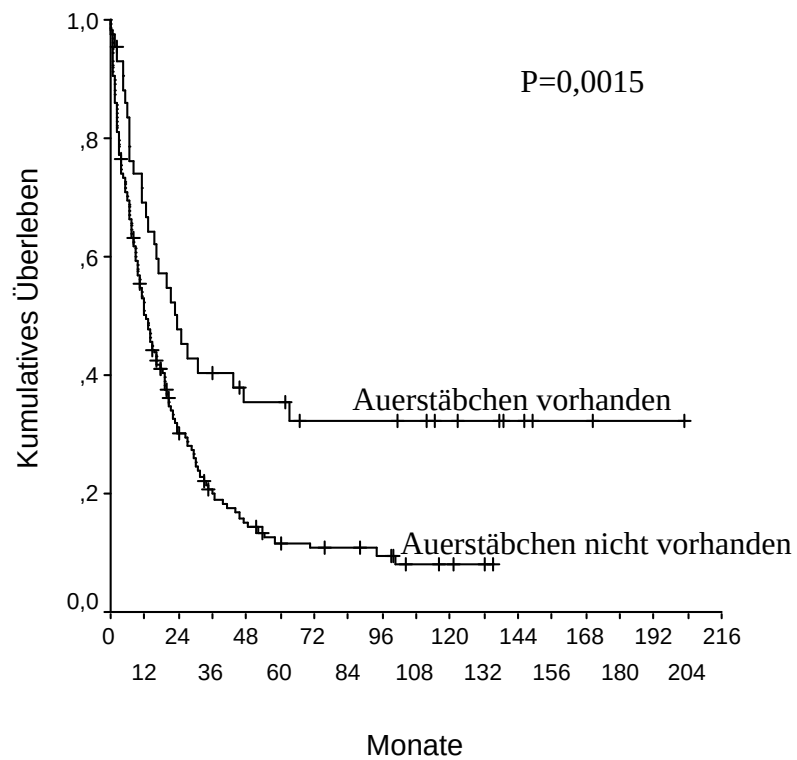


Abbildung 3: Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Auerstäbchen

Die besten Prognosen bei intensiver Chemotherapie ergeben sich bei Vorliegen von Auerstäbchen und ohne Pseudo – Pelger Zellen im Differentialblutbild und Knochenmark.

4.7.1. Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom Therapiezeitpunkt

Lag der Zeitpunkt des Beginns der Chemotherapie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung, verlängerte sich die Überlebenszeit um 5 Monate und die Langzeitremissionsrate lag bei ca. 20 %. Von den Patienten, bei denen die Chemotherapie erst 3 Monate nach Diagnosestellung oder später begonnen wurde, erreichten nur 8 % eine Langzeitremission.

Zeitpunkt der Chemotherapie

< 3 Monate nach Diagnosestellung = 23 Monate Überleben

> 3 Monate nach Diagnosestellung = 18 Monate Überleben

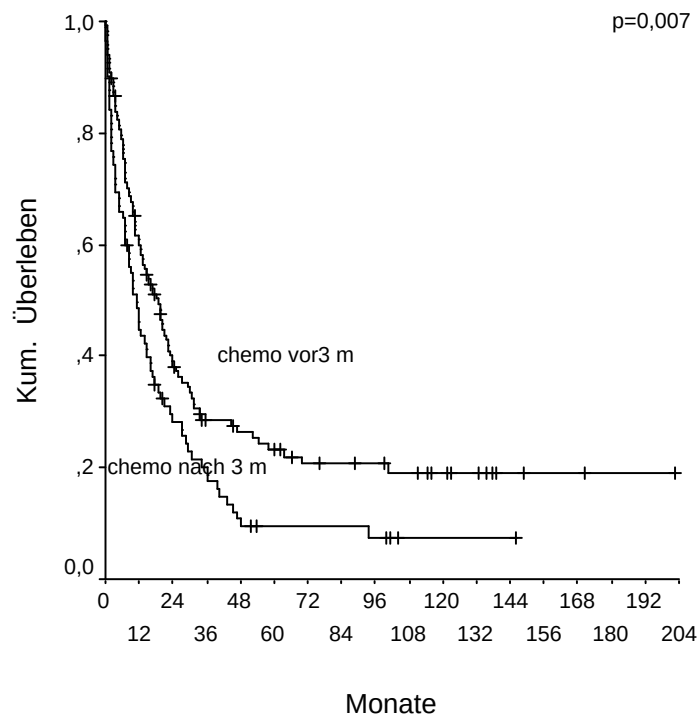


Abbildung 4: Überleben bezogen auf den Therapiebeginn der Chemotherapie

4.7.2. Andere Einflußfaktoren

Altersabhängigkeit

Patienten, die nach dem 60. Lebensjahr mit intensiver Chemotherapie behandelt wurden, hatten eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten.

	n	ms	median
Alter > 60	133	25	20
< 60	75	67	26

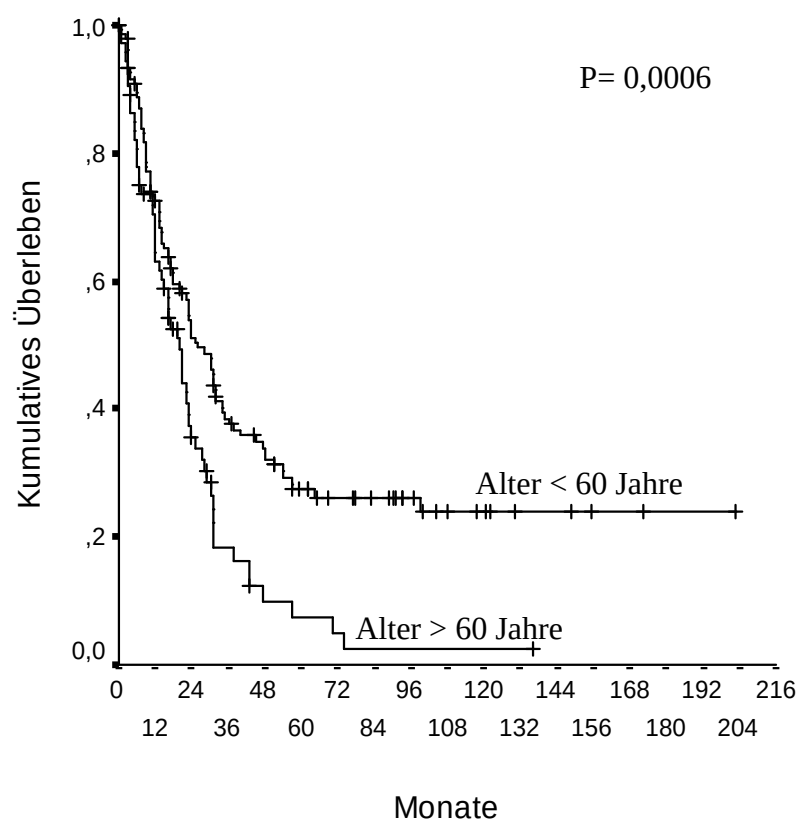


Abbildung 5: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose.

Art der Chemotherapie

Die Überlebenswahrscheinlichkeit hing offenbar nicht von der Art der applizierten Chemotherapie ab. Die Ergebnisse der Therapie mit dem TAD Schema sind identisch mit denen des ICE Schemas.

Scheinbar schlechte Ergebnisse erzielte das Ida / Ara-c Schema. Das schlechtere Überleben ist aber darauf zurückzuführen, dass diese Patienten über 60 Jahre alt waren.

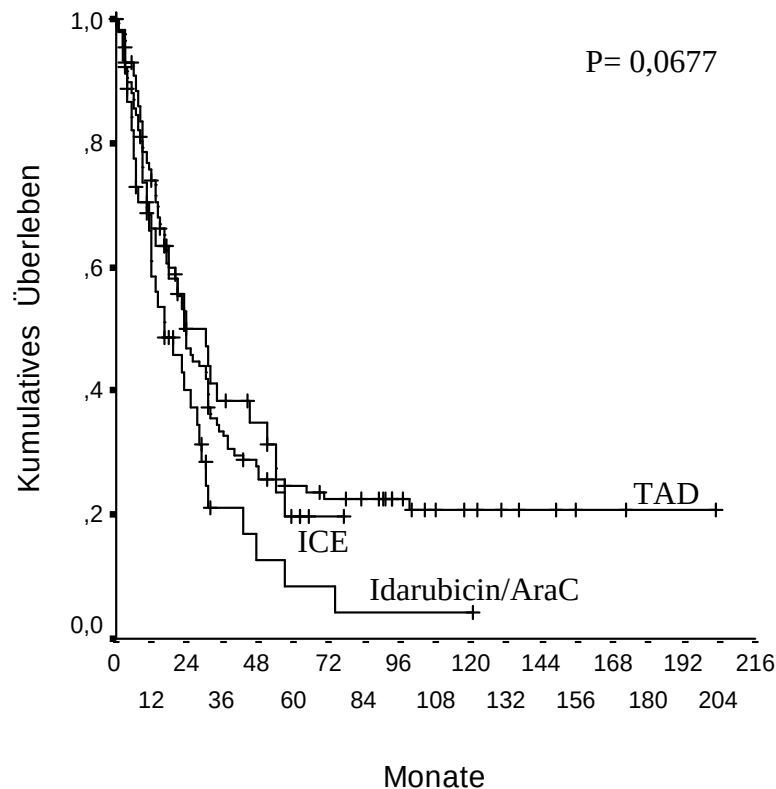


Abbildung 6 : Überleben in Abhängigkeit von der applizierten Chemotherapie, n = TAD 119, ICE 44, Ida / Ara-c 45

Parameter	n	CR-Rezidiv (Mittel) (Monate)	CR-Rezidiv (Median) (Monate)	log rank	p
<u>Alter</u>					
< 65 J	67	13	9,5	0,94	0,3311
> 65 J	4	20	16		
<u>LDH</u>					
< 200 U/l	29	13	10	0,32	0,5702
> 200 U/l	42	14	10		
<u>Pseudo-Pelger Zellen</u>					

vorhanden	16	8	7	9,12	0,0025
nicht vorhanden	53	15	14		
Parameter	n	CR-Rezidiv (Mittel)	CR-Rezidiv (Median)	log rank	p
<u>Auerstäbchen</u>					
vorhanden	18	12	7	0,17	0,6818
nicht vorhanden	48	13	9		
<u>Hämoglobin</u>					
< 9 g/dl	37	14	12	0,52	0,4708
> 9 g/dl	34	13	8		
<u>Thrombozyten</u>					
< 40000/µl	53	13	10	0,02	0,8968
> 40000/µl	18	14	7		
< 100000/µl	29	12	10	0,36	0,5483
> 100000/µl	42	14	10		
<u>FAB-Subtyp</u>					
RA	5	8	8	4,04	0,4008
RARS	-	-	-		
RAEB	22	13	11		
RAEB-T	42	14	10		
CMML	1	18	18		
<u>Granulozyten</u>					
< 2500 /µl	37	13	11	2,24	0,1349
> 2500 /µl	23	17	14		
<u>Zytostatika</u>					
TAD	40	14	9	3,28	0,1942
ICE	20	10	7		
Ida / Ara	11	17	16		
<u>KM Zellularität</u>					
hypozellulär	15	16	13	1,8	0,6160
normozellulär	25	12	9		
hyperzellulär	7	10	8		
<u>Chromosomen</u>					
normal	34	15	14	30,43	0,0002
5q-	1	8	8		
7q-	2	19	9		
del q20	1	2	2		
inv3/t	1	3	3		

+8	3	10	5		
div1-2	10	16	13		
multiple	10	6	6		
Parameter	n	CR-Rezidiv (Mittel)	CR-Rezidiv (Median)	log rank	p
<u>Chromosomen</u>					
-y	-	-	-		
not done	9	17	8		
normal	34	15	14	1,77	0,1832
pathologisch	28	11	7		
<u>IPSS</u>					
low	-	-	-		
intermediate I	5	12	9	0,17	0,9207
intermediate II	12	13	14		
high	27	14	13		
<u>Bournemouth</u>					
low	5	15	9		
intermediate	35	15	14	3,52	0,1722
high	11	10	8		
<u>Düsseldorf</u>					
low	1	19	19		
intermediate	24	13	9	0,39	0,8233
high	39	13	9		

Tabelle 18: Dauer der Remission in der Rezidivgruppe in Abhängigkeit der verschiedenen Faktoren

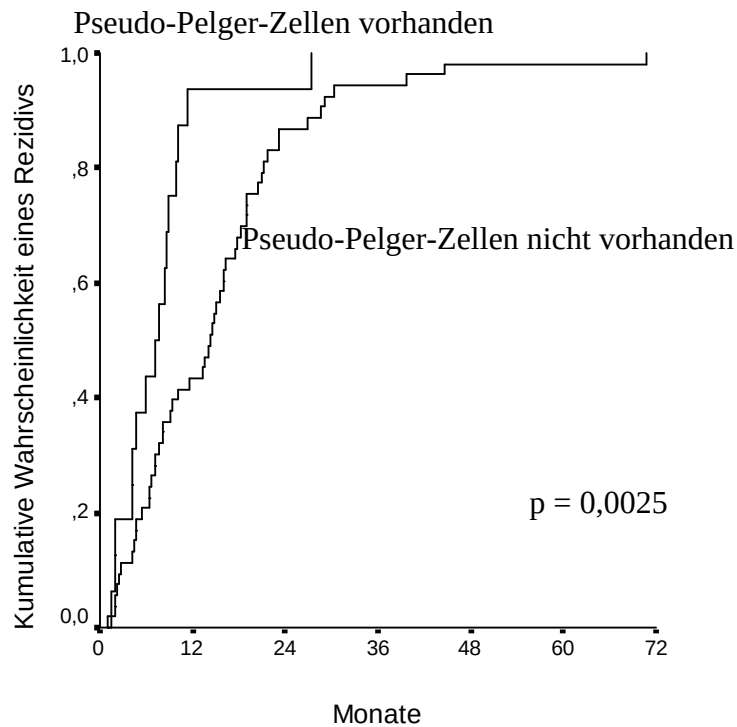


Abbildung 7: Dauer der Remission in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Pseudo-Pelger-Zellen

Als Parameter, die mit der Dauer der kompletten Remission assoziiert waren, konnten der initiale Karyotyp und das Vorhandensein von Pseudo-Pelger-Zellen gefunden werden (Tab. 18). Die Remissionsdauer war bei normalem Karyotyp länger als bei Patienten chromosomalen Aberrationen. Waren Pseudo-Pelger-Zellen bei Diagnosestellung nachgewiesen worden, war die Dauer der kompletten Remission signifikant kürzer.

5. Prognosescore bezogen auf das Gesamtüberleben

<i>Patientenparameter</i>	Wertigkeit
Über 60 Jahre	-
Unter 60 Jahren	+
Normale Chromosomen oder del 13q	++
Diverse 1-2	+
Andere wie inv 3, 5q, +8	-
Del q 20 oder multiple	--
Keine Pseudopelger peripher oder im Knochenmark	+
Pseudopelger vorhanden peripher oder im Knochenmark	-

Patientenparameter	Wertigkeit
Auerstäbchen vorhanden	++
Keine Auerstäbchen	--
Normozelluläres Km	+
Zeitintervall Diagnose bis Chemotherapie < 3 Mo	+
Zeitintervall Diagnose bis Chemotherapie > 3 Mo	--

Tabelle 19: Vorschlag eines Prognosescore für das Gesamtüberleben, (++) = 25 Monate
(+) = 18 Monate, (-) = 8 Monate, (--) = 5 Monate

Die Monate addieren oder subtrahieren sich je nach Parameter, so dass ein Patient unter Beachtung der oben genannten Parameter nach Erfassung und Kürzung der +/- Wertung ein Überwiegen einer dieser Faktoren hat und im Rahmen der Auswertung eingestuft wird. Diese Einstufung dient somit als Hilfe, um sich für oder gegen eine intensive Chemotherapie zu entscheiden.

Unterschiedliche Subtypen werden dabei im Speziellen nicht unterschieden. Diese gehen in den jeweiligen Medianwert ein. Durch den vorliegenden Score wird eine neue Prognoseeinschätzung erstellt, da der natürliche Krankheitsverlauf durch die Therapien deutlich verändert wird. Diese Therapiebeeinflussung wird besonders deutlich bei den oben genannten Parametern und entscheidet sich deutlich in der Prognosebewertung der untherapierten Krankheitsverläufe. Dieses spiegelt sich besonders bei den Auerstäbchen wieder.

6 Diskussion

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Hochrisiko-Myelodysplastischem-Syndrom vor oder nach Übergang in eine akute Leukämie sind nach wie vor begrenzt. Dies liegt zum einen daran, dass der Großteil der Patienten 70 Jahre und älter ist (31), so dass intensive Therapiemaßnahmen, wie eine Chemotherapie oder eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen. Zum anderen liegt es jedoch auch daran, dass es keine ausreichend bewährte Substanzen gibt, mit denen die Prognose der Patienten nachhaltig verbessert werden könnte. Wenngleich es in den letzten beiden Jahren Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der epigenetischen Therapien mit den Wirkstoffen Decetabine und 5-Azazytidine gibt, ist für jüngere MDS-Patienten, die sich in gutem Allgemeinzustand befinden, die intensive Chemotherapie nach wie vor eine sinnvolle Therapieoption.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Krankheitsverlauf von 208 Patienten mit MDS, die einer intensiven Chemotherapie unterzogen worden sind. Im Mittelpunkt der Untersuchung steht die Frage, ob es möglich ist, das Therapieergebnis, also das Erreichen einer kompletten Remission und die Dauer des Ansprechens mittels prädiktiver Faktoren vorhersagen zu können und so längerfristig geeignete Patienten für diese Therapieoption auszuwählen. Die Patienten wurden allesamt mit einem Cytosinarabinosid und Antracyclin-basierten Therapieprotokoll behandelt. Bei den jüngeren Patienten kam zusätzlich Thioguanin oder Etoposid zum Einsatz. 16 Patienten erhielten nach Induktionschemotherapie eine Konsolidierungstherapie mit allogener Stammzelltransplantation, bei 12 wurden in Remission gewonnene Blutstammzellen des Patienten zurückgegeben und die anderen Patienten erhielten verschiedene nur auf Chemotherapie basierte Konsolidierungen. 61 % der Patienten erreichten eine komplette Remission, 8 % der Patienten eine partielle Remission, 19 Patienten (9 %) verstarben im Rahmen der Induktionschemotherapie und 22 % der Patienten erreichten keine Remission. Diese Ergebnisse sind sehr ähnlich mit denen anderer Studiengruppen, die ähnliches Patientenkollektiv behandelt und untersucht haben. In der Arbeit der EORT von DeWitte et al von 1995 sowie in der französischen Arbeitsgruppe von Wattel zeigen sich ganz ähnliche Ergebnisse (32, 34). Keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Toxizitätsrate und die Remissionsrate lassen sich durch Verwendung verschiedener Therapieprotokolle und dazu die Gabe von Thioguanin und Etoposid erzielen. Das Hauptproblem in der Behandlung der MDS-Patienten mit intensiver Chemotherapie ist, dass nur ca. 20 % der Patienten eine lang anhaltende komplette Remission erzielen, wohingegen

zwei Drittel der Patienten meist innerhalb der ersten beiden Jahre nach Beginn der Chemotherapie rezidivieren. Diese Daten entsprechen denen in der Literatur mitgeteilten. Eine große Arbeit von Estey (7) vom MDAnderson-Cancer-Center hatte statt eines Antracyclines das Epipodophyllotoxin Topotecan eingesetzt. Auch unter dieser Therapie ist der Anteil der Patienten, die in anhaltender kompletter Remission verbleiben, nicht höher. In den bislang publizierten Studien ist nur sehr bedingt auf die Frage nach Einflussfaktoren für die Rezidivwahrscheinlichkeit eingegangen worden. Die vorliegende Arbeit versucht, klinische, morphologische, hämatologische und zytogenetische Parameter in Bezug auf ihre prädiktive Bedeutung für das Ansprechen und die Dauer der Remission zu untersuchen. Für das Erreichen einer kompletten Remission konnte als überragender Prognoseparameter das Vorliegen von chromosomalen Veränderungen herausgearbeitet werden. Bei Patienten mit normalem Karyotyp erreichten 81 % eine komplette Remission während bei Patienten mit verändertem Karyotyp nur 58 % eine komplette Remission erreichten. Andere Prognoseparameter, die für unbehandelte MDS-Patienten von Bedeutung sind, wie Zellwerte, der Wert der Laktatdehydrogenase und der Blastenanteil im Knochenmark spielten für das Erreichen der kompletten Remission vorliegende Patientengut keine Rolle. Betrachtet man das gesamte Überleben nach Beginn der Chemotherapie, so kann neben dem überragenden Prognoseparameter der chromosomalen Befunde herausgearbeitet werden, dass der Nachweis von Auerstäbchen in den Blasten im Blut oder Knochenmark offenbar Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Bei 31 % der Patienten konnten Auerstäbchen in den Knochenmarkblasten nachgewiesen werden, diese Patienten hatten ein medianes Überleben ab Chemotherapie von 47 Monaten. Patienten, die keine Auerstäbchen hatten, erreichten nur ein medianes Überleben von 27 Monaten. Dieser Befund ist in der gesamten Literatur bislang nicht mitgeteilt worden. Eine mögliche Klärung dieses Phänomens könnte darin liegen, dass der Nachweis von Auerstäbchen anzeigt, dass die leukämisch entarteten Zellen zumindest noch zu einem Teil zur Ausdifferenzierung in der Lage sind, da es sich bei Auerstäbchen um kondensierte Granula handelt. Interessanterweise konnte der Befund für das Erreichen einer kompletten Remission nicht nachgewiesen werden, sondern nur für das Gesamtüberleben. Ein weiterer wichtiger Befund ist die Tatsache, dass die Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Diagnosestellung chemotherapiert wurden, eine fünf Monate längere mediane Überlebenszeit erreichen und eine Langzeitremissionsrate von ca. 20 %. Die Patienten, bei denen eine Chemotherapie erst drei Monaten nach Diagnosestellung oder später durchgeführt worden war, erreichten nur zu 8 % eine Langzeitremission.

Ein weiterer Prognoseparameter ist das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Chemotherapie. Patienten unter 60 Jahre haben eine Langzeitremission von ca. 25 %, während es nur bei sehr wenigen im Alter über 60 Jahren zu einer längerfristigen Remission gekommen ist. Interessanterweise ist der Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen im Knochenmark mit einer schlechteren Prognose nach Chemotherapie verknüpft. Pseudo-Pelger-Zellen sind Ausdruck eines hochgradig dysplastischen Geschehens im Knochenmark. Möglicherweise ist das Ausmaß der Dysplasie assoziiert mit der Rezidivwahrscheinlichkeit. Fasst man die wesentlichen Prognoseparameter zusammen, so kann man davon ausgehen, dass Patienten unter 60 Jahren mit normalem Karyotyp ohne Pseudo-Pelger-Zellen mit Auerstäbchen, die innerhalb von drei Monaten nach Erstdiagnosestellung chemotherapiert werden, die beste Chance haben mittels der intensiven Chemotherapie von der myelodysplastischen Erkrankung geheilt zu werden. Diese Komposition von Prognoseparametern hat in den anderen publizierten Studien bislang nicht gezeigt werden können. Konsens besteht inzwischen darüber, dass ein komplex veränderter, ungünstiger Karyotyp die Prognose von Patienten mit intensiver Chemotherapie ungünstig beeinflusst. Der Stellenwert der autologen Transplantation konnte im vorliegenden Patientengut nicht ausreichend beurteilt werden, weil es nur wenige Patienten gab, die dieser Therapieform zugeführt wurden. Auch der Konsolidierungsansatz mit einer allogenen Blutstammzelltransplantation konnte nicht das Thema der vorliegenden Arbeit sein, weil ebenfalls nur wenige Patienten allogent transplantiert worden sind. Natürlich werden auch in Zukunft nicht alle Patienten, die einer intensiven Chemotherapie zugeführt werden, die Kriterien Alter, Karyotyp, morphologische Veränderungen (Pseudo-Pelger-Zellen und Auerstäbchen) und das Zeitintervall bis zur Chemotherapie einhalten können, dennoch können anhand dieser in der vorliegenden Arbeit identifizierten Prognoseparameter die therapeutischen Überlegungen für den einzelnen Patienten mit beeinflusst werden. Im Umkehrschluss kann sicher festgehalten werden, dass ältere Patienten mit ungünstig verändertem Karyotyp, die schon über einen langen Zeitraum an der Erkrankung leiden, keine intensive Chemotherapie erhalten sollten, da die Wahrscheinlichkeit längerfristig zu profitieren sehr gering ist. Diese Patienten sollten eher mit epigenetischen Substanzen, wie 5-Azacytidine oder Decitabine oder experimentellen neuen Substanzen behandelt werden. Hierzu sind vergleichende randomisierte Phase III Studien erforderlich.

7 Literatur

1. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W (1992) Primary myelodysplastic syndrome: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukemia* 6:52-59
2. Aul C., Runde V. et al: Remissions rates, survival and prognostic factors in 90 patients with advanced MDS treated with intensive chemotherapy. *Haemtol. Blood Tans.* 38, 918-922, 1997
3. Bennett J. M., *The Myelodysplastic Syndromes, Pathobiologie and Clinical Management*, 2002, Marcel Dekker
4. Beran M: Intensive chemotherapy for patients with high risk myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000; 72: 139
5. Berger D. P., Engelhardt R, Mertelsmann R., *Das Rote Buch, Hämatologie und internistische Onkologie*, D.P. Berger, R. Engelhardt, R. Mertelsmann, ecomed 2002 8
6. Dörner, *Klinische Chemie und Hämatologie*, Enke, 3. Auflage, 1998
7. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, Wang X, Kantarjian HM, Beran M. Related Articles, Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood*. 2001 Dec 15;98(13):3575-83.
8. Freund, *Kapitel Hämatologie*, Thiemes Innere Medizin (TIM), 1999
9. Ganser A., Hoelzer D. Clinical Course of myelodysplastic syndromes. *Hematology / Oncology Clinics of North America* 1992
10. Gattermann N, Aul C, Schneider W: Two types of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). *Br J Haematol* 1990; 74: 45.
11. Germing, U. Myelodysplastische Syndrome- Neue Therapieansätze, Beitrag Kongress Graz, WMW Skriptum 2005
12. Germing, U., *Myelodysplastische Syndrome : Epidemiologie, Reklassifizierung, Prognose und Therapie*, Shaker Verlag 2002 Germing U., Gattermann N., Hossfeld D.K. et al: MDS: Neue WHO Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie, *Deutsches Ärzteblatt* 98, Ausgabe 36 09/2001/ B 1940/ C 1824
13. Germing U., Gattermann N., Hossfeld D.K. et al: MDS: Neue WHO Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie, *Deutsches Ärzteblatt* 98, Ausgabe 36 09/2001/ B 1940/ C 1824

14. Germing U., Strupp C., Kündgen A. et al: Therapiemöglichkeiten bei myelodysplastischen Syndromen, Klinische Onkologie 2004/ 2005, 413
15. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89:2077-2088
16. Harris et al, World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Arlie House, Virginia, November, 1997. Journal of Clinical Oncology 1999; 17: 3835-3849
17. Hiddemann, Huber, Bartam , Die Onkologie, 2004, Band 1 und 2
18. Huhn und Hermann, Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen, U&F, 4.Auflage, 2001
19. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S, Shan J, Plunkett W, Keating M, Estey E. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer. 2006 Mar 1;106(5):1099-109.
20. Lohr, Keppler, Innere Medizin, Urban und Fischer, 3. Auflage, 2000
21. Lüllmann H. / Mohr K. Pharmakologie und Toxikologie, Heinz Lüllmann / Klaus Mohr, Thieme Verlag, 14. Auflage 1999
22. Michels S.L., Samur J., Arthur D. C., et al 1989: Refractory anemia with excess of blasts in transformation. Hematologic and clinical study of 52 patients. Cancer 64, 2340
23. Nie N, Bent D, SPSS for IBM Pc 1983, Stanford University, www.spss.com
24. Oostervelt M, Wittebol SH, Lemmens WA et al: The impact of intensive antileukaemia treatment strategies on prognosis of myelodysplastic syndrome patients aged less than 61 years according to International Prognostic Scoring System risk groups. BJ Haematol. 2003 Oct. 123(1):81-9
25. Pfeilstöcker, M.: MDS: Prognosefaktoren und ihre Bedeutung, 2005, Wien
26. Radlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Enquist L (1995) Incidence of myelodysplastic syndromes on a Swedish population. Eur J Haematol 54:153-156
27. Schlimok Supportivtherapie in der Hämatologie/Onkologie, Uni-med, 2.Auflage, 2002
28. Senn und Co ,Checkliste Onkologie,Thieme, 4. Auflage, 1998
29. Silbernagl ,Taschenatlas Physiologie, Thieme, 4. Auflage, 1991
30. Steensma D. P., Tefferi A.: Millenium review: the myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies, Leukaemia Research 27 (2003) 95-120

31. Tefferi A, Letendre L. Drug therapy for myelodysplastic syndrome: building evidence for action. *Cancer*. 2006 Apr 15;106(8):1650-2.
32. Wattel E, de Botton S, Lai J.L., et al, 1997: Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long term survivors and outcome of partial responders. *Br J. Haematol* 98, 983-23
33. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG (1994) Establishing the incidence of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 87:743-74
34. Witte de T, Suci S, Peetermans F et al, 1995: Intensive chemotherapy for poor prognosis myelodysplastic syndromes (MDS) and secondary acute myeloid leukaemia (sAML) following MDS of more than 6 month duration. A pilot study by Leukemia Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment in cancer EORTC-LCG *Leukemia* 9,1892-22

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht Morphologie, Verlauf und Prognosefaktoren von 208 Patienten, die mit einer intensiven Chemotherapie wegen eines primären und therapieassoziierten MDS behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum war mindestens vier Jahre, so dass die Prognosefaktoren auch spätere Rezidive nach kompletter Remission erfassen.

Ziel der Arbeit war die Identifikation von prädiktiven Parametern, die die Remissionsraten und Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Chemotherapie vorhersagen.

Die 208 untersuchten Patienten wurden mit einer Kombination aus hochdosiertem Cytosinarabinosid und einem Anthracyclin chemotherapiert. Bei den meisten Patienten lag eine Chromosomenanalyse zum Diagnosezeitpunkt vor. 84 Patienten (40%) hatten einen physiologischen Chromosomensatz bei Therapiebeginn. Von diesen Patienten erreichten 81 % eine komplette Remission gegenüber 58 % bei Patienten mit verändertem Karyotyp. Der Nachweis von Auerstäbchen war mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Weitere ungünstige Parameter waren ein höheres Alter und der Nachweis von Pseudo-Pelger-Zellen. Ebenso spielte der frühe Beginn der Chemotherapie, möglichst innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung eine Rolle. Dadurch konnte eine Langzeitremission von ca. 20 % gegenüber 8 %, bei Patienten mit einem späteren Therapiebeginn, erreicht werden. Neben den in der Literatur vorhandenen Prognosescores konnte anhand der vorliegenden Daten ein einfacher, für die Therapieentscheidung richtungsweisender und prädiktiver Score unter Verwendung der vorgenannten Parameter, erstellt werden. Dieser Score erlaubt es, Patienten zu identifizieren, die eine gute Chance auf eine Langzeitremission nach intensiver Chemotherapie haben.

Es gelang mit Hilfe dieses Scores eine Patientengruppe zu identifizieren, die mit Hilfe der Chemotherapie eine Langzeitremission in ca. 50% der Fälle erreicht. Auf der anderen Seite sollte die Patienten, die mehrere der genannten ungünstigen Prognoseparameter aufweisen, keine Chemotherapie erhalten. Für diese Patienten müssen andere therapeutische Verfahren entwickelt werden.

9. LEBENSLAUF

Ich wurde am 07. April 1972 in Leverkusen-Opladen als zweites Kind des Apothekers Ingo Henckels und der Lehrerin Ursula Henckels geboren.

Von 1993 bis 1995 machte ich meine Ausbildung zu Physiotherapeutin in Münster mit nachfolgendem Anerkennungsjahr am Universitätsklinikum Köln. Im Wintersemester 1996 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

1999 bis 2001 studierte ich an der Leopold Franzens Universität in Innsbruck, Österreich. Im März 2001 legte ich das vorklinische Rigorosum ab. Im Jahre 2001 setzte ich das Studium an der Heinrich-Heine-Universität fort. Im August 2002 legte ich die erste ärztliche Prüfung, im März 2004 die zweite ärztliche Prüfung und im April 2005 die dritte ärztliche Prüfung ab. Im gleichen Jahr erhielt ich die Approbation als Ärztin. Seit Juli 2005 bin ich als Assistenzärztin in der Neurologie tätig. 2006 heiratete ich Dr. med. Peter Nowak und 2007 wurde unser erster Sohn Jan Felix geboren.

10. Danksagung

Prof. Dr. med. Ulrich Germing hat mich motiviert diese Arbeit zu beginnen und erfolgreich zu beenden. Mit viel Geduld besprach er als mein Doktorvater zu jederzeit alle Details und Fragen der Arbeit mit mir. Auch fand er für jede Situation, brachte sie mich auch noch so sehr zur Verzweiflung, eine Lösung.

Prof. Dr. med. Rainer Haas war ebenso wie Dr. med. Germing für uns Doktoranden jederzeit ansprechbar.

Das wichtigste Verbindungsglied zwischen mir, den Patienten und den oben genannten Personen und Geräten war Frau Marion Hartmann, Sekretärin von Herrn Prof. Dr. R. Haas.

Auf der Station ME 7 erfüllten diese Aufgabe Fr. Dr. med. Corinna Strupp und Schwester Doris mehr als es ihre Pflicht gewesen wäre.

Eine weitere Grundvoraussetzung für meinen Weg sind meine lieben Eltern, Ingo und Ursula Henckels, sowie mein Onkel Dr. Lutz Paul Henckels. Weiterhin möchte ich meinem Ehemann, Dr. med. Peter Nowak danken, der mich bei dieser Dissertation kontinuierlich unterstützte.

Ich hoffe, dass diese Arbeit, zusammen mit allen anderen Studien der MDS-Arbeitsgruppe Düsseldorf, ein Vorankommen der optimalen Therapie der myelodysplastischen Syndrome im Sinne des Patienten fördert.

Leverkusen-Opladen im Dezember 2007

Susanne Nowak