

Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastic Syndromes

H. Heimpel¹, C. Aul^{2,3}

Zusammenfassung: Als myelodysplastisches Syndrom (MDS) wird eine heterogene Gruppe erworbener klonaler Knochenmarkerkrankungen zusammengefaßt, die vorwiegend im höheren Lebensalter auftreten und durch eine periphere Zytopenie bei erhöhter oder normaler Zelldichte des Knochenmarks gekennzeichnet sind. In der vorliegenden Übersicht wird der aktuelle Kenntnisstand zur Pathogenese und Ätiologie des MDS dargestellt, weiterhin deren Einteilung in fünf morphologische Untergruppen nach den Definitionen der French-American-British Cooperative Group (FAB-Klassifikation). Ausgangspunkt für die auf ein myelodysplastisches Syndrom gerichtete Laboratoriumsdiagnostik sind Veränderungen des peripheren Blutbildes. Weniger als 2% von 1205 Patienten des Düsseldorfer MDS-Registers wiesen initial ein „normales Blutbild“ auf. Große Bedeutung kommt der mikroskopischen Beurteilung des panoptisch gefärbten Blutaussstrichs zu, wenn auch für den Diagnosebeweis und die Subklassifikation die Knochenmarkuntersuchung durch einen hämatologischen Experten unumgänglich ist. Die Therapie orientiert sich an der Prognose der Knochenmarkerkrankung und individuellen Faktoren. Die Therapieformen reichen von lediglich supportiven Maßnahmen bis hin zur Transplantation von Knochenmark oder peripheren hämatopoetischen Stammzellen.

Schlüsselwörter: Myelodysplastische Syndrome/Ätiologie; Myelodysplastische Syndrome/Klassifizierung; Myelodysplastische Syndrome/Blut; Myelodysplastische Syndrome/Diagnostik; Myelodysplastische Syndrome/Therapie.

Summary: A heterogeneous group of acquired clonal bone marrow diseases have been summarized as myelodysplastic syndromes (MDS). These diseases occur predominantly at higher age and are characterized by peripheral cytopenia combined with increased or normal cell content of the bone marrow. In this re-

view current knowledge concerning pathogenesis and etiology of MDS is presented. Furthermore, the division of MDS into five morphologically distinct subunits according to the definitions of the French-American-British Cooperative Group (FAB classification) is described. Changes in the complete blood count are the starting point in the laboratory diagnosis of MDS. Less than 2% of 1205 patients in the Duesseldorfer MDS Register presented "normal" findings in the complete blood cell count. The microscopic examination of a panoptically stained blood smear is of great importance for the suspicion of MDS although the final diagnosis and the subclassification require the examination of bone marrow by a hematological expert. Therapy of MDS has to consider the prognosis of the disease and individual factors of the patient. Therapeutic possibilities reach from solely supportive measures to transplantation of bone marrow or peripheral blood stem cells.

Keywords: Myelodysplastic Syndromes/etiology; Myelodysplastic Syndromes/classification; Myelodysplastic Syndromes/blood; Myelodysplastic Syndromes/diagnosis; Myelodysplastic Syndromes/therapy.

Als myelodysplastisches Syndrom (MDS) wird eine heterogene Gruppe erworbener klonaler Knochenmarkerkrankungen zusammengefaßt, die vorwiegend im höheren Lebensalter auftreten und durch eine periphere Zytopenie bei erhöhter oder normaler Zelldichte des Knochenmarks gekennzeichnet sind. Diagnostisch wegweisend sind die in Blut- und Knochenmarkzellen erkennbaren dysplastischen Veränderungen. 1982 wurden von der French-American-British Cooperative Group [1] morphologische Kriterien für die Diagnostik und Subklassifikation der MDS vorgeschlagen (FAB-Klassifikation). Die graduell unterschiedliche Beteiligung verschiedener hämatopoetischer Zellreihen erklärt die phänotypische Heterogenität der Erkrankung, die von einer chronischen Anämie mit geringem Risiko zur leukämischen Transformation bis zu einer schweren generalisierten Dyshämatopoese mit Panzytopenie und häufigem Übergang in eine akute Leukämie reichen kann. Die ältere Bezeichnung „Präleukämie“ wurde verlassen [2], da nur bei 30-60% der Patienten der Übergang in eine sicher diagnostizierbare akute Leukämie beobachtet werden kann; andere sterben vorher an Infektionen oder Blutungen oder verlau-

¹Abteilung Innere Medizin III, Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Ulm

²Abteilung Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

³Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Carlo Aul, Abteilung Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf. Fax: +49-211-811-8853
Eingegangen: 6. Januar 1998 / Angenommen: 18. Februar 1998

fen langfristig ohne wesentliche Progression. Bei den wenigen Fällen mit spontaner Ausheilung dürfte es sich um Fehldiagnosen gehandelt haben.

Entgegen früheren Annahmen sind MDS relativ häufige Erkrankungen der Hämatopoese. Nach Untersuchungen im Düsseldorfer MDS-Register beträgt die jährliche Neuerkrankungsrate in der Gesamtbevölkerung etwa 4 pro 100.000 Einwohner. Berücksichtigt man nur die fortgeschrittenen Altersklassen, so liegen die Inzidenzraten erheblich höher und erreichen 20-50/100.000/Jahr bei Bevölkerungsgruppen jenseits des 70. Lebensjahrs [3]. Angesichts der veränderten Alterszusammensetzung der Bevölkerung in den Industrieländern ist davon auszugehen, daß myelodysplastische Syndrome in den nächsten Jahren weiter an Häufigkeit zunehmen.

Pathogenese

MDS sind Modellerkrankungen der Mehrschrittpathogenese maligner Hämoblastosen. Targetzelle der primären Transformation ist entweder eine pluripotente Stammzelle oder eine frühe, bereits myeloisch geprägte hämatopoetische Progenitorzelle. Man vermutet, daß eine solche Transformation durch „normale“ altersbedingte Veränderungen der Hämatopoese begünstigt wird. Hierzu gehören eine Akkumulation von Schäden am Genom durch Einwirkung verschiedenartiger Noxen und eine Einschränkung der Knochenmarkreserve durch Abnahme der hämatopoetischen Stammzellen. Die erhöhte Proliferationsleistung, die diese Stammzellen zur Sicherung des Blutzellbedarfs zu erbringen haben, dürfte die Hämatopoese noch empfindlicher gegenüber toxischen Einflüssen machen. Ein nächster Schritt kann, z.B. durch Aktivierung von Onkogenen, der zunächst kleinen klonalen Stammzellpopulation einen Wachstumsvorteil verschaffen, so daß, vor allem bei den langsam progredienten Formen, schließlich ein großer Teil der Blutzellen der klonalen Zellpopulation zugehört. Bei diesen ist - im Gegensatz zu den akuten Leukämien, aber ähnlich wie bei den chronischen myeloproliferativen Syndromen - die klonale Zellpopulation von der normalen „Resthämatopoese“ morphologisch nicht scharf abgrenzbar und ganz oder teilweise funktionsfähig. Klonalität ist noch nicht gleichzusetzen mit Malignität. Weitere genetische Schäden können jetzt jedoch zur

malignen Entartung des transformierten Zellklons führen. Morphologisch findet sich in diesen Stadien eine Ausreifungsstörung der hämatopoetischen Zellreihen, die zum intramedullären Zelluntergang (Apoptose) und damit Abfall der peripheren Blutzellwerte führt. Im weiteren Krankheitsverlauf können neue Subklone entstehen, deren Differenzierungspotential noch stärker eingeschränkt ist. Hiermit verbunden ist eine zunehmende Blastendurchsetzung des Knochenmarks, bis schließlich das morphologische Bild nicht mehr von dem einer akuten Leukämie abzugrenzen ist.

Sichtbare Veränderungen des Karyotyps repräsentieren meist späte Ereignisse im Evolutionsprozeß myelodysplastischer Erkrankungen. Ähnlich wie bei akuten myeloischen Leukämien sind einzelne Chromosomen, bei MDS z.B. die Chromosomen 5 und 7, überzufällig häufig betroffen. Im Unterschied zur de novo AML, bei der häufig reziproke Translokationen und Inversionen gefunden werden, aber ähnlich wie bei sekundären AML, sind MDS vorwiegend durch Verlust von zytogenetischem Material gekennzeichnet [4]. Diese Beobachtungen haben zu der Hypothese geführt, daß die maligne Transformation der Knochenmarkstammzelle durch Ausschaltung von Tumorsuppressor-Genen oder spezifischen regulatorischen Genen, die zur Kontrolle der hämatopoetischen Proliferation und Differenzierung erforderlich sind, begünstigt wird. Veränderungen des Genoms, die zur defekten Expression von Onkogenen oder anderen proliferationsregulatorischen Genen führen, setzen nicht notwendigerweise sichtbare chromosomale Veränderungen voraus, sondern können durch minimale Mutationen im Strukturgenbereich (z.B. Punktmutationen), Genamplifikation, Einbringen wirksamer regulatorischer DNS-Abschnitte in das Protoonkogen oder auch durch Mutationen im Kontrollbereich des Strukturgens ausgelöst werden [5]. Neue Methoden, insbesondere die Polymerase-Kettenverlängerungstechnik (PCR) und die in situ Hybridisierung (FISH), ermöglichen heute eine rasche und sensitive Analyse spezifischer DNS-Sequenzen in den Zellen des transformierten Klon.

Ätiologie

Bei 5-10% der Patienten mit MDS läßt sich eine frühere Exposition gegenüber chemischen oder physikalischen Noxen nachweisen, die als Risikofaktoren der Leukämieentstehung bekannt sind. Solche „sekundären“ MDS sind ähnlich wie sekundäre AML nach beruflicher Belastung mit Benzol, vor allem aber nach Behandlung mit Chemotherapie (besonders alkylierende Substanzen, Epipodophyllotoxin-Derivate, Cisplatin und fraglich auch Anthrazykline) oder kombinierter Radiochemotherapie beschrieben worden. Therapie-induzierte MDS gehen regelmäßig mit chromosomalen Veränderungen einher. Im Vergleich zu primären MDS, also solchen ohne bekannte Exposition, sind sie durch weitere Besonderheiten gekennzeichnet. Hierzu gehören jüngeres Alter bei Diagnose, stärkere Ausprä-

Nicht standardisierte Abkürzungen: AML, akute myeloische Leukämie; ATRA, all-trans retinoic acid; CMML, chronische myelomonozytäre Leukämie; CR, complete remission; EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation; EORCT, European Organization for Research in Cancer Therapy; FAB, French-American-British Cooperative Group; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; LGL, large granular leukocyte; MDS, myelodysplastisches Syndrom; PBSC, peripheral blood stem cells; PCR, polymerase chain reaction; PSA, pure sideroblastic anemia; RA, refraktäre Anämie, RAEB, refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß; RAEB-T, RAEB in Transformation; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten.

gung der peripheren Zytopenie, Beteiligung aller drei Zellreihen bei Diagnose, höherer Anteil von Patienten mit verminderter Markzellichte oder Markfibrose, ungünstiger klinischer Verlauf mit hoher Transformationsrate in eine AML sowie häufige Resistenz des malignen Zellklons gegenüber antineoplastischen Medikamenten [6, 7]. Das Risiko, an einem sekundären MDS zu erkranken, hängt nicht nur von Art, Dauer und Intensität der Chemotherapie, sondern auch anderen Risikofaktoren wie Grundkrankheit und Patientenalter ab. Die mediane Latenzzeit bis zum Auftreten des MDS beträgt 30-90 Monate mit einem Häufigkeitsgipfel nach 4 Jahren. 10 Jahre nach Therapiebeginn fällt das Risiko deutlich ab und ist in manchen Studien nicht mehr gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Im Vergleich zur Chemotherapie ist alleinige Strahlentherapie nur mit einem geringen Überschußrisiko belastet.

FAB-Klassifikation

Die FAB-Klassifikation [1] unterscheidet fünf morphologische Untergruppen der myelodysplastischen Syndrome (Tab. 1). Als Einteilungskriterien dienen der Blastenanteil in Blut und Knochenmark, die absolute Monozytenzahl im peripheren Blut sowie der Nachweis von Ringsideroblasten und Auer-Stäbchen im Knochenmark. In Hinsicht auf die zu erwartende, wenn auch recht variable Progredienz und Übergangsrate in eine AML können RA und RARS als niedrig maligne, RAEB und RAEB-T als höher maligne Formen bezeichnet werden.

Die Diagnose der refraktären Anämie (RA) stützt sich auf morphologische und labordiagnostische Parameter (z. B. Ausschluß eines Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangels). Auch die seltenen Formen einer isolierten Thrombozytopenie und/oder Neutropenie ohne Anämie werden unter dieser Diagnose zusammengefaßt, terminologisch ähnlich inkonsequent wie bei der aplastischen Anämie. Im weiteren Verlauf ist aller-

dings immer auch die Erythropoese betroffen. Die refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) ist zusätzlich durch eine sideroblastische Störung der Erythrozytopoese charakterisiert. Patienten mit RARS mit isolierter Anämie ohne Beteiligung der übrigen hämatopoetischen Zellsysteme zeichnen sich durch eine besonders günstige Langzeitprognose aus. Für diese Subgruppe wurde von uns die Bezeichnung „reine sideroblastische Anämie (PSA)“ vorgeschlagen [8].

Patienten mit sicher abgrenzbarer Blastenpopulation im Knochenmark (5-20%) bilden die Gruppe der refraktären Anämie mit Blastenüberschuß (RAEB). Als zusätzliche Untergruppe mit besonders hohem Leukämierisiko wurde die RAEB in Transformation (RAEB/T) in die Klassifikation aufgenommen (medullärer Blastenanteil 20-30% und/oder Nachweisbarkeit von Auer-Stäbchen). RAEB und RAEB/T sind bei erstmaliger Knochenmarkuntersuchung nicht sicher von Frühstadien rasch progredienter AML zu unterscheiden; solche mit geringer Progredienz sind weitgehend synonym mit den früher gebräuchlichen Begriffen „schwelende (smoldering)“ oder „subakute“ Leukämien. Durch Einführung der RAEB und RAEB/T-Gruppe wurde es erforderlich, die Grenzen zur AML (medullärer Blastenanteil > 30%) neu zu definieren.

Als fünfte Untergruppe wurde die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) abgegrenzt, die morphologische Ähnlichkeiten mit der RAEB aufweist, aber durch eine absolute Monozytose von über 1.000/µl im peripheren Blut charakterisiert ist. Die CMML ist nicht einheitlich, sondern läßt sich nach klinischen, hämatologischen und morphologischen Kriterien in mindestens zwei Subtypen (myelodysplastische bzw. myeloproliferative Form) einteilen [9].

Laboratoriumsdiagnostik

Es gibt keine spezifischen Symptome oder klinischen Befunde, die eine Diagnose oder einen gezielten Diagnoseverdacht erlauben. Ausgangspunkt für die auf ein

Tabelle 1 FAB-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome [1]

Subtyp	Blastenanteil		Weitere Veränderungen	Mediane Überlebenszeit (Monate)
	Blut	Knochenmark		
Refraktäre Anämie (RA)	≤ 1%	< 5%		18-64
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	≤ 1%	< 5%	> 15% Ringsideroblasten im Knochenmark	21-76
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuß (RAEB)	< 5%	5-20%		7-21
Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	< 5%	5-20%	periphere Monozytose (> 10 ³ /µl)	8-60
RAEB in Transformation (RAEB/T)	≥ 5%	21-30%	fakultativ Auer-Stäbchen	3-12

myelodysplastisches Syndrom gerichtete Diagnostik ist deswegen immer die Veränderung des Blutbildes, unabhängig davon ob dieses aufgrund einer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens oder aus anderem Anlaß erstellt wurde. Tabelle 2 zeigt die unterschiedliche Häufung verschiedener Befundkonstellationen, die sich bei der Zellzählung und Hämoglobinbestimmung ergeben. Jeder dieser Konstellationen können zahlreiche Erkrankungen zugrunde liegen, deren Prävalenz teilweise weit höher liegt als die des MDS. Die Sensitivität der in Tabelle 2 aufgeführten Blutbildveränderungen liegt nahe bei 100%. Ihre Spezifität ist nicht anzugeben, da die Prävalenz der angeführten Blutbildveränderungen und damit die Zahl der für die Diagnose MDS falsch positiven Befunde nicht bekannt ist; sie dürfte jedoch sehr niedrig sein. Dasselbe gilt für den positiven prädiktiven Wert. Eine Schätzung ist nur für Veränderungen, die als Indikation für eine Knochenmarkuntersuchung angesehen werden, aus den Zahlen des Düsseldorfer Knochenmarkregisters möglich [2]. In diesem Kollektiv fanden sich unter 18.416 zytologischen Knochenmarkuntersuchungen, als deren Anlaß überwiegend Blutbildveränderungen angenommen werden können, 589 Fälle von MDS. Der sich daraus ergebende prädiktive Wert von 3,2% muß bei Vergleich zu anderen Patientenpopulationen nach unten korrigiert werden, da eine positive Selektion aufgrund des zunehmenden Bekanntheitsgrads der Klinik als MDS-Zentrum anzunehmen ist, bewiesen durch die anteilige Zunahme der MDS-Fälle von 1,3% bis über 4% von 1975 bis 1990. Innerhalb der in Tabelle 2 angegebenen Einzelkonstellationen ergibt sich allerdings ein deutlich höherer prädiktiver Wert für die Kombination einer Anämie mit einer Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie, nicht nur weil der Anteil dieser Konstellationen fast 60% beträgt, sondern weil

sich bei Blutbildveränderungen anderer Genese weit seltener sind als isolierte Zytopenien. Der spezifische Diagnoseverdacht wird, abgesehen von den Variablen höheres Alter und Vorbehandlung mit Zytostatika, weiter verstärkt durch eine Makrozytose, eine mehrmonatige Persistenz oder Progredienz der Veränderungen und durch die Komplettierung der Befundkonstellation durch Veränderung einer initial unauffälligen Zellreihe.

Der diagnostische Wert des automatisch erstellten Differentialblutbilds ist unabhängig von der zytometrischen Technik gering, da außer bei einem Teil der Patienten mit RAEB-T der Blastenanteil oft im Bereich der auch bei anderen Blutbildveränderungen gemeldeten unklassifizierten Zellen liegt und auch typische dysplastische Veränderungen der Einzelzellen nicht als pathologisch erkannt werden. Entscheidend ist deswegen die bei jeder unklaren Veränderung der Zellzählung notwendige mikroskopische Beurteilung eines technisch einwandfreien panoptisch gefärbten Blutausschnitts durch eine(n) hämatomorphologisch erfahrene(n) Untersucher(in), mit deren Hilfe bei einem Teil der Fälle eine fast sichere Diagnose gestellt werden kann. Vereinfacht können vier Befundgruppen unterschieden werden:

1. Es findet sich eine als signifikant oder hoch verdächtig angesehene Blastenpopulation. Hier ist die Differentialdiagnose zwischen RAEB-T oder RAEB und einer AML mit niedriger peripherer Blastenzahl, seltener eines erythroleukämischen Blutbildes bei Markmetastasen eines Karzinoms durch zytologische und gegebenenfalls ergänzende histologische Knochenmarkuntersuchung zu klären.
2. Es findet sich keine signifikante Blastenpopulation, aber vielfältige dysplastische Veränderungen in einer oder mehreren Zellreihen. Besonders typisch

Tabelle 2 Initiale Blutbildveränderungen bei 1205 Patienten mit primärem myelodysplastischen Syndrom (Datenmaterial des Düsseldorfer MDS-Registers). Angaben in %

	Gesamtkollektiv (n=1205)	RA (n=272)	RARS (n=142)	PSA (n=120)	RAEB (n=293)	RAEB/T (n=197)	CMML (n=181)
Anämie ¹	86	82	97	95	89	92	66
Thrombozytopenie ²	60	58	33	10	73	77	76
Leukozytopenie ³	45	48	38	22	68	60	7
Anämie + Thrombozytopenie	51	46	35	9	67	72	52
Anämie + Leukozytopenie	47	40	41	21	61	56	4
Leukopenie + Thrombozytopenie	32	35	20	6	53	48	6
Panzytopenie	26	28	20	5	48	45	4
Leukozytose ⁴	14	4	5	4	4	13	53
„Normales“ Blutbild	2	2	1	4	1	1	7

¹Hb < 12 g/dl, ²Thrombozyten < 150.000/µl, ³Leukozyten < 4.000/µl, ⁴Leukozyten > 12.000/µl

Abkürzungen: RA, refraktäre Anämie; RARS, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten; PSA, reine sideroblastische Anämie (ohne Atypien der Granulo- und Megakaryozytopoese); RAEB, refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung; CMML, chronische myelomonozytäre Leukämie

sind Veränderungen der fast immer relativ und absolut verminderten Neutrophilen mit pathologischer Linksverschiebung. Pseudo-Pelger-Zellen, nicht segmentierten Kernen mit reifer Chromatinstruktur und/oder atypischer oder fehlender Granulation. Seltener und schwerer zu erkennen sind Granulationsanomalien der Thrombozyten. Fast immer vorhanden, aber wenig spezifisch sind zusätzliche Form- und Größenveränderungen der Erythrozyten, seltener, aber spezifischer atypische Erythroblasten oder basophile Tüpfelung. Auch diese Veränderungen erfordern immer eine Knochenmarkuntersuchung zum Diagnosebeweis einer RA, einer RARS mit Beteiligung weiterer Zellreihen oder RAEB mit niedriger peripherer Blastenzahl.

3. Es findet sich eine relative und absolute Monozytose als möglicher Hinweis auf eine CMML. Im Frühstadium der myeloproliferativen Form ist bei gering ausgeprägten Formabweichungen die Differentialdiagnose gegenüber reaktiven Monozytosen bei chronischen Infektionskrankheiten auch unter Zuhilfenahme der Knochenmarkuntersuchung schwierig. Im Vordergrund der Diagnostik steht deswegen - auch in Hinsicht auf die therapeutische Konsequenz - der Ausschluß einer nicht hämatologischen Erkrankung und die Beobachtung des weiteren Verlaufs. Bei Atypien der Monozyten und zusätzlichen dysplastischen Veränderungen anderer Zellen ist dagegen unmittelbar die Knochenmarkuntersuchung angebracht, die auch die Differentialdiagnose zu gut differenzierten akuten myelomonozytären Leukämien erlaubt.
4. Es finden sich bei makrozyärer Anämie ohne signifikante Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie keine dysplastischen Veränderungen, jedoch eine signifikante Aniso- und Poikilozytose. Falls die alternative Diagnose einer Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangelanämie durch Bestimmung der Serumkonzentrationen und eine medikamenten-induzierte sideroachrestische Anämie ausgeschlossen ist, liefert die Knochenmarkzytologie mit Eisenfärbung - nicht die Histologie - den Diagnosebeweis.

Andere der Knochenmarkuntersuchung vorgeschaltete Laboratoriumsparameter sind abgesehen von den erwähnten Ausschlußparametern von untergeordneter Bedeutung. Dies gilt auch für die meist erhöhte, aber wenig spezifische Laktatdehydrogenase.

Der Diagnosebeweis und die Subklassifikation durch Untersuchung des Knochenmarks ist Aufgabe des Spezialisten. Besondere Bedeutung kommt dabei der Beurteilung der Megakaryozytenmorphologie zu. Positive Fehldiagnosen sind nicht selten, insbesondere wenn differentialdiagnostisch wichtige klinische Befunde oder Laboratoriumsbefunde nicht bekannt sind oder nicht adäquat bewertet werden. Dies gilt insbesondere für Fälle, bei denen nur ein histologisches Präparat beurteilt wird. Dazu gehören Panzytopenien bei chronischen Lebererkrankungen, megaloblastäre Anämien verschiedener Genese, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, LGL-Syndrom und aplastische

Anämien, bei denen in einem zu kleinen Biopsiezylinder ein oft subcortical liegender hyperplastischer Bezirk beurteilt wird. Umgekehrt wird gelegentlich in einer technisch inadäquaten Histobiopsie statt der vorliegenden hypozellulären Form des MDS mit oder ohne Fibrose eine aplastische Anämie oder eine primäre Myelofibrose diagnostiziert. Bei jeder Bi- oder Panzytopenie sollten deswegen peripheres Blut, Aspirationszytologie und Histologie des Knochenmarks gleichzeitig beurteilt werden.

Die zytogenetische oder molekulargenetische Untersuchung des Aspirationsmaterials erlaubt den eindeutigen Beweis der klonalen Natur und damit in einem hohen Anteil der Fälle die Sicherung der Diagnose, wird aber aus ökonomischen Gründen auf Zweifelsfälle, auf Patienten mit risikobehafteten Therapieansätzen und klinisch-epidemiologische Forschungsprojekte beschränkt bleiben. Zur Definition der minimalen diagnostischen Kriterien unter dem fakultativen Einschluß dieser Verfahren und Verlaufsuntersuchungen wurde von mehreren Experten gemeinsam Stellung genommen [10].

Therapie

Die oft schwierige Entscheidung, welche Therapie für den Patienten am günstigsten ist und ob eine zytoreduktive Behandlung eingeleitet werden sollte, orientiert sich an der Prognose der Knochenmarkerkrankung, der Gefährdung des Patienten durch die Zytopenie, seinem Alter und Allgemeinzustand sowie der Abschätzung seiner Therapietoleranz. Fast immer ist es möglich und vorteilhaft, die individuell auch innerhalb der einzelnen FAB-Gruppen unterschiedliche Progenoz durch eine mehrmonatige Verlaufsbeobachtung vor Therapieentscheidung abzuschätzen. Trotz Unsicherheiten in der Bewertung verschiedener Therapieansätze besteht Einigkeit darüber, daß die Behandlungsintensität dem Krankheitsstadium angepaßt werden sollte. So ist unwahrscheinlich, daß Niedrigrisiko-Patienten von einer aggressiven antileukämischen Behandlung profitieren. Dagegen ist die Prognose in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien so schlecht, daß der Einsatz eingreifender Maßnahmen, möglichst im Rahmen kontrollierter klinischer Studien, erwogen werden kann.

Niedrigrisiko-Patienten ohne Gefährdung oder ältere Patienten in allen MDS-Stadien sollten ausschließlich mit supportiven Maßnahmen behandelt werden, die auf eine Erhaltung der Lebensqualität und Abwendung lebensbedrohlicher Komplikationen abzielen. Hierzu gehören Erythrozyten- und Thrombozytenübertragungen bei klinisch symptomatischer Anämie bzw. gravierenden Blutungskomplikationen sowie frühzeitiger Einsatz von Antibiotika bei Fieber und lokalisierbaren Infektionen. Als Folge der Langzeittherapie mit Erythrozytenkonzentraten kann sich besonders bei PSA eine sekundäre Hämosiderose entwickeln, die bei stabilem Krankheitsverlauf des MDS Lebensqualität

und Lebenserwartung des Patienten beeinträchtigen kann. In diesen Fällen bietet sich bei kooperativen Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Eisenchelationstherapie an. Standardmedikament ist Deferoxamin, das nach neueren Beobachtungen ohne Wirkungsverlust auch in Form 12stündiger subkutaner Bolusgaben verabreicht werden kann [11]. Manifeste kardiale und hepatische Organschäden können sich unter konsequenter Deferoxamin-Therapie zurückbilden. Orale Eisenchelatoren (z.B. Deferiprone, L1) befinden sich in klinischer Erprobung.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren sind bei MDS-Patienten unter der Vorstellung eingesetzt worden, den zur Zytopenie führenden Ausreifungsdefekt der hämatopoetischen Progenitorzellen zu korrigieren. Erfahrungen liegen bislang für GM-CSF, G-CSF, Interleukin-3 und Erythropoietin vor, die überwiegend in kleineren Phase I/II-Studien geprüft wurden [12]. GM- und G-CSF führen fast immer zu einem vorübergehenden Anstieg der Neutrophilen. In der bislang einzigen randomisierten Langzeitstudie mit G-CSF bei 102 Patienten mit fortgeschrittenem MDS konnte weder eine signifikante Senkung der Infektionsrate noch ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.

Behandlung mit Erythropoietin führt nur bei 10-25% der Patienten zu einem Anstieg der Hämoglobin-Werte bzw. Senkung des Transfusionsbedarfs. Die zur Stimulation der Erythropoese benötigten Dosen liegen um den Faktor 5-40 höher als bei Patienten mit renaler Anämie. Nach einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse haben nicht-transfusionspflichtige Patienten mit niedrigen endogenen Erythropoietin-Spiegeln und Fehlen von Ringsideroblasten im Knochenmark die besten Chancen, auf eine Erythropoietin-Therapie anzusprechen [13].

Die bisherigen Daten rechtfertigen nicht die Gabe von Wachstumsfaktoren außerhalb klinischer Studien. Neben dem fehlenden Nachweis einer Überlebenszeitverlängerung muß bei Therapie mit myeloischen Zytokinen auch das potentielle Risiko eines beschleunigten AML-Übergangs berücksichtigt werden. Neuere Zytokine wie z.B. Thrombopoietin sind bislang noch nicht in klinischen Studien bei MDS-Patienten geprüft worden.

Aufgrund des Ausreifungsdefekts der hämatopoetischen Zellen gelten MDS als Modellerkrankungen für den Einsatz von Differenzierungsinduktoren. Hierzu gehören u.a. die Retinoide, deren differenzierungs-induzierende Wirkung gut belegt ist. In den 80er Jahren durchgeführte klinische Studien mit 13-cis-Retinsäure bei MDS-Patienten erbrachten überwiegend enttäuschende Ergebnisse. Durch Entwicklung neuer Vitamin A-Säure-Derivate, vor allem aber durch die spektakulären Behandlungserfolge der all-trans-Retinsäure (ATRA) bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie, ist das Interesse an dieser Substanzgruppe wieder gewachsen. ATRA ist auch imstande, die verstärkte Apoptose hämatopoetischer Zellen, die heute als wesentlicher Pathomechanismus der verminderten Blutzellproduktion von MDS-Patienten angesehen wird

[5], zu reduzieren. Diese theoretischen Überlegungen ließen sich allerdings bislang nicht in eine erfolgreiche Therapie umsetzen. Die Monotherapie mit ATRA zeigte Ansprechraten unter 10% bei zum Teil erheblicher Toxizität mit Kopfschmerzen, Myalgien, mukokutanen und gastrointestinalen Nebenwirkungen [14, 15].

Bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS, deren Lebenserwartung deutlich eingeschränkt ist, ist der Einsatz zytostatischer Maßnahmen zu diskutieren. Zytostatika sind unter verschiedenen Überlegungen bei MDS-Patienten verwendet worden. Unter dem Konzept der „Differenzierungsinduktion“ wurde bereits vor 15 Jahren niedrig-dosiertes Cytosinarabinosid (Ara-C 20 mg/m²/d über 2-3 Wochen) eingesetzt. Heute weiß man, daß der bei einigen Patienten beobachtete Behandlungserfolg auf einem myelosuppressiven Effekt beruht. Bei einer Frühletalität bis zu 25% ist eine Verbesserung der hämatologischen Parameter in etwa 40%, eine komplette Remission in maximal 20% der Fälle zu erwarten [16]. Prädiktive Parameter für das Ansprechen sind nicht bekannt. In randomisierten Studien konnte keine Verlängerung der Lebenserwartung einer mit niedrig-dosiertem Ara-C behandelten Patientengruppe gegenüber einem ausschließlich supportiv behandelten Kontrollkollektiv nachgewiesen werden [17].

Eine Monochemotherapie mit Hydroxyharnstoff oder anderen, möglichst nebenwirkungsarmen Zytostatika ist vor allem bei CMML-Patienten indiziert, um krankheitsbedingte Symptome (Splénomegalie, Pleura- und Perikardergüsse, Hautinfiltrate) zu mildern oder stark erhöhte Leukozytenwerte zu senken. Eine kürzlich in Europa abgeschlossene randomisierte Studie hat ergeben, daß Hydroxyharnstoff für diese Zwecke besser geeignet ist als Etoposid [18].

Aggressive Polychemotherapie mit AML-Induktionsprotokollen zielt auf eine möglichst radikale Zerstörung des malignen Zellklons ab. Früher wurden die Erfolgsaussichten einer aplasiogenen Chemotherapie bei MDS-Patienten ungünstig beurteilt. Diese Auffassung stützt sich auf ältere Studien, in denen Zytostatika häufig unzureichend dosiert wurden und die Möglichkeiten zur supportiven Therapie begrenzt waren. Tabelle 3 zeigt Ergebnisse aus 6 neueren Serien, die zwischen 1989 und 1996 publiziert wurden [19]. Zur Remissionsinduktion wurden etablierte AML-Induktionsprotokolle eingesetzt. Dominierende morphologische Subtypen waren RAEB, RAEB/T und postmyelodysplastische akute Leukämien (MDS-AML), deren Lebenserwartung bei alleiniger supportiver Therapie unter 2 Jahren liegt. Die CR-Quote betrug 54-79%, die Rate der Früh Todesfälle 0-21%, und der Anteil primär refraktärer Patienten 13-32%. Als günstige prätherapeutische Faktoren wurden jüngeres Patientenalter (< 45-50 Jahre), guter Allgemeinzustand, niedriger medullärer Blastenanteil, Fehlen chromosomaler Aberrationen, kurzes Zeitintervall zwischen MDS-Diagnose und Therapiebeginn, primäres MDS sowie niedrige LDH-Aktivität im Serum beschrieben [20]. Ob durch prä- oder posttherapeutische Gabe von hämatopoeti-

Tabelle 3 Aggressive Polychemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem MDS (neuere Studien)

Studie	Patienten (n)	Diagnosen (FAB)	Altersmedian (Jahre)	Induktionstherapie	CR (%)	NR (%)	ED (%)
Michels, 1989	31	RAEB/T	45	Ara-C + Anthrazyklin	61	23	0
De Witte, 1990	36	RAEB, RAEB/T, CMML, MDS-AML	45	AML-5, AML-6, HD-Ara-C	61	19	11
Estey, 1994	85	RAEB, RAEB/T	61	Ara-C + Idarubicin, FA, FLAG	66	13	21
De Witte, 1995	50	RAEB, RAEB/T, CMML, MDS-AML	46	Ara-C + Idarubicin	54	28	8
Bernstein, 1996	33	RA, RAEB, RAEB/T	57	7 + 3	79	15	6
Aul, 1996	90	RAEB, RAEB/T, MDS-AML	54	TAD9, Ara-C + Idarubicin, Doppelinduktion	61	17	14

Abkürzungen: CR = Vollremission, NR = Non-Response, ED = early death, MDS-AML = akute myeloische Leukämie nach MDS, Ara-C = Cytosinarabinsid, AML-5 = Vincristin + Cytosinarabinsid + Adriamycin, AML-6 = Vincristin + Cytosinarabinsid + Daunorubicin, HD-Ara-C = Hochdosis-Cytosinarabinsid, FA = Fludarabin + Cytosinarabinsid, FLAG = Fludarabin + G-CSF, 7 + 3 = Cytosinarabinsid + Daunorubicin oder Mitoxantron, TAD9 = Thioguanin + Cytosinarabinsid + Daunorubicin

schen Wachstumsfaktoren (GM-CSF, G-CSF) oder Komediation mit MDR (multiple drug resistance)-Antagonisten (z.B. Verapamil, Ciclosporin A) die Ergebnisse der Induktionsbehandlung bei MDS-Patienten verbessert werden können, ist bislang nicht ausreichend untersucht. Ebenfalls ist nicht sicher bekannt, ob MDS-Patienten durch konventionelle aggressive Chemotherapie geheilt werden können. Im eigenen Krankengut leben bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zur Zeit noch 28 von insgesamt 90 Patienten. Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben 5 Jahre nach Therapiebeginn betragen 26% bzw. 24%. Mit zwei Ausnahmen traten alle Rezidive innerhalb von 2 Jahren nach Therapiebeginn auf. Die Plateaubildung der Kaplan-Meier-Kurve spricht dafür, daß auch MDS-Patienten durch Chemotherapie allein geheilt werden können [21].

Bei Patienten unter 55 Jahren mit fortgeschrittenem MDS (RAEB, RAEB/T, CMML) oder frühem MDS mit ausgeprägter Panzytopenie ist die allogene Knochenmarktransplantation (KMT) unter Verwendung eines HLA-identischen Familienspenders Therapie der Wahl. Analog zum Vorgehen bei chronischer myeloischer Leukämie sollte die Entscheidung zur KMT rasch nach Diagnosesicherung getroffen werden. Die Heilungschance beträgt etwa 40% [22] und ist abhängig vom Patientenalter, FAB-Subtyp und anderen Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Transplantation. Im Gegensatz zur AML wurden MDS-Patienten mit RA oder RAEB auch ohne vorhergehende Remissionsinduktion erfolgreich transplantiert [23]. Eine Fremdspondertransplantation ist wegen der hohen therapieassoziierten Mortalität nur bei Patienten < 45 Jahre in gutem Allgemeinzustand in Betracht zu ziehen.

Bei der autologen Knochenmarktransplantation werden dem Patienten eigene hämatopoetische

Stammzellen retransfundiert, die in der Phase der kompletten Remission gewonnen wurden. Die Ergebnisse sind bei MDS-Patienten schlechter als bei Patienten mit de novo-AML. Die Verwendung peripherer PBSC (Blutstammzellen) ermöglicht eine deutlich beschleunigte hämatopoetische Regeneration. In einer aktuellen Studie der EORTC und EBMT wird der Stellenwert der PBSC als konsolidierende Maßnahme nach konventioneller Remissionsinduktion bei Hochrisiko-Patienten im Alter < 60 Jahre geprüft.

Literatur

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-199.
2. Heimpel H: Präleukämie oder myelodysplastisches Syndrom. *Dtsch Arztebl* 1987;84:2047-9.
3. Aul C, Gattermann N, Schneider W: Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82:358-67.
4. De Greef GE, Hagemeijer A: Molecular and cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Baillière's Clin Haematol* 1996;9:1-18.
5. Gallagher A, Darley RL, Padua RA: The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997;82:191-204.
6. Aul C, Gattermann N, Schneider W: Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymph* 1995; 16:247-62.
7. Park DJ, Koefler HP: Therapy-related myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:256-73.
8. Gattermann N, Aul C, Schneider W: Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA). *Br J Haematol* 1990;74:45-52.
9. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique: Chronic myelomonocytic leukemia: single entity or heterogeneous disorder? A prospective multicenter study of 100 patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;55:57-65.
10. Reizenstein P, Öst A: What is MDS? *Leuk Res* 1992;16:3-11.
11. Di Gregorio F, Romeo MA, Pizzarelli G, Aiello G, Russo G: An alternative to continuous subcutaneous infusion of desferrioxamine in thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1997;98:601-2.

12. Ganser A, Hoelzer D: Clinical use of hematopoietic growth factors in the myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33: 186-95.
13. Hellström-Lindberg E: Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a metaanalysis of 205 patients from 17 patients. *Br J Haematol* 1995;89:67-71.
14. Aul C, Runde V, Gattermann N: All-trans retinoic acid in patients with myelodysplastic syndromes: results of a pilot study. *Blood* 1993;82:2967-74.
15. Kurzrock R, Estey E, Talpaz M: All-trans retinoic acid: tolerance and biological effects in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 1993;11:1489-95.
16. Aul C, Gattermann N: The role of low-dose chemotherapy in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1992;16:207-12.
17. Miller KB, Kyungmann K, Morrison FS, Winter JN, Bennett JM, Neiman RS, Head DR, Cassileth PA, O'Connell MJ: The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol* 1992;65: 162-8.
18. Wattel E, Guerci A, Hecquet B, Economopoulos T, Copplestone A, Mahé B, Couteaux ME, Resegotti L, Voglova V, Foussard C, Pegourie B, Michaux JL, Deconinck E, Stoppa AM, Mufti G, Osier D, Fenaux P, Groupe Français des Myélodysplasies and European CMML Group: a randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 1996;88: 2480-7.
19. Aul C, Germing U, Minning H, Kobbe G, Gattermann N, Südhoff T, Meckenstock G, Söhngen D, Heyll A: Stellenwert aggressiver Behandlungsstrategien im Therapiekonzept myelodysplastischer Syndrome. In: Roth SL, Ackermann R, Aul C, Bender HG, Göbel U, Müller-Gärtner HW, Röher HD, editors. *Klinische Onkologie '97*. Bern (CH): Verlag Hans Huber, 1997: 173-9.
20. Boogaerts MA, Verhoef GEG, Demuyneck H: Treatment and prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Baillière's Clin Haematol* 1996;9:161-83.
21. Aul C, Runde V, Germing U, Burk M, Heyll A, Hildebrandt B, Willers R: Remission rates, survival and prognostic factors in 90 patients with advanced MDS treated with intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1995;70 (Suppl 2), A138.
22. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, Schoch G, Shulman H, Anasetti C, Bensinger WI, Bryant E, Buckner CD, Doney K, Martin PJ, Sanders JE, Sullivan KM, Thomas ED, Witherspoon RP, Hansen JA, Storb R: Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 1993;82: 677-81.
23. Arnold R, Heimpel H: Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes (MDS). *Bone Marrow Transplant* 1989;4 (Suppl 4),101-3.