

FORTBILDUNG

Heterogenes Krankheitsbild mit verschiedenen Formen des Knochenmarkversagens

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Myelodysplastische Syndrome sind Erkrankungen der hämatopoietischen Stammzelle, die durch Dysplasien von Blut- und Knochenmarkzellen mit hämatopoietischer Insuffizienz und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer akuten myeloischen Leukämie gekennzeichnet sind.

Les syndromes myélodysplasiques sont des maladies de la cellule souche hématopoïétique, qui sont caractérisées par la dysplasie de cellules sanguines et de moelle osseuse avec une insuffisance hématopoïétique et un risque accru de développer une leucémie myéloïde aiguë

Am häufigsten findet sich initial eine Anämie und Müdigkeit. Einige Patienten haben zusätzlich Symptome anderer Zytopenien, Infekte wegen Neutropenie oder Blutungen wegen Thrombozytopenie. Das mittlere Alter bei Diagnose ist 65–70 Jahre. Die Anämie ist in der Regel hyporegenerativ und makrozytär. Dysplasiezeichen im Blutausstrich und in der Knochenmarksuntersuchung sind die Regel (Abb. 1). Der Verlauf eines MDS ist variabel und dominiert durch progrediente Zytopenien und durch die Transformation in eine akute myeloische Leukämie (in 30–40%). Das MDS entsteht de novo, oder therapieassoziiert nach Chemo- (Radio-)therapie. In der Schweiz erkranken jährlich etwa 300 Patienten.

MDS ist eine klonale Erkrankung, mit abnormem Wachstum der neoplastischen Zellpopulation und Zelltod hämatopoietischer Zellen im Knochenmark mit dem Resultat der ineffektiven Hämatopoese und als Folge davon Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie sowie der Akkumulation von Blasten. Ursachen sind nicht bekannt, ausser bei therapieassoziierten Formen; genetische Veränderungen in den hämatopoetischen Vorläuferzellen spielen eine zentrale Rolle, reaktive Vorgänge im Knochenmark und Immunprozesse sind beteiligt.



Prof. Dr. med.
Jakob R. Passweg
Basel



Prof. Dr. med.
André Tichelli
Basel

Diagnose

Die Diagnose eines MDS ist oft schwierig und komplex. Bei Verdacht auf MDS müssen reaktive Veränderungen (Infekte, inflammatorische Erkrankungen) als Ursache der Zytopenie ausgeschlossen werden. Die klinische Untersuchung sucht Organinfiltrationen (Leber, Milz, Lymphknoten, Haut- und Schleimhautinfiltrationen usw.), Blutungszeichen und Infekte. Zur Diagnostik gehört die Zellzählung des peripheren Blutes. Zudem wird die Blutbildmorphologie und die Knochenmarksuntersuchung (Zytologie und Histologie) verwendet um die Anzahl betroffener Zelllinien festzulegen und die Blasten zu quantifizieren. Für den Klonalitätsnachweis und für die Berechnung des Risiko-scores wird zusätzlich die Zytogenetik benötigt (Abb. 2).

Zytogenetische Aberrationen kommen in etwa 50% vor. Die Variabilität der zytogenetischen Aberrationen ist enorm mit partiellen oder totalen Chromosomengewinnen oder -verlusten. Häufig sind die Trisomie 8, der Verlust des Chromosoms 7 und Deletion eines Teils der Chromosomen 5, 7 und 20. Diesen zytogenetischen

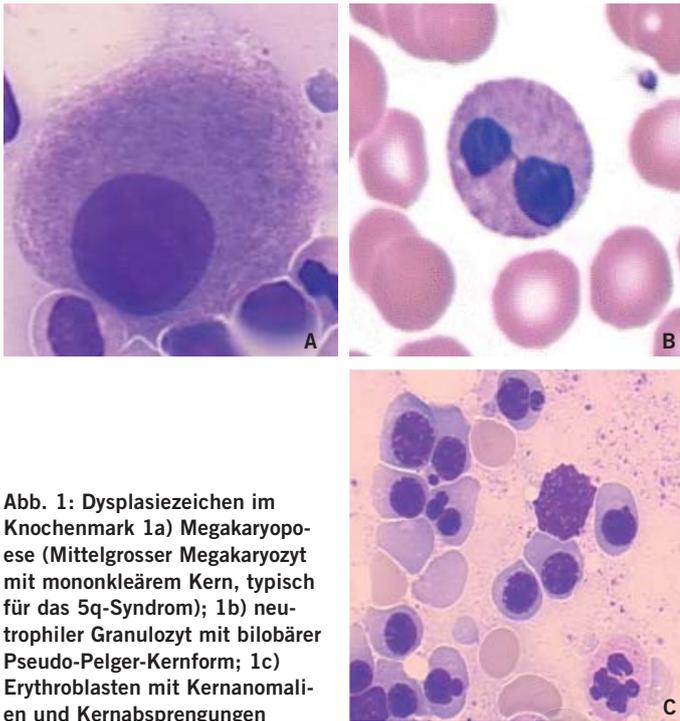
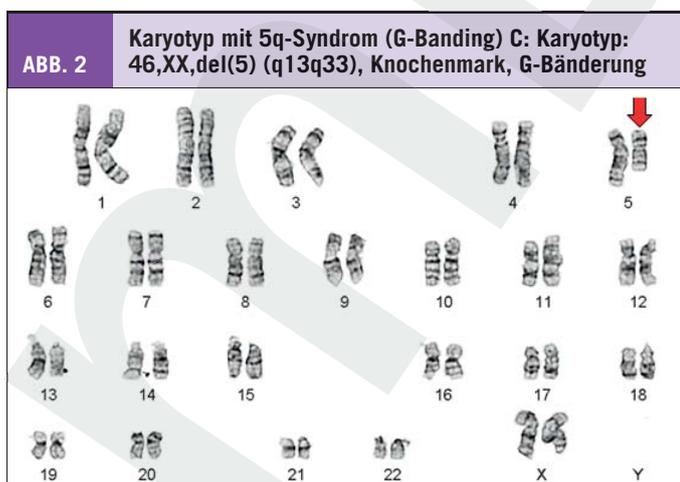


Abb. 1: Dysplasiezeichen im Knochenmark 1a) Megakaryopoese (Mittelgrosser Megakaryozyt mit mononukleärem Kern, typisch für das 5q-Syndrom); 1b) neutrophiler Granulozyt mit bilobärer Pseudo-Pelger-Kernform; 1c) Erythroblasten mit Kernanomalien und Kernabsprengungen

Aberrationen kommt prognostische Bedeutung zu und sie werden demzufolge in niedrig, intermediär und hochrisiko Anomalien eingeteilt. Im Verlauf der Erkrankung kommen zusätzliche genetische Veränderungen hinzu. Wenn ≥ 3 zytogenetische klonale Anomalien in einer Zelle nachweisbar sind, wird dies als komplexer Karyotyp bezeichnet (prognostisch ungünstig).

Entsprechend der Klassifikation der hämatopoetischen Tumore durch die WHO wird das MDS in sieben Untergruppen eingeteilt (Tab. 1). Diese diagnostischen Kategorien folgen der Logik der zunehmenden Zytopenie, der Dysplasien und der Blastenzahl und somit der zunehmenden Ähnlichkeit mit der akuten Leukämie. Grob kann das MDS in niedrigrisiko Situationen eingeteilt werden in denen Zytopenien im Vordergrund stehen, wobei Anämie häufiger ist als Thrombozytopenie und Neutropenie, und hochrisiko Situationen in denen Blastenvermehrung und Uebergang in die akute Leukämie wichtig sind. Zudem existieren prognostische Scoring Systeme welche die Anzahl betroffener Zelllinien mit Zytopenien (0–1 vs. 2–3), die Anzahl Blasten (<5% vs. 5–10% vs. 11–20%),



den zytogenetischen Befund sowie den Transfusionsbedarf beiziehen. Zusätzlich zu den zytogenetischen (im Mikroskop sichtbaren) Aberrationen gibt es submikroskopische Veränderungen mit Punktmutationen, Mikrodeletionen und Amplifikationen. Betroffen sind oft RAS-Onkogene, das Tumorerdrückungsgen TP53 und das AML1-Gen. Daneben bestehen Anomalien im epigenetischen Apparat, dies sind Veränderungen welche die Genexpression betreffen und auch der Splicing Maschinerie, welche für das Zusammensetzen transkribierter Gene verantwortlich ist.

Therapie

Die Behandlung des MDS soll die Lebensqualität optimieren, Zytopenien mildern, und die Überlebenszeit verlängern. Kuratives Potential hat einzig die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT). Alter, Komorbiditäten, Krankheitstyp sind zu berücksichtigen. Zur supportiven Therapie gehören Erythrozyten- und/oder Thrombozytentransfusionen, Erythropoetin oder Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) können unter bestimmten Umständen die Blutwerte verbessern, indem sie Knochenmarksfunktionen stimulieren. Transfusionsbedürftige Patienten mit einer mittelfristig stabilen Prognose benötigen eine Behandlung der Eisenüberladung mit Chelatoren. Ziel der Erythrozytentransfusionen ist eine Hämoglobinkonzentration von etwa 80 g/L. Die Grenzen für die Transfusionen müssen individuell angepasst werden. Manche Patienten tolerieren Hämoglobinwerte unter 80 g/L gut, alte Patienten oder solche mit Komorbiditäten können die Anämie schlecht vertragen. Prophylaktische Thrombozytentransfusionen werden verabreicht, wenn die Thrombozyten unter $10 \times 10^9/L$ sinken. Auch hier können die Transfusionslimiten variabel gehandhabt werden und sind an das Vorhandensein von Blutungen und dem Risikoprofil des Patienten (Alter) anzupassen. Anämie Patienten mit tiefen Serumerythropoetinwerten (500 mU/ml) können mit Erythropoetin behandelt werden mit Ansprechraten um 30%. Bei MDS sind die benötigten Dosen höher als bei renaler Anämie. Bei fehlendem Ansprechen soll die Therapie nach 4–8 Wochen abgebrochen werden. G-CSF soll bei MDS-Patienten nicht prophylaktisch gegeben werden, ein Therapieversuch ist jedoch indiziert bei febriler Agranulozytose (< $0.5 \times 10^9/L$ Neutrophile). Bei Patienten mit rezidivierenden Infekten in Agranulozytose können prophylaktische Antibiotika nützlich sein. Erythropoetin und G-CSF sind für MDS nicht zugelassen, benötigen eine Kostengutsprache. Androgene wie Danatrol können die Transfusionsabhängigkeit vermindern, niedrig dosierte Steroide gegen Symptome entzündlicher Reaktionen nützlich sein. Chronisch transfundierte Patienten entwickeln eine Eisenüberladung (in der Regel ab 20 Beutel oder Ferritin >1000 $\mu g/L$) mit Organschädigungen (Herz, Leber, endokrine Organe). Die Entscheidung für eine Eisenchelation ist abhängig von der Lebenserwartung (häufiger bei Niedrigrisiko MDS) und dem Transfusionsbedarf. Vor einer Stammzelltransplantation sollte wenn möglich die Eisenüberladung angegangen werden.

Die Empfehlungen für Niedrigrisikopatienten schliessen den Transfusionsupport sowie die Gabe von Erythropoetin ein. Gewisse Patienten, <60 Jahre, hypozelluläres Knochenmark, symptomatische Anämie und Serumerythropoetin >500 mU/ml sind Kandidaten für Immunsuppression mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) und Cyclosporin A. 30–60% können auf eine solche Therapie mit verbesserter Hämatopoese ansprechen. Das 5q-Syndrom ist eine separate Entität mit einem langsamen Verlauf und zytoge-

netisch dem Verlust des langen Armes des Chromosoms 5. Lenalidomid (Revlimid) ein Thalidomidanalogon zeigt bei diesen Patienten ein hohes Ansprechen und wird mit 10 mg/Tag in Zyklen von 21 Tagen alle vier Wochen verabreicht. Bei ausgewählten MDS-Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, soll eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden. Hypomethylierende Substanzen (z.B. 5-Azacitidin, siehe unten) können bei progredientem Niedrigrisiko-MDS angewendet werden.

Bei Hochrisiko MDS, Patienten mit Blastenüberschuss und/oder komplexem Karyotyp werden niedrig dosierte Chemotherapie, hochdosierte Chemotherapie und Stammzelltransplantation angewendet. 5-Azacitidin ist ein Methyltransferaseinhibitor, und wird in subkutanen Behandlungszyklen alle vier Wochen verabreicht. Ein Ansprechen tritt oft erst nach mehreren Behandlungszyklen auf. Für dieses Medikament ist eine Überlebensverlängerung in kontrollierten Studien gezeigt worden. Intensive Chemotherapien wie bei akuter Leukämie werden bei jungen Patienten mit Hochrisiko MDS angewendet. Remissionsraten von 40–60% werden erreicht, dauern aber selten lange mit Rezidiven bei der Mehrheit der Patienten. Die allogene Stammzelltransplantation, oft nach vorangehender intensiver Chemotherapie oder nach Behandlung mit Hypomethylierenden Substanzen kann zu langfristigen Remissionen führen. Bei den oft älteren Patienten ist die Toxizität aber erheblich und auch trotz Stammzelltransplantation können Rezidive auftreten, so dass langjährige Remissionen bei guter Lebensqualität je nach Alter, Krankheitsstadium und Spender bei 40-60% liegen. Der optimale Transplantationszeitpunkt ist zur Maximierung des Gesamtüberleben eine frühe Transplantation bei Patienten mit Hochrisiko MDS, hingegen ein Zuwarten bis zur Progression bei Niedrigrisikopatienten.

TAB. 1 Diagnostische Klassifizierung nach WHO			
	WHO Kategorie	Blut	Knochenmark
RCUD (RA, RN, RT)	Refraktäre Zytopenien mit Einliniendysplasie, einschliesslich refraktäre Anämie, refraktäre Neutropenie und refraktäre Thrombozytopenie	Uni-, oder Bizytopenie	Einliniendysplasie: ≥10% der Zellen in 1 myeloischen Zelllinie <5% Blasten <15% erythroide Vorläuferzellen mit Ringsideroblasten
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	Anämie keine Blasten	≥15% erythroide Vorläuferzellen mit Ringsideroblasten ausschliesslich erythroide Dysplasie <5% Blasten
RCMD	Refraktäre Zytopenie mit Mehrliniendysplasie	Zytopenie(n) <1 x 10 ⁹ /L Monozyten	Dysplasie in ≥10% der Zellen in ≥2 myeloischen Zelllinien <5% Blasten ±15% Ringsideroblasten
RAEB-1	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess -1	Zytopenie(n) <2–4% Blasten* <1 x 10 ⁹ /L Monozyten	Einlinien- oder Mehrliniendysplasie 5–9% Blasten* keine Auer-Stäbchen
RAEB-2	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess -2	Zytopenie(n) 5–19% Blasten* <1 x 10 ⁹ /L Monozyten	Einlinien- oder Mehrliniendysplasie 10–19% Blasten* +/- Auer-Stäbchen
MDS-U	Unklassifiziertes Myelodysplastisches Syndrom	Zytopenien	Einliniendysplasie oder keine Dysplasie aber charakteristische zytogenetische Aberration, die als mutmasslicher Beweis für eine MDS-Diagnose betrachtet wird. <5% Blasten
MDS mit del(5q)	Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter 5q-Deletion	Anämie Normale oder erhöhte Plättchenzahl	Erythroide Einliniendysplasie isolierte 5q-Deletion <5% Blasten

Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg

Prof. Dr. med. André Tichelli

Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
jpassweg@uhbs.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Myelodysplastischen Syndrome sind ein sehr heterogenes Krankheitsbild mit verschiedenen Formen des Knochenmarksversagens. Bei unklarer Anämie und anderen Zytopenien, mit Erschöpfung, Blutungen und Infekten vor allem bei älteren Menschen MDS in Betracht ziehen
- ◆ Patienten sterben an den Folgen der Zytopenie oder am Übergang in eine akute myeloische Leukämie
- ◆ Die diagnostische Abklärung und Einteilung in Risikokategorien sind wichtig für die Behandlung
- ◆ Zur Behandlung gehört eine Supportive Therapie, mit Erythrozyten- und Plättchentransfusionen, Wachstumsfaktoren, Eisenchelation und Infektbehandlung und Prophylaxe
- ◆ Behandlungen, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können, sind niedrig und hochdosierte Chemotherapie und hämatopoetische Stammzelltransplantation

Message à retenir

- ◆ Les syndromes myélodysplasiques sont une maladie très hétérogène, avec différentes formes de défaillance de la moelle osseuse. Ils sont à considérer lors d'une anémie inexpliquée et autres cytopénies, avec la fatigue, des saignements et des infections, en particulier chez les personnes âgées
- ◆ Les patients meurent des conséquences de la cytopénie, ou d'une transformation vers la leucémie myéloïde aiguë
- ◆ L'évaluation diagnostique et la classification en catégories de risque est importante pour le traitement
- ◆ Le traitement comprend un traitement de soutien avec des transfusions de globules rouges et de plaquettes, de facteurs de croissance, la chélation du fer et le traitement et la prophylaxie de l'infection
- ◆ Les traitements qui peuvent influencer le cours de la maladie sont la chimiothérapie à faible et haut dosage et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Literatur:

1. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2008;87(9):691-9.
2. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2008;87(7):515-26.
3. Brunning R, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic Syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed: IARC Press; 2008. p. 88-103.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-88; Erratum: *Blood.* 1998;91:100.
5. The NCCN Myelodysplastic Panel. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Journal [serial on the Internet]. 2009: Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf.
6. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood.* 2006;108(2):419-25.
7. Fenau P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-32.