

III. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen  
Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel)

**Die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) – Eine  
retrospektive Untersuchung an 70 Patienten unter besonderer  
Berücksichtigung der klinischen Befunde und Laborwerte in Beziehung zur  
Histopathologie des Knochenmarks nach der Hannover-Klassifikation**

Uwe Weber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Rastetter, i.R.  
2. Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel

Die Dissertation wurde am 14.09.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 08.02.2006 angenommen.

	<u>Seite</u>
<b>I. Inhaltsverzeichnis</b>	1
<b>II. Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1. Vorwort</b>	5
<b>2. Einleitung</b>	6
2.1. Chronische myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)	6
2.2. Chronische myeloische Leukämie (CML)	7
2.2.1. Definition	7
2.2.2. Epidemiologie	7
2.2.3. Ätiologie und Pathogenese	7
2.2.4. Krankheitsbild	8
2.2.5. Diagnose	8
2.2.6. Differentialdiagnose	9
2.2.7. Therapie	9
2.2.8. Verlauf und Prognose	11
2.3. Polycythaemia vera (PV)	11
2.3.1. Definition	11
2.3.2. Epidemiologie	11
2.3.3. Ätiologie und Pathogenese	11
2.3.4. Krankheitsbild	12
2.3.5. Diagnose	12
2.3.6. Differentialdiagnose	13
2.3.7. Therapie	13
2.3.8. Verlauf und Prognose	13
2.4. Primäre Thrombozythämie (PTH)	14
2.4.1. Definition	14
2.4.2. Epidemiologie	14
2.4.3. Ätiologie und Pathogenese	14
2.4.4. Krankheitsbild	14
2.4.5. Diagnose	15
2.4.6. Differentialdiagnose	15
2.4.7. Therapie	15
2.4.8. Verlauf und Prognose	16

	<u>Seite</u>
2.5. Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose (CMGM)	16
2.5.1. Definition	16
2.5.2. Epidemiologie	16
2.5.3. Ätiologie und Pathogenese	16
2.5.4. Krankheitsbild	17
2.5.5. Diagnose	17
2.5.6. Differentialdiagnose	17
2.5.7. Therapie	18
2.5.8. Verlauf und Prognose	18
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>19</b>
3.1. Studienaufbau	19
3.2. Methoden und Untersuchungen	19
3.3. Hannover-Klassifikation der CMPE	20
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>22</b>
4.1. Vorbemerkungen	22
4.2. Patientenkollektiv in Beziehung zur Hannover-Klassifikation	23
4.3. Vorerkrankungen	31
4.4. Klinisches Bild	34
4.4.1. Karnofsky-Index	34
4.4.2. Erstsymptomatik	37
4.4.3. Milz- und Lebergröße	41
4.4.4. Extramedulläre Manifestation	46
4.5. Laboranalyse	47
4.5.1. Hämatologische Befunde	47
4.5.2. Klinisch-chemische Befunde	64
4.5.3. Alkalische Leukozytenphosphatase (ALP)	69
4.6. Knochenmarkanalyse	73
4.6.1. Zytologie	79
4.6.2. Histologie	90
4.6.3. Zytogenetik	93
4.7. Therapie und Verlauf	95
4.7.1. Verlaufsbeobachtung und Todesfälle	95
4.7.2. Therapie und Krankheitsverlauf der CML-Patienten	96
4.7.3. Therapie und Krankheitsverlauf der PV-Patienten	101
4.7.4. Therapie und Krankheitsverlauf der PTH-Patienten	103

	<u>Seite</u>
4.7.5. Therapie und Krankheitsverlauf der CMGM-Patienten	105
4.7.6. Therapie und Krankheitsverlauf der CMPE.UC-Patienten	107
4.7.7. Therapieassoziierte Nebenwirkungen	108
<b>5. Diskussion</b>	<b>110</b>
5.1. Zielsetzung	110
5.2. Darlegung der wesentlichen Ergebnisse	110
5.3. Stellenwert der Hannover-Klassifikation im Spiegel unseres Patientengutes	117
5.4. Ausblick	119
5.5. Schlußfolgerungen	120
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>122</b>
<b>III. Literaturverzeichnis</b>	<b>124</b>
<b>IV. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen</b>	<b>129</b>
<b>V. Danksagung</b>	<b>132</b>
<b>VI. Lebenslauf</b>	<b>133</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

AMF	Fortgeschrittene Myelofibrose
AMF.BS	Fortgeschrittene Myelofibrose mit Osteosklerose
ALP	Alkalische Leukozytenphosphatase
BC	Blastenkrise
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CMGM	Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose
CML	Chronische myeloische Leukämie
CML.CT	Chronische myeloische Leukämie, gewöhnlicher Typ
CML.MI	Chronische myeloische Leukämie, megakaryozytenreich
CML.MP	Chronische myeloische Leukämie, Megakaryozyten-Prädominanz
CML.OT	Chronische myeloische Leukämie, überlappender Typ
CMPE	Chronische myeloproliferative Erkrankungen
CMPE.UC	Unklassifizierbare chronische myeloproliferative Erkrankung
EB	Überschuss von Blasten
EMS	Frühe Myelosklerose
ET	Essentielle Thrombozythämie
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
LDH	Laktatdehydrogenase
MS/MF	Myelosklerose und Myelofibrose
OMS	Osteomyelosklerose
PTH	Primäre Thrombozythämie
PV	Polycythaemia vera

## 1. Vorwort

Die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) sind Neoplasien des Knochenmarks mit gesteigerter Proliferation einer oder mehrerer Zelllinien der Hämatopoese [2, S. 299 - 303]. Aufgrund von Gemeinsamkeiten in der Pathogenese und klinischen Manifestation hat Dameshek 1951 erstmals auf diese Einheit aufmerksam gemacht und den Begriff „myeloproliferatives Syndrom“ eingeführt [15, S. 372 - 375].

Heute unterscheidet man die chronische myeloische Leukämie (CML), die Polycythaemia vera (PV), die essentielle oder primäre Thrombozythämie (ET/PTH) und die Osteomyelofibrose (OMF), welche in der Hannover-Klassifikation als chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose (CMGM) bezeichnet wird [21, S. 5]. Manchmal ist eine genaue Zuordnung zu diesen vier klinischen Entitäten nicht möglich, so daß als vorläufige Diagnose der Begriff unklassifizierbare chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPE.UC) hinzugefügt wurde [10, S. 41 – 52; 42, S. 131].

Obwohl die einzelnen CMPE-Formen eine Reihe von Gemeinsamkeiten aufweisen und insbesondere im Anfangsstadium der Erkrankung oft schwer voneinander abgrenzbar sind, unterscheiden sie sich zum Teil erheblich in Bezug auf Morphologie, Molekulargenetik, Verlauf, Therapie und Prognose [43, S. 543]. Daher kommt der exakten histopathologischen Klassifizierung, welche als wichtiges Kriterium zur eindeutigen Diagnose einer CMPE und ihrer Untereinheiten angesehen wird, eine entscheidende Bedeutung zu. Die von A. Georgii entwickelte Hannover-Klassifikation [21, S. 3 - 27], welche eine Weiterentwicklung bisheriger Nomenklaturen darstellt und im Gegensatz zu den bisherigen Einteilungen ausschließlich auf der Histopathologie des Knochenmarks beruht, könnte hierfür gute Voraussetzungen bieten.

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Untersuchung dar: Anhand der Krankenunterlagen von 70 Patienten mit CMPE soll versucht werden, wegweisende Befunde bei der Erstuntersuchung sowie im weiteren Krankheitsverlauf mit der histologischen Knochenmarkdiagnose nach der Hannover-Klassifikation in Korrelation zu bringen. Dabei geht es um die Frage, ob die Hannover-Klassifikation auch eine klinische Relevanz besitzt.

## 2. Einleitung

### 2.1. Chronische myeloproliferative Erkrankungen (CMPE)

Zu den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) zählen definitionsgemäß die chronische myeloische Leukämie (CML), die Polycythaemia vera (PV, Synonyme: Polycythaemia rubra vera, Vasquez-Osler-Erkrankung), die primäre (essentielle, idiopathische) Thrombozythämie (PTH) und die chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose (CMGM, Synonyme: Osteomyelosklerose, idiopathische Myelofibrose, primäre Myelofibrose, agnogenic myeloid metaplasia – AMM). Gemeinsames Kennzeichen aller chronischen myeloproliferativen Erkrankungen ist die monoklonale Proliferation einer pluripotenten, genetisch veränderten Knochenmarkstammzelle [2, S.299 - 303; 15, S. 372 - 375]. Es kommt zu einer autonomen Überproduktion und Ausschwemmung reifer und unreifer Zellreihen der Erythropoese (PV), Granulopoese (CML) und Megakaryopoese (PTH), die sowohl einzeln, als auch gemeinsam betroffen sein können.

Übergänge zwischen den verschiedenen Erkrankungen sowie zwischen myeloproliferativen und myelodysplastischen Syndromen (MDS) sind möglich [8, S. 443]. Ebenso ist allen CMPE-Formen gemeinsam, dass sie in eine akzelerierte Phase bzw. in einen Blastenschub übergehen können. Bei der CML tritt eine Blastenkrise nahezu immer auf, bei der CMGM in etwa 20%, bei der PV in ungefähr 10% und bei der PTH nur in Ausnahmefällen [43, S. 543]. Charakteristisch für die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen ist auch eine zunehmende Faserbildung im Knochenmark, welche man bei der CMGM immer, bei der CML in 20% und bei der PV in 10 bis 20% findet. Bei der PTH wird dagegen eine Myelofibrose nur selten beobachtet [43, S. 543].

Molekulargenetische Veränderungen treten bei der CML in Form des Philadelphia-Chromosoms  $t(9;22)(q34;q11)$  auf. Weitere Chromosomenaberrationen wie z. B.  $-y$ ,  $+8$ ,  $+9$ ,  $-7$ ,  $del(20)(q11q13)$ ,  $del(13)(q12q14)$ ,  $del(5)(q13q33)$  oder  $del(12)(p12)$  lassen sich auch bei den übrigen CMPE-Formen nachweisen [3, S. 1129].

Die Behandlungsmöglichkeiten reichen von ausschließlicher Beobachtung über Aderlass, konventionelle Chemotherapie (Hydroxyurea), Strahlentherapie und Zytokine (Interferon) bis hin zur einzig gesicherten kurativen Maßnahme, welche in der myeloablativen Hochdosischemotherapie mit anschließender allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantation besteht [42, S.131; 66, S. 379].

## 2.2. Chronische myeloische Leukämie (CML)

(ICD 10: C92.1)

### 2.2.1. Definition

Die CML ist eine klonale Stammzellerkrankung der Hämatopoese mit überwiegender Hyperplasie der Granulopoese, aber auch Erythropoese und Thrombopoese [48, S. 1330]. Nach einer chronischen Phase entwickelt sich, meist über eine akzelerierte Phase, ein terminaler Blastenschub [19, S. 164; 31, S. 1441].

### 2.2.2. Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 1/100 000 Einwohner/Jahr macht die CML etwa 20% aller Leukämien beim Erwachsenen aus. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, wobei alle Altersstufen betroffen sein können. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen (3:2) [40, S. 115; 66, S. 380].

### 2.2.3. Ätiologie und Pathogenese

Die **Ätiologie** der CML ist nach wie vor weitgehend ungeklärt. Als prädisponierender Faktor gilt ionisierende Strahlung. Für organische Lösungsmittel wie Benzol konnte, im Gegensatz zu akuten Leukämien, bisher keine ätiopathogenetische Bedeutung nachgewiesen werden [17, S. 403; 27, S. 267].

**Pathogenese:** Bei 95% der CML-Patienten lässt sich in Granulozyten, Erythrozyten und Megakaryozyten sowie in B-Lymphozyten das Philadelphia-Chromosom nachweisen [19, S. 164; 48, S. 1330]. Es handelt sich dabei um ein 1960 von Nowell und Hungerford entdecktes, verkürztes Chromosom 22 [39, S. 1497], welches durch Rowley 1973 als Resultat einer balancierten Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 und 22 mit Bruchstellen im Bereich der Bänder q34 und q11 beschrieben wurde [46, S. 290 - 293]. Die Formel lautet: t(9;22)(q34;q11).

Die Bruchstelle am Chromosom 9 liegt in einer als ABL (Ableson leukemia virus) bezeichneten Genregion, welche normalerweise für eine Tyrosinkinase mit einem Molekulargewicht von 145 kD kodiert und bei der reziproken Translokation auf dem Chromosom 22 in einer Genregion namens BCR (breakpoint cluster region) eingefügt wird. Auf diese Weise entsteht auf dem langen Arm des Chromosoms 22 ein neues BCR-ABL-Gen, welches in Abhängigkeit von der exakten Lokalisation der Bruchstelle auf dem BCR-Gen für



ein Protein mit einem Molekulargewicht zwischen 185 kD und 230 kD kodiert, wobei fast alle Patienten mit typischer chronischer Phase einer CML für ein 210 kD BCR-ABL-Protein mit gesteigerter Tyrosinkinase-Aktivität kodieren [16, S. 3343 - 3345; 19, S. 164 - 165; 48, S. 1330 - 1333; 33, S. 90 - 91]. Mit dem neuen Genprodukt ließen sich im Tierexperiment bei Mäusen CML-ähnliche Erkrankungen induzieren [14, S. 824 - 830].

Als Folge der gesteigerten Tyrosinkinaseaktivität des BCR-ABL-Proteins wird durch Phosphorylierung verschiedener Substrate eine Signaltransduktionskaskade in Gang gesetzt, welche zur Transformation hämatopoetischer Zellen mit ungebremstem Wachstum und fehlendem programmiertem Zelltod (Apoptose) führt [16, S. 3345 - 3348; 19, S. 166 - 167; 48, S. 1333].

#### **2.2.4 Krankheitsbild**

Die typischen initialen Krankheitssymptome bei der CML sind Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, wobei etwa 40% der Patienten asymptomatisch sind und nur durch ein pathologisches Blutbild auffallen [48, S. 1330]. In etwa der Hälfte der Fälle findet man eine Splenomegalie, welche zu unspezifischen Oberbauchbeschwerden führen kann. Laborchemischer Leitbefund ist eine ausgeprägte Leukozytose im peripheren Blut. Im Differentialblutbild fällt eine Linksverschiebung mit Auftreten granulozytopoetischer Zellen aller Reifungsstufen bis zu Myeloblasten auf. Der Anteil eosinophiler und basophiler Granulozyten ist häufig erhöht. Charakteristisch für die CML ist eine verminderte Aktivität der alkalische Leukozytenphosphatase (ALP) in den Granulozyten. Der ALP-Index liegt unter 10 oder ist negativ (Normbereich 10 bis 100) [27, S. 268; 29, S. 565 - 567].

#### **2.2.5. Diagnose**

Die Diagnostik einer CML umfasst körperliche Untersuchung, Blutbild mit Differentialblutbild, klinische Chemie, Zytochemie und die Knochenmarkdiagnostik mit Zytologie, Histologie und Zytogenetik. Der Nachweis der BCR-ABL-Translokation kann auf DNA-Ebene neben der Zytogenetik durch die FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) und den Southern Blot, auf mRNA-Ebene durch die RT-PCR und auf Proteinebene durch den Western Blot erfolgen. Goldstandard für die Routinediagnostik und für Verlaufsbeobachtungen ist jedoch nach wie vor die Zytogenetik [40, S. 116 - 117].

### 2.2.6. Differentialdiagnose

Die CML muß gegen andere myeloproliferative Erkrankungen, chronische myelomonozytäre Leukämien (CMML) und reaktive Leukozytosen abgegrenzt werden [27, S. 269; 40, S. 122; 66, S. 382].

### 2.2.7. Therapie

Zur Behandlung der CML stehen heute die konventionelle proliferationshemmende Therapie, die Interferontherapie, die allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation und als völlig neues Therapieprinzip mit kausalem Ansatz der Einsatz von Signaltransduktionsinhibitoren zur Verfügung.

Der Behandlungsbeginn richtet sich nach der Symptomatik und nach dem Krankheitsstadium. Bei asymptomatischen Patienten kommt eher eine abwartend beobachtende Haltung in Frage. Bei Auftreten von Symptomen oder Anstieg der Leukozyten über 100 000/ $\mu$ l sollte sofort und möglichst im Rahmen der CML-Therapiestudie behandelt werden. Ziel ist das Erreichen einer hämatologischen Remission (Normalisierung des Blutbildes und der klinischen Symptomatik) und zytogenetischen Remission (Reduktion oder Elimination des Philadelphia-positiven Zellklons im Knochenmark), welche mit einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit korreliert. Für die Therapieentscheidung sind auch Prognosefaktoren (Sokal-Score, New CML-Score, Gratwohl-Score), der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten zu berücksichtigen [40, S. 123 - 130]. In der akzelerierten Phase sollte individuell entsprechend der Symptomatik therapiert werden (Dosissteigerung oder Umstellung der Therapie). In der terminalen Blastenkrise wird wie bei einer akuten Leukämie behandelt, und zwar je nach Phänotyp (myeloisch oder lymphatisch) entsprechend der AML/ALL-Protokolle.

#### Proliferationshemmende Therapie

Die erste synthetische Substanz zur Behandlung der CML war Busulfan (Myleran), ein Alkylans mit Wirksamkeit auf Stammzellebene. Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (Panzytopenie, Lungenfibrose) und schlechter Steuerbarkeit dient es heute nur noch als Reservemittel [27, S. 271; 40, S. 126].

Seit 1972 ist Hydroxyurea (Litalir), ein Inhibitor der DNA-Synthese, im Einsatz. Wegen seiner guten Steuerbarkeit und Verträglichkeit eignet es sich besonders zur Initialbehandlung der CML [40, S. 123 - 124]. Gegenüber der Busulfantherapie besteht für Hydroxyurea ein Überlebensvorteil [25, S. 398], jedoch vermag keine der beiden Substanzen eine dauerhafte zytogenetische Remission herbeizuführen oder die Progression in eine Blastenkrise hinauszuzögern [48, S. 1333].

### Interferontherapie

Interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) ist seit den achtziger Jahren zur Behandlung der CML im Einsatz und kann im Gegensatz zur konventionellen antiproliferativen Therapie anhaltende zytogenetische Remissionen induzieren [58, S. 532], was zu einem eindeutigen Überlebensvorteil gegenüber Busulfan und Hydroxyurea führt [4, S. 1392; 26, S. 4064; 32, S. 254; 65, S. 820]. Ein besseres zytogenetisches Ansprechen bei allerdings höherer Toxizität wird mit der Kombination von Interferon und Cytosinarabinosid (AraC) erreicht [40, S. 125; 66, S. 385].

### Knochenmarktransplantation

Bis heute stellt die allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation die einzige gesicherte kurative Therapiemöglichkeit für die CML dar und wird weltweit an verschiedenen Zentren erfolgreich durchgeführt [23, S. 152 - 157; 35, S. 543 - 550; 47, S. 369 - 376]. Dennoch bleibt sie bisher einem relativ geringen Anteil geeigneter CML-Patienten vorenthalten. Die Überlebenschancen sind am besten, wenn die Patienten unter 40 Jahre alt sind, wenn das Knochenmark von einem Familienspender stammt und wenn die Transplantation innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung erfolgt [48, S. 1334]. Eine Alternative für ältere Patienten oder Patienten ohne passenden Spender bietet die autologe Knochenmarktransplantation [23, S. 152 - 157; 40, S. 127].

### Imatinib (STI 571, Glivec)

Mit dem Signaltransduktionsinhibitor Imatinib (Glivec) steht erstmals ein Medikament zur Verfügung, welches einen kausalen Therapieansatz für die CML bietet. Es handelt sich dabei um ein 2-Phenylaminopyrimidin, welches selektiv die BCR-ABL-Tyrosinkinase-Aktivität blockiert, indem es als kompetitiver Inhibitor für die ATP-Bindungsstelle an ABL fungiert. Neben der Tyrosinkinase werden auch andere Kinasen wie c-kit und PDGF-Rezeptor gehemmt [17, S. 401 - 423; 34, S. 2167 - 2168; 40, S. 126].

In Phase I-II-Studien hat Imatinib seine Wirksamkeit in allen CML-Stadien gezeigt und hat sich als Eckpfeiler in der CML-Therapie etabliert [34, S. 2167 - 2168]. In Deutschland ist das Medikament seit November 2001 zur Behandlung der chronischen Phase bei Interferon-Unverträglichkeit und der fortgeschrittenen Stadien zugelassen (Dosis 400 – 600 mg/die). Derzeit laufen weitere Studien. In der am 28.06.2002 aktivierten vierarmigen bundesweiten CML IV-Studie werden Imatinib (Glivec), Imatinib + Interferon, Imatinib + niedrig dosiertes Cytosinarabinosid und Interferon  $\pm$  Hydroxyurea ( $\pm$  niedrig dosiertes Cytosinarabinosid) verglichen.

### **2.2.8. Verlauf und Prognose**

Die mittlere Überlebenszeit von behandelten CML-Patienten beträgt unter Interferon-Therapie 60 bis 89 Monate und ist der alleinigen Hydroxyurea- oder Busulfan-Behandlung in dieser Beziehung deutlich überlegen [40, S. 124; 52, S.1524]. Gewöhnlich schließt sich an die stabile chronische Phase einer CML eine unterschiedlich lange Akzelerationsphase und ein terminaler Blastenschub mit hoher Ausschwemmung von Blasten und Promyelozyten (zusammen über 30% im peripheren Blut) an. Das morphologische Bild zeigt in 2/3 der Fälle eine myeloische Differenzierung, in 1/3 der Fälle eine lymphatische Transformation [19, S. 164]. Nach Eintritt des Blastenschubs beträgt die Lebenserwartung noch zwei bis sechs Monate.

## **2.3. Polycythaemia vera (PV)**

(ICD 10: D45)

### **2.3.1. Definition**

Die Polycythaemia vera ist definiert als hämatopoetische Stammzellerkrankung mit klonaler Expansion aller drei Zelllinien der Hämatopoese unter Betonung der Erythropoese [1, S. 913; 55, S. 4272].

### **2.3.2. Epidemiologie**

Die jährliche Inzidenz der PV beträgt nach amerikanischen Studien bis zu 2,3/100 000 Einwohner. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren mit leichter Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Etwa 7% der Patienten sind unter 40 Jahre alt [63, S. 175].

### **2.3.3. Ätiologie und Pathogenese**

Auch wenn es sich bei der PV um eine klonale Erkrankung handelt, bleibt der zugrunde liegende molekulare Defekt weiterhin unbekannt. Fest steht, dass Knochenmarkzellen von PV-Patienten auch ohne Erythropoietin erythrozytäre Vorläufer bilden können, welche auf verschiedene Zytokine sensibel reagieren. Veränderungen an den Erythropoietin-Rezeptoren wurden bisher nicht nachgewiesen [59, S. 141].

### 2.3.4. Krankheitsbild [27, S. 275; 38, S. 9; 42, S. 137; 44, S. 548 - 554; 66, S. 388 - 389]

Hämatologischer Leitbefund bei der PV ist die Erythrozytose mit Erhöhung von Hämoglobin und Hämatokrit. Meistens besteht auch eine Leukozytose und Thrombozytose. Labormäßig sind außerdem die ALP, die Harnsäure, LDH und Vitamin B12 erhöht. Das Serumeisen, Serumferritin, MCH und der Erythropoietin-Spiegel sind dagegen erniedrigt. Im Knochenmark findet sich eine Hyperplasie aller drei Zellreihen.

Die Zunahme des Blutvolumens und die erhöhte Blutviskosität führen zu unspezifischen Symptomen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Tinnitus oder Kribbelparästhesien. Krankheitstypisch sind eine tiefrote Verfärbung von Haut und Schleimhäuten (Plethora) und der aquagene Pruritus. Weiterhin gilt die Erythromelalgie mit Rötung und Brennen der Akren als charakteristisch. Bei vielen PV-Patienten besteht eine arterielle Hypertonie und Splenomegalie. Blutungen sind in erster Linie Folge von Thrombozytenfunktionsstörungen (paradoxe Blutungsneigung). Die Haupt-Todesursache bei der PV stellen thrombo-embolische Komplikationen dar, welche sowohl das arterielle als auch das venöse System betreffen können.

### 2.3.5. Diagnose

Von der Polycythaemia Vera Study Group (PVSG) wurden folgende Diagnosekriterien aufgestellt:

Hauptkriterien:

- A1: Erythrozytenmasse  $\geq 36$  ml/kg Körpergewicht (m) bzw.  $\geq 32$  mg/kg Körpergewicht (w)
- A2: arterielle Sauerstoffsättigung  $\geq 92\%$
- A3: Splenomegalie

Nebenkriterien:

- B1: Thrombozytose  $\geq 400\ 000$
- B2: Leukozytose  $\geq 12\ 000$
- B3: ALP-Index 100
- B4: Vitamin B12 im Serum  $\geq 900$  pg/ml

Die Diagnose einer PV wird gestellt, wenn alle 3 Hauptkriterien oder die Hauptkriterien 1 und 2 sowie mindestens 2 Nebenkriterien vorliegen [42, S. 136 - 137; 66, S. 389].

### 2.3.6. Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose besteht in einer sekundären oder reaktiven Erythrozytenvermehrung und Hämatokriterhöhung im Sinne einer Polyglobulie, wie sie bei kardio-respiratorischen Erkrankungen, Schlafapnoe, Rauchern, längeren Höheng Aufenthalten oder seltenen Hämoglobinopathien beobachtet wird. Auch bei Nierenerkrankungen oder paraneoplastischen Syndromen können krankhaft erhöhte Erythropoietin-Spiegel eine reaktive Polyglobulie verursachen. In Einzelfällen kann auch die Abgrenzung einer PV gegen andere CMPE, vor allem eine beginnende CMGM oder eine PTH erst im Verlauf endgültig möglich sein [27, S. 276; 42, S. 137].

### 2.3.7. Therapie [12, S. 132 - 143; 22, S. 25; 63, S. 181 - 186]

Behandelt werden sollten Patienten mit Hämatokritwerten über 50%, ausgeprägter Thrombozytose und symptomatischen Beschwerden. Zentrale Maßnahme ist die Aderlasstherapie bzw. die Erythrozytapherese. Bei Letzterer wird mit Hilfe eines Zellseparators bis zu 1400 ml Blut in einer Sitzung entfernt und das Plasma retransfundiert [28, S. 18]. Ziel ist ein Hämatokritwert unter 45% bei Männern und unter 42% bei Frauen [59, S. 143]. Bei ausgeprägter Thrombozytose kann ASS in niedriger Dosierung oder alternativ Anagrelide gegeben werden. Nur bei hohem Thromboserisiko, Auftreten von Komplikationen, starker Krankheitsprogredienz oder ausgeprägter Splenomegalie wird eine zusätzliche proliferationshemmende Therapie mit Hydroxyharnstoff empfohlen, da das Medikament potentiell leukämogen ist [67, S. 134]. Bei jüngeren Patienten und guter Compliance kommt auch Interferon- $\alpha$  [51, S. 664 - 665] und in ausgewählten Fällen bei Patienten > 70 Jahren auch Radiophosphor in Frage [42, S. 139; 63, S. 184].

### 2.3.8. Verlauf und Prognose

Während bei unbehandelter PV eine mediane Überlebenszeit von weniger als 2 Jahren angenommen wird, beträgt diese nach Einführung einer wirksamen Therapie heute über 10 [63, S. 182] bis 15 Jahre [24, S. 659]. Die Hauptkomplikationen bei der PV sind thromboembolische Ereignisse sowie die Transformation in eine Osteomyelofibrose oder akute Leukämie [38, S. 9; 63, S. 181].

## **2.4. Primäre Thrombozythämie (PTH)**

(ICD 10: D75.2)

### **2.4.1. Definition**

Eine primäre Thrombozythämie (PTH) liegt vor, wenn die Thrombozytenzahl durch klonale oder polyklonale Expansion der Thrombopoese auf über 600 000/ $\mu$ l ansteigt, eine Erythrozytose fehlt und eine reaktive Thrombozytose ausgeschlossen wurde [27, S. 280; 53, S. 163; 66, S. 392].

### **2.4.2. Epidemiologie**

Die Häufigkeitsangaben der PTH schwanken zwischen 0,1/100 000 [66, S. 392] und 2,5/100000 Einwohner/Jahr [36, S. 10]. Das mediane Alter liegt zwischen dem 20. und 40. sowie zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [42, S. 131]. Zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr erkranken Frauen häufiger als Männer [59, S. 143].

### **2.4.3. Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie der PTH ist weiterhin unbekannt. Pathogenetisch handelt es sich um die maligne Transformation einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle, der möglicherweise eine molekulare Veränderung des Thrombopoetin-Gens (TPO) zugrunde liegt [59, S. 143, 66, S. 392].

### **2.4.4. Krankheitsbild**

Typisch für die PTH ist die konstante Thrombozytose. Morphologisch sieht man Riesenplättchen und Thrombozytenaggregate [27, S. 280; 66, S. 392]. Im Knochenmark liegt eine Hyperplasie vor allem der Megakaryopoese vor. Der ALP-Index und die biochemischen Eisenparameter sind normal. In etwa der Hälfte der Fälle findet man eine leichte Splenomegalie [27, S. 280; 50, S. 545 - 546; 66, S. 392; 68, S. 205].

Zahlreiche Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei. Zu den klinischen Symptomen zählen sowohl thromboembolische Komplikationen als auch paradoxe Blutungen, welche auf funktionsgestörte Thrombozyten zurückgeführt werden [27, S. 280; 42, S. 132; 50, S. 545]. Durch Thrombozytenaggregationen kommt es zu zerebralen, kardialen, mesenterialen oder peripheren Mikrozirkulationsstörungen mit Akrozyanose oder Erythromelalgie [27, S. 280].

### 2.4.5. Diagnose

Von der Polycythaemia Vera Study Group (PVSG) sind folgende diagnostische Kriterien für die PTH aufgestellt worden [66, S. 393]:

- Thrombozytenzahl im Blut  $> 600\ 000/\mu\text{l}$  oder  $> 450\ 000/\mu\text{l}$  im Kombination mit einer Megakaryozytose im Knochenmark
- Normaler Hämatokrit ( $<50\%$ ) oder normale Erythrozytenzahl
- Fehlen des Ph-Chromosoms und der BCR-ABL-Translokation
- Kollagenfibrose des Knochenmarks a) nicht vorhanden oder b)  $< 1/3$  des Biopsiematerials betroffen und weder Splenomegalie noch leukoerythroblastische Merkmale vorhanden
- Keine zytogenetischen oder morphologischen Anzeichen für ein myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Ausschluß einer reaktiven Thrombozytose

Zur Diagnose einer PTH müssen alle angegebenen Parameter vorhanden sein.

### 2.4.6. Differentialdiagnose

Zur Differentialdiagnose der PTH gehören die anderen Formen der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen sowie die wesentlich häufigeren sekundären Thrombozytosen [27, S. 281; 50, S. 546; 66, S. 393].

### 2.4.7. Therapie

Da die meisten PTH-Patienten einerseits eine annähernd normale Lebenserwartung haben, andererseits aber ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko aufweisen, wird die Indikation zur Therapie – vor allem bei jungen, asymptomatischen Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren – kontrovers diskutiert [42, S. 133; 49, S. 331; 59, S. 143]. Einige Autoren empfehlen bei symptomfreien Patienten mit der proliferationshemmenden Therapie bei Thrombozytenzahlen über 1 Million/ $\mu\text{l}$  zu beginnen [11, S. 210; 27, S. 281; 50, S. 547]. Manche Hämatologen sehen auch bei höheren Thrombozytenwerten noch keine Therapieindikation [37, S. 644; 66, S. 393]. Auf jeden Fall sollte mit der Behandlung bei durchgemachten arteriellen oder venösen Thrombosen oder bei Auftreten von Komplikationen begonnen werden. Als geeignete Mittel zur Senkung der erhöhten Plättchenzahlen werden Hydroxyurea [13, S. 1132 - 1136; 18, S. 11 - 19; 20, S. 3749] oder Anagrelide [5, S. 69 - 76; 41, S. 71 - 73; 54, S. 23 - 25; 57, S. 863 - 866] empfohlen. Anagrelide wirkt aggregationshemmend auf Thrombocyten und führt über einen noch



unbekannten Hemmeffekt auf die Megakaryopoese zu einem Thrombozytenabfall [41, S. 71]. In neueren Veröffentlichungen wird gerade der Einsatz von nicht mutagenen, sicheren Medikamenten wie Anagrelide, aber auch Interferon- $\alpha$  als gute Alternative zu Substanzen mit leukämogener Potenz wie Alkylantien, radioaktiver Phosphor oder Hydroxyurea betrachtet [9, S. 14; 11, S. 210; 54, S. 23; 59, S. 144]. Bei Patienten mit peripheren Mikrozirkulationsstörungen oder Thrombosen wird auch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern wie z. B. ASS in niedriger Dosierung befürwortet [42, S. 133; 59, S. 145].

#### **2.4.8. Verlauf und Prognose**

Die mediane Überlebenszeit von PTH-Patienten wird mit 10 bis 15 Jahren angegeben [27, S. 282; 66, S. 394; 68, S. 206]. Wie bei der PV werden auch bei der PTH Morbidität und Mortalität durch thrombo-embolische Komplikationen bestimmt [38, S. 9]. Als wesentliche Prognosefaktoren gelten das Alter des Patienten und Thromboembolien in der Vorgeschichte. Das Risiko einer Transformation in eine Osteomyelofibrose oder akute Leukämie ist mit weniger als 5% sehr gering [59, S. 143].

### **2.5. Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose (CMGM) [nach 21]** (ICD 10: D47.1)

#### **2.5.1. Definition**

Die CMGM ist eine klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle, die durch eine hochgradige Faservermehrung im Knochenmark, extramedulläre Hämatopoese und ein leukoerythroblastisches Blutbild charakterisiert ist [27, S. 277; 45, S. 233].

#### **2.5.2. Epidemiologie**

Die Inzidenz der CMGM wird zwischen 0,5 und 1,5/100 000 Einwohner/Jahr angenommen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei etwa 65 Jahren. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen [61, S. 1258].

#### **2.5.3. Ätiologie und Pathogenese**

Pathogenetisch handelt es sich bei der CMGM um die maligne Transformation einer pluripotenten Stammzelle mit klonaler trilinearer Proliferation. Durch Freisetzung verschiedener Zytokine aus Thrombozyten und Megakaryozyten mit fibrinogenem,

angiogenetischem und osteogenem Potential kommt es zu einer sekundären Fibroblastenproliferation mit gesteigerter Kollagensynthese. Die progrediente Fibrose und Osteosklerose des Knochenmarks wird somit als reaktives Phänomen verstanden [42, S. 140; 61, S. 1255 - 1256].

#### **2.5.4. Krankheitsbild** [27, S. 278; 30, S. 578 - 580; 42, S. 140 - 141; 61, S. 1258 - 1259]

Nach anfänglicher Normo- bis Hyperzellularität führt die zunehmende Knochenmarkfibrose (Punctio sicca) zu einer extramedullären Blutbildung vorwiegend in Milz und Leber. Daraus resultiert eine massive Splenomegalie und Hepatomegalie, eine zunehmende Anämie und oft auch eine Panzytopenie, wobei initial häufig eine Leukozytose und Thrombozytose besteht. Im peripheren Blut findet man unreife Granulozyten und kernhaltige rote Vorstufen (leukoerythroblastisches Blutbild). Morphologisch fallen Poikilozyten („Tränentropfen“-Erythrozyten) auf. Der ALP-Index und die LDH sind erhöht.

Die CMGM beginnt meist unmerklich. Zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung können mehrere Jahre liegen. Die Patienten klagen über Leistungsminderung, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Oberbauchbeschwerden, seltener über Gewichtsverlust und Fieber.

#### **2.5.5. Diagnose**

Für die CMGM wurden folgende Diagnosekriterien aufgestellt [27, S. 277 - 278]:

- typischer Histologiebefund mit Fibrose und Osteosklerose des Knochenmarks
- extramedulläre Hämatopoese mit Ausschwemmung von Erythroblasten
- progrediente Splenomegalie
- ALP-Index normal bis deutlich erhöht
- Fehlen des Ph-Chromosoms und der BCR-ABL-Translokation
- Ausschluß anderer Erkrankungen, mit sekundärer Myelofibrose

Zur Diagnose einer CMGM sollten alle angegebenen Parameter vorhanden sein.

#### **2.5.6. Differentialdiagnose**

Zur Differentialdiagnose der CMGM gehören andere myeloproliferative Erkrankungen, akute Myelofibrose bei akuter megakaryozytärer Leukämie (FAB Typ M7), Haarzell-Leukämie, aplastische Anämie, myelodysplastische Syndrome sowie reaktive Markfibrosen durch andere infektiöse, toxische oder neoplastische Erkrankungen [27, S. 279; 42, S. 140; 61, S. 1257 - 1258; 66, S. 396].

### 2.5.7. Therapie

Die Behandlung der CMGM ist oft erst nach mehrjährigem Verlauf bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, zunehmender Anämie, Thrombozytose oder Thrombozytopenie mit Blutungen, subjektiven Beschwerden oder splenomegaliebedingten Symptomen erforderlich [27, S. 279]. Für die Mehrzahl der Patienten ist die Therapie palliativ und beinhaltet neben Erythrozytentransfusionen Androgene und Steroide bei Anämie sowie eine zytoreduktive Behandlung mit Hydroxyurea bei Thrombozytose oder Leukozytose [45, S. 233; 62, S. 2 - 3]. Eine Splenektomie kommt als ultima ratio bei refraktärer Anämie, intolerabler symptomatischer Splenomegalie, portaler Hypertension und schwerer Thrombozytopenie in Frage [60, S. 2226].

Der einzige potentiell kurative Ansatz besteht in der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, jedoch bleibt diese Maßnahme aufgrund des behandlungsassoziierten Mortalitätsrisikos jungen Patienten mit schlechten Prognosefaktoren vorbehalten [62, S. 2].

Im experimentellen Stadium ist die Behandlung mit Thalidomid, welches einen hemmenden Effekt auf die Angiogenese und die Produktion von TNF- $\alpha$  (Tumor Nekrose Faktor- $\alpha$ ) besitzt und sich positiv auf Anämie, Splenomegalie und Thrombozytopenie auswirken kann [64, S. 230].

### 2.5.8. Verlauf und Prognose

Die mediane Überlebenszeit beträgt bei der CMGM 3,5 bis 5,5 Jahre, jedoch variiert sie sehr stark in Abhängigkeit von bestimmten Prognosefaktoren. Als ungünstige Prognosefaktoren gelten fortgeschrittenes Alter, Anämie, B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber), Leukozytose oder Leukopenie, Blasten oder unreife weiße Vorstufen im peripheren Blut, Thrombozytopenie und zytogenetische Veränderungen [61, S. 1260 - 1261]. Haupttodesursache sind Thromboembolien, Blutungen, Infektionen sowie Transformationen in akute Leukämien [42, S. 142].

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Studienaufbau**

In die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden 70 Patienten der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der I. Medizinischen Klinik (seit 01.06.1997 der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München aufgenommen, bei denen aufgrund der Histopathologie des Knochenmarks im Zeitraum vom 01.01.89 bis zum 12.03.92 im Pathologischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover die Diagnose einer chronischen myeloproliferativen Erkrankung gestellt bzw. bestätigt wurde. Die Krankenakten dieser 70 Patienten wurden im Hinblick auf Anamnese, körperliche Untersuchung, Leber- und Milzgröße, Karnofsky-Index, Routinelabor, alkalische Leukozytenphosphatase (ALP), Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie, Zytogenetik sowie Therapie und Verlauf ausgewertet. Die gesammelten Daten wurden dann in Beziehung zur Knochenmarkhistologie nach der Hannover-Klassifikation gesetzt. Es galt herauszufinden, ob die Hannover-Klassifikation auch für den klinischen Alltag relevant sein könnte, bzw. ob sich daraus prognostische Faktoren für den weiteren klinischen Verlauf ableiten ließen. Das Abschlußdatum der Untersuchung war der 31.12.1997.

#### **3.2. Methoden und Untersuchungen**

Allen 70 Patienten wurde bei Erstvorstellung in unserer hämatologischen Ambulanz nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese körperlich untersucht. Subjektives Befinden und Leistungsfähigkeit konnten mit Hilfe der Karnofsky-Skala grob eingeschätzt werden. Die Bestimmung der Leber- und Milzgröße erfolgte durch Palpation und Ultraschallsonographie. Allen Patienten wurde peripher-venöses Blut für die Laboruntersuchungen, Knochenmarkblut für die Zytologie und ein Knochenmarkstanzzyylinder nach Jamshidi für die Histopathologie entnommen. Bei 18 CML-Patienten und einem CMGM-Patienten wurde zusätzlich eine zytogenetische Chromosomenanalyse aus Knochenmarkblut durchgeführt.

Die zytologische Untersuchung der Knochenmarkaspirate erfolgte durch Mitarbeiter der Hämatologischen Abteilung im hämatologischen Labor des Klinikums Rechts der Isar. Die zytogenetische Analyse wurde größtenteils im Institut für Strahlenbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in München (Direktor Prof. Dr. Bauchinger), bzw. in einigen Fällen im Pathologischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover

durchgeführt. Die histopathologische Auswertung der Knochenmarkbiopsien wurde, wie bereits erwähnt, im Pathologischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover vorgenommen. Für die vorliegende Untersuchung waren aus dem histopathologischen Gutachten neben der Hannover-Klassifikation, auf welche im Anschluß näher eingegangen wird, vor allem die Kriterien Fibrose, Zelldichte sowie Ausprägung der erythropoetischen, granulopoetischen und megakaryopoetischen Zellreihen von besonderem Interesse.

### 3.3. Hannover-Klassifikation der CMPE [21, S. 3 - 27; 43, S. 544]

Die 1990 von A. Georgii und Mitarbeitern publizierte Hannover-Klassifikation der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen, welche als Grundlage dieser vorliegenden Untersuchung diente, basiert auf der Histopathologie des Knochenmarks. Sie stellt zu bisherigen Einteilungen im Wesentlichen in 3 Punkten eine Weiterentwicklung bzw. Ergänzung dar. Das Schema der Hannover-Klassifikation ist in Tabelle 1 abgebildet.

1.) Die CML wird nach Gehalt an Megakaryozyten sowie deren Morphologie und Lagerung in zusätzliche Untergruppen unterteilt. Dabei stellt man die gewöhnliche Form der CML (CML.CT - common type) der megakaryozytenreichen Form (CML.M - megakaryocytic type) gegenüber. Diese kann erneut in 2 Untergruppen aufgeteilt werden: CML mit erhöhter Plättchenzahl (CML.MI - megakaryocytic increase) und CML mit megakaryozytärer Prädominanz (CML.MP - megakaryocytic predominance). Letztere ist nicht nur durch die Zahl allein, sondern auch durch die charakteristische Anhäufung kleiner pleomorpher Megakaryozyten definiert. Für Fälle, in denen die Entscheidung zwischen eindeutigem Anstieg und normentsprechendem Gehalt an Megakaryozyten nicht sicher möglich ist, wird als weitere Gruppe die überlappende Form (CML.OT - overlapping type) eingeführt.

2.) Es wird zwischen *primären* und *fortgeschrittenen* Erkrankungen unterschieden. Zu den primären Erkrankungen zählen die chronische myeloische Leukämie (CML), die Polycythaemia vera (PV), die primäre Thrombozythämie (PTH), die chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose (CMGM) und die unklassifizierbare chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPE.UC).

Dagegen werden Erkrankungen als fortgeschritten bezeichnet, wenn sie eine sichere Vermehrung von Fasern oder Blasten im Knochenmark erkennen lassen. Die Faser Vermehrung wird in 3 Grade unterteilt. Man unterscheidet frühe Myelosklerose (EMS - early myelosclerosis), Myelosklerose mit Myelofibrose (MS/MF - myelosclerosis plus myelofibrosis) und fortgeschrittene Myelofibrose (AMF - advanced myelofibrosis). Wenn auch eine Osteosklerose erkennbar ist, wird die Abkürzung BS (bone sclerosis) zur Endung AMF

hinzugefügt (AMF.BS). Eine Zunahme von Blasten wird mit EB (excess of blasts) und eine Blastenkrise mit BC (blast crisis) abgekürzt. Fortgeschrittene Erkrankungen werden nun dadurch gekennzeichnet, daß diese Abkürzungen, welche das fortgeschrittene Stadium genauer spezifizieren, dem Akronym der primären Erkrankung als Endung nachgestellt werden, z.B. CML.EMS. Die Grunderkrankung bleibt dadurch aber immer noch erkennbar.

3.) Die in der Literatur üblichen, unterschiedlichen Bezeichnungen der 4. Gruppe der CMPE (primäre Osteomyelofibrose, primäre oder idiopathische Myelofibrose, agnogenische myeloide Metaplasie, Myelofibrose mit myeloider Metaplasie u. a.) werden durch eine einheitliche, neutrale Bezeichnung ersetzt. Da es sich bei der Sklerosierung und Fibrosierung des Knochenmarks anerkanntermaßen um einen reaktiven Prozeß handelt, ist der Begriff idiopathische oder primäre Osteomyelofibrose nicht mehr zutreffend. In der Hannover-Klassifikation wird daher die neutrale, morphologisch deskriptive Bezeichnung chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose (CMGM) bevorzugt. Es handelt sich bei der CMGM um eine mischzellige Proliferation von Megakaryozytose und Granulozytose, welche zunächst ohne Fasern beginnt, aber in den meisten Fällen mit Sklerosierung bzw. Fibrosierung fortschreitet.

**Tabelle 1:** Schema der Hannover-Klassifikation für chronische myeloproliferative Erkrankungen (nach Georgii u. Mitarb. 1990)

---

**Primäre Erkrankungen**

CML, gewöhnliche Form (common type)		CML.CT
CML, überlappende Form (overlapping type)		CML.OT
CML, megakaryozytenreich (megakaryocytic increase)		CML.MI
CML, Megakaryozyten-Prädominanz (megakaryocytic predominance)		CML.MP
Polycythaemia vera		PV
Primäre Thrombozythämie		PTH
Chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose		CMGM
Unklassifizierbare Erkrankungen (unclassifiable)		CMPE.UC

**Fortgeschrittene Erkrankungen**

Frühe Myelosklerose (early myelosclerosis)	Grad 1	.EMS
Myelosklerose und Myelofibrose	Grad 2	.MS/MF
Fortgeschrittene Myelofibrose (advanced myelosclerosis)	Grad 3	.AMF
Fortgeschrittene Myelofibrose mit Osteosklerose (bonce sclerosis)		.AMF.BS
Überschuß von Blasten (excess of blasts)		.EB
Blastenkrise (blast crisis)		.BC

<b>Unklassifizierbare Erkrankungen</b> (unclassifiable)		CMPE.UC
---	--	---------

---

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Vorbemerkungen**

In den folgenden Kapiteln werden die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt. Nach Möglichkeit wurde dabei immer in folgender Reihenfolge vorgegangen:

#### **A.) Betrachtung der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen**

Zunächst wurden die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen CML, PV, PTH, CMGM und CMPE.UC im Allgemeinen, d. h. ohne spezielle Berücksichtigung der Hannover-Klassifikation behandelt.

#### **B.) Einbeziehung der Hannover-Klassifikation**

##### **- B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen**

In diesem Punkt war vor allem der Vergleich zwischen dem gewöhnlichen Typ der CML (CML.CT) und dem megakaryozytenreichen Typ der CML (CML.M) von Interesse. Dagegen blieben die beiden Fälle mit überlappendem Typ einer CML (CML.OT) sowie ein Fall mit unklassifizierbarer CML (CML.UC) vielfach unberücksichtigt.

Desweiteren wurde auch auf die nochmalige Unterteilung der CML.M in CML.MI (megakaryozytenreich) und CML.MP (Megakaryozyten Prädominanz) nicht näher eingegangen, da diese beiden Formen selbst in den histologischen Gutachten nicht immer scharf unterschieden werden konnten (vgl. Tab. 2).

##### **- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

Die nachfolgenden Betrachtungen im Hinblick auf primäre und fortgeschrittene Erkrankungen konzentrierten sich ausschließlich auf die Gruppen CML und CMGM, da sich im vorliegenden Patientengut weder in der PTH-Gruppe, noch in der CMPE.UC-Gruppe histomorphologisch fortgeschrittene Erkrankungen, d. h. Erkrankungen mit eindeutig erkennbarer Fasern- oder Blastenvermehrung im Knochenmark befanden, und auch in der PV-Gruppe nur einer von 15 Patienten eine fortgeschrittene Erkrankung hatte (Pat. Nr. 65 mit PV.AMF.BS; vgl. Tab. 2).

## 4.2. Patientenkollektiv in Beziehung zur Hannover-Klassifikation

Tabelle 2 liefert eine Auflistung der in dieser Studie untersuchten 70 Patienten einschließlich der dazugehörigen histopathologischen Diagnosen nach der Hannover-Klassifikation. Weitere demographische Daten über die Patienten und die Krankheitsgruppen sind den Tabellen 3 und 4 sowie den Abbildungen 1 bis 6 zu entnehmen.

25 mal, und somit am häufigsten, wurde eine chronische myeloische Leukämie (CML) diagnostiziert, je 15 mal eine Polycythaemia vera (PV) und eine primäre Thrombozythämie (PTH), 11 mal eine chronische megakaryozytär-granulozytäre Myelose (CMGM) und 4 mal eine unklassifizierbare chronische myeloproliferative Erkrankung (CMPE.UC). Die CML konnte entsprechend der Hannover-Klassifikation nochmals in ihre Untergruppen unterteilt werden. Bei 13 Patienten lag der gewöhnlichen Typ (CML.CT), bei 9 Patienten der megakaryozytenreiche Typ (CML.M) und bei 2 Patienten der überlappende Typ (CML.OT) vor (vgl. Abb. 2). In einem Fall war keine exakte histologische Zuordnung zu einer dieser Untergruppen möglich. Daher wurde hier die Bezeichnung CML.UC für unklassifizierbare Form einer CML gewählt. Nach der Hannover-Klassifikation konnte außerdem zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen unterschieden werden (vgl. Tab. 4 u. Abb. 3 – 4). Während sich 81% der Patienten (57/70) bei Erstuntersuchung im primären Krankheitsstadium befanden, hatte die Erkrankung in 19% der Fälle (13/70) zu diesem Zeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit eindeutiger Vermehrung von Fasern oder Blasten im Knochenmark erreicht. Die CMGM war die einzige Diagnosegruppe, in der die fortgeschrittenen Krankheitsbilder zahlenmäßig überwogen, während bei der CML und vor allen bei der PV die primären Erkrankungen eindeutig dominierten. In der PTH- und CMPE.UC-Gruppe wurden auch während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine fortgeschrittenen Krankheitsstadien gesehen.

Unter dem Patientengut befanden sich wesentlich mehr Frauen als Männer. Während das männliche Geschlecht bei der CML überwog, waren bei den Diagnosegruppen der PV, PTH und CMPE.UC die Frauen stärker bzw. ausschließlich vertreten (Abb. 6). Nur die CMGM zeigte in der vorliegenden Untersuchung ein annähernd ausgeglichenes Geschlechterverhältnis.

Das mediane Alter des Gesamtkollektivs betrug 60 Jahre, wobei eine sehr große Spanne von 18 bis 86 Jahren bestand. Dabei lag bei den Patienten mit PV und CMGM das mediane Alter mit 62 Jahren höher als bei den Patienten mit CML (57 Jahre), PTH (56 Jahre) und CMPE.UC (54 Jahre; vgl. Tab. 3).



Eine Besonderheit zeigte der histologische Knochenmarkbefund der Patientin M. E. (Nr. 10). Hier wurden gleich zwei voneinander unabhängige hämatologische Erkrankungen diagnostiziert: Es fand sich sowohl eine primäre Thrombozythämie (PTH) als auch ein malignes Non-Hodgkin-Lymphom niedriger Malignität vom lymphozytischen Typ im Sinne einer chronischen lymphatischen Leukämie, das klinisch dem Binet-Stadium A zugeordnet wurde.

**Tabelle 2** (Seite 24 – 25): Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung einschließlich der histopathologischen Diagnose nach der Hannover-Klassifikation

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Hannover-Klassifikation
2	A. A.	m	73	CML.CT
12	E. K.	m	46	CML.CT
14	F. E.	m	50	CML.CT
25	H. J.	m	67	CML.CT
27	J. H.	m	39	CML.CT
36	K. R.	m	45	CML.CT
37	K. A.	m	71	CML.CT
42	M. A.	m	18	CML.CT
68	W. P.	m	51	CML.CT
70	Z. A.	w	66	CML.CT
39	L. M.	w	65	CML.CT.EMS
58	S. H.	m	59	CML.CT.EB
61	S. C.	w	45	CML.CT.EB
31	K. A.	m	62	CML.OT
62	S. R.	w	60	CML.OT
1	A. R.	w	47	CML.M
8	D. D.	w	63	CML.M
18	G. D.	w	42	CML.M
67	W. L.	w	53	CML.M
6	B. H.	m	41	CML.MI
16	F. T.	m	65	CML.MI
66	T. R.	m	76	CML.MP
57	R. A.	w	57	CML.MI.EMS
43	M. N.	m	74	CML.M.AMF.BS
33	K. M.	w	54	CML.UC

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Hannover-Klassifikation
4	B. H.	w	50	PV
7	D. A.	w	57	PV
17	G. A.	w	67	PV
22	H. A.	w	71	PV
23	H. F.	m	69	PV
24	H. H.	m	62	PV
29	K. M.	w	65	PV
38	L. E.	w	74	PV
40	L. E.	w	80	PV
46	N. R.	w	70	PV
47	N. M.	w	71	PV
51	P. J.	m	49	PV
53	P. W.	m	36	PV
55	P. R.	w	60	PV
65	S. R.	m	60	PV.AMF.BS
5	B. H.	w	69	PTH
9	D. W.	m	47	PTH
13	E. H.	w	53	PTH
15	F. E.	m	52	PTH
20	H. I.	w	59	PTH
21	H. A.	w	86	PTH
28	J. H.	m	66	PTH
30	K. D.	w	56	PTH
35	K. M.	w	68	PTH
45	M. H.	w	54	PTH
54	P. M.	w	49	PTH
56	R. B.	w	68	PTH
59	S. R.	w	49	PTH
60	S. H.	w	72	PTH
10	E. M.	w	61	PTH + CLL
11	E. F.	m	58	CMGM
26	H. B.	w	42	CMGM
49	O. A.	m	77	CMGM
48	O. H.	m	70	CMGM.UC
41	M. S.	m	62	CMGM.EMS
52	P. H.	m	69	CMGM.EMS
64	S. M.	w	52	CMGM.EMS
34	K. M.	w	73	CMGM.UC.EMS
3	A. L.	m	55	CMGM.AMF
44	M. M.	w	67	CMGM.AMF
50	P. M.	w	57	CMGM.AMF.BS
19	H. L.	w	55	CMPE.UC
32	K. H.	w	52	CMPE.UC
63	S. E.	w	31	CMPE.UC
69	W. M.	w	78	CMPE.UC

**Tabelle 3:** Altersverteilung beim vorliegenden Patientenkollektiv

Diagnose	Jahre
CMPE (Gesamtkollektiv)	
Median	60
Bereich	18 – 86
CML	
Median	57
Bereich	18 – 76
PV	
Median	62
Bereich	36 – 80
PTH	
Median	56
Bereich	47 – 86
CMGM	
Median	62
Bereich	42 – 77
CMPE.UC	
Median	54
Bereich	31 – 78

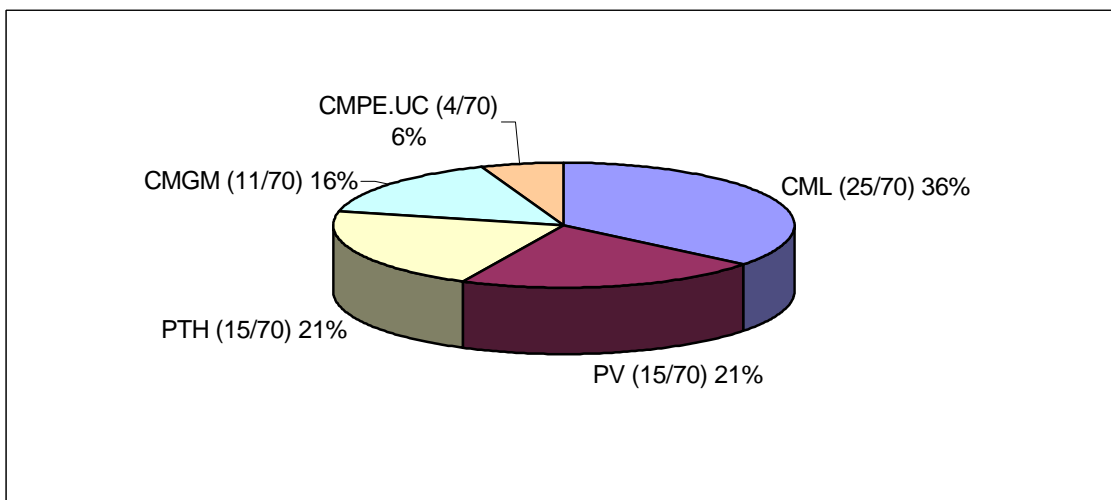


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der CMPE

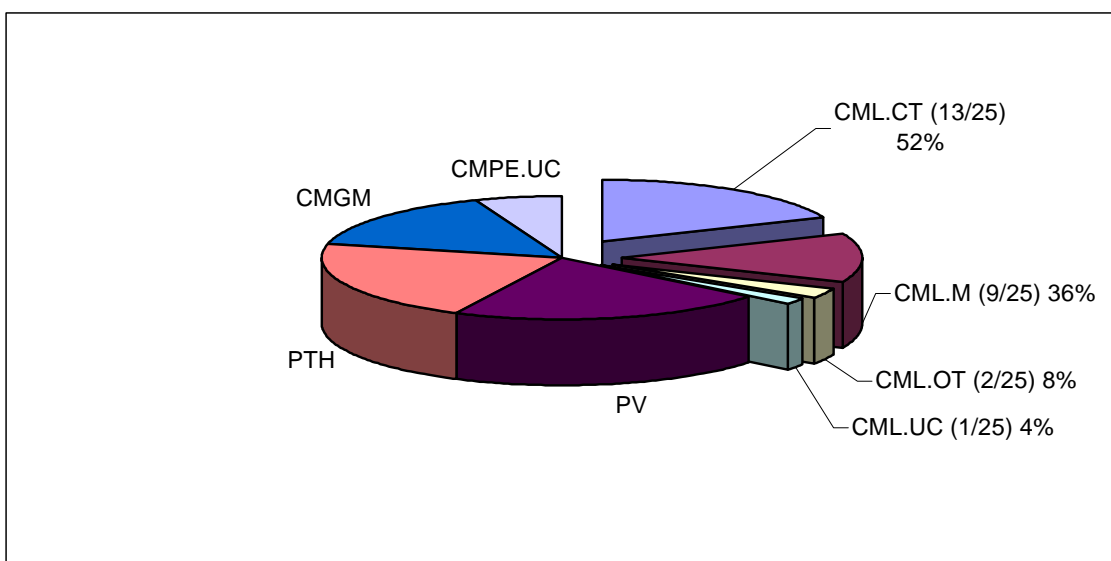
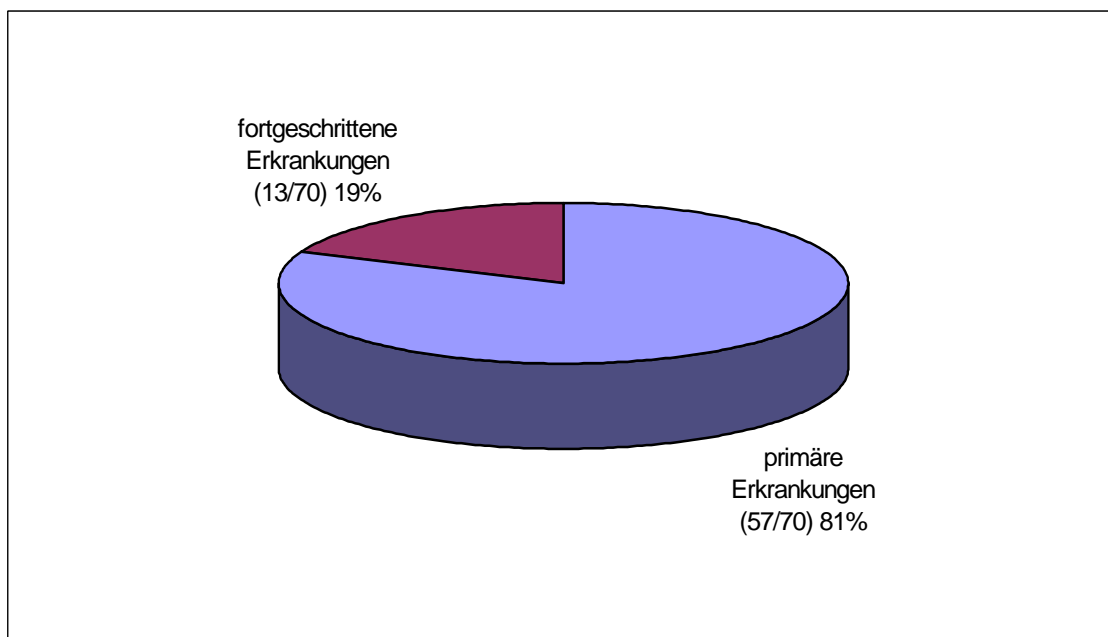


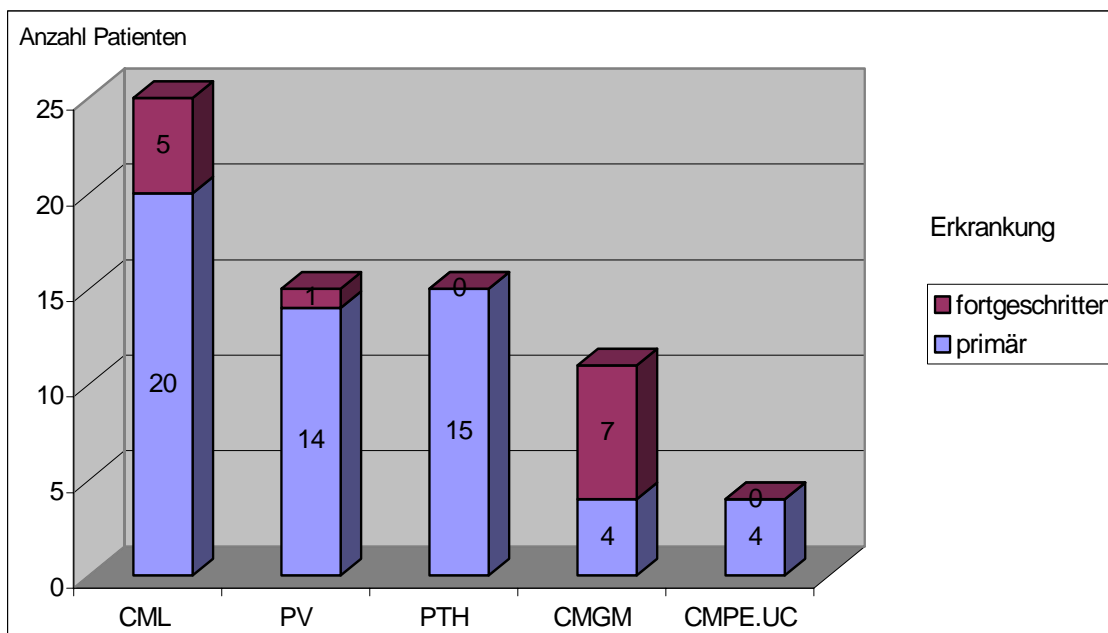
Abbildung 2: CMPE mit Untergruppen der CML entsprechend der Hannover-Klassifikation

**Tabelle 4:** Das Patientenkollektiv eingeteilt in primäre und fortgeschrittene Erkrankungen, entsprechend der Hannover-Klassifikation. Primäre Erkrankungen sind CML mit Untergruppen, PV, PTH, CMGM und CMPE.UC. Fortgeschritten sind Erkrankungen mit eindeutig erkennbarer Fasern- oder Blastenvermehrung im Knochenmark

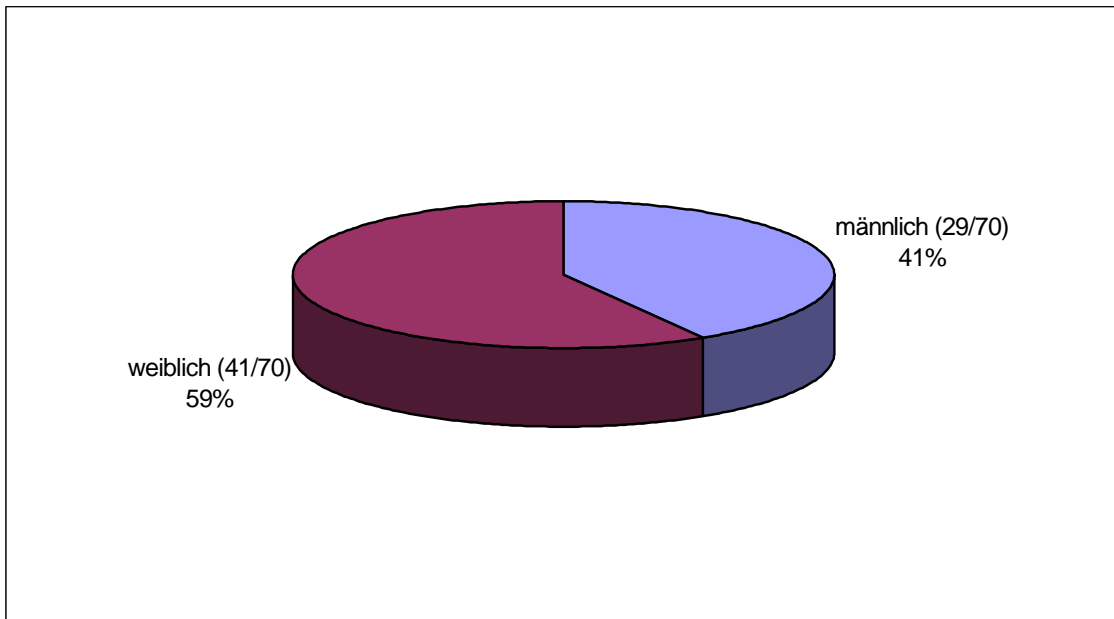
<i>Erkrankung</i>	<i>Stadium</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>	<i>Summe</i>
CML			25
	<i>primär</i>		20
		CML.CT	10
		CML.M	4
		- CML.MI	2
		- CML.MP	1
		CML.OT	2
		CML.UC	1
	<i>fortgeschritten</i>		5
		CML.CT.EMS	1
	CML.MI.EMS	1	
	CML.M.AMF.BS	1	
	CML.CT.EB	2	
PV			15
	<i>primär</i>		14
		PV	14
	<i>fortgeschritten</i>		1
		PV.AMF.BS	1
PTH			15
	<i>primär</i>		15
		PTH	14
		PTH + CLL	1
	<i>fortgeschritten</i>		0
CMGM			11
	<i>primär</i>		4
		CMGM	3
		CMGM.UC	1
	<i>fortgeschritten</i>		7
		CMGM.EMS	3
		CMGM.UC.EMS	1
	CMGM.AMF	2	
	CMGM.AMF.BS	1	
CMPE.UC			4
	<i>primär</i>		4
		CMPE.UC	4
	<i>fortgeschritten</i>		0



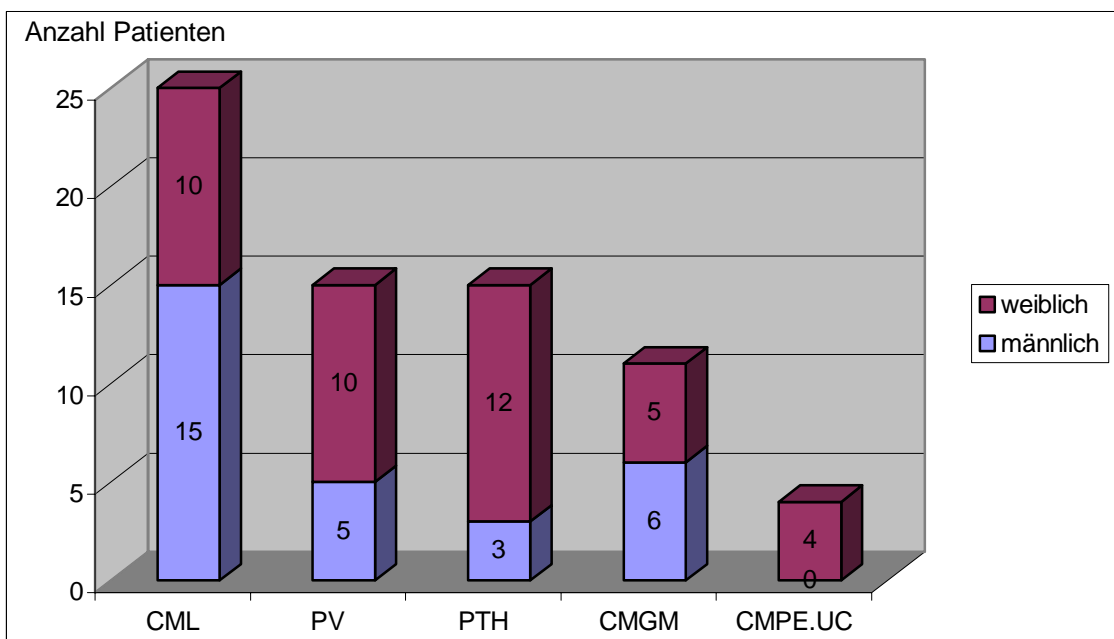
**Abbildung 3:** Hannover-Klassifikation: Häufigkeit von primären und fortgeschrittenen Erkrankungen bezogen auf das Gesamtkollektiv



**Abbildung 4:** Hannover-Klassifikation: Häufigkeit von primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien bezogen auf die einzelnen Erkrankungen



**Abbildung 5:** Geschlechtsverhältnis bezogen auf das Gesamtkollektiv



**Abbildung 6:** Geschlechtsverhältnis bezogen auf die einzelnen Erkrankungen

### **4.3. Vorerkrankungen**

In Tabelle 5 findet man eine Auflistung aller anamnestisch bekannten Vorerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs.

#### **A.) Betrachtung der CMPE**

Vorerkrankungen ließen sich in der Anamnese bei 12/25 CML-Patienten (48%), bei 9/15 PV-Patienten (60%), bei 8/15 PTH-Patienten (53%), bei 6/11 CMGM-Patienten (54%) und bei 1/4 CMPE.UC-Patienten (25%) erfragen.

Unter der Vielzahl verschiedener Vorerkrankungen standen, gehäuft bei der PV, vor allem thromboembolische Ereignisse (Hirnfarkt, Milzinfarkt, Mesenterialvenenthrombose, Augenvenenenthrombose) und kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie u. a.) im Vordergrund (vgl. Abb. 7).

#### **B.) Hannover-Klassifikation**

##### **- B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen**

Bezüglich der Vorerkrankungen ließen sich im vorliegenden Patientengut, nicht zuletzt auch wegen der geringen Fallzahl, keine eindeutigen Unterschiede zwischen den CML-Untergruppen CML.CT und CML.M erkennen (vgl. Tab. 5 u. 6).

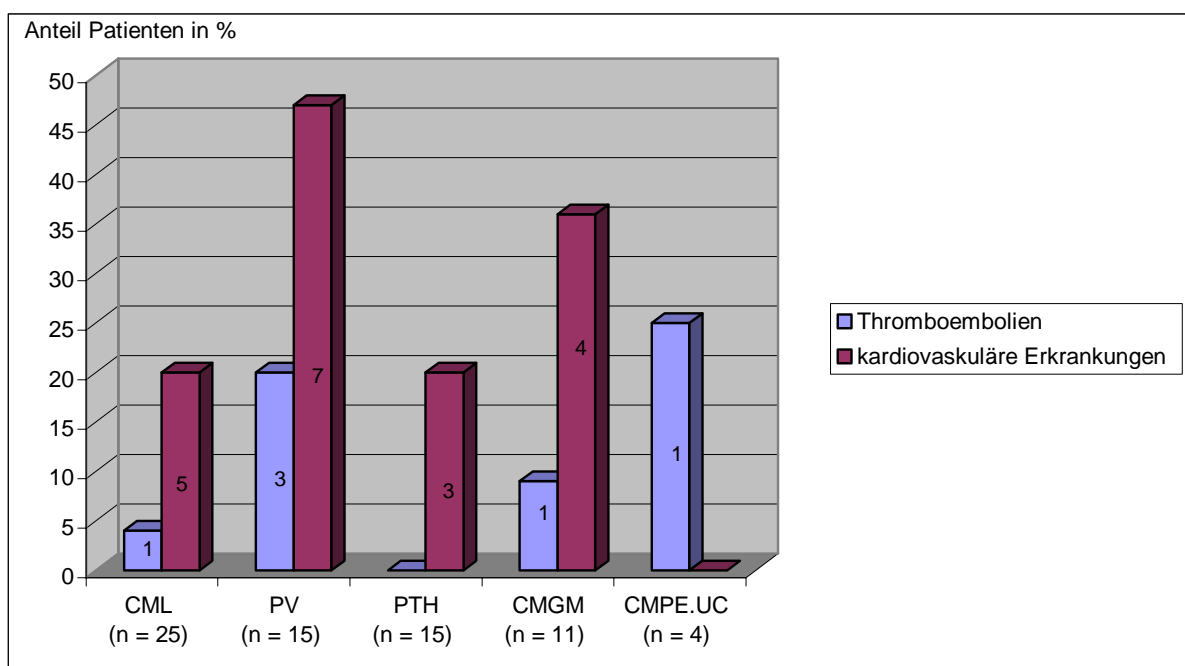
##### **- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

Bei der Gegenüberstellung der primären und fortgeschrittenen Erkrankungen fiel eine leichte Häufung von Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen bei der primären CML und bei der fortgeschrittenen CMGM auf (Tab. 5 u. 7).



**Tabelle 5:** Anamnestisch bekannte Vorerkrankungen der CMPE-Patienten

Nr.	Pat.	Diagnose	Vorerkrankungen
42	M.A.	CML.CT	Nierensteinabgang 1988
2	A.A.	CML.CT	Struma Grad III; chronische Bronchitis; Hyperurikämie;
25	H.J.	CML.CT	Osteoporose; Sarkoidose; KHK; Niereninsuffizienz;
70	Z.A.	CML.CT	arterielle Hypertonie;
61	S.C.	CML.CT.EB	Toxoplasmose-Infektion;
62	S.R.	CML.OT	Leberzysten-OP;
31	K.A.	CML.OT	Myokardinfarkt 1981; aorto-coronarer Bypass 1982;
67	W.L.	CML.M	Herzklappenfehler seit 20 Jahren;
66	T.R.	CML.MP	KHK; Hepatitis A; Psoriasis; Venenthrombose li. Auge;
57	R.A.	CML.MI.EMS	kompensiertes autonomes Adenom der SD;
43	M.N.	CML.M.AMF.BS	TBC 1961; AVK Stadium II; Prostata-Adenom;
33	K.M.	CML.UC	Ulcera duodeni;
29	K.M.	PV	arterielle Hypertonie seit 1988; Drehschwindel unklarer Genese;
4	B.H.	PV	rezidivierende Hirninfarkte; arterielle Hypertonie;
51	P.J.	PV	Myokardinfarkt 1987;
23	H.F.	PV	arterielle Hypertonie;
38	L.E.	PV	arterielle Hypertonie; absolute Arrhythmie; Struma Grad II-III;
40	L.E.	PV	Sick-sinus-Syndrom (seit 1983 Schrittmacher);
53	P.W.	PV	Mesenterialvenenthrombose 1979; Dünndarmteilresektion;
22	H.A.	PV	TIA's; Apoplex re. mit Hemiparese li; Apoplex li;
7	D.A.	PV	Ulcus ventriculi 1989;
28	J.H.	PTH	Bandscheibenvorfall L3/4; Neurodermitis; Asthma bronchiale;
30	K.D.	PTH	Zervikalsyndrom; chronische Gastitis; arterielle Hypotonie;
15	F.E.	PTH	AVK; 2/3-Resektion des Magens; Psoriasis;
21	H.A.	PTH	rheumatische Beschwerden;
13	E.H.	PTH	Myokardinfarkt 1986; Struma Grad II;
54	P.M.	PTH	Bandscheibenvorfall L4/L5;
35	K.M.	PTH	metastasierendes Mamma-Carzinom re. (OP1977);
10	E.M.	PTH	CLL; KHK; Struma Grad II;
49	O.A.	CMGM	KHK;
52	P.H.	CMGM.EMS	Apoplex; Prostatahyperplasie;
64	S.M.	CMGM.EMS	Cholezystolithiasis; arterielle Hypertonie; Hepatitis A;
34	K.M.	CMGM.UC.EMS	Herz-u. Niereninsuffizienz; TU-Excision re. Vorhof 1985;
3	A.L.	CMGM.AMF	Myokardinfarkt 1979; Kardiomyopathie;
50	P.M.	CMGM.AMF.BS	Struma Grad II;
63	S.E.	CMPE.UC	V.a. Eencephalomyelitis disseminata; Milzinfarkt;



**Abbildung 7:** Häufigkeit von Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen bei den CMPE-Gruppen. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten

**Tabelle 6:** Hannover-Klassifikation: Anzahl der Patienten mit Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen bei den CML-Untergruppen

Erkrankung	Thromboembolien	kardiovaskuläre Erkrankungen
CML.CT (n = 13)	0	1
CML.M (n = 9)	1	2
CML.OT (n = 2)	0	1
CML.UC (n = 1)	0	0

**Tabelle 7:** Hannover-Klassifikation: Anzahl der Patienten mit Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen bei den primären und fortgeschrittenen Erkrankungen der CML und CMGM

Erkrankung	Thromboembolien	kardiovaskuläre Erkrankungen
CML primär (n = 20)	1	5
CML fortgeschritten (n = 5)	0	0
CMGM primär (n = 4)	0	1
CMGM fortgeschritten (n = 7)	1	4

## **4.4. Klinisches Bild**

### **4.4.1. Karnofsky-Index**

#### **A.) Betrachtung der CMPE**

Bei Erstvorstellung reichten die Karnofsky-Indizes der CMPE-Patienten von 100% bis 60%, wobei Werte von 70% und 60% nur in der CML-Gruppe ermittelt wurden. Die Mehrzahl aller CMPE-Patienten ( $39/70 = 57\%$ ) lag auf der Karnofsky-Skala bei 90% (Abb. 8). Die Patienten mit PTH erzielten den durchschnittlich höchsten Karnofsky-Index von 94%. Gute Durchschnittswerte erzielten auch die CMGM-Patienten. Am schlechtesten schnitten die CML-Patienten ab, die nur einen durchschnittlichen Karnofsky-Index von 84,4% erreichten (Abb. 9).

#### **B.) Hannover-Klassifikation**

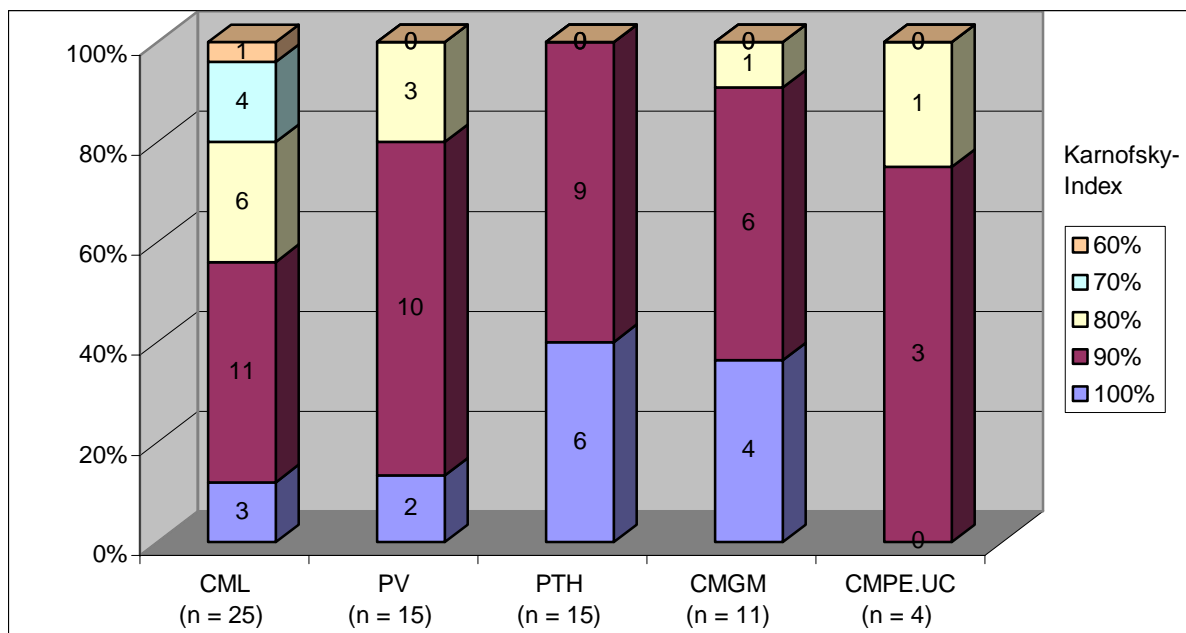
##### **- B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen**

Bezüglich des durchschnittlichen Karnofsky-Wertes unterschieden sich der gewöhnliche Typ der CML (CML.CT) und der megakaryozytenreiche Typ der CML (CML.M) kaum voneinander (Abb. 10).

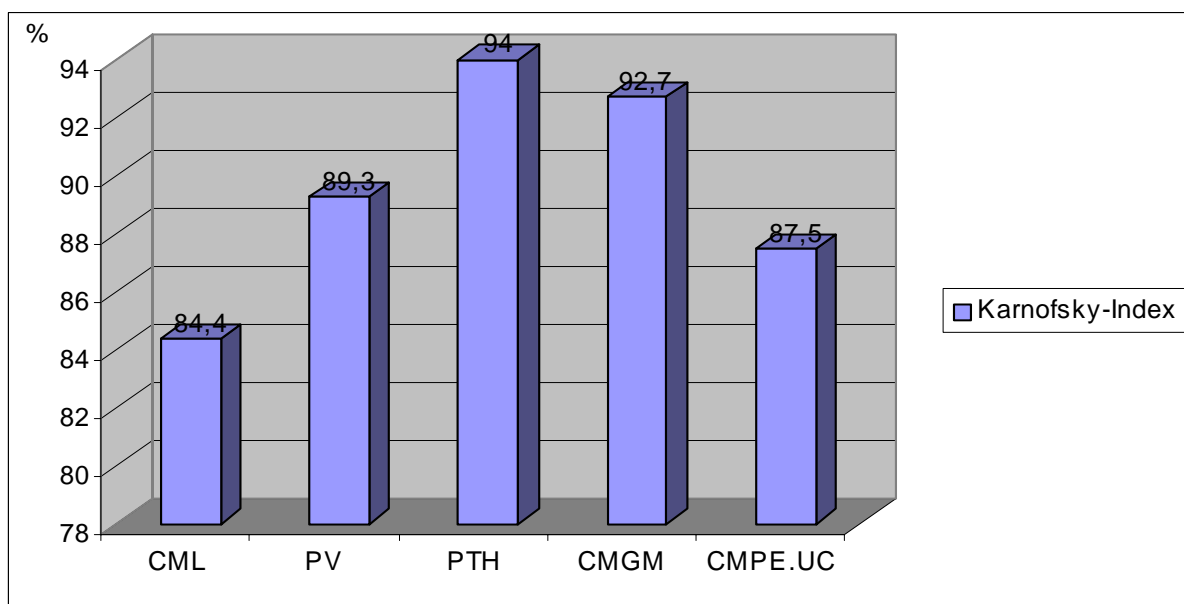
##### **- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

Die 5 Patienten mit fortgeschrittener CML, also mit Fibrose, Sklerose oder Blastenphase, lagen auf der Karnofsky-Skala mit einem Durchschnittswert von 74% deutlich niedriger als die 20 Patienten mit primärer CML, welche einen durchschnittlichen Karnofsky-Index von 87% erreichten (vgl. Abb. 11).

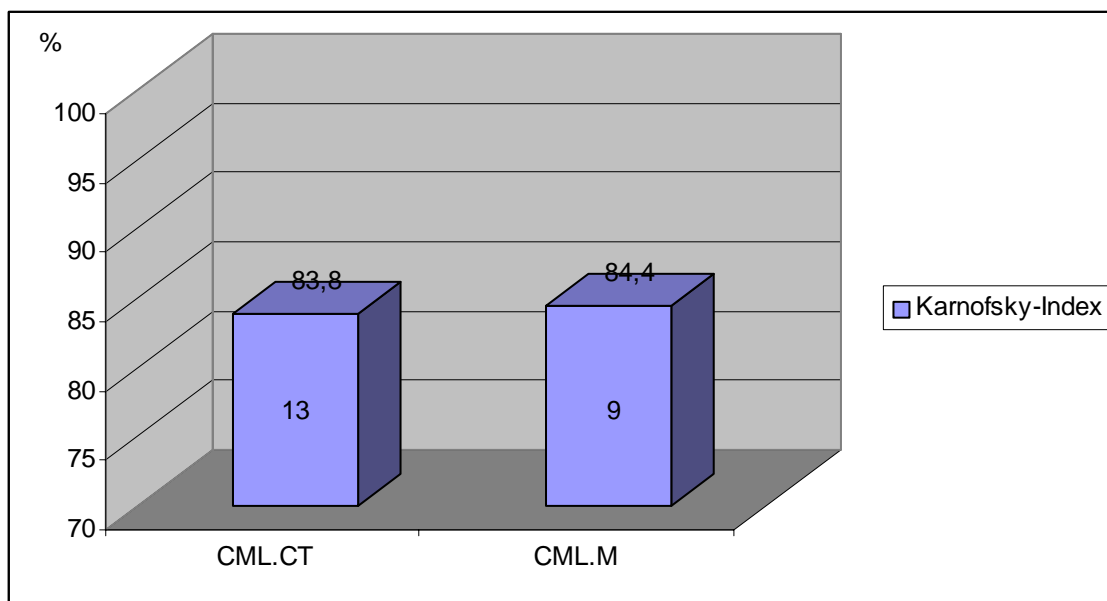
Bei der CMGM war der Unterschied zwischen histomorphologisch primären und histomorphologisch fortgeschrittenen Krankheitsphasen weniger deutlich ausgeprägt. Der durchschnittliche Karnofsky-Index lag bei den primären Erkrankungen nur unwesentlich höher als bei den fortgeschrittenen Erkrankungen (Abb. 11).



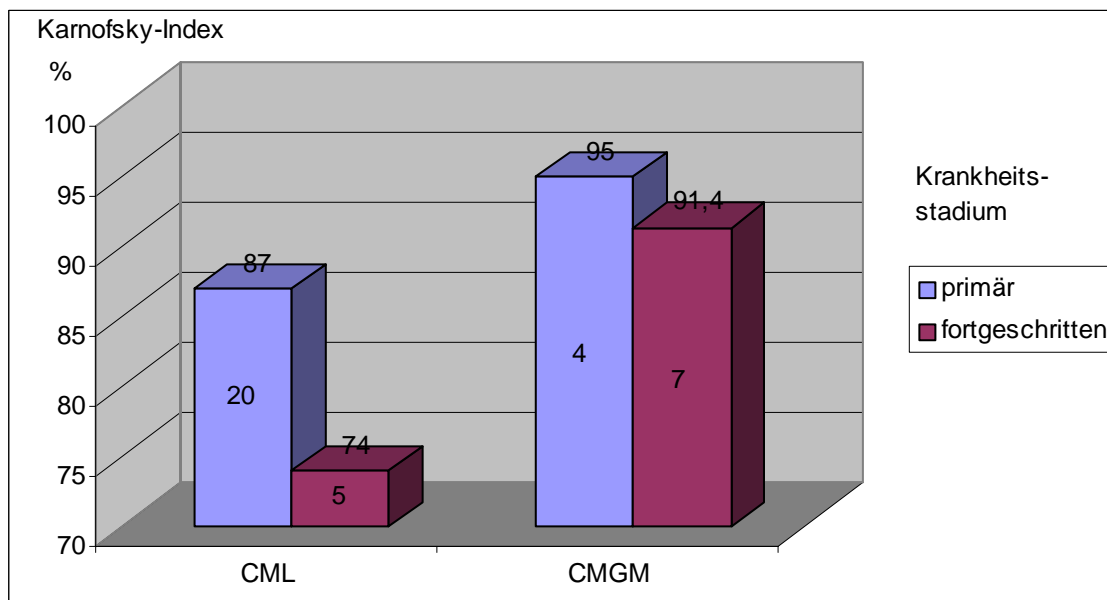
**Abbildung 8:** Höhe des Karnofsky-Index (100% - 60%) bei den einzelnen CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



**Abbildung 9:** Durchschnittlicher Karnofsky-Index bei den einzelnen CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung



**Abbildung 10:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich des durchschnittlichen Karnofsky-Index bei Erstuntersuchung. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der Patienten



**Abbildung 11:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM bezüglich des durchschnittlichen Karnofsky-Index bei Erstuntersuchung. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der Patienten

## 4.4.2. Erstsymptomatik

### A.) Betrachtung der CMPE

In Tabelle 8 sind die Symptome und Beschwerden der CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung aufgelistet. Unspezifische Allgemeinsymptome wurden am häufigsten genannt. So klagten 37% aller Patienten (26/70) über Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, zunehmende Schwäche oder ein allgemeines Krankheitsgefühl. Erst in einigem Abstand folgten die Symptome Nachtschweiß (14/70 = 20%) und Parästhesien (13/70 = 19%).

*CML:* Von den unspezifischen Allgemeinbeschwerden war die CML-Gruppe mit 14/25 Patienten (56%) am häufigsten betroffen. Auch ein Gewichtsverlust von 5 oder mehr Kilogramm innerhalb von 3 Monaten machte sich in der CML-Gruppe mit 7/25 Patienten (28%) häufiger als in den übrigen CMPE-Gruppen bemerkbar, wo jeweils nur 1 Patient betroffen war. Bei einer relativ großen Anzahl von CML-Patienten (5/25 = 20%) traten auch noch organomegaliebedingte Oberbauchbeschwerden, Nachtschweiß oder eine vermehrte Blutungsneigung auf.

*PV:* Bei den Patienten mit PV standen neben unspezifischen Allgemeinbeschwerden vor allem neurologische Symptome im Vordergrund. Diese äußerten sich in Parästhesien (4/15 = 27% der Patienten), Schwindel und Kopfschmerzen (4/15 = 27%), außerdem durch Ohrensausen und vermehrte Nervosität (jeweils 1/15 = 7%). 3 von 15 Patienten dieser Gruppe (20%) hatten Angina pectoris-Beschwerden. Bei einer Patientin traten rezidivierende Arteriospasmen der Finger auf (Raynaud-Syndrom). Das für PV typische starke Hautjucken nach dem Baden in warmem Wasser wurde nur in einem Fall geschildert. Eine Plethora, die für Polycythaemia vera typische tiefrote Verfärbung von Haut und Schleimhäuten, war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 7 von 15 Patienten (47%) aus dieser Gruppe erkennbar.

*PTH:* Zu den Hauptsymptomen der PTH-Patienten zählten Parästhesien (4/15 = 27%), gefolgt von Müdigkeit und Leistungsschwäche (3/15 = 20%). Auch Nachtschweiß und gastrointestinale Beschwerden im Sinne von Sodbrennen und Völlegefühl waren von Bedeutung (2/15 = 13%). 6/15 PTH-Patienten (40%) waren aber initial völlig asymptomatisch.

*CMGM:* In der CMGM-Gruppe standen unspezifische Allgemeinsymptome zusammen mit erhöhter Blutungsneigung (3/11 = 27%) an erster Stelle der Beschwerden, gefolgt von Nachtschweiß und Atemnot (2/11 = 18%). 4/11 CMGM-Patienten (36%) hatten zum Diagnosezeitpunkt keine relevanten Symptome.

*CMPE.UC*: Bei den *CMPE.UC*-Patienten bestand eine Häufung von Nachtschweiß und Parästhesien (jeweils  $3/4 = 75\%$ ).

## **B.) Hannover-Klassifikation**

### **- B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen**

Die meisten relevanten Symptome und Beschwerden waren beim gewöhnlichen Typ der CML (CML.CT) häufiger zu finden als beim megakaryozytenreichen Typ (CML.M). Eine vermehrte Blutungsneigung trat dagegen häufiger bei CML.M-Patienten ( $3/9 = 33\%$ ) als bei CML.CT-Patienten ( $1/13 = 8\%$ ) auf (vgl. Abb. 12).

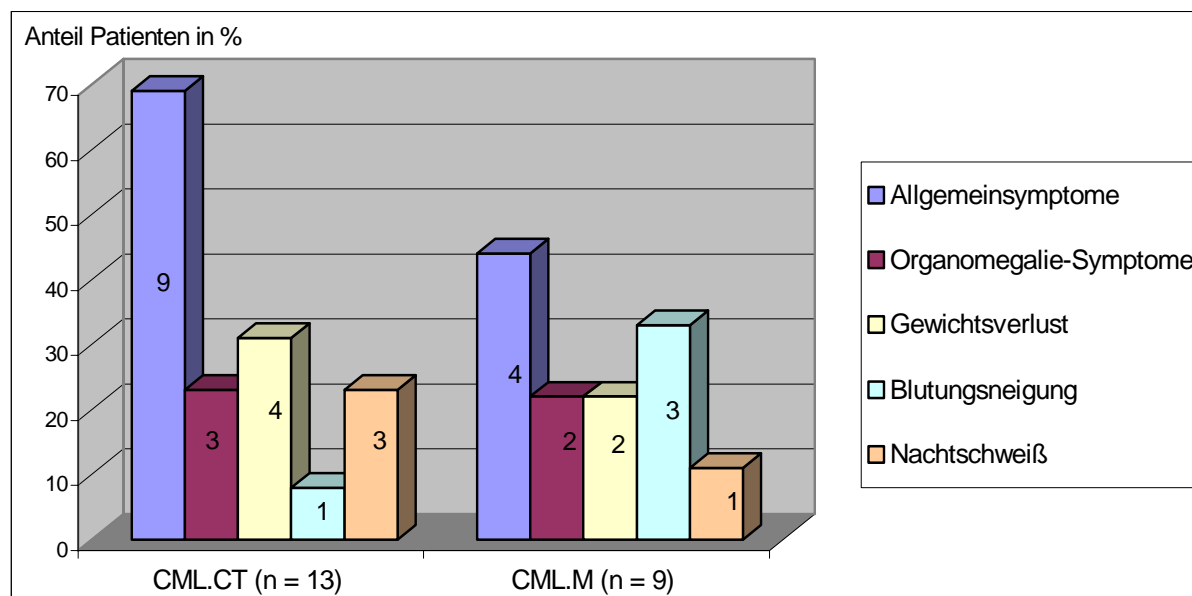
### **- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

Im Vergleich zwischen primären Erkrankungen (ohne Vermehrung von Fasern oder Blasten im Knochenmark) und fortgeschrittenen Erkrankungen (mit Vermehrung von Fasern oder Blasten im Knochenmark) fiel eine Häufung der Erstsymptome bei den fortgeschrittenen Erkrankungen auf. Besonders deutlich war der Unterschied in der CMGM-Gruppe (vgl. Abb. 14). Hier zeigten ausschließlich die Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium Beschwerden, während alle Patienten in der primären Krankheitsphase klinisch asymptomatisch waren.

Bei der CML dominierten unspezifische Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Abgeschlagenheit), organomegaliebedingte Oberbauchbeschwerden und Gewichtsverlust in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien, während in Bezug auf Blutungsneigung und Nachtschweiß zwischen primärer - und fortgeschrittener CML ein ausgeglichenes Verhältnis (jeweils 20% Symptome) herrschte (Abb. 13).

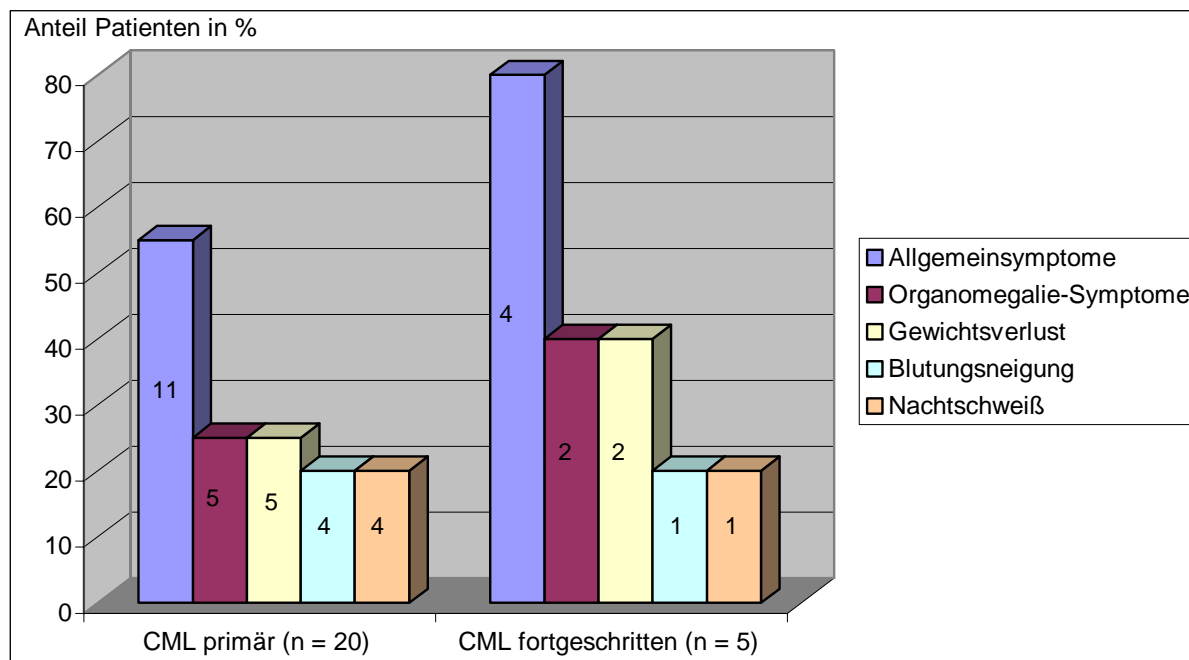
**Tabelle 8:** Symptome und Beschwerden bei den einzelnen CMPE-Gruppen zum Diagnosezeitpunkt. Anzahl der jeweils betroffenen Patienten

Symptome	CML (n = 25)	PV (n = 15)	PTH (n = 15)	CMGM (n = 11)	CMPE.UC (n = 4)
Allgemeinsymptome	14	4	3	3	2
Nachtschweiß	5	2	2	2	3
Parästhesien	1	4	4	1	3
Blutungsneigung	5	1	1	3	-
Gewichtsverlust	7	1	-	1	1
Organomegalie-Symptome	5	1	1	1	1
gastrointestinale Symptome	3	1	2	-	1
Plethora	-	7	-	-	-
Atemnot	3	1	-	2	-
Schwindel	2	4	-	-	-
Kopfschmerz	1	4	-	-	-
Angina pectoris	-	3	-	1	-
Husten	1	-	-	1	-
Fieber	1	-	-	-	-
Pruritus	-	1	-	-	-
Raynaud-Symptomatik	-	1	-	-	-
Akrozyanose	-	1	-	-	-
Ohrensausen	-	1	-	-	-
Nervosität	-	1	-	-	-
keine relevanten Symptome	3	2	6	4	-

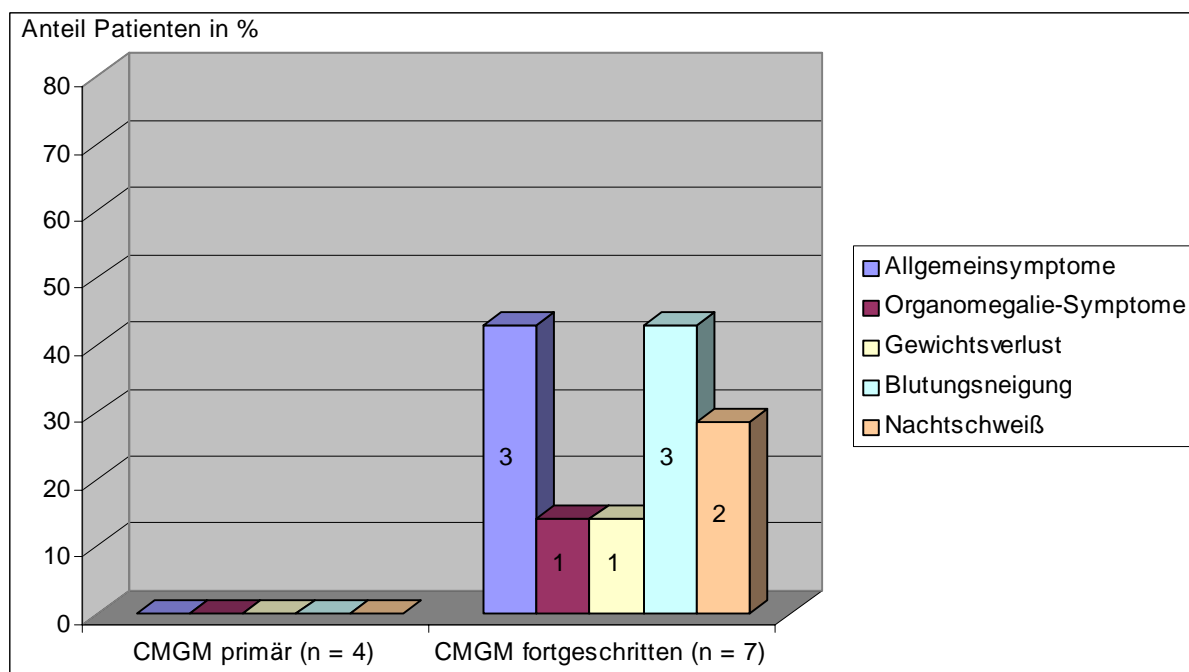


**Abbildung 12:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich der in dieser Krankheitsgruppe wichtigsten Erstsymptome. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten





**Abbildung 13:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML bezüglich der in dieser Krankheitsgruppe wichtigsten Erstsymptome. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



**Abbildung 14:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM bezüglich der in dieser Krankheitsgruppe wichtigsten Erstsymptome. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten

### 4.4.3. Milz- und Lebergröße

#### A.) Betrachtung der CMPE

*Organomegalie:* Eine Organomegalie, d. h. eine Vergrößerung von Milz und/oder Leber bestand zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bereits bei 8/11 CMGM-Patienten (73%), bei 16/25 CML-Patienten (64%), bei 8/15 PV-Patienten (53%), bei 2/4 CMPE.UC-Patienten (50%) und bei 6/15 PTH-Patienten (40%; vgl. Abb. 15). Eine gleichzeitig bestehende Leber- und Milzvergrößerung war bei 17% des Gesamtkollektivs (12/70) zu finden.

*Splenomegalie:* Eine Splenomegalie, welche in Einzelfällen bis ins kleine Becken reichte, hatte initial knapp die Hälfte aller Patienten (34/70). Am häufigsten wurde sie in der CMGM-Gruppe festgestellt (8/11 Patienten = 73%), wo sie überwiegend leicht bis mäßig ausgeprägt war. In der CML- und PV-Gruppe war die Milz bei jeweils gut der Hälfte der Patienten und in der PTH- und CMPE.UC-Gruppe bei rund einem Viertel der Patienten vergrößert. Während bei den PV-, PTH- und CMPE.UC-Patienten die Splenomegalie meistens nur leicht ausgeprägt war, zeigten in der CML-Gruppe jeweils 5/25 Patienten (20%) eine mittlere und starke Milzvergrößerung (vgl. Abb. 16).

*Hepatomegalie:* Eine Hepatomegalie bestand zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 26% aller Patienten (18/70). Anteilmäßig wurde sie am häufigsten in der Gruppe der CMPE.UC gesehen. Hier hatten 2/4 Patientinnen eine Lebervergrößerung, welche allerdings in beiden Fällen nur mäßig ausgeprägt war. Im Gegensatz dazu war die Lebervergrößerung bei allen CMGM-Patienten mit Hepatomegalie sowie bei jeweils der Hälfte der PV- und PTH-Patienten mit Hepatomegalie deutlich ausgeprägt (siehe Abb. 17).

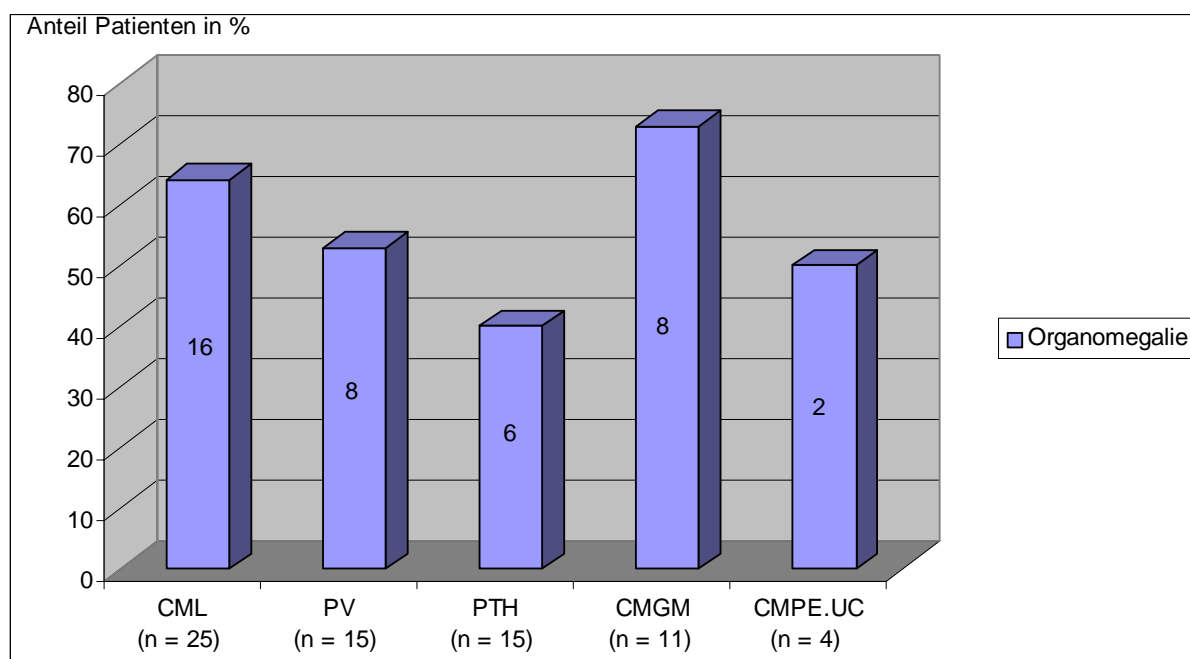
#### B.) Hannover-Klassifikation

##### - B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen

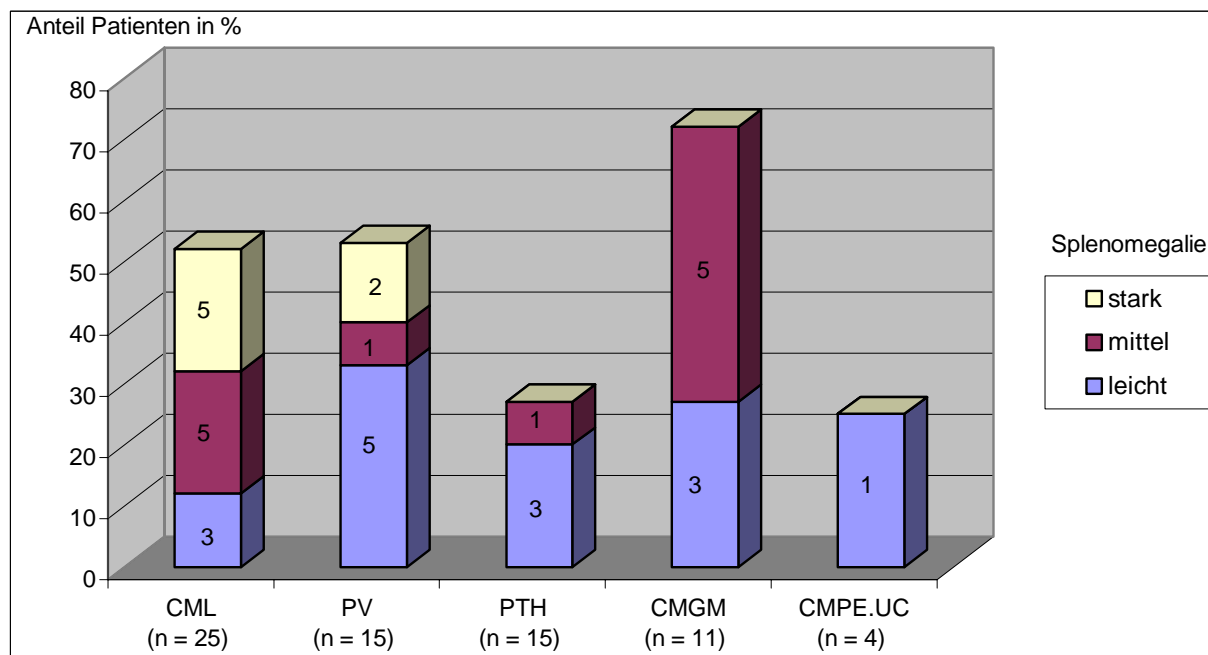
Bezüglich der Splenomegalie und Hepatomegalie bestanden zwischen den CML-Untergruppen deutliche Unterschiede. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren bei der CML.CT Milz und Leber bei 9/13 Patienten (69%) bzw. bei 4/13 Patienten (31%) vergrößert, während bei der CML.M nur 3/9 Patienten (33%) bzw. 1/9 Patienten (11%) eine vergrößerte Milz oder Leber hatten (Abb. 18).

## - B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen

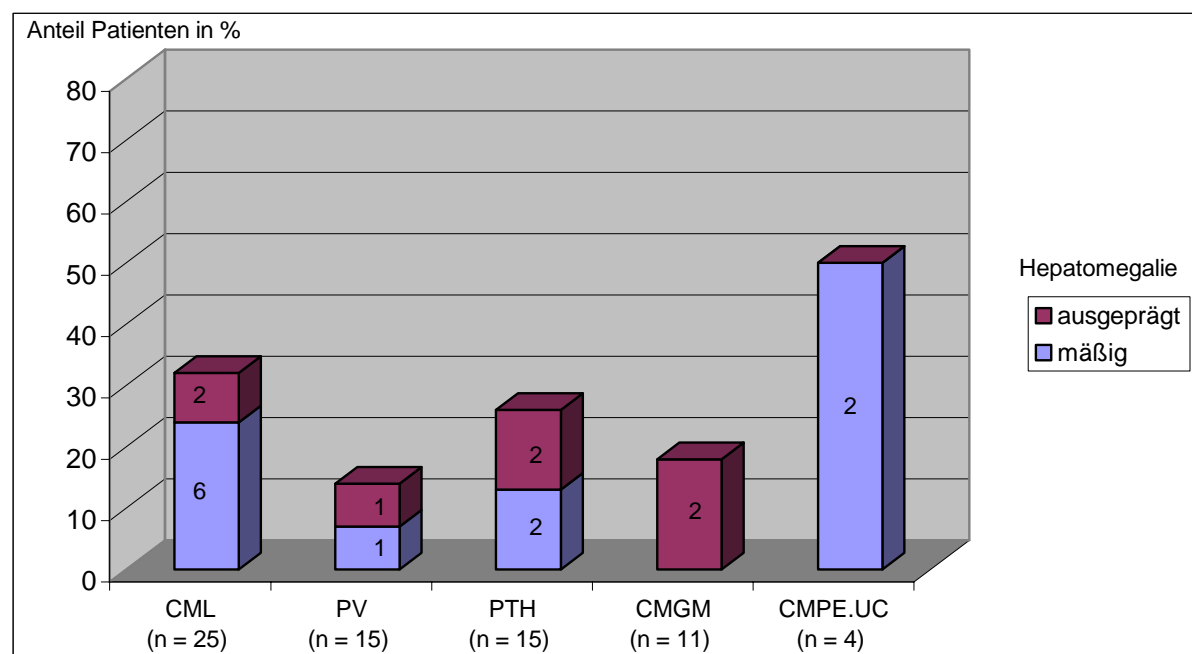
Erwartungsgemäß wurde bei den fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM, welche mit einer Fasern- oder Blastenvermehrung im Knochenmark einhergehen, eine Milz- oder Lebervergrößerung im Verhältnis deutlich häufiger gesehen als bei den primären Krankheitsstadien ohne Fibrose oder Blastenvermehrung (vgl. Abb. 19 u. 20).



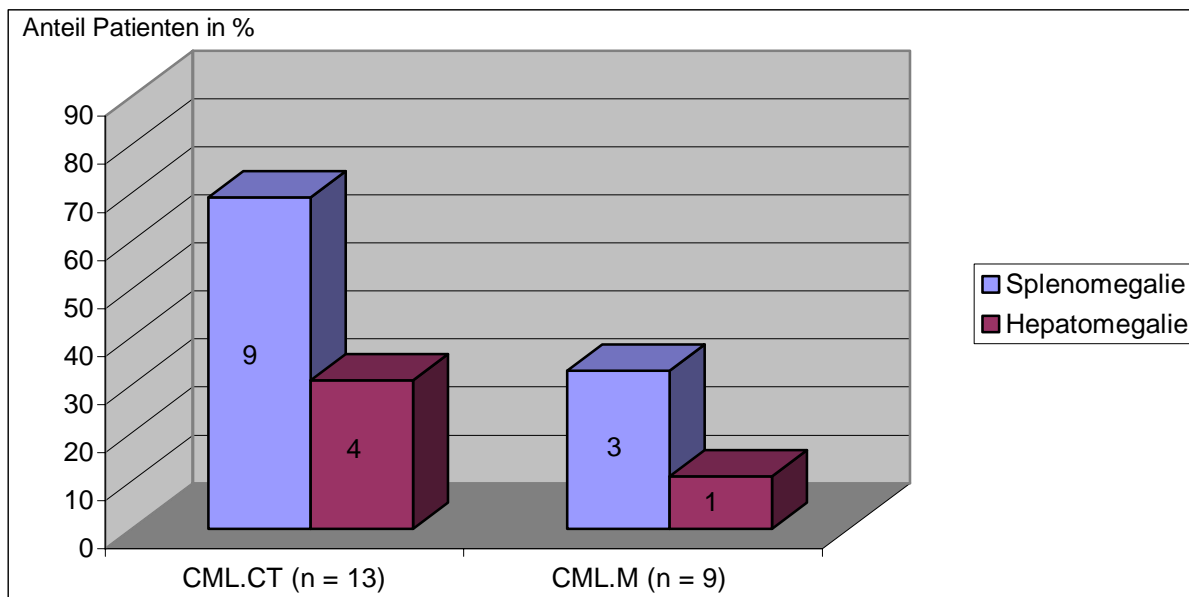
**Abbildung 15:** Vergleich der CMPE-Gruppen bezüglich Organomegalie (Milz- und/oder Lebervergrößerung) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



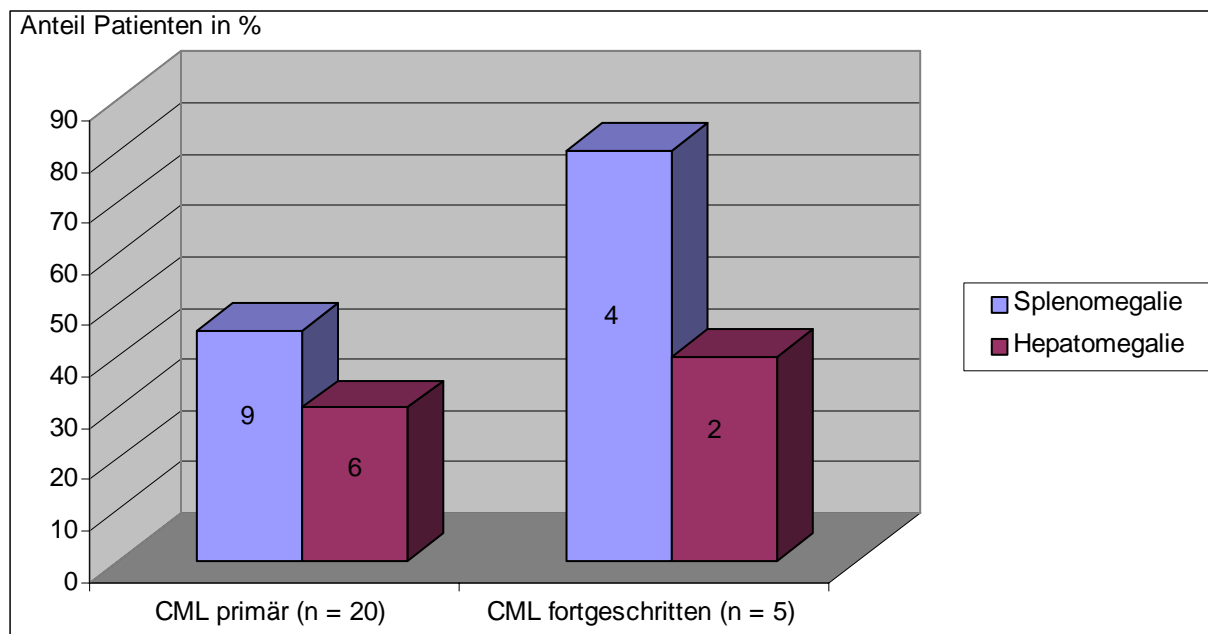
**Abbildung 16:** Ausmaß der Splenomegalie (leicht, mittel, stark) bei den CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. (leicht: 13 – 16 cm Längsdurchmesser; mittel: 17 – 22 cm Längsdurchmesser; stark: über 22 cm Längsdurchmesser bzw. handbreit unter Rippenbogen in MCL). Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



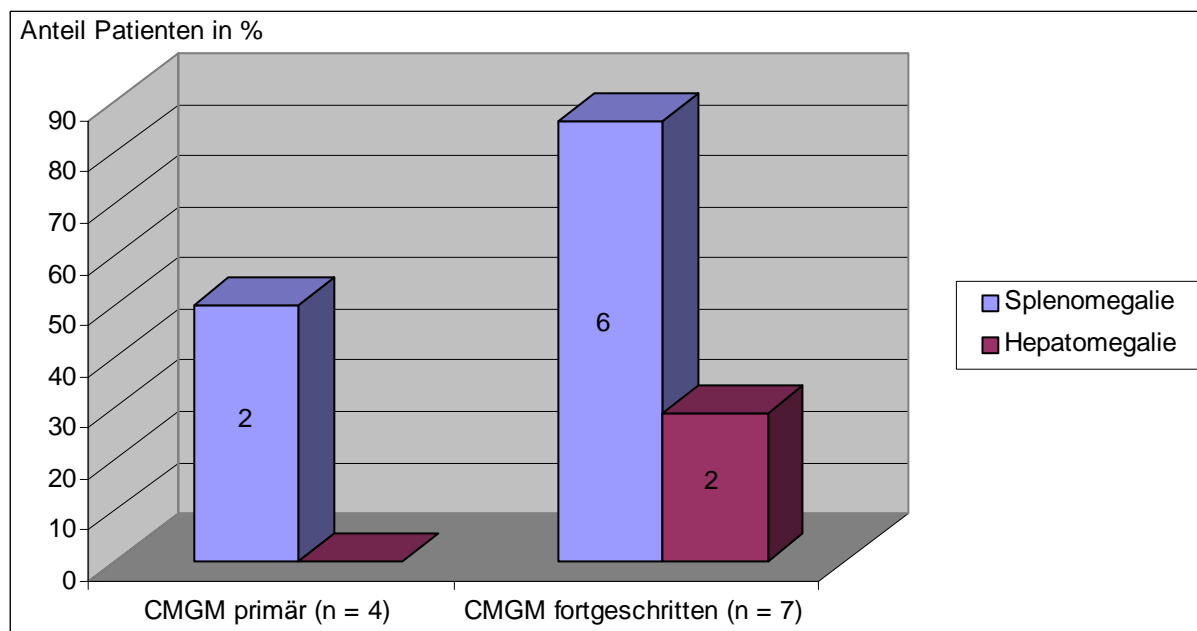
**Abbildung 17:** Ausmaß der Hepatomegalie (mäßig, ausgeprägt) bei den CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. (mäßig: bis 3 Querfinger unter Rippenbogen; ausgeprägt: über 3 Querfinger unter Rippenbogen). Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



**Abbildung 18:** Hannover-Klassifikation: Vergleich der CML-Untergruppen bezüglich Splenomegalie und Hepatomegalie. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



**Abbildung 19:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML bezüglich Splenomegalie und Hepatomegalie. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



**Abbildung 20:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM bezüglich Splenomegalie und Hepatomegalie. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten

#### **4.4.4. Extramedulläre Manifestation**

2 Patienten befanden sich bei Erstvorstellung in unserer hämatologischen Ambulanz bereits in der Akzelerations- bzw. Blastenphase einer chronischen myeloischen Leukämie. Palpatorisch und sonographisch wurden bei Patient S. H. (Nr. 58) als Folge von Blasteninfiltrationen vergrößerte Lymphknoten im Mittelbauch, beiden Axillen und beiden Leisten festgestellt.

Bei Patientin S. C. (Nr. 61) traten während der Akzelerations- bzw. Blastenphase Lymphknotenvergrößerungen in beiden Axillen, beiden Leisten und beiden Halsseiten auf.

In beiden Fällen handelte es sich nach der Hannover-Klassifikation um den gewöhnlichen Typ einer CML im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (CML.CT.EB).

## 4.5. Laboranalyse

### 4.5.1. Hämatologische Befunde

#### A.) Betrachtung der CMPE

In der Tabelle 9 sowie in den Abbildungen 21 – 23 sind die wesentlichen hämatologischen Laborbefunde der CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zusammengefaßt.

#### BKS und Blutbild

##### *BKS:*

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) war bei der PV im Gegensatz zu den übrigen CMPE-Formen krankheitstypisch deutlich verlangsamt. Während in dieser Gruppe der Mittelwert 3/6 mm n. W. betrug, war er bei den CML- und CMGM-Kranken mit 20/40 bzw. 24/43 mm n. W. über die Norm beschleunigt. In 2 CML-Fällen wurde eine Sturzsenkung abgelesen. Bei Patienten mit PTH und CMPE.UC lagen die Mittelwerte mit 10/21 bzw. 11/21 mm n. W. im oberen Normbereich.

##### *Erythrozyten, Hb, Hk:*

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren die Mittelwerte für Hb-, Hk- und Erythrozytenzahl bei den PV-Patienten naturgemäß deutlich erhöht, bei den PTH- und CMPE.UC-Patienten normal und bei den CML- und CMGM-Patienten grenzwertig niedrig. Die Maximalwerte, die in der PV-Gruppe erreicht wurden, betragen beim Hb 22,5 g/dl, beim Hk 66,4% und bei der Erythrozytenzahl 9,2 Mio./ $\mu$ l. In einem Fall (Pat. Nr. 4) lagen all diese Werte anfänglich noch im Normbereich. Dafür bestand hier eine mäßige Leukozytose und Thrombozytose. Bei einer weiteren Patientin aus dieser Gruppe (Nr. 22) war der Hämatokrit initial auf 29,7% vermindert. Gleichzeitig war die Erythrozytenzahl auf 6,0 Mio./ $\mu$ l erhöht und der Hb-Wert lag mit 16,1 g/dl im oberen Normbereich.

Bei den PTH- und CMPE.UC-Patienten zeigte die rote Blutbildreihe bei der Erstuntersuchung keine wesentlichen Besonderheiten. Nur ein PTH-Patient (Nr. 28) hatte bei Erstuntersuchung eine wahrscheinlich blutungsbedingte Anämie.

Im Gegensatz dazu fand man zu diesem Zeitpunkt bereits bei 10/25 CML-Kranken (40%) und bei 6/11 CMGM-Kranken (54%) eine normochrome Anämie mit gleichzeitiger Verminderung von Hb, Hk und Erythrozytenzahl. Letztere war in der CML-Gruppe aber auch in 2 Fällen erhöht.



*Leukozyten:*

Der Mittelwert für die Leukozyten war bei der CML mit 116.600/ $\mu$ l exzessiv erhöht und lag um ein Vielfaches über dem der übrigen CMPE-Gruppen (PV: 12.400/ $\mu$ l, PTH: 11.700/ $\mu$ l, CMGM: 10.600/ $\mu$ l, CMPE.UC: 9.700/ $\mu$ l). Eine Leukozytose zeigte sich ausnahmslos bei allen 25 CML-Patienten, die Werte schwankten aber in weiten Grenzen zwischen 12.200/ $\mu$ l und 550.000/ $\mu$ l.

Die weißen Blutkörperchen waren aber auch bei 11/15 PV-Patienten (73%), bei 8/15 PTH-Patienten (53%), bei 5/11 CMGM-Patienten (45%) und bei 1/4 CMPE.UC-Patienten (25%) erhöht, jedoch bei weitem nicht in dem selben Ausmaß wie bei der CML. Der maximal erreichte Wert betrug in diesen Gruppen lediglich 23.600/ $\mu$ l.

*Thrombozyten:*

Die mittlere Thrombozytenzahl war bei allen CMPE erhöht, am ausgeprägtesten naturgemäß bei der PTH. Hier stellte die Thrombozytose in allen 15 Fällen den Leitbefund dar. Die mittlere Plättchenzahl betrug in dieser Gruppe 838.100/ $\mu$ l (Streubreite 501.000 – 1.240.000/ $\mu$ l).

Weiterhin bestand eine Thrombozytose bei 3/4 CMPE.UC-Patienten (75%), bei 6/11 CMGM-Patienten (54%), bei 7/15 PV-Patienten (47%) und bei 7/25 CML-Patienten (28%). Daneben gab es aber auch Fälle mit initialer Thrombozytopenie (CML: 3; PV u. CMGM: je 1).

Differentialblutbild*Unreife Vorstufen in der Granulo- und Erythrozytopoese:*

Eine pathologische Linksverschiebung der Granulozytopoese sah man beim überwiegenden Teil der CML-Patienten. In dieser Gruppe waren bei 76% (19/25) der Blutausstriche Metamyelozyten, bei 92% (23/25) Myelozyten, bei 64% (16/25) Promyelozyten und bei 44% (11/25) Myeloblasten nachweisbar (vgl. Abb. 21). Aber auch die Erythrozytopoese war bei der CML durch eine ausgeprägte Ausschwemmung unreifer Vorstufen gekennzeichnet. In 60% (15/25) der Blutausstriche ließen sich Normoblasten und in 24% (6/25) Makroblasten nachweisen (siehe Abb. 22).

Bei 4/11 CMGM-Patienten (36%) fanden sich ebenfalls sowohl weiße als auch rote unreife Vorstufen der Myelopoese.

Die Blutausstriche der PTH- und CMPE.UC-Gruppe zeigten dagegen jeweils eine normale Verteilung der Granulozytopoese und Erythrozytopoese. Auch in der PV-Gruppe waren nur bei einem von 15 Patienten (Nr. 65) unreife Vorstufen der weißen und roten Zellreihe zu erkennen (5% Myelozyten, 2% Normoblasten). Bei diesem Patienten deutete sich allerdings im Knochenmarkbefund ein Übergang in eine CMGM an.

*Basophile:*

Eine krankheitstypische Vermehrung basophiler Granulozyten konnte man bei 18/25 CML-Patienten (72%) beobachten (Mittelwert 4%, maximaler Wert 11%), des weiteren bei 5/11 CMGM-Patienten (45%), bei 6/15 PV-Patienten (40%), bei 5/15 PTH-Patienten (33%) und bei 1/4 CMPE.UC-Patienten (25%; vgl. Abb. 23).

*Eosinophile:*

Die eosinophilen Granulozyten waren bei 4/15 PTH- (27%) , bei 4/25 CML- (16%), und bei 1/11 CMGM-Patienten (9%) vermehrt (Abb. 23).

*Monozyten:*

Teilweise vermindert bzw. nicht nachweisbar waren die Monozyten bei der PV (7/15 = 47% der Fälle) und CML (11/25 = 44% der Fälle), bei den anderen Erkrankungen entsprach ihr Anteil überwiegend der Norm.

*Lymphozyten:*

Die Lymphozyten waren in allen Krankheitsgruppen überwiegend vermindert, und zwar in der CML-, PV- und CMPE.UC-Gruppe bei jedem Patienten, in der CMGM-Gruppe bei 9/11 Patienten und in der PTH-Gruppe bei 11/15 Patienten. Nur im Fall von Patientin Nr. 10 mit der zusätzlich bekannten chronischen lymphatischen Leukämie war der Anteil der Lymphozyten auf 58% erhöht.

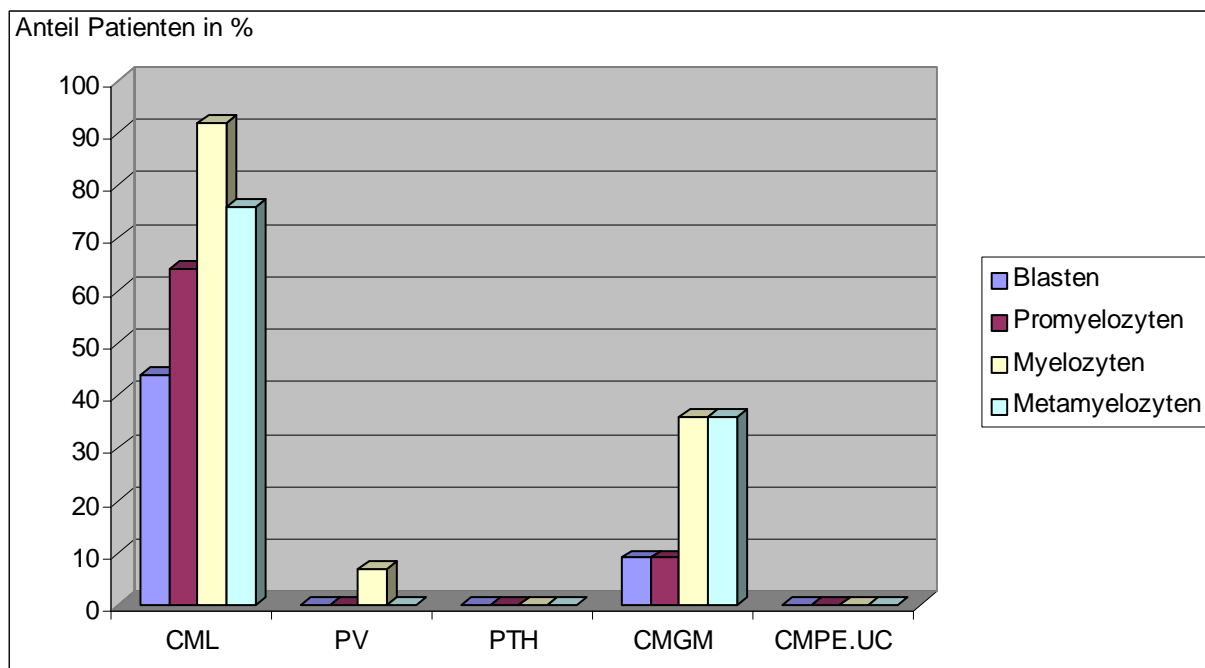
*Retikulozyten:*

Als Hinweis auf eine gesteigerte und teilweise auch ineffektive Erythrozytopoese waren die Retikulozyten bei 11/25 CML-Patienten (44%) und bei 3/11 CMGM-Patienten (27%) vermehrt. Die Ausstrichpräparate der übrigen CMPE-Gruppen zeigten normwertige Retikulozytenzahlen.

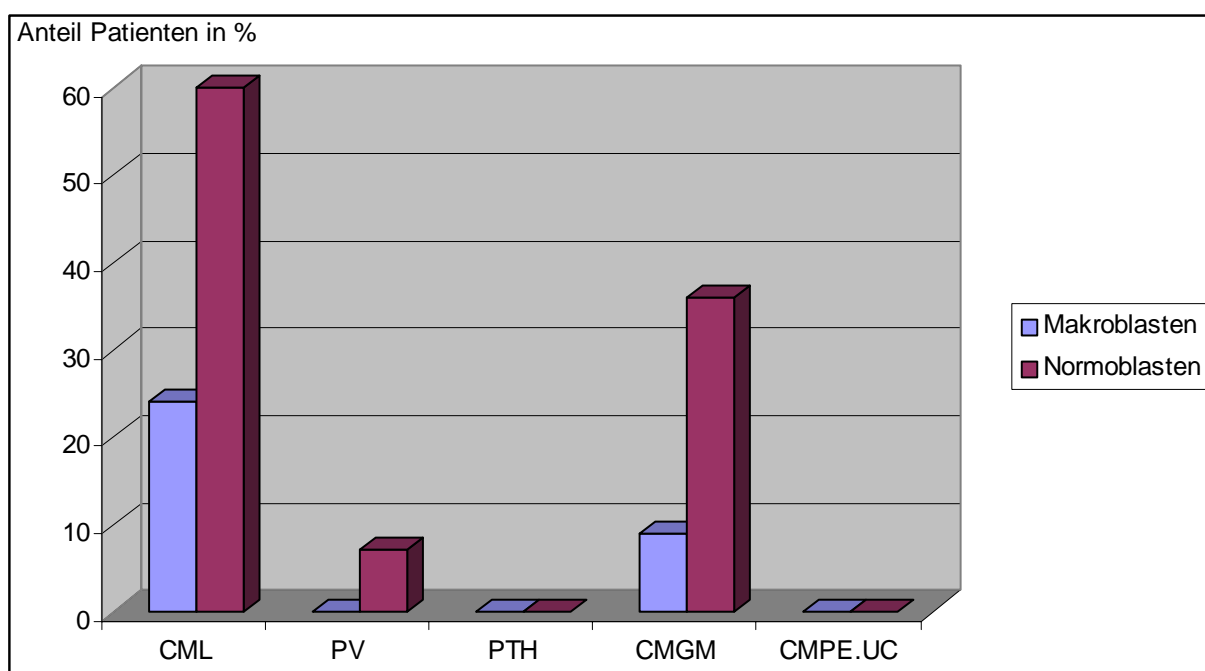
**Tabelle 9** (Seite 50 – 51): Initiale hämatologische Laborparameter der 70 CMPE-Patienten

	<b>CML</b>	<b>PV</b>	<b>PTH</b>	<b>CMGM</b>	<b>CMPE.UC</b>
<b><u>BKS( mm n. W.)</u></b>					
Mittelwert	20/40	3/6	10/21	24/43	11/21
Standardabweichung	20/32	4/7	16/26	19/31	9/17
Streubreite	3 – 80/5 – 126	0 – 10/1 – 21	1 – 65/3 – 110	1 – 61/4 – 92	3 – 25/4 – 46
<b><u>Hb (g/dl)</u></b>					
Mittelwert	12,3	18,2	14,2	12,2	13,6
Standardabweichung	2,2	2,6	1,4	2,0	0,8
Streubreite	8,1 – 16,2	12,8 – 22,5	10,5 – 15,6	9,7 – 16,4	12,7 – 14,4
<b><u>Hk (%)</u></b>					
Mittelwert	38,7	56,3	43,9	38,5	41,4
Standardabweichung	8,1	10	4,7	6,3	1,3
Streubreite	26,9 – 56,5	29,7 – 66,4	29,6 – 49,3	31,1 – 49,8	39,3 – 42,4
<b><u>Erythrozyten (Mio/µl)</u></b>					
Mittelwert	4,5	7,3	4,9	4,5	4,6
Standardabweichung	0,8	1,2	0,5	0,8	0,4
Streubreite	3,1 – 6,4	4,4 – 9,2	3,3 – 5,6	3,5 – 6	4,3 – 5,3
<b><u>Thrombozyten (1000/µl)</u></b>					
Mittelwert	464,4	457,5	838,1	503,9	520,3
Standardabweichung	461	296	208,6	346	212
Streubreite	10 – 1778	60 – 1100	501 – 1240	29 – 1067	207 – 805
<b><u>Leukozyten (1000/µl)</u></b>					
Mittelwert	116,6	12,4	11,7	10,6	9,7
Standardabweichung	132	4	4,7	5,9	3,3
Streubreite	12,2 – 550	7 – 21,8	6,1 – 23,6	3,8 – 20,2	6,6 – 15,2
<b><u>Blasten (%)</u></b>					
Mittelwert	2,3	0	0	0,2	0
Standardabweichung	5,1	0	0	0,6	0
Streubreite	0 – 25	0 – 0	0 – 0	0 – 2	0 – 0
betroffene Patienten	11/25	0/15	0/15	1/11	0/4
<b><u>Promyelozyten (%)</u></b>					
Mittelwert	2,6	0	0	2	0
Standardabweichung	2	0	0	0,6	0
Streubreite	0 – 11	0 – 0	0 – 0	0 – 2	0 – 0
betroffene Patienten	16/25	0/15	0/15	1/11	0/4
<b><u>Myelozyten (%)</u></b>					
Mittelwert	11	0,3	0	1,2	0
Standardabweichung	8,9	1,2	0	1,7	0
Streubreite	0 – 35	0 – 5	0 – 0	0 – 5	0 – 0
betroffene Patienten	23/25	1/15	0/15	4/11	0/4
<b><u>Metamyelozyten (%)</u></b>					
Mittelwert	4,3	0	0	0,6	0
Standardabweichung	3,7	0	0	1,1	0
Streubreite	0 – 13	0 – 0	0 – 0	0 – 4	0 – 0
betroffene Patienten	19/25	0/15	0/15	4/11	0/4

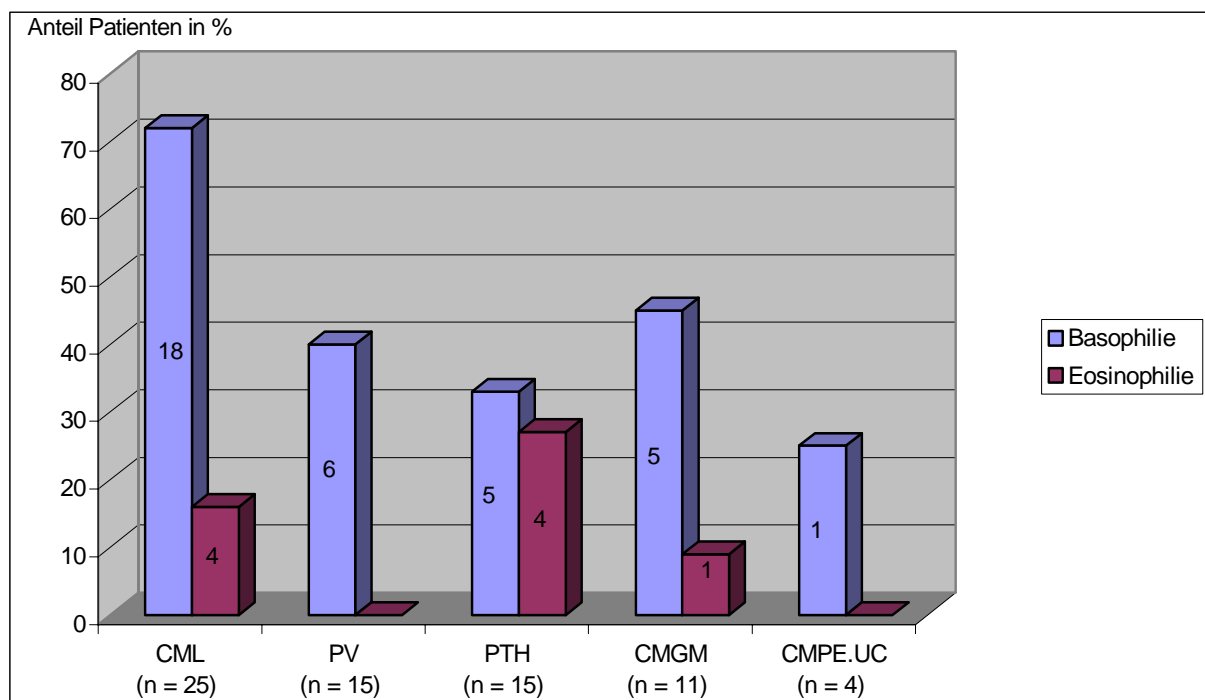
	<b>CML</b>	<b>PV</b>	<b>PTH</b>	<b>CMGM</b>	<b>CMPE.UC</b>
<b><u>Stabkernige (%)</u></b>					
Mittelwert	7,8	0,3	0,1	2,1	0
Standardabweichung	4,7	1	0,2	3,1	0
Streubreite	0 – 20	0 – 4	0 – 1	0 – 10	0 – 0
betroffene Patienten	23/25	1/15	1 /15	5/11	0/4
<b><u>Segmentkernige (%)</u></b>					
Mittelwert	48,6	80,4	71,1	68,3	73
Standardabweichung	15,3	4,4	13,4	6,9	4
Streubreite	12 – 73,7	72 – 88,6	37,2 – 89,4	59,3 – 79,3	69 – 78,7
<b><u>Eosinophile (%)</u></b>					
Mittelwert	2,8	1,5	2,6	1,6	2,2
Standardabweichung	2,8	0,9	3,2	1,5	1,2
Streubreite	0 – 10	0 – 3,1	0 – 13	0 – 5	1 – 4
<b><u>Basophile (%)</u></b>					
Mittelwert	4	1,1	1	1,8	1,1
Standardabweichung	3,3	0,7	0,6	1,4	0,2
Streubreite	0 – 11	0 – 2,3	0 – 2	0 – 4	0,9 – 1,4
<b><u>Lymphozyten (%)</u></b>					
Mittelwert	8,7	14	20,6	18,8	20,1
Standardabweichung	5,3	4	13,6	6,4	3,3
Streubreite	1 – 20	7,4 – 21,2	5,2 – 58,5	8 – 28,1	15,3 – 23,9
<b><u>Monozyten (%)</u></b>					
Mittelwert	2,9	1,9	3,6	3,6	3,2
Standardabweichung	2,9	1	2,1	2,3	0,9
Streubreite	0 – 10	0 – 3,5	0 – 7,7	0 – 8,9	1,8 – 4
<b><u>Makroblasten (%)</u></b>					
Mittelwert	0,8	0	0	0,2	0
Standardabweichung	2	0	0	0,6	0
Streubreite	0 – 8	0 – 0	0 – 0	0 – 2	0 – 0
betroffene Patienten	7/25	0/15	0/15	1/11	0/4
<b><u>Normoblasten (%)</u></b>					
Mittelwert	1,3	0,1	0	0,7	0
Standardabweichung	1,5	0,5	0	1,1	0
Streubreite	0 – 7	0 – 2	0 – 0	0 – 3	0 – 0
betroffene Patienten	16/25	1/15	0/15	4/11	0/4
<b><u>Retikulozyten (%0)</u></b>					
Mittelwert	12,4	6,2	7,3	13,7	7,8
Standardabweichung	9,5	5	5,2	9,7	2,2
Streubreite	0 – 33	0 – 15	0 – 15	0 – 39	5 – 11



**Abbildung 21:** Pathologische Linksverschiebung der Granulozytopoese. Verteilung der unreifen weißen Vorstufen bei den CMPE-Gruppen



**Abbildung 22:** Verteilung der unreifen roten Vorstufen der Erythrozytopoese bei den CMPE-Gruppen



**Abbildung 23:** Anteil der Patienten mit Vermehrung der basophilen und eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten.

## **B.) Hannover-Klassifikation**

### **- B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen**

In der nachfolgenden Tabelle Nr. 10 wurden die beiden CML-Untergruppen CML.CT und CML.M in Bezug auf die wesentlichen hämatologischen Laborparameter miteinander verglichen.

#### BKS und Blutbild

Am auffälligsten war der erhebliche Unterschied zwischen den beiden CML-Untergruppen bezüglich der Leukozyten und Thrombozyten. Während die mittlere Leukozytenzahl bei der CML.CT etwa um das Dreifache höher lag als bei der CML.M, war die mittlere Thrombozytenzahl bei der CML.M gegenüber der CML.CT fast um das Vierfache erhöht. Die Abbildungen 24 und 25 zeigen diese Unterschiede nochmals graphisch anhand von Box-Plots einschließlich des 1. und 3. Quartils. Die Ergebnisse stimmen mit der Untersuchung von A. Georgii überein [21, S. 5]. Ein größerer Unterschied zeigte sich auch noch bei der BKS. Diese war bei der CML.CT mit einem Mittelwert von 25/51 mm n. W. stärker beschleunigt als bei der CML.M (15/29 mm n. W.).

#### Differentialblutbild

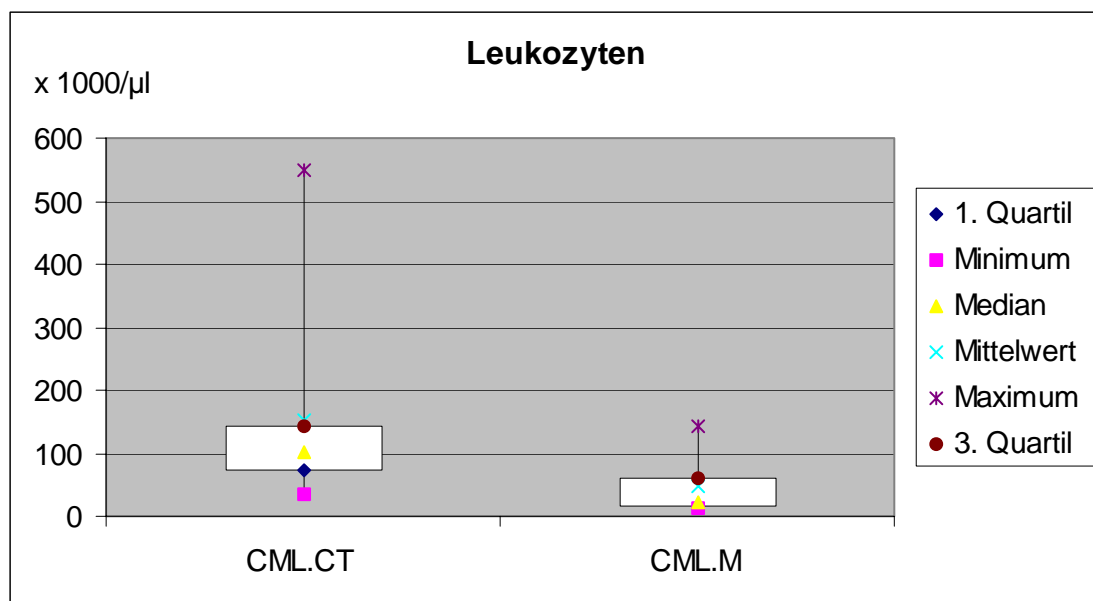
Eine pathologische Linksverschiebung der Granulozytopoese sah man beim gewöhnlichen Typ der CML in allen 13 Ausstrichpräparaten und beim megakaryozytenreichen Typ in 7 von 9 Ausstrichen. Anteilmäßig waren alle unreifen weißen Vorstufen bei der CML.CT stärker vermehrt. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Erythrozytopoese. Die Anzahl der Patienten mit pathologischer Ausschwemmung unreifer roter Vorstufen im Differentialblutbild war bei der CML.CT im Verhältnis deutlich höher als bei der CML.M. Auch der mittlere Anteil an Makroblasten und Normoblasten überwog bei der CML.CT. Bezüglich des Anteils der Patienten mit Vermehrung basophiler und eosinophiler Granulozyten im Differentialblutbild unterschieden sich die beiden CML-Untergruppen kaum voneinander. Im Mittel waren aber die Basophilen bei der CML.M und die Eosinophilen bei der CML.CT stärker vermehrt.

**Tabelle 10** (Seite 55 – 56): Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen der CML.CT und der CML.M hinsichtlich der initialen hämatologischen Laborparameter

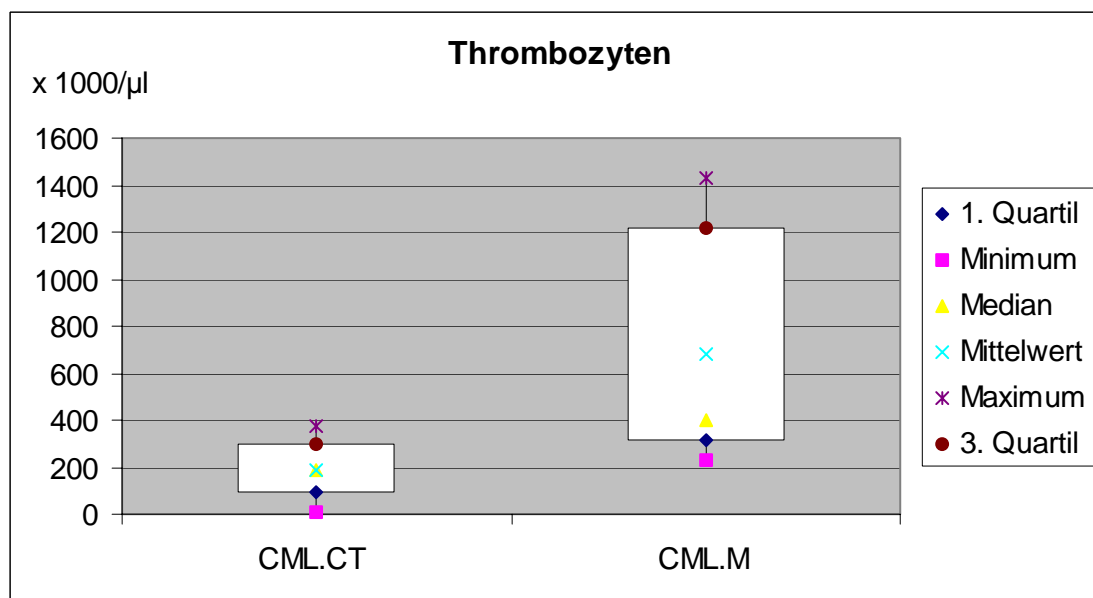
	<b>CML.CT</b> (n = 13)	<b>CML.M</b> (n = 9)
<b><u>BKS (mm n. W.)</u></b>		
Mittelwert	25/51	15/29
Standardabweichung	14/25	29/43
Streubreite	5 – 54/12 – 90	3 – 80/5 – 126
<b><u>Hb (g/dl)</u></b>		
Mittelwert	11,7	12,3
Standardabweichung	2,1	2,3
Streubreite	8,4 – 14,1	8,1 – 15,4
<b><u>Hk (%)</u></b>		
Mittelwert	37,3	39
Standardabweichung	7,5	7,4
Streubreite	25,9 – 47	26,9 – 50,4
<b><u>Erythrozyten (Mio/µl)</u></b>		
Mittelwert	4,3	4,4
Standardabweichung	0,8	0,9
Streubreite	2,9 – 6	3,1 – 5,5
<b><u>Thrombozyten (1000/µl)</u></b>		
Mittelwert	191,3	684,2
Standardabweichung	120,4	454,2
Streubreite	10 – 375	232 – 1.427
<b><u>Leukozyten (1000/µl)</u></b>		
Mittelwert	152	46,7
Standardabweichung	140,7	43,6
Streubreite	35,7 – 550	12,2 – 142
<b><u>Blasten (%)</u></b>		
Mittelwert	3,7	0,1
Standardabweichung	6,4	0,3
Streubreite	0 – 25	0 – 1
betroffene Patienten	9/13	1/9
<b><u>Promyelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	3,3	1,4
Standardabweichung	2,6	3,4
Streubreite	0 – 9	0 – 11
betroffene Patienten	11/13	3/9
<b><u>Myelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	13,8	7,3
Standardabweichung	9,2	8
Streubreite	2 – 35	0 – 26
betroffene Patienten	13/13	7/9
<b><u>Metamyelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	5,2	2,8
Standardabweichung	3,5	3
Streubreite	0 – 13	0 – 9
betroffene Patienten	12/13	5/9



	<b>CML.CT</b> (n = 13)	<b>CML.M</b> (n = 9)
<b><u>Stabkernige (%)</u></b>		
Mittelwert	9,9	5,7
Standardabweichung	3,8	4,7
Streubreite	5 – 20	0 – 14
betroffene Patienten	13/13	7/9
<b><u>Segmentkernige (%)</u></b>		
Mittelwert	41,4	57,3
Standardabweichung	13,2	13,6
Streubreite	12 – 65	27 – 73,7
<b><u>Eosinophile (%)</u></b>		
Mittelwert	3,1	2,8
Standardabweichung	3	2,7
Streubreite	0 – 10	0 – 9
<b><u>Basophile (%)</u></b>		
Mittelwert	3,5	4,5
Standardabweichung	3,2	3,6
Streubreite	0 – 11	0 – 11
<b><u>Lymphozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	6,5	11,4
Standardabweichung	4	5
Streubreite	1 – 16	2 – 20
<b><u>Monozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	2,7	3,3
Standardabweichung	2,9	3,2
Streubreite	0 – 10	0 – 10
<b><u>Makroblasten (%)</u></b>		
Mittelwert	1,4	0,2
Standardabweichung	2,6	0,4
Streubreite	0 – 8	0 – 1
betroffene Patienten	5/13	2/9
<b><u>Normoblasten (%)</u></b>		
Mittelwert	1,5	1,1
Standardabweichung	1,1	2,1
Streubreite	0 – 4	0 – 7
betroffene Patienten	10/13	4/9
<b><u>Retikulozyten (‰)</u></b>		
Mittelwert	10	15,8
Standardabweichung	9,1	9,1
Streubreite	0 – 26	0 – 33



**Abbildung 24:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich der Leukozytenwerte bei Erstuntersuchung



**Abbildung 25:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich der Thrombozytenwerte bei Erstuntersuchung

## **- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

- **Unterscheidung zwischen primärer und fortgeschrittener CML**

Einen Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML hinsichtlich der initialen hämatologischen Laborparameter liefert die Tabelle 11.

### BKS und Blutbild

Bei den fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML waren die BKS stärker beschleunigt und die Leukozyten stärker vermehrt als bei den primären Krankheitsstadien, niedriger hingegen fielen die Mittelwerte für Hb, Hämatokrit, Erythrozyten und Thrombozyten aus.

### Differentialblutbild

Im Differentialblutbild waren die fortgeschrittenen CML-Erkrankungen durch eine ausgeprägtere Linksverschiebung der Granulopoese und Erythropoese gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu waren Basophile und Eosinophile bei den primären CML-Erkrankungen stärker und häufiger vermehrt.

**Tabelle 11** (Seite 59 – 60): Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML hinsichtlich der initialen hämatologischen Laborparameter

	<b>CML primär</b> (n = 20)	<b>CML fortgeschritten</b> (n = 5)
<b><u>BKS (mm n. W.)</u></b>		
Mittelwert	18/25	50/96
Standardabweichung	15/26	42/43
Streuung	3 – 54/5 – 90	20 – 80/65 – 126
<b><u>Hb (g/dl)</u></b>		
Mittelwert	12,6	10,5
Standardabweichung	3,2	1,7
Streuung	8,1 – 16,2	8,4 – 12,7
<b><u>Hk (%)</u></b>		
Mittelwert	39,5	33,2
Standardabweichung	8,2	7
Streuung	26,9 – 56,5	25,9 – 43,8
<b><u>Erythrozyten (Mio/µl)</u></b>		
Mittelwert	4,6	3,7
Standardabweichung	0,8	0,6
Streuung	3,1 – 6,4	2,9 – 4,7
<b><u>Thrombozyten (1000/µl)</u></b>		
Mittelwert	516,3	204,8
Standardabweichung	487,9	77
Streuung	10 – 1.778	105 – 313
<b><u>Leukozyten (1000/µl)</u></b>		
Mittelwert	101,4	163,6
Standardabweichung	102,9	196
Streuung	12,2 – 383	16,5 – 550
<b><u>Blasten (%)</u></b>		
Mittelwert	1,2	6,6
Standardabweichung	2,1	9,4
Streuung	0 – 8	0 – 25
betroffene Patienten	7/20	4/5
<b><u>Promyelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	2,1	4,8
Standardabweichung	2,9	3,7
Streuung	0 – 9	1 – 11
betroffene Patienten	11/20	5/5
<b><u>Myelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	10,6	12,6
Standardabweichung	9,4	6,2
Streuung	0 – 35	5 – 23
betroffene Patienten	18/20	5/5
<b><u>Metamyelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	4,2	4,8
Standardabweichung	4	2,4
Streuung	0 – 13	3 – 9
betroffene Patienten	14/20	5/5

	<b>CML primär</b> (n = 20)	<b>CML fortgeschritten</b> (n = 5)
<b><u>Stabkernige (%)</u></b>		
Mittelwert	7,4	9,4
Standardabweichung	5	2,5
Streubreite	0 – 20	6 – 12
betroffene Patienten	18/20	5/5
<b><u>Segmentkernige (%)</u></b>		
Mittelwert	50,1	42,6
Standardabweichung	15,8	11,1
Streubreite	12 – 73,7	27 – 58
<b><u>Eosinophile (%)</u></b>		
Mittelwert	3,2	1,2
Standardabweichung	2,9	1,5
Streubreite	0 – 10	0 – 4
<b><u>Basophile (%)</u></b>		
Mittelwert	4,3	2,8
Standardabweichung	3	4,2
Streubreite	0 – 11	0 – 11
<b><u>Lymphozyten (%)</u></b>		
Durchschnitt	9,2	7
Standardabweichung	5,3	4,6
Streubreite	1 – 20	2 – 13
<b><u>Monozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	2,8	3,4
Standardabweichung	2,7	3,6
Streubreite	0 – 10	0 – 10
<b><u>Makroblasten (%)</u></b>		
Mittelwert	0,2	3,4
Standardabweichung	0,4	3,4
Streubreite	0 – 1	0 – 8
betroffene Patienten	3/20	4/5
<b><u>Normoblasten (%)</u></b>		
Mittelwert	1	2,8
Standardabweichung	0,9	2,4
Streubreite	0 – 2	1 – 7
betroffene Patienten	11/20	5/5
<b><u>Retikulozyten (‰)</u></b>		
Mittelwert	13,3	9
Standardabweichung	8,2	12,9
Streubreite	0 – 26	0 – 33

- **Unterscheidung zwischen primärer und fortgeschrittener CMGM**

Eine Gegenüberstellung der primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM findet man in in der Tabelle 12.

#### BKS und Blutbild

Bei den Patienten mit primärer CMGM lagen die Thrombozytenzahlen im Mittel deutlich höher als bei den Patienten mit fortgeschrittener CMGM. Umgekehrt war die BKS in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien stärker beschleunigt als in den primären Krankheitsstadien. Nur geringfügig fiel der Unterschied zwischen beiden Gruppen bei Hb, Hämatokrit, Erythrozyten und Leukozyten aus.

#### Differentialblutbild

Die fortgeschrittenen CMGM-Erkrankungen waren durch eine stärkere Linksverschiebung der Granulopoese gekennzeichnet. Unreife Vorstufen der Erythropoese fanden sich ebenfalls häufiger in Ausstrichen der fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Die Normoblasten waren jedoch anteilmäßig stärker bei den primären Krankheitsstadien vermehrt. Keine großen Unterschiede bestanden in Bezug auf Vermehrung und Mittelwert der basophilen und eosinophilen Granulozyten innerhalb der CMGM-Gruppe.

**Tabelle 12** (Seite 62 – 63): Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM hinsichtlich der initialen hämatologischen Laborparameter

	<b>CMGM primär</b> (n = 4)	<b>CMGM fortgeschritten</b> (n = 7)
<b><u>BKS (mm n. W.)</u></b>		
Mittelwert	18/31	27/50
Standardabweichung	29/41	15/27
Streuung	1 – 61/4 – 92	6 – 46/15 – 89
<b><u>Hb (g/dl)</u></b>		
Mittelwert	12,9	11,9
Standardabweichung	2,3	1,8
Streuung	10,3 – 16,4	9,7 – 15,2
<b><u>Hk (%)</u></b>		
Mittelwert	40,5	37,3
Standardabweichung	6,4	5,9
Streuung	32,4 – 49,8	30,1 – 48,6
<b><u>Erythrozyten (Mio/µl)</u></b>		
Mittelwert	4,8	4,4
Standardabweichung	0,9	0,6
Streuung	3,5 – 6	3,6 – 5,5
<b><u>Thrombozyten (1000/µl)</u></b>		
Mittelwert	783,3	344,3
Standardabweichung	344,9	222,5
Streuung	193 – 1.067	29 – 656
<b><u>Leukozyten (1000/µl)</u></b>		
Mittelwert	11,7	9,9
Standardabweichung	5,4	6,1
Streuung	6,1 – 19,2	3,8 – 20,2
<b><u>Blasten (%)</u></b>		
Mittelwert	0	0,3
Standardabweichung	0	0,7
Streuung	0 – 0	0 – 2
betroffene Patienten	0/4	1/7
<b><u>Promyelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	0	0,3
Standardabweichung	0	0,7
Streuung	0 – 0	0 – 2
betroffene Patienten	0/4	1/7
<b><u>Myelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	0,5	1,6
Standardabweichung	0,9	2
Streuung	0 – 2	0 – 5
betroffene Patienten	1/4	3/7
<b><u>Metamyelozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	0,3	0,9
Standardabweichung	0,4	1,4
Streuung	0 – 1	0 – 4
betroffene Patienten	1/4	3/7

	CMGM primär (n = 4)	CMGM fortgeschritten (n = 7)
<b><u>Stabkernige (%)</u></b>		
Mittelwert	2	2,1
Standardabweichung	2,4	3,4
Streubreite	0 – 6	0 – 10
betroffene Patienten	2/4	3/7
<b><u>Segmentkernige (%)</u></b>		
Mittelwert	68,7	68
Standardabweichung	7,1	6,8
Streubreite	60 – 78	59,3 – 79,3
<b><u>Eosinophile (%)</u></b>		
Mittelwert	2	1,4
Standardabweichung	0,6	1,7
Streubreite	1 – 2,8	0 – 5
<b><u>Basophile (%)</u></b>		
Mittelwert	1,7	1,8
Standardabweichung	0,9	1,7
Streubreite	0,7 – 3	0 – 4
<b><u>Lymphozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	20,6	17,7
Standardabweichung	6,4	6,3
Streubreite	11 – 28,1	8 – 26
<b><u>Monozyten (%)</u></b>		
Mittelwert	2,9	4
Standardabweichung	0,8	2,7
Streubreite	2 – 4	0 – 8,9
<b><u>Makroblasten (%)</u></b>		
Mittelwert	0	0,3
Standardabweichung	0	0,7
Streubreite	0 – 0	0 – 2
betroffene Patienten	0/4	1/7
<b><u>Normoblasten (%)</u></b>		
Mittelwert	0,8	0,7
Standardabweichung	1,3	1
Streubreite	0 – 3	0 – 3
betroffene Patienten	1/4	3/7
<b><u>Retikulozyten (‰)</u></b>		
Mittelwert	13	14,1
Standardabweichung	4,9	11,6
Streubreite	8 – 21	0 – 39



## 4.5.2. Klinisch-chemische Befunde

### A.) Betrachtung der CMPE

Einen Überblick über die wesentlichen klinisch-chemischen Laborwerte der 70 CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung vermittelt die nachfolgende Tabelle Nr. 13.

#### *LDH:*

Die LDH war als Ausdruck einer starken Zellproliferation oft erhöht, am ausgeprägtesten bei der CML. Hier schwankten die Werte zwischen 184 und 1710 U/l. Im Mittel beliefen sie sich auf 708,8 U/l. Deutlich erhöht war die LDH auch bei der CMGM mit einem Mittelwert von 451,9 U/l. Bei der PV und PTH lag der Mittelwert mäßig bzw. knapp oberhalb des Referenzbereiches.

#### *Harnsäure:*

Exzessiv erhöhte Harnsäurewerte wurden in keiner Krankheitsgruppe gefunden. Im Mittel lagen sie nur bei der CML und CMGM im oberen Grenzbereich. Der höchste Wert wurde bei einem CML-Patienten mit 10,8 mg/dl gemessen.

#### *Vitamin B-12:*

Der Vitamin B-12-Spiegel war sowohl bei CML-Patienten als auch bei PV-Patienten mit einem mittleren Wert von 1412 ng/l bzw. 1002 ng/l deutlich erhöht. Bei den übrigen CMPE-Gruppen lag der Mittelwert im Normbereich, aber auch hier wurden zum Teil erhöhte Spiegel gemessen.

#### *Biochemische Eisenparameter:*

Die biochemischen Eisenparameter zeigten bei der PV den für diese Krankheit typischen Eisenmangelzustand an. Die Mittelwerte für Eisen (31,7µg/dl) und Ferritin (11,8 ng/ml) waren jeweils vermindert, während das Transferrin mit einer Streubreite von 253 bis 386 mg/dl immer im Normbereich lag. Im Gegensatz dazu war das Serumferritin bei der CML und CMPE.UC im Mittel erhöht.

**Tabelle 13:** Initiale klinisch-chemische Laborparameter der 70 CMPE-Patienten

	<b>CML</b>	<b>PV</b>	<b>PTH</b>	<b>CMGM</b>	<b>CMPE.UC</b>
<b><u>LDH (U/l)</u></b>					
Mittelwert	708,8	312,3	244,5	451,9	200,5
Standardabweichung	453	144	63	253	41
Streuung	184 - 1710	212 - 591	166 - 412	228 - 1130	143 - 244
<b><u>Harnsäure (mg/dl)</u></b>					
Mittelwert	7,1	6,4	5,8	7,3	4,9
Standardabweichung	2,0	2,2	1,5	2,3	1,2
Streuung	3,7 - 10,8	4,4 - 9,2	3,2 - 8,9	2,9 - 10,3	3,4 - 6,8
<b><u>Vitamin B-12 (ng/l)</u></b>					
Mittelwert	1412	1002	615,2	816,8	673,7
Standardabweichung	367	674	300	288	296
Streuung	955 - 1891	418 - 2079	166 - 1114	341 - 1224	419 - 1089
<b><u>Eisen (µg/dl)</u></b>					
Mittelwert	87,8	31,7	71,3	86	86,3
Standardabweichung	37	14	19	24	41
Streuung	30 - 136	20 - 56	34 - 102	47 - 128	58 - 156
<b><u>Transferin (mg/dl)</u></b>					
Mittelwert	267,9	313,8	308,3	265,9	279,3
Standardabweichung	49	100	51	29	45
Streuung	178 - 362	253 - 386	237 - 408	236 - 312	238 - 354
<b><u>Ferritin (ng/ml)</u></b>					
Mittelwert	355,8	11,8	130,6	158,2	236,8
Standardabweichung	305	6,9	188	106	348
Streuung	53 - 1060	5 - 24	7 - 689	27 - 377	28 - 839

## B.) Hannover-Klassifikation

### - B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen

In der Tabelle Nr. 14 werden die Untergruppen der CML bezüglich der initialen klinisch-chemischen Laborparameter miteinander verglichen. Nur in Bezug auf die LDH läßt sich ein nennenswerter Unterschied zwischen der CML.CT und der CML.M erkennen.

**Tabelle 14:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den Untergruppen der CML hinsichtlich der initialen klinisch-chemischen Laborparameter

	<b>CML.CT</b> (n = 13)	<b>CML.M</b> (n = 9)
<b><u>LDH (U/l)</u></b>		
Mittelwert	867,1	508,9
Standardabweichung	355,3	471,6
Streuung	238 – 1447	184 – 1710
<b><u>Harnsäure (mg/dl)</u></b>		
Mittelwert	7,9	6,6
Standardabweichung	1,9	2,1
Streuung	4,9 – 10,8	3,7 – 10,3
<b><u>Vitamin B 12 (ng/l)</u></b>		
Mittelwert	1307,8	1671,3
Standardabweichung	343,6	276,7
Streuung	955 – 1737	1281 – 1891
<b><u>Eisen (µg/l)</u></b>		
Mittelwert	86,3	99,6
Standardabweichung	34,4	34
Streuung	30 – 124	44 – 136
<b><u>Transferin (mg/dl)</u></b>		
Mittelwert	285,7	257,2
Standardabweichung	30,2	59,6
Streuung	249 – 322	178 – 362
<b><u>Ferritin (ng/ml)</u></b>		
Mittelwert	385,4	360,5
Standardabweichung	225,5	384,2
Streuung	53 – 740	69 – 1060

## - B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen

- **Unterscheidung zwischen primärer und fortgeschrittener CML**

Die LDH war als Ausdruck der gesteigerten Zellproliferation bei Patienten mit histomorphologisch fortgeschrittener CML deutlich höher als bei Patienten mit histomorphologisch primärer CML (vgl. Tab. 15). Bei der Harnsäure bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsgruppen.

Aufgrund unvollständiger Daten war ein Vergleich bei Vitamin - B12 sowie den biochemischen Eisenparametern nicht möglich.

**Tabelle 15:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML hinsichtlich der initialen klinisch-chemischen Laborparameter

	<b>CML primär</b> (n = 20)	<b>CML fortgeschritten</b> (n = 5)
<b><u>LDH (U/l)</u></b>		
Mittelwert	686,2	844,7
Standardabweichung	470,5	293,8
Streuung	184 – 1710	532 – 1238
<b><u>Harnsäure (mg/dl)</u></b>		
Mittelwert	7	7,9
Standardabweichung	2	1,8
Streuung	3,7 – 10,8	5,4 – 9,5
<b><u>Vitamin B 12 (ng/l)</u></b>		
Mittelwert	1412,4	-
Standardabweichung	366,7	-
Streuung	955 – 1891	-
<b><u>Eisen (µg/l)</u></b>		
Mittelwert	93	30
Standardabweichung	33,7	0
Streuung	37 – 136	30 – 30
<b><u>Transferin (mg/dl)</u></b>		
Mittelwert	263,4	322
Standardabweichung	48,3	0
Streuung	178 – 362	322 – 322
<b><u>Ferritin (ng/ml)</u></b>		
Mittelwert	379	53
Standardabweichung	304,4	0
Streuung	69 – 1060	53 – 53

- **Unterscheidung zwischen primärer und fortgeschrittener CMGM**

Ähnlich wie in der CML-Gruppe war auch bei der CMGM die LDH im Mittel bei den Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium stärker erhöht als bei den Patienten im primären Krankheitsstadium (Tab. 16). Die Mittelwerte für Vitamin – B12 und Eisen lagen bei den fortgeschrittenen CMGM-Krankheiten niedriger als bei den primären CMGM-Krankheiten.

**Tabelle 16:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM hinsichtlich der initialen klinisch-chemischen Laborparameter

	<b>CMGM primär</b> (n = 4)	<b>CMGM fortgeschritten</b> (n = 7)
<b><u>LDH (U/l)</u></b>		
Mittelwert	273	571,2
Standardabweichung	56,2	262,9
Streuung	228 – 369	307 – 1130
<b><u>Harnsäure (mg/dl)</u></b>		
Mittelwert	7,7	7,1
Standardabweichung	2,8	1,8
Streuung	2,9 – 10,1	4,9 – 10,3
<b><u>Vitamin B 12 (ng/l)</u></b>		
Mittelwert	1047,3	586,2
Standardabweichung	152	192,1
Streuung	853 – 1224	341 – 810
<b><u>Eisen (µg/l)</u></b>		
Mittelwert	103	74,7
Standardabweichung	20	19
Streuung	72 – 128	47 – 107
<b><u>Transferin (mg/dl)</u></b>		
Mittelwert	259,8	270
Standardabweichung	26,6	30,3
Streuung	237 – 305	236 – 312
<b><u>Ferritin (ng/ml)</u></b>		
Mittelwert	142,3	168,8
Standardabweichung	108,5	103,2
Streuung	27 – 318	61 – 377

### 4.5.3. Alkalische Leukozytenphosphatase (ALP)

Tabelle 17 informiert über die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase (ALP) bei 57 CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Von 13 Patienten waren keine Werte vorhanden.

#### A.) Betrachtung der CMPE

Man erkennt, daß die ALP in der CML-Gruppe nur bei 11/20 Patienten (55%) krankheitstypisch negativ bzw. vermindert war. Bei den übrigen CML-Kranken jedoch lagen die Indexzahlen im Normbereich zwischen 10 und 100 bzw. in 2 Fällen sogar leicht darüber (Index von 116 bzw. 120).

Auch in anderen Krankheitsgruppen zeigte die ALP zum Teil ein ungewöhnliches Verhalten. Sowohl bei der PTH als auch bei der CMGM lag der Index in je einem Fall unter dem Normwert von 10, was eigentlich nur bei der CML gesehen wird. Außerdem war der ALP-Index bei über einem Drittel der PTH-Patienten erhöht.

Bei der PV und bei der CMPE.UC war die Enzymaktivität krankheitstypisch normal bzw. erhöht.

#### Verlaufskontrollen

Eine wesentliche Änderung des ALP-Wertes wurde bei späteren Verlaufskontrollen nur in 2 Fällen beobachtet. Bei Patientin Nr. 67 mit der Diagnose CML.M stieg der initial negative ALP-Index nach Busulfanstoßtherapie in den Normbereich an. Bei Patientin Nr. 17 mit PV war es im Krankheitsverlauf zu einem Indexanstieg von 66 (normal) auf 146 (erhöht) gekommen. Hier war eine Therapie mit Hydroxyurea vorausgegangen.

#### B.) Hannover-Klassifikation

##### - B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen

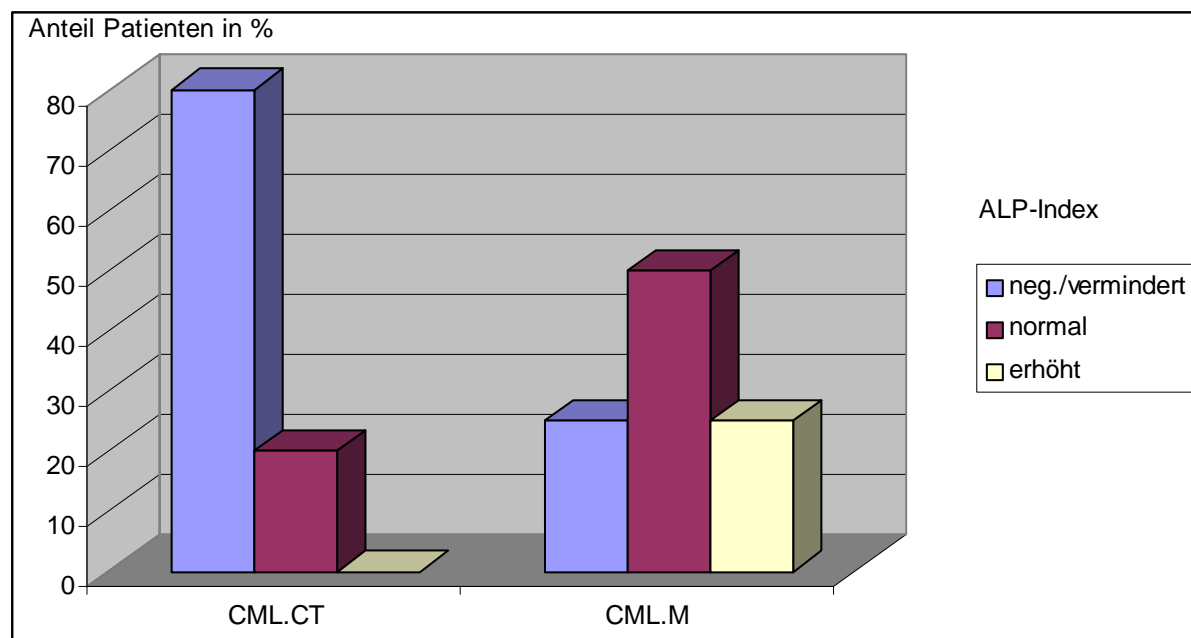
Zwischen den Untergruppen der CML konnte ein deutlicher Unterschied im Verhalten der ALP ausgemacht werden (siehe auch Abb. 26). Während bei der CML.CT immerhin 8/10 Patienten (80%) einen krankheitstypisch negativen oder verminderten ALP-Index hatten, war die Enzymaktivität bei der CML.M nur in 2/8 Fällen (25%) negativ bzw. vermindert.

**- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

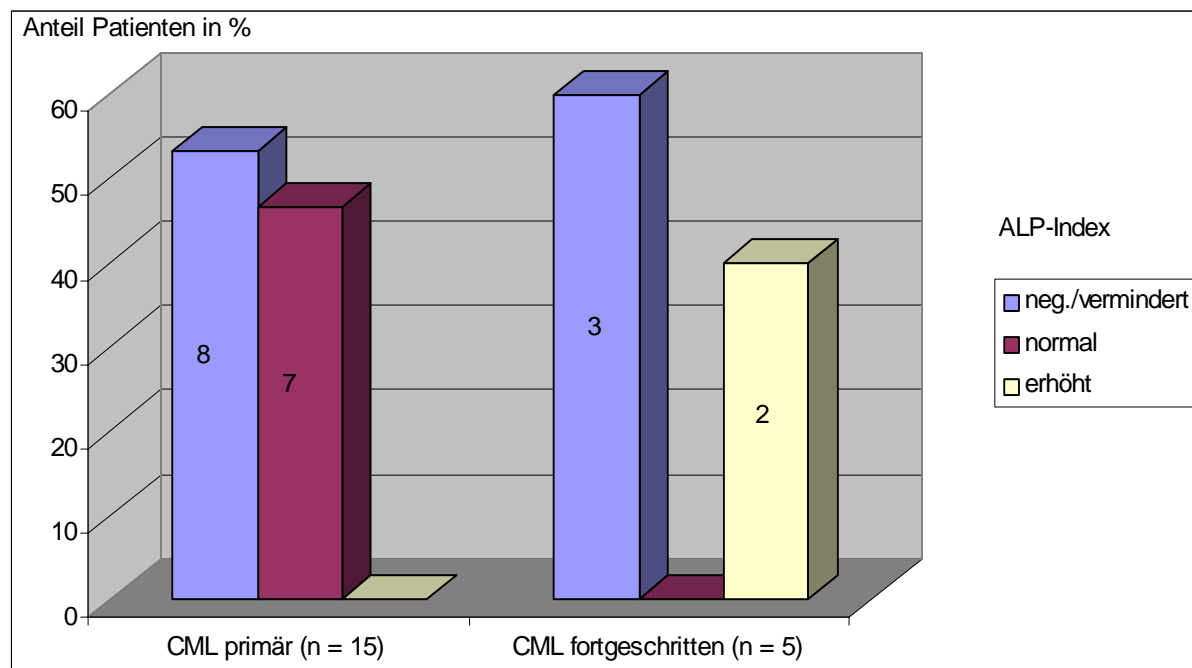
Im Vergleich der histomorphologisch primären versus histomorphologisch fortgeschrittenen Erkrankungen konnte weder bei der CML noch bei der CMGM ein entscheidender Unterschied in Bezug auf die ALP-Enzymaktivität festgestellt werden (vgl. Abb. 27 u. 28).

**Tabelle 17:** Initialer ALP-Index bei 57 CMPE-Patienten

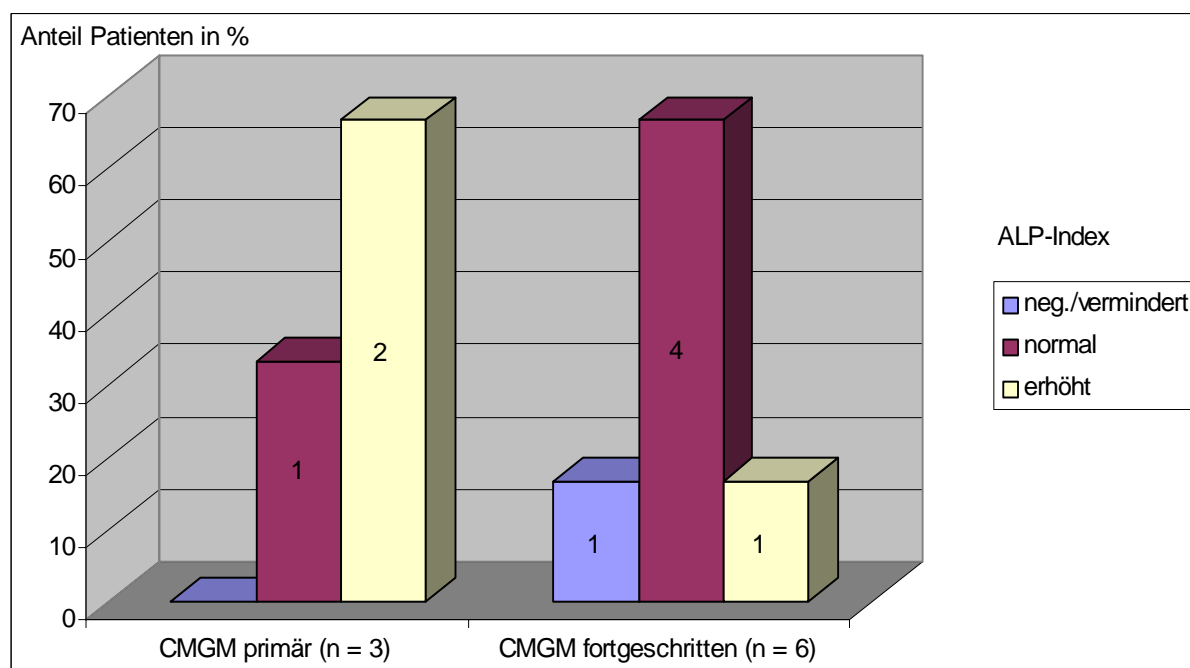
	ALP-Index				Anzahl der Patienten
	negativ	vermindert	normal	erhöht	
CML gesamt	10	1	7	2	20
- CML.CT	8	-	2	-	10
- CML.M	2	-	4	2	8
- CML.OT	-	1	1	-	2
PV	-	-	4	7	11
PTH	-	1	7	5	13
CMGM	1	-	5	3	9
CMPE.UC	-	-	3	1	4

**Abbildung 26:** Hannover-Klassifikation: Vergleich der CML-Untergruppen bezüglich des ALP-Index





**Abbildung 27:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML bezüglich des ALP-Index. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten



**Abbildung 28:** Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM bezüglich des ALP-Index. Die Werte in den Säulen entsprechen der Anzahl der jeweils betroffenen Patienten

## 4.6. Knochenmarkanalyse

In Tabelle 18 sind die zytomorphologischen Beurteilungen der Knochenmarkanalysen aller 70 CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung aufgelistet. Zum Vergleich wurden sie den histomorphologischen Beurteilungen nach der Hannover-Klassifikation gegenübergestellt.

Man erkennt, daß die Zytologie und Histologie in ihrer Beurteilung in der PV- und CML-Gruppe am häufigsten übereinstimmen (60% bzw. 56% der Fälle).

In der PTH-Gruppe war von seiten der Zytologie in einem Drittel der Fälle keine exakte Aussage möglich. Die geringste Aussagekraft besaß die Zytologie jedoch beim Krankheitsbild der CMGM. In 9/11 Fällen (82%) war aufgrund einer punctio sicca keine Beurteilung möglich.

Bei den histologisch unklassifizierbaren myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE.UC) stimmte das zytologische Urteil mit der späteren Enddiagnose einer PTH in 2/4 Fällen überein.

### Folgeuntersuchungen

Von 15 Patienten, mehrheitlich mit der Diagnose CML, wurden im Verlauf ihrer Erkrankung mehrfach zytologische und histologische Knochenmarkanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Erst- und Folgeuntersuchungen sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Teilweise wurde der Erstbefund bereits vor dem Untersuchungsbeginn am 01.01.89 erhoben.

Während bei den Patienten mit PTH (Nr. 59) und CMGM (Nr. 64 u. 34) die histomorphologische Diagnose durch die Zytologie nicht bestätigt werden konnte, herrschte in der CML-Gruppe zwischen histologischer und zytologischer Beurteilung weitgehend Übereinstimmung.

In 2 Fällen (Patienten Nr. 14 und 67) konnte unter zytoreduktiver Therapie mit Interferon + Hydroxyurea bzw. mit Busulfan eine histologische Teilremission erreicht werden. Bei Pat Nr. 36 stellte sich nach Busulfan-Stoßtherapie sogar für etwa 13 Monate eine histologische Vollremission ein (siehe auch Kap. 4.7. Therapie und Verlauf).

Bei Patient Nr. 1 wurde unter Therapie mit Hydroxyurea ein Übergang der CML.M in eine CML.OT beobachtet. Bei Patient Nr. 57 kam es zum Übergang einer bereits fortgeschrittenen CML.M in eine CML.CT mit Blastenphase. In einem Fall (Pat. Nr. 68) kam es auch zur Transformation einer CML.CT in eine CML.M.

**Tabelle 18** (Seite 74 - 75): Die zytomorphologische Beurteilung des Knochenmarks von 70 Patienten mit CMPE zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung verglichen mit der histopathologischen Diagnose nach der Hannover-Klassifikation

Pat Nr.	Hannover-Klassifikation	Zytomorphologische Beurteilung
2	CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
12	CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
14	CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
25	CML.CT	Dysmyelopoetisches Syndrom. Übergang in akuten leukämischen Prozeß möglich
27	CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
36	CML.CT	CMPE möglich
37	CML.CT	CMPE möglich
42	CML.CT	Akzelerierte Phase einer CML möglich
68	CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
70	CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
39	CML.CT.EMS	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
58	CML.CT.EB	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML. Kein Hinweis auf Akzelerations- oder Blastenphase.
61	CML.CT.EB	Kriterien sprechen für beginnenden Blastenschub einer CML
31	CML.OT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
62	CML.OT	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
1	CML.M	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
8	CML.M	Kriterien sprechen für eine CMPE
18	CML.M	Kriterien sprechen für eine CMPE
67	CML.M	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
6	CML.MI	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
16	CML.MI	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
66	CML.MP	Kriterien sprechen für infektiös-toxischen – bzw. Tumorprozeß
57	CML.MI.EMS	Kriterien sprechen für CML mit V. a. Übergang in eine akzelerierte Phase
43	CML.M.AMF.BS	Kriterien sprechen für Reaktion des Knochenmarks auf knochenmarkverödenden Prozeß
33	CML.UC	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
4	PV	Kriterien sprechen für infektiös-toxischen – bzw. Tumorprozeß. Beginnende CMPE nicht mit Sicherheit ausschließbar
7	PV	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML
17	PV	Ausstrich sehr zellreich, deutlich gesteigerte Erythro- und Megakaryopoese, Eosinophile vermehrt
22	PV	Kriterien für CMPE erfüllt
23	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt
24	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt
29	PV	Starke periphere Blutbeimengung. Verdacht auf beginnende CMPE nicht zu bestätigen
38	PV	Kriterien sprechen am ehesten für PTH
40	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt
46	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt
47	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt
51	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt
53	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt
55	PV	Kriterien für eine PV weitgehend erfüllt

Pat Nr.	Hannover-Klassifikation	Zytomorphologische Beurteilung
5	PTH	Keine verlässliche Aussage möglich
9	PTH	CMPE läßt sich weder bestätigen, noch ausschließen
13	PTH	Bild paßt zu einer CMPE
15	PTH	Bild spricht für Reaktion des Knochenmarks auf knochenmarkverödenden Prozeß. Verdacht auf CMPE läßt sich anhand des vorliegenden Materials nicht belegen
20	PTH	Kriterien sprechen für PTH
21	PTH	Keine verlässliche Aussage möglich. Zu wenig Zellen der Hämatopoese im Ausstrich
28	PTH	Die Kriterien für CMPE weitgehend erfüllt
30	PTH	Bild kann zu einer PTH passen
35	PTH	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
45	PTH	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
54	PTH	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
56	PTH	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
59	PTH	CMPE nicht auszuschließen
60	PTH	Bild spricht für Reaktion des Knochenmarks auf knochenmarkverödenden Prozeß.
10	PTH + CLL	Keine verlässliche Aussage möglich. Sehr viel peripheres Blut im Ausstrich
11	CMGM	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
26	CMGM	Material nicht zu verwerten
49	CMGM	Bild spricht für Hypoplasie des Knochenmarks
48	CMGM.UC	Fast nur peripheres Blut. Hinweis auf knochenmarkverödenden Prozeß
41	CMGM.EMS	Kriterien sprechen für Übergang in leukämischen Prozeß, entweder in chronische Myelose oder in myelodysplastisches Syndrom
52	CMGM.EMS	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
64	CMGM.EMS	Punctio sicca. V. a. knochenmarkverödenden Prozeß
34	CMGM.UC.EMS	Knochenmarkverödender Prozeß möglich
3	CMGM.AMF	Knochenmarkverödender Prozeß möglich
44	CMGM.AMF	Nur eingeschränkte Stellungnahme möglich
50	CMGM.AMF.BS	Fast nur peripheres Blut. Hinweis auf knochenmarkverödenden Prozeß
19	CMPE.UC	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
32	CMPE.UC	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer PTH
63	CMPE.UC	V. a. infektiös-toxischen – bzw. Tumorprozeß
69	CMPE.UC	CMPE kann nicht ausgeschlossen werden

**Auswertung:**

<b>CML (n = 25)</b>	Anzahl	Prozent
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung überein	14	56
Zytologie spricht für Vorliegen einer CMPE, erlaubt aber keine Differenzierung in CMPE-Untergruppen	5	20
Zytologie erlaubt keine exakte Aussage	0	0
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung überein, bewerten aber die Krankheitsphasen unterschiedlich	3	12
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung nicht überein	3	13
<b>PV (n = 15)</b>	Anzahl	Prozent
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung überein	9	60
Zytologie spricht für Vorliegen einer CMPE, erlaubt aber keine Differenzierung in CMPE-Untergruppen	1	6,7
Zytologie erlaubt keine exakte Aussage	2	13,3
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung nicht überein	3	20
<b>PTH (n = 15)</b>	Anzahl	Prozent
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung überein	6	40
Zytologie spricht für Vorliegen einer CMPE, erlaubt aber keine Differenzierung in CMPE-Untergruppen	3	20
Zytologie erlaubt keine exakte Aussage	5	33,3
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung nicht überein	1	6,7
<b>CMGM (n = 11)</b>	Anzahl	Prozent
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung überein	0	0
Zytologie spricht für Vorliegen einer CMPE, erlaubt aber keine Differenzierung in CMPE-Untergruppen	0	0
Zytologie erlaubt keine exakte Aussage	9	81,8
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung nicht überein	2	18,2

<b>CMPE.UC (n = 4)</b>	Anzahl	Prozent
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung überein	2	50
Zytologie spricht für Vorliegen einer CMPE, erlaubt aber keine Differenzierung in CMPE-Untergruppen	1	25
Zytologie erlaubt keine exakte Aussage	0	0
Zytologie und Histologie stimmen in Beurteilung nicht überein	1	25

**Tabelle 19:** Zytomorphologische und histopathologische Folgeuntersuchungen bei 15 Patienten mit CMPE

Pat Nr.	Datum	Hannover-Klassifikation	Zytomorphologische Beurteilung
2	2-3/89 9-10/90 7/91	CML.CT CML.CT.EB CML.CT.BC	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer CML Kein Hinweis auf Blastenschub bei bekannter CML Hinweis auf Akzelerations- bzw. Blastenphase
14	8/91 12/91	CML.CT CML.CT (partielle Remission)	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer CML Weiterhin kein Anhalt für Akzelerations- oder Blastenphase
25	7-10/88 5/89	CML.CT CML.CT.EB	Dysmyeloetisches Syndrom. Übergang zu akutem leukämischen Prozeß möglich Myelodysplastisches Syndrom. Deutlich manifester leukämischer Prozeß
27	11-12/79 12/86 1/91	CML CML.CT CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer CML Akzeleriertes Stadium der CML, noch kein Beweis für Blastenschub Akzeleration der bekannten CML (zytologisches Bild nicht mehr vereinbar mit chronischer Phase)
36	1/90 4-5/90 6/91	CML.CT CML.CT (Vollremission) CML.CT	CMPE möglich Punctio sicca; V.a. knochenmarkverödenden Prozeß infolge Chemotherapie Neuerliche Progredienz der bekannten CML
68	1/90 3/91	CML.CT CML.M	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer CML Keine wesentliche Änderung im Vergleich zum Vorbefund
39	4/89 6/90 7/91	CML.CT.EMS CML.CT CML.CT	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer CML Kriterien sprechen für Fortbestehen der CML Weiterhin kein Anhalt für Blastenschub
1	3/91 9/91	CML.M CML.OT	Kriterien sprechen für CML Beurteilbarkeit stark eingeschränkt
8	12/89 7-8/90	CML.M CML.MP.MS/MF	Kriterien sprechen für CMPE Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML; kein Anhalt für Akzeleration oder Blastenschub
67	6/89 1/91	CML.M CML.M (partielle Remission)	Kriterien sprechen für CMPE im Sinne einer CML Kriterien sprechen für Fortbestehen der bekannten CML
57	11/89 2/90	CML.MI.EMS CML.CT.EMS.BC	Kriterien sprechen für CML mit V.a. Übergang in eine akzelerierte Phase Übergang von akzelerierter Phase in Blastenschub wahrscheinlich
33	10/88 7/90	CML CML.UC	Kriterien sprechen für CMPE, am ehesten im Sinne einer CML CML, weiterhin ohne Anhalt für Blastenschub
59	12/87 4/89	PTH PTH	CMPE kann nicht ausgeschlossen werden Kein Hinweis für CMPE
64	9/89 5/91	CMGM.EMS CMGM.EMS	Punctio sicca; V.a. knochenmarkverödenden Prozeß Keine diagnostische Beurteilung möglich (punctio sicca)
34	4/89 6/90	CMGM.UC.EMS CMGM.UC.EMS	Knochenmarkverödender Prozeß möglich Kaum Zellen der Hämatopoese (punctio sicca)

### 4.6.1. Zytologie

#### A.) Betrachtung der CMPE

Tabelle 20 liefert eine detaillierte *qualitative* Zusammenstellung der zytomorphologischen Knochenmarkanalysen von 53 CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Von den übrigen 17 Patienten konnten die Knochenmarkproben aufgrund ungenügenden oder nicht aussagekräftigen Materials *qualitativ* nicht ausgewertet werden.

#### Verwertbare Knochenmarkaspirate

In der Gruppe der CMGM konnten von 11 entnommenen Proben nur 4 beurteilt werden (36%), in den übrigen Fällen lag eine für diese Erkrankung typische punctio sicca vor. Bei den anderen CMPE-Formen lag die Beurteilbarkeitsquote deutlich höher. Bei der CMPE.UC waren 100% der Aspirate verwertbar, bei der CML 88%, bei der PV 80% und bei der PTH 73%.

#### Zelldichte, erythro- granulopoetisches Verhältnis, Erythropoese, Granulopoese

##### *CML:*

Die Zelldichte war in 21/22 Fällen vermehrt (davon 4/22 stark vermehrt). Das Verhältnis Erythrozyten zu Granulozyten war bis auf eine Ausnahme eindeutig zugunsten der Granulopoese verschoben. Innerhalb der Granulopoese überwog bei der CML eine Linksverschiebung (17/22 = 77%). Qualitative Veränderungen waren in jedem einzelnen Ausstrichpräparat in Form von Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma erkennbar. Häufig wurden auch vorzeitige Kerneinbuchtungen, promyelozytäre Granulationen, lang erhaltene Zytoplasmasbasophilie und toxische Granulationen gesehen. Im Gegensatz zum peripheren Blut war der Basophilenanteil im Knochenmarkblut nur bei rund einem Drittel der CML-Patienten vermehrt. Häufig dagegen bestand eine Vermehrung eosinophiler Granulozyten in den Knochenmarkausstrichen (16/22 = 73% der Fälle). Auf Seiten der Erythropoese sah man überwiegend eine normale Verteilung (20/22 = 91% der Fälle), qualitative Störungen waren jedoch auch hier vorhanden. Meist handelte es sich um Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma (20/22 = 91%) sowie Polychromasie der Normoblasten (17/22 = 77%).

##### *PV:*

In 10 von 12 Fällen (83%) fiel ein erheblicher Zellreichtum auf, nur 2 mal fand sich eine normale Zelldichte. Das erythro-granulopoetische Verhältnis war klar zugunsten der



Erythropoese verschoben (10/12 = 83% der Fälle). Hinsichtlich der Verteilung innerhalb der Erythropoese sah man bei 8/12 Knochenmarkausstrichen (67%) eine mäßige bis ausgeprägte Linksverschiebung. In allen 12 Fällen bestanden qualitative Störungen, welche sich durch Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma und durch Polychromasie der Normoblasten als Ausdruck des Eisenmangels äußerten. In 3 von 12 Ausstrichen (27%) wurden auch megaloblastische Zellen nachgewiesen. Auch in der Granulopoese fiel in 5/12 Knochenmarkausstrichen (42%) eine Linksverschiebung auf und in allen 12 Ausstrichpräparaten wurden qualitative Störungen gesehen. Die Eosinophilen waren bei 11/12 PV-Kranken vermehrt, die Basophilen hingegen nur in 1 Fall.

*PTH:*

Die Zelldichte war bei der PTH überwiegend vermehrt (8/11 = 73% der Fälle). Beim erythrogranulopoetischen Verhältnis war keine eindeutige Tendenz in Richtung Überwiegen der roten oder weißen Zellreihe erkennbar. In ausnahmslos jedem Ausstrichpräparat konnten qualitative Störungen sowohl in der Erythropoese als auch in der Granulopoese erkannt werden. Eine Linksverschiebung wurde in beiden Zellreihen in etwa der Hälfte der Fälle beobachtet. 8 von 11 PTH-Patienten (73%) hatten im Knochenmarkblut eine Vermehrung eosinophiler Granulozyten.

*CMGM:*

Im Gegensatz zu den übrigen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen war die Zelldichte bei der CMGM in 3/4 der Fälle vermindert. Das erythrogranulopoetische Verhältnis war zweimal zugunsten der Erythropoese verschoben, einmal zugunsten der Granulopoese verschoben und einmal ausgeglichen. Während in der Erythropoese eine überwiegend normale Verteilung vorherrschte (3/4), war die Granulopoese durchgehend linksverschoben. Auch bei der CMGM wurden in allen 4 Fällen qualitative Störungen der Erythropoese und Granulopoese beschrieben. Die Eosinophilen waren bei 2 von 4 Patienten vermehrt.

*CMPE.UC:*

Die Zelldichte war jeweils zur Hälfte normal bzw. vermehrt. Das erythrogranulopoetische Verhältnis war bei 2/4 Patienten normal, in 1 Fall war es zugunsten der Erythropoese und in 1 Fall zugunsten der Granulopoese verschoben. Mehrheitlich fand sich eine normale Verteilung der roten und weißen Zellreihe. Qualitative Störungen sowie eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten sah man in allen 4 Knochenmarkzytologien.

### Lymphozyten, Plasmazellen, Retikulumzellen

Hinsichtlich Verteilung und Ausreifung der Lymphozyten, Plasmazellen und Retikulumzellen gab es in keiner Krankheitsgruppe besondere Auffälligkeiten.

### Megakaryozytopoese

Die Megakaryozyten waren bei allen chronischen myeloproliferativen Erkrankungen zum überwiegenden Teil vermehrt. In unterschiedlichem Ausmaß wiesen sie auch in allen Ausstrichen morphologische Auffälligkeiten oder Reifungsstörungen auf.

**Tabelle 20** (Seite 82 – 83): Die detaillierte qualitative Auswertung der Aspirationszytologie bei 53 CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

	<b>CML</b>	<b>PV</b>	<b>PTH</b>	<b>CMGM</b>	<b>CMPE.UC</b>
<b>Anzahl der verwertbaren Knochenmarkaspirate:</b>	22	12	11	4	4
<b>Zelldichte:</b>					
leer:	-	-	-	-	-
vermindert:	-	-	-	3	-
normal:	1	2	2	1	2
vermehrt:	17	9	8	-	2
stark vermehrt:	4	1	-	-	-
nicht eindeutig verwertbar:	-	-	1	-	-
<b>Erythrogranulopoetisches Verhältnis:</b>					
ausgeglichen:	-	1	3	1	2
zugunsten der Erythropoese verschoben:	1	10	5	2	1
zugunsten der Granulopoese verschoben:	21	1	3	1	1
<b>Erythropoese - Verteilung:</b>					
normale Verteilung:	20	4	5	3	3
mäßige Linksverschiebung:	2	2	3	-	-
Linksverschiebung:	-	6	3	1	1
<b>Erythropoese - qualitativ:</b>					
unauffällig:	2	-	-	-	-
Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma:	20	12	11	4	4
Polychromasie der Normoblasten:	17	12	11	4	4
megaloblastische Zellen:	-	3	1	1	1
Kernatypien:	1	-	-	-	-
Sideroblasten vermehrt:	1	-	-	-	-
Sideroblasten vermindert:	1	-	-	-	-
Sideroblasten fehlend:	-	-	-	-	-
Siderozyten vermehrt:	-	-	-	-	-
Siderozyten vermindert:	-	-	-	-	-
Siderozyten fehlend:	2	-	-	-	-
<b>Granulopoese - Verteilung:</b>					
normale Verteilung:	5	7	6	-	3
mäßige Linksverschiebung:	-	1	2	1	1
Linksverschiebung:	9	3	3	2	-
starke Linksverschiebung:	8	1	-	1	-

	CML	PV	PTH	CMGM	CMPE.UC
<b>Granulopoese - qualitativ:</b>					
unauffällig:	-	-	-	-	-
Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma:	22	12	11	4	4
vorzeitige Kerneinbuchtungen	18	11	8	3	2
promyelocytäre Granulation:	18	6	8	2	1
lang erhaltene Zytoplasmabasophilie:	17	7	8	3	2
toxische Granulation:	9	2	3	2	1
Zytoplasmavakuolen:	2	-	2	-	-
abnorme Segmentierung:	-	-	-	1	-
Riesenformen:	-	1	-	1	-
Übersegmentierte:	1	-	-	1	-
Eosinophile vermehrt:	16	11	8	2	4
Basophile vermehrt:	7	1	-	-	-
<b>Lymphozyten - Verteilung:</b>					
normal:	22	12	11	4	4
vermehrt:	-	-	-	-	-
<b>Lymphozyten - qualitativ:</b>					
normal:	22	12	11	4	4
abnorme Formen:	-	-	-	-	-
<b>Plasmazellen:</b>					
normal:	21	12	11	4	4
vermehrt:	-	-	-	-	-
<b>Plasmazellen - qualitativ:</b>					
unauffällig:	22	12	11	4	4
abnorme Formen:	-	-	-	-	-
<b>Retikulumzellen:</b>					
unauffällig:	22	12	11	4	4
vermehrt:	-	-	-	-	-
<b>Megakaryozyten:</b>					
normal:	2	-	2	1	1
vermehrt:	11	11	4	2	2
stark vermehrt:	5	1	5	-	1
vermindert:	3	-	-	1	-
fehlend:	1	-	-	-	-
nicht-plättchenbildende Formen:	5	-	3	2	-
abnorme Formen:	8	1	6	2	2
Reifungsdissoziationen:	-	-	1	-	-
übersegmentiert:	-	1	4	1	-

## **B.) Hannover-Klassifikation**

### **- B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen**

In der nachfolgenden Tabelle Nr. 21 sind die qualitativen Ergebnisse der Aspirationszytologien der CML-Patienten nochmals gesondert aufgelistet. Von Interesse ist wiederum der Vergleich der CML.CT mit der CML.M. Auffällige Unterschiede bestanden nur in wenigen Punkten. Interessanterweise wurde bei der CML.M. anteilmäßig häufiger eine Linksverschiebung in der Granulozytopoese gesehen als bei der CML.CT. Die Eosinophilen waren bei der CML.CT deutlich häufiger vermehrt als bei der CML.M. Bezüglich des Basophilenanteils bestanden keine großen Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen. Die CML.M. zeichnete sich durch eine überwiegend gesteigerte Megakaryopoese aus. Diese war bei der CML.CT weniger häufig gesteigert und in 3/11 Fällen sogar vermindert oder fehlend.

**Tabelle 21** (Seite 85 – 86): Hannover-Klassifikation: Qualitative Auswertung der Aspirationszytologie bei den CML-Untergruppen

	<b>CML.CT</b>	<b>CML.M</b>	<b>CML.OT</b>	<b>CML.UC</b>
<b>Anzahl der Knochenmarkaspirate:</b>	11	8	2	1
<b>Zelldichte:</b>				
leer:	-	-	-	-
vermindert:	-	-	-	-
normal:	1	-	-	-
vermehrt:	8	8	1	-
stark vermehrt:	2	-	1	1
nicht eindeutig verwertbar:	-	-	-	-
<b>Erythrogranulopoetisches Verhältnis:</b>				
ausgeglichen:	-	-	-	-
zugunsten der Erythropoese verschoben:	-	1	-	-
zugunsten der Granulopoese verschoben:	11	7	2	1
<b>Erythropoese - Verteilung:</b>				
normale Verteilung:	11	7	1	1
mäßige Linksverschiebung:	-	1	1	-
Linksverschiebung:	-	-	-	-
<b>Erythropoese - qualitativ:</b>				
unauffällig:	1	-	1	-
Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma:	10	8	1	1
Polychromasie der Normoblasten:	9	6	1	1
megaloblastische Zellen:	-	-	-	-
Kernatypien:	1	-	-	-
Sideroblasten vermehrt:	1	-	-	-
Sideroblasten vermindert:	-	1	-	-
Sideroblasten fehlend:	-	-	-	-
Siderozyten vermehrt:	-	-	-	-
Siderozyten vermindert:	-	-	-	-
Siderozyten fehlend:	1	1	-	-
<b>Granulopoese - Verteilung:</b>				
normale Verteilung:	3	1	1	-
mäßige Linksverschiebung:	-	-	-	-
Linksverschiebung:	3	5	-	1
starke Linksverschiebung:	5	2	1	-

	CML.CT	CML.M	CML.OT	CML.UC
<b>Granulopoese - qualitativ:</b>				
unauffällig:	-	-	-	-
Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma:	11	8	2	1
vorzeitige Kerneinbuchtungen:	8	7	2	1
promyelocytäre Granulation:	10	7	1	-
lang erhaltene Zytoplasmabasophilie:	7	7	2	1
toxische Granulation:	4	5	-	-
Zytoplasmavakuolen:	1	1	-	-
abnorme Segmentierung:	-	-	-	-
Riesenformen:	-	-	-	-
Übersegmentierte:	-	1	-	-
Eosinophile vermehrt:	9	4	2	1
Basophile vermehrt:	3	2	2	-
<b>Lymphozyten - Verteilung:</b>				
normal:	11	8	2	1
vermehrt:	-	-	-	-
<b>Lymphozyten - qualitativ:</b>				
normal:	11	8	2	1
abnorme Formen:	-	-	-	-
<b>Plasmazellen:</b>				
normal:	11	8	2	1
vermehrt:	-	-	-	-
<b>Plasmazellen - qualitativ:</b>				
unauffällig:	11	8	2	1
abnorme Formen:	-	-	-	-
<b>Retikulumzellen:</b>				
unauffällig:	11	8	2	1
vermehrt:	-	-	-	-
<b>Megakaryozyten:</b>				
normal:	1	1	-	-
vermehrt:	6	5	1	-
stark vermehrt:	1	2	1	1
vermindert:	2	-	-	-
fehlend:	1	-	-	-
nicht-plättchenbildende Formen:	2	3	-	-
abnorme Formen:	4	3	1	-
Reifungsdissoziationen:	-	-	-	-
übersegmentiert:	-	-	-	-

**- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

Eine Gegenüberstellung der primären versus fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM findet man in Tabelle 22. Lediglich in Bezug auf Verteilung der Granulopoese bestand innerhalb der CML-Gruppe ein gewisser Unterschied zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen (in 5/20 = 26% der Fälle normale Verteilung bei primärer CML). Ansonsten waren keine relevanten Unterschiede zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen zu finden.



**Tabelle 22** (Seite 88 – 89) Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM bezüglich qualitativer Aspirationszytologie

	<b>CML</b> primär	<b>CML</b> fortgeschr.	<b>CMGM</b> primär	<b>CMGM</b> fortgeschr.
<b>Anzahl der Knochenmarkaspirate:</b>	19	3	2	2
<b>Zelldichte:</b>				
leer:	-	-	-	1
vermindert:	-	-	1	1
normal:	1	-	1	-
vermehrt:	14	3	-	-
stark vermehrt:	4	-	-	-
nicht eindeutig verwertbar:	-	-	-	-
<b>Erythrogranulopoetisches Verhältnis:</b>				
ausgeglichen:	-	-	-	1
zugunsten der Erythropoese verschoben:	1	-	1	1
zugunsten der Granulopoese verschoben:	18	3	1	-
<b>Erythropoese - Verteilung:</b>				
normale Verteilung:	17	3	1	2
mäßige Linksverschiebung:	2	-	-	-
Linksverschiebung:	-	-	1	-
<b>Erythropoese - qualitativ:</b>				
unauffällig:	2	-	-	-
Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma:	17	3	2	2
Polychromasie der Normoblasten:	14	3	2	2
megaloblastische Zellen:	-	-	-	1
Kernatypien:	1	-	1	-
Sideroblasten vermehrt:	-	1	-	-
Sideroblasten vermindert:	-	1	-	-
Sideroblasten fehlend:	-	-	-	-
Siderozyten vermehrt:	-	-	-	-
Siderozyten vermindert:	-	-	-	-
Siderozyten fehlend:	-	2	-	-
<b>Granulopoese - Verteilung:</b>				
normale Verteilung:	5	-	-	-
mäßige Linksverschiebung:	-	-	-	1
Linksverschiebung:	9	-	1	1
starke Linksverschiebung:	5	3	1	-

	CML primär	CML fortgeschr.	CMGM primär	CMGM fortgeschr.
<b>Granulopoese - qualitativ:</b>				
unauffällig:	-	-	-	-
Reifungsdissoziationen zwischen Kern und Zytoplasma:	19	3	2	2
vorzeitige Kerneinbuchtungen:	15	3	2	1
promyelocytäre Granulation:	15	3	1	1
lang erhaltene Zytoplasmabasophilie:	15	2	2	1
toxische Granulation:	6	3	1	1
Zytoplasmavakuolen:	2	-	-	-
abnorme Segmentierung:	-	-	-	-
Riesenformen:	-	-	-	1
Übersegmentierte:	1	-	-	1
Eosinophile vermehrt:	14	2	1	1
Basophile vermehrt:	6	1	-	-
<b>Lymphozyten - Verteilung:</b>				
normal:	19	3	2	2
vermehrt:	-	-	-	-
<b>Lymphozyten - qualitativ:</b>				
normal:	19	3	2	2
abnorme Formen:	-	-	-	-
<b>Plasmazellen:</b>				
normal:	19	3	2	2
vermehrt:	-	-	-	-
<b>Plasmazellen - qualitativ:</b>				
unauffällig:	19	3	2	2
abnorme Formen:	-	-	-	-
<b>Retikulumzellen:</b>				
unauffällig:	19	3	2	2
vermehrt:	-	-	-	-
<b>Megakaryozyten:</b>				
normal:	2	-	-	1
vermehrt:	9	3	1	1
stark vermehrt:	5	-	-	-
vermindert:	2	-	1	-
fehlend:	1	-	-	-
nicht-plättchenbildende Formen:	5	-	1	1
abnorme Formen:	7	1	2	-
Reifungsdissoziationen:	-	-	-	-
übersegmentiert:	-	-	-	1

## 4.6.2. Histologie

Über die detaillierte qualitative Auswertung der Knochenmarkbiopsien, welche den 70 CMPE-Patienten bei Erstvorstellung entnommen wurden, informiert Tabelle 23.

### Zelldichte

In gut drei Viertel aller Knochenmarkbiopsien (77%) fiel ein ausgesprochener Zellreichtum auf. Lediglich bei der CMGM war die Zellzahl auch in 2 Fällen vermindert.

### Myelopoese

Die Steigerung der Myelopoese bei den einzelnen CMPE-Formen ist in Abbildung 29 graphisch dargestellt.

*CML*: Histomorphologischer Leitbefund war die enorme Steigerung der Granulopoese (24/25), welche in 3 Fällen auch Reifungsstörungen zeigte. Die Megakaryopoese war bei der CML im Gegensatz zu den übrigen CMPE-Formen nur in gut der Hälfte der Fälle (13/25) gesteigert. Die Erythropoese dagegen war überwiegend vermindert (21/25).

*PV*: Unter den 15 histologischen Befunden lag 13 mal (87%) der klassische sogenannte trilineare Typ vor mit Hyperplasie aller 3 Zellreihen, zweimal der bilineare Typ mit Überwiegen der Erythropoese und Megakaryopoese. Reifungsstörungen wurden in der Erythropoese in 4 Fällen und in der Megakaryopoese in 3 Fällen nachgewiesen.

*PTH*: Die meist vorherrschende Hyperplasie des Knochenmarks (11/15 Fälle) resultierte aus der in allen Beckenkammbiopsien gesteigerten Megakaryopoese, welche zu 60% (9/15) auch Reifungsstörungen aufwies. Auch die Granulopoese war in dieser Krankheitsgruppe überwiegend hyperplastisch (10/15 Fälle), während die Erythropoese bei 14/15 Proben eine normale Entwicklung zeigte.

*CMGM*: Eine Steigerung der Megakaryopoese war immer erkennbar, die Granulo- und Erythropoese war in etwa der Hälfte der Fälle (6/11 bzw. 5/11) gesteigert. Andererseits kamen auch Proben mit verminderter Zellzahl in der weißen (3/11) und roten (5/11) Zellreihe zur Auswertung.

*CMPE.UC*: Bei allen 4 Patientinnen aus dieser Gruppe war die Granulopoese und Megakaryopoese hyperplastisch, während die Erythropoese nur in einem Fall gesteigert war.

Pseudo-Gaucher Zellen, Seeblaue Histiozyten

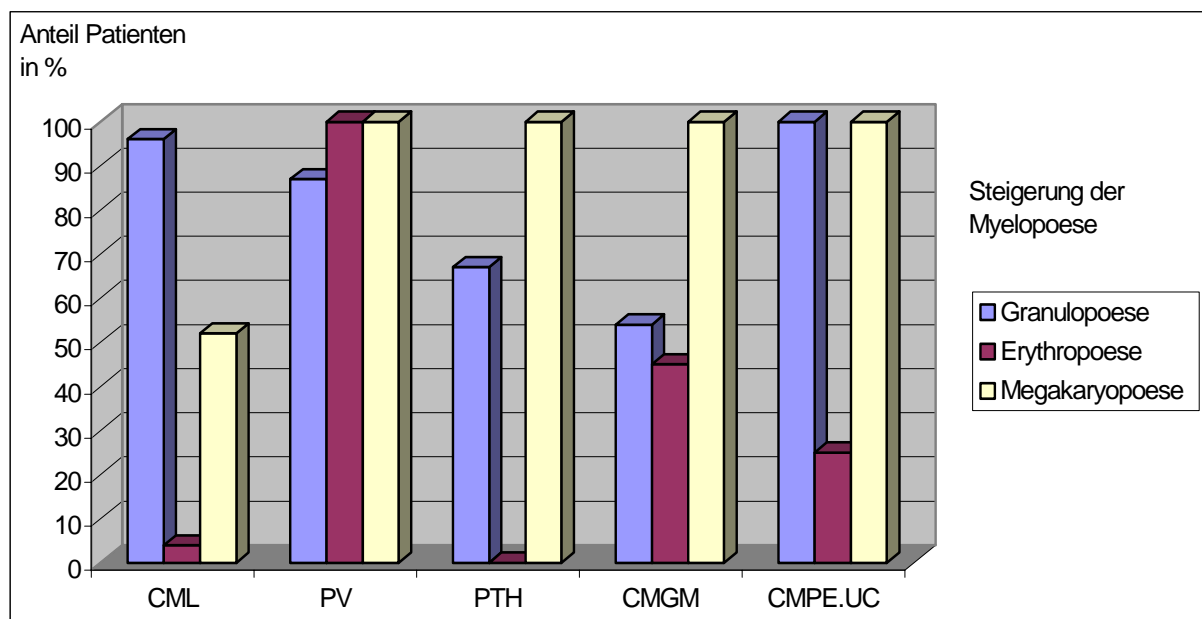
Bei den CML-Patienten wurden im histologischen Gutachten in 6/23 Fällen (23%) auch sog. Pseudo-Gaucher Zellen, und in 3 Fällen (13%) Seeblaue Histiozyten beschrieben. Diese beiden Zellarten sind bisher nahezu ausschließlich bei der CML gefunden worden. Den Pseudo-Gaucher Zellen kommt hinsichtlich der Prognose eine besondere Bedeutung zu, da sie den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen sollen.

Fibrose

Bei 7 der 11 CMGM-Patienten hatte bereits ein deutlicher Sklerosierungs- bzw. Fibrosierungsprozeß im Knochenmark eingesetzt. Außerdem war auch bei 3/25 CML-Patienten und 1/15 PV-Patienten eine deutliche Faservermehrung erkennbar.

**Tabelle 23:** Detaillierte histologische Auswertung der Erstbefunde von 70 CMPE-Patienten

	<b>CML</b>	<b>PV</b>	<b>PTH</b>	<b>CMGM</b>	<b>CMPE.UC</b>
<b>Anzahl der Biopsien</b>	25	15	15	11	4
<b>Zelldichte</b>					
Normal	-	-	3	-	-
Ver mehrt	17	15	11	7	4
Vermindert	-	-	-	2	-
Keine Angaben	8	-	1	2	-
<b>Granulopoese</b>					
Normal	1	2	4	2	-
Ver mehrt	24	13	10	6	4
Vermindert	-	-	1	3	-
Keine Angaben	-	-	-	-	-
Mit Reifungsstörungen	3	-	1	2	-
<b>Erythropoese</b>					
Normal	3	-	14	-	3
Ver mehrt	1	15	-	5	1
Vermindert	21	-	1	5	-
Keine Angaben	-	-	-	1	-
Mit Reifungsstörungen	3	4	-	4	-
<b>Megakaryopoese</b>					
Normal	9	-	-	-	-
Ver mehrt	13	15	15	11	4
Vermindert	3	-	-	-	-
Keine Angaben	-	-	-	-	-
Mit Reifungsstörungen	2	3	9	5	1
<b>Pseudo-Gaucher Zellen</b>	6	-	-	-	-
<b>Seeblaue Histiozyten</b>	3	-	-	-	-
<b>Fibrose</b>	3	1	-	7	-



**Abbildung 29:** Anteil der Patienten mit gesteigerter Granulopoese, Erythropoese und Megakaryopoese in der Knochenmarkhistologie

### 4.6.3. Zytogenetik

In Tabelle 24 sind die Resultate der Chromosomenanalyse aus Knochenmarkblut von 18 Patienten mit CML und einem Patienten mit CMGM aufgeführt.

#### A.) Betrachtung der CMPE

Unter Mitberücksichtigung aller 8 Verlaufskontrollen bei 6 CML-Patienten wurden insgesamt 27 Knochenmarkproben zytogenetisch ausgewertet. Der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms fiel in 15 von 18 CML-Fällen positiv aus (83%) und in 3 Fällen (17%) negativ. Bei dem Patienten mit CMGM (Nr. 48) war kein Philadelphia-Chromosom nachweisbar.

Neben der Philadelphia-Translokation wurden bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten (9/19) zusätzliche Chromosomenanomalien beobachtet. Meist handelte es sich dabei um numerische Aberrationen in Form von Tetraploidie bzw. Hyperploidie.

#### Zytogenetische Folgeuntersuchungen

Die zur Therapie- und Verlaufskontrolle durchgeführten zytogenetischen Folgeuntersuchungen ließen in einem Fall (Pat. Nr. 14) unter Kombinationstherapie mit Interferon und Hydroxyurea eine partielle zytogenetische Remission einer CML erkennen. Bei keiner der Nachuntersuchungen konnte ein vollständiges Verschwinden des Philadelphia-positiven Zellklons festgestellt werden.

#### B.) Hannover-Klassifikation

Anhand der vorliegenden Daten (vgl. Tab. 24) ließen sich keine grundlegenden Unterschiede zwischen den CML-Untergruppen hinsichtlich der Chromosomenbefunde erkennen. Auch zwischen primärer CML (n = 15) und fortgeschrittener CML (n = 3, Pat. Nr. 39, 57 u. 43) bestanden diesbezüglich keine Unterschiede.

**Tabelle 24:** Chromosomenbefunde von 18 CML-Patienten und 1 CMGM-Patienten

Pat-Nr.	Diagnose	Datum	Ph-Chr.	Zusätzliche Chromosomenanomalien
2	CML.CT	08.03.89	pos	nein
		04.10.90	pos	nein
		19.07.91	pos	Hyperdiploider Karyotyp
12	CML.CT	25.09.91	pos	nein
14	CML.CT	22.08.91	pos	nein
		10.12.91	pos	nein (partielle Remission der CML)
25	CML.CT	06.10.88	neg	nein
27	CML.CT	09.12.86	pos	gelegentlich Hyperploidie
36	CML.CT	22.01.90	pos	1 tetraploide Zelle
		27.06.91	pos	nein
37	CML.CT	06.07.89	pos	2 tetraploide Zellen mit jeweils 2 Ph-Chromosomen
68	CML.CT	22.01.90	pos	nein
		20.03.91	pos	Verlust des y-Chromosoms in 14/16 Zellen
39	CML.CT.EMS	05.07.90	pos	nein
31	CML.OT	22.01.90	pos	nein
62	CML.OT	27.02.91	pos	nein
1	CML.M	21.03.91	pos	nein
		26.09.91	pos	nein
		08.04.92	pos	nein
18	CML.M	06.12.90	neg	nein
67	CML.M	13.02.91	pos	nein
16	CML.MI	01.03.91	pos	Markerchromosom als interstitielle Deletion von 13q
57	CML.MI.EMS	17.11.89	pos	nein
43	CML.M.AMF.BS	10.10.89	neg	1 tetraploide Zelle
33	CML.UC	01.02.89	pos	nein
		31.07.90	pos	4 tetraploide Zellen mit jeweils 2 Ph-Chromosomen
48	CMGM.UC	10.10.89	neg	1 tetraploide Zelle

## 4.7. Therapie und Verlauf

### 4.7.1. Verlaufsbeobachtung und Todesfälle

19 der 70 CMPE-Patienten erschienen nur einmal zur Diagnosestellung. Ihr weiteres Schicksal ist nicht bekannt, da von ihnen keine weiteren Verlaufsdaten vorliegen. Von den übrigen 51 Patienten waren 9 Patienten im Untersuchungszeitraum nach einer medianen Krankheitsdauer von 2,4 Jahren (Streubreite 1,0 bis 11,3 Jahre) an den Folgen ihres Grundleidens verstorben. Alle 9 Verstorbenen gehörten zur CML-Gruppe. In 7 Fällen handelte es sich bei der Untergruppe um den gewöhnlichen Typ (CML.CT). Einmal lag der überlappende Typ (CML.OT) und einmal ein nicht näher klassifizierbarer Typ (CML.UC) vor. Bei 3 weiteren CML-Patienten (Nr. 1: CML.M, Nr. 25: CML.CT und Nr. 62: CML.OT) wurde bei der letzten Vorstellung vor Abschluß der Untersuchung eine Progredienz in Richtung einer Blastenkrise registriert. Es ist daher anzunehmen, daß sie kurze Zeit später ebenfalls verstorben sind.

Bei allen anderen CMPE-Formen lagen im Beobachtungszeitraum weder Todesfälle noch Übergänge in eine Blastenphase vor.

Die 42 überlebenden Patienten stellten sich im Untersuchungszeitraum regelmäßig zur Kontrolle vor. Die mediane Zeit der Verlaufsbeobachtung betrug 3,6 Jahre (0,3 bis 9,4 Jahre).



## 4.7.2. Therapie und Krankheitsverlauf der CML-Patienten

### A.) Betrachtung der CML (ohne Berücksichtigung der Hannover-Klassifikation)

Eine Zusammenfassung der verschiedenen Behandlungsformen, welche bei den CML-Patienten zum Einsatz kamen, ist in Tabelle 25 dargestellt. Tabelle 26 informiert über neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf.

5 Patienten hatten im Beobachtungszeitraum keine Therapie erhalten. In 2 Fällen bestand noch keine Indikation. In 3 Fällen wurde ein Behandlungsbeginn empfohlen, der weitere klinische Verlauf ist jedoch nicht bekannt.

Bei den restlichen 20 CML-Patienten bestand bereits zum Diagnosezeitpunkt bzw. bei Erstvorstellung in der hämatologischen Klinik die Indikation zur Einleitung einer myelosuppressiven Therapie. Verwendet wurden die beiden Zytostatika Busulfan (Myleran) und Hydroxyurea (Litalir) sowie Interferon  $\alpha$  (Intron A).

Busulfan war zur Behandlung der CML bis 1991 im Gebrauch, später wurde es aufgrund seiner leukämogenen Potenz und der schlechten Steuerbarkeit abgelöst.

Ausschlaggebend für den Therapiebeginn war neben der zunehmenden Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens vor allem eine ausgeprägte Leukozytose mit Werten über 50 000/ $\mu$ l sowie in 3 Fällen eine Thrombozytose von über 1 Million/ $\mu$ l.

Zu Behandlungsbeginn erhielten 10 Patienten Busulfan (Anfangsdosis 4 – 12 mg/die), wobei der Intervalltherapie der Vorzug vor der Dauertherapie gegeben wurde, 5 Patienten Hydroxyurea (initial 1,5 – 4 g/die), 3 Patienten Interferon  $\alpha$  (initial 8 – 9 Millionen IE/die) und 2 Patienten im Rahmen einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie eine Kombination von Interferon  $\alpha$  (9 bzw. 10 Mio. IE/die) und Hydroxyurea (jeweils 3 g/die).

Im weiteren Krankheitsverlauf mußte bei insgesamt 8/20 Patienten nach unterschiedlich langer Zeit (2 Monate bis mehrere Jahre) aufgrund zunehmender Therapieresistenz der Wechsel auf eine andere myelosuppressive Substanz erfolgen.

Unter zytoreduktiver Therapie kam es bei der Mehrzahl der behandelten Patienten (19/20) zunächst zur teilweisen oder völligen Normalisierung des Blutbildes, gelegentlich auch des Differentialblutbildes. In aller Regel besserte sich auch wieder das allgemeine Wohlbefinden. Mit zunehmender Behandlungsdauer häuften sich aber die Therapieresistenzen. Die nachlassende Ansprechbarkeit auf die Medikamente äußerte sich in erster Linie durch erneut ansteigende Leukozyten- und/oder Thrombozytenwerte, darüberhinaus durch wieder zunehmende Beschwerdesymptomatik sowie durch immer kürzer werdende Therapieintervalle.

Bei Patient Nr. 36 entwickelte sich sowohl auf Behandlung mit Interferon als auch mit Busulfan eine kritische Panzytopenie. In einem Fall trat unter Therapie mit Hydroxyurea eine substituionspflichtige Thrombozytopenie auf (Pat. Nr. 37).

Bei Patientin Nr. 33 wies das Blutbild von Beginn an sowohl unter Hydroxyurea- als auch unter Interferon-Therapie erhebliche Schwankungen auf. Rezidivierend stiegen die Thrombozyten auf Werte bis zu 3 Mio./ $\mu$ l an. Schließlich traten transitorische ischämische Attacken und massive akrale Durchblutungsstörungen auf. Daraufhin wurde zweimal kurz hintereinander eine Thrombozytapherese durchgeführt. Zusätzlich erhielt die Patientin durchblutungsfördernde Maßnahmen mit Hämodilution, Prostavasin- und Heparin-gabe.

Bei 5 CML-Patienten (Nr. 1, 18, 27, 36 und 42) im Alter zwischen 18 und 47 Jahren wurde eine weltweite Knochenmarkspendersuche eingeleitet. In 2 Fällen konnte ein geeigneter histokompatibler Spender gefunden und eine Fremdspender-Knochenmarkstransplantation durchgeführt werden. Einer dieser Patienten (Nr. 42) verstarb ein Jahr und 3 Monate später an einer Graft-versus-host-Reaktion.

Wie bereits erwähnt, verstarben 8 weitere Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes im terminalen Blastenschub. In 3 Fällen war es zu einer blastären Transformation mit schlechter Prognose gekommen.

Im Fall von Patient Nr. 31, bei dem es im Krankheitsverlauf ebenfalls zu einer Blastenphase gekommen war, zeigte die Induktionsbehandlung ähnlich einer AML mit Eldesine 5 mg/Tag und Decortin 120 mg/Tag zumindest kurzfristig Erfolg. Nach knapp viermonatiger stationärer Behandlung konnte der Patient in die weitere hausärztliche Betreuung entlassen werden.

Bei Patient Nr. 58, welcher sich zum Diagnosezeitpunkt bereits in einer akzelerierten Phase (histologisch CML.CT.EB) befand, war es durch Chemotherapie mit Hydroxyurea (initial 4 g/die) gelungen, das Krankheitsbild wieder in eine chronische Phase mit zufriedenstellenden peripheren Blutbildwerten zu bringen. Zusätzlich konnte man das Verschwinden aller Lymphknotenvergrößerungen in Mittelbauch, beiden Axillen und beiden Leisten sowie einen Rückgang der Milzgröße feststellen. Erst 21 Monate später verstarb dieser Patient nach neuerlicher Progredienz im terminalen Blastenschub.

Kurzzeitig war es unter Busulfan-Stoßtherapie in einem Fall (Nr. 36) zu einer histologischen Vollremission und in einem Fall (Nr. 67) zu einer histologischen Teilremission gekommen. Unter Kombinationstherapie mit Interferon und Hydroxyurea wurde bei Patient Nr. 14 eine zytogenetische Teilremission beobachtet.

Der längste Krankheitsverlauf wurde bei Patient Nr. 27 (CML.CT) beobachtet. Er überlebte unter jahrelanger Therapie mit Busulfan, anschließend Interferon und zuletzt Hydroxyurea 11 Jahre und 3 Monate.

**Tabelle 25:** Therapie der 25 CML-Patienten im Verlauf der Erkrankung. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben.

Therapie	Zahl der jeweils behandelten Patienten
Chemotherapie	
• Busulfan (bis 1991 eingesetzt)	12
• Hydroxyurea	10
Interferontherapie	9
Thrombozytapherese	1 *
Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure)	2
Substitution	
• von Thrombozyten	3
• von Erythrozyten	4
Weltweite Knochenmarkspendersuche	5
Keine Therapie im Untersuchungszeitraum	5

\* (2 Sitzungen)

**Tabelle 26:** Neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf von 25 CML-Patienten

Komplikationen	Anzahl der Patienten
Anämie	4
Panzytopenie/Thrombozytopenie	3
TIA + akrale Durchblutungsstörungen	1
Blastäre Transformation	3
Tod im terminalen Blastenschub	8
Tod an Graft-versus-host-Reaktion	1

## **B.) Hannover-Klassifikation**

### **- B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen**

In Tabelle 27 wurden die CML-Untergruppen hinsichtlich der Therapie miteinander verglichen. Erwartungsgemäß konnten dabei keine unterschiedlichen Therapieansätze erkannt werden. Diskrete Unterschiede zeichneten sich allenfalls in Bezug auf die symptomatische Behandlung bzw. auf die Begleittherapie ab. Einen Thrombozytenaggregationshemmer beispielsweise erhielten nur Patienten mit megakaryozytenreicher CML (CML.M), welche definitionsgemäß auch mit deutlich erhöhten Thrombozytenwerten einhergeht. Eine Substitution von Thrombozyten oder Erythrozyten mußte bei jeweils 3/13 CML.CT-Patienten (23%) erfolgen. Im Gegensatz dazu hatte nur einer von 9 CML.M-Patienten (11%) Erythrozytenkonzentrate erhalten.

### **- B.2.) Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

In Tabelle 28 wurden die Patienten mit primärer CML denen mit fortgeschrittener CML gegenübergestellt. Auch hier ließ sich in Bezug auf die symptomatische Therapie ein gewisser Unterschied ausmachen. Patienten im histomorphologisch fortgeschrittenen Krankheitsstadium, also mit Fibrose, Sklerose oder Blastenvermehrung, erhielten häufiger Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentrate. Eine weltweite Knochenmarkspendersuche dagegen wurde ausschließlich bei Patienten mit primärer CML (ohne Fibrose, Sklerose oder Blastenvermehrung) eingeleitet.

**Tabelle 27:** Hannover-Klassifikation: Therapie bei den Untergruppen der CML. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben

	<b>CML.CT</b>	<b>CML.M</b>	<b>CML.OT</b>	<b>CML.UC</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	13	9	2	1
<b>Chemotherapie</b>				
• Busulfan (bis 1991)	6	5	1	-
• Hydroxyurea	7	2	-	1
<b>Interferon</b>	6	1	1	1
<b>Thrombozytapherese</b>	-	-	-	1
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>	-	2	-	-
<b>Substitution</b>				
• von Thrombozyten	3	-	-	-
• von Erythrozyten	3	1	-	-
<b>weltweite Knochenmarkspendersuche</b>	3	2	-	-
<b>keine Therapie im Untersuchungszeitraum</b>	2	3	-	-

**Tabelle 28:** Hannover-Klassifikation: Therapie der primären CML vs. Therapie der fortgeschrittenen CML. Angegeben ist die Anzahl der jeweils behandelten Patienten. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben

	<b>CML primär (n = 20)</b>	<b>CML fortgeschritten (n = 5)</b>
<b>Chemotherapie</b>		
• Busulfan (bis 1991)	8	4
• Hydroxyurea	9	1
<b>Interferontherapie</b>	7	2
<b>Thrombozytapherese</b>	1	-
<b>Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure)</b>	2	-
<b>Substitution</b>		
• von Thrombozyten	2	1
• von Erythrozyten	2	2
<b>Weltweite Knochenmarkspendersuche</b>	5	-
<b>keine Therapie im Untersuchungszeitraum</b>	5	-

### 4.7.3. Therapie und Krankheitsverlauf der PV-Patienten

Über die Therapie der PV-Patienten informiert Tabelle 29. Neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf der PV-Patienten sind der Tabelle 30 zu entnehmen.

Alle 15 PV-Patienten waren im Verlauf ihrer Erkrankung therapiepflichtig. 11 Patienten stellten sich im Untersuchungszeitraum regelmäßig zur Kontrolle vor. Methode der Wahl waren wiederholt durchgeführte Aderlässe. In 3 Fällen kam auch die Erythrozytapherese zum Einsatz.

Zusätzlich erhielten 4 Patienten aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte eine myelosuppressive Therapie mit Hydroxyurea (Litalir, Initialdosis 1 – 2 g/die), welche zur Verringerung des Thromboembolierisikos immer mit Acetylsalicylsäure (100 mg/die) kombiniert wurde.

Von 4 Patienten fehlen weitere Verlaufsbeobachtungen. Wie bereits erwähnt bestand eine Behandlungsindikation aber auch in diesen Fällen. Zweimal wurden eine Aderlaßtherapie und zweimal eine Chemotherapie in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer vorgeschlagen.

Bei 6 von 11 regelmäßig erschienenen Patienten ließ sich die Erkrankung allein durch Aderlaß oder Erythrozytapherese gut kontrollieren. In einem Fall (Patient Nr. 51) konnte durch beide genannten Maßnahmen zuletzt kein befriedigender Therapieeffekt mehr erzielt werden. Es kam zum Auftreten einer Beckenvenenthrombose (siehe Tab. 30), woraufhin der Patient marcumarisiert werden mußte.

Die zytostatische Therapie führte in 3 von 4 Fällen zur gewünschten Thrombozytenreduktion. Eine Patientin (Nr. 17) hatte Hydroxyurea nur kurzfristig akzeptiert. In der Folge wurde ein Anstieg von Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenwerten, eine deutlich vermehrte LDH und ALP-Aktivität sowie eine zunehmende Splenomegalie festgestellt.

Haarausfall und Libidoverlust bei Patientin Nr. 7 schienen Folge der Chemotherapie mit Hydroxyurea zu sein. Die übrigen Symptome konnten auch im Rahmen der Grunderkrankung interpretiert werden (Tab. 30).

In einem Fall (Patient Nr. 65) deutete sich ein möglicher Übergang der PV in eine CMGM an. Als Indiz hierfür wurden der fortgeschrittene Myelofibrosierungsprozeß und die Linksverschiebung im Differentialblutbild gewertet.

**Tabelle 29:** Therapie der 15 PV-Patienten im Verlauf der Erkrankung. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben

Therapie	Zahl der jeweils behandelten Patienten
Aderlässe	
• konventionell	11
• Erythrozytapherese	3
Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure)	5
Chemotherapie (Hydroxyurea)	4
Keine Therapie	4

**Tabelle 30:** Neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf von 3 PV-Patienten

Patient Nr.	Komplikation
17	Nachtschweiß Durchblutungsstörungen der Akren Zunahme der Splenomegalie
51	Beckenvenenthrombose
7	Gewichtsverlust Nachtschweiß Hämorrhagie (Epistaxis) Haarausfall (stellenweise, mäßig) Libidoverlust

#### 4.7.4 Therapie und Krankheitsverlauf der PTH-Patienten

Tabelle 31 gibt einen Überblick über die Therapie der PTH-Patienten. In Tabelle 32 sind neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf der PTH-Patienten aufgelistet.

10 von 15 PTH-Patienten erhielten im Krankheitsverlauf eine Chemotherapie mit Hydroxyurea (Litalir). In 2 Fällen (Pat. Nr. 28 u. 54) war die Therapieindikation zur Verringerung des Risikos thromboembolischer Komplikationen bei bevorstehender Operation gegeben. Die Initialdosis von Hydroxyurea betrug 1 bis 3 g täglich (2 – 6 Kapseln). Die Reduktion der Thrombozyten in einen zufriedenstellenden therapeutischen Bereich (angestrebt wurden Werte unter 400 000/ $\mu$ l) dauerte bei den PTH-Patienten 10 bis 59 Tage. Anschließend wurde das Medikament – meist nach einer ersten Therapiepause – auf eine individuelle Erhaltungsdosis zwischen 0,5 und 1 g/die eingestellt. Alle 10 mit Hydroxyurea behandelten Patienten zeigten unter laufender Therapie ein normales oder zumindest zufriedenstellendes peripheres Blutbild.

5 Patienten wurden aufgrund akraler Schmerzen oder Parästhesien bzw. anamnestisch bekannter Thromboembolie neigung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (100 mg Acetylsalicylsäure) behandelt.

4 Patienten erhielten keine Behandlung. In einem Fall bestand noch keine Therapieindikation, in den übrigen 3 Fällen wurde bei der letzten Vorstellung im Beobachtungszeitraum zur Einleitung einer myelosuppressiven Therapie bzw. zur Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers geraten.

Patientin Nr. 10 mit dem gleichzeitigen Vorliegen einer PTH und einer CLL erhielt lediglich Acetylsalicylsäure, im Übrigen wurde eine abwartend beobachtende Haltung eingenommen. Während des Beobachtungszeitraums trat bei dieser Patientin keine wesentliche hämatologische oder klinische Änderung ein.

Aufgrund rezidivierend erhöhter Werte für Hb, Hk und Erythrozytenzahl wurden bei Patientin Nr. 56 vor und während der Chemotherapie auch mehrfach Aderlässe durchgeführt.



**Tabelle 31:** Therapie der 15 PTH-Patienten im Verlauf der Erkrankung. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben

Therapie	Zahl der jeweils behandelten Patienten
Chemotherapie (Hydroxyurea)	10
Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalizylsäure)	5
Aderlässe	1
Keine Therapie	4

**Tabelle 32:** Neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf von 3 PTH-Patienten

Patient Nr.	Komplikation
20	Leistungsabfall Haarausfall (stellenweise, mäßig)
5	Parästhesien Schwindel Muskel- und Gelenkschmerzen
59	Schmerzen Unterschenkel bds. Gedächtnisstörungen

#### **4.7.5. Therapie und Krankheitsverlauf der CMGM-Patienten**

##### **A.) Betrachtung der CMGM (ohne Berücksichtigung der Hannover-Klassifikation)**

Über die Therapie der 11 CMGM-Patienten informiert Tabelle 33. Während des Krankheitsverlaufs neu aufgetretene Symptome oder Komplikationen wurden in dieser Gruppe nicht verzeichnet.

Bei 5 von 11 CMGM-Patienten stellte die Thrombozytose den Leitbefund dar. In einem Fall konnte man sich auf die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers beschränken, in 2 Fällen war die Thrombozytose jedoch so ausgeprägt, daß eine myelosuppressive Therapie mit Hydroxyurea kombiniert mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) verordnet wurde.

Bei 2 Patienten (Nr. 50 und 52) mußte wegen einer notwendigen Operation eine Normalisierung der Thrombozytenwerte angestrebt werden, so daß diese ebenfalls Hydroxyurea und Acetylsalicylsäure erhielten. Nach erfolgtem Eingriff wurde die Chemotherapie in beiden Fällen wieder beendet.

Bei 3 Patienten war noch keine Behandlungsindikation gegeben.

3 weitere Patienten befanden sich in einer klinisch fortgeschrittenen Phase der Erkrankung mit Vorliegen einer schweren Anämie (Pat. Nr. 48), Thrombozytopenie (Pat. Nr. 64) und Panzytopenie (Pat. Nr. 34). Die Therapie beschränkte sich im Wesentlichen auf symptomatische Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten. Bei Patient Nr. 64 konnten die Thrombozyten mit zusätzlicher Kortisondauertherapie (initial 20 mg Prednison täglich) auf einen zufriedenstellenden Wert angehoben und stabilisiert werden.

##### **B.) Hannover-Klassifikation: Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen**

Aus Tabelle 34 geht hervor, daß zwischen der histomorphologisch primären CMGM und der histomorphologisch fortgeschrittenen CMGM kein grundlegender Unterschied in der Therapie bestand.

**Tabelle 33:** Therapie der 11 CMGM-Patienten im Verlauf der Erkrankung. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben

Therapie	Zahl der jeweils behandelten Patienten
Chemotherapie (Hydroxyurea)	4
Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure)	5
Substitution	
• von Thrombozyten	1
• von Erythrozyten	2
Kortison	1
Keine Therapie	3

**Tabelle 34:** Hannover-Klassifikation: Therapie der primären CMGM vs. Therapie der fortgeschrittenen CMGM. Angegeben ist die Anzahl der jeweils behandelten Patienten. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben

	CMGM primär (n = 4)	CMGM fortgeschritten (n = 7)
Chemotherapie		
• Hydroxyurea	2	2
Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure)	3	2
Substitution		
• von Thrombozyten	-	1
• von Erythrozyten	1	1
Kortison	-	1
keine Therapie im Untersuchungszeitraum	1	2

#### 4.7.6. Therapie und Krankheitsverlauf der CMPE.UC-Patienten

Tabelle 35 zeigt die Therapie der 4 CMPE.UC-Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung. In 2 Fällen bestand keine Therapieindikation. Bei 2 Patientinnen wurde aufgrund einer Thrombozytose eine Chemotherapie mit Hydroxyurea eingeleitet, worunter die Plättchenzahlen in einen befriedigenden Bereich abfielen. Bei Patientin Nr. 32 waren zusätzlich wegen rezidivierenden Hk- und Hb-Anstiegs wiederholt Aderlässe notwendig. Bei keiner Patientin war es zu wesentlichen Komplikationen im Krankheitsverlauf gekommen.

Im weiteren Krankheitsverlauf konnte bei 2 CMPE.UC-Patientinnen (Nr. 19 und 32) die endgültige Diagnose einer PTH gestellt werden. In den anderen beiden Fällen ließ sich im Beobachtungszeitraum noch keine endgültige Diagnose stellen.

**Tabelle 35:** Therapie der 4 CMPE.UC-Patienten im Verlauf der Erkrankung. Ein Patient kann auch mehrere Therapieformen erhalten haben

Therapie	Anzahl der betroffenen Patienten
Chemotherapie (Hydroxyurea)	2
Thrombozytenaggregationshemmer	-
Aderlässe	1
Keine Therapie	2

#### **4.7.7. Therapieassoziierte Nebenwirkungen bei den CMPE-Patienten**

Im Verlauf ihrer Erkrankung hatten insgesamt 51 von 70 CMPE-Patienten eine myelo-suppressive Therapie mit Hydroxyurea, Busulfan oder Interferon  $\alpha$  erhalten. Die hierbei bei 14 Patienten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen sind der Tabelle 36 zu entnehmen. Hydroxyurea war das am häufigsten verwendete Präparat. Es wurde in den meisten Fällen gut vertragen. Nebenwirkungen traten nur in 3 von 30 Fällen (10%) auf und waren überwiegend als leicht einzustufen (2 x Haarausfall, Muskel- und Gelenkschmerzen, Libidoverlust, reversibele Thrombozytopenie sowie reversibele Anämie und Leukozytopenie). Busulfan, welches bis August 1991 bei 12 unserer Patienten eingesetzt wurde, war ebenfalls gut verträglich und nebenwirkungsarm. Nur in einem Fall mußte aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen ein Therapiewechsel von Busulfan auf Hydroxyurea erfolgen (Pat. Nr. 37). Demgegenüber war Interferon  $\alpha$  mit der höchsten Nebenwirkungsrate behaftet. Ausnahmslos jeder Patient, der mit diesem Medikament behandelt wurde, litt unter neu aufgetretenen Beschwerden. Am häufigsten genannt wurden Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber und Schweißausbrüche sowie neurologische Symptome. In einem Drittel der Fälle wurden die Nebenwirkungen von den Patienten nicht toleriert, so daß ein Therapieabbruch notwendig wurde.

**Tabelle 36:** Nebenwirkungen einer zytoreduktiven Therapie bei 14/51 CMPE-Patienten

	Interferon $\alpha$	Hydroxyurea	Busulfan
Anzahl der behandelten Patienten	9	30	12
Anzahl der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten	9	3	2
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen	3	-	1
Abgeschlagenheit/Leistungsabfall	8	-	-
Muskel- und Gelenkschmerzen	6	1	-
Schweißausbrüche	3	-	-
Fieber	4	-	1
Appetitlosigkeit	2	-	-
Übelkeit/Erbrechen	2	-	1
Durchfall	1	-	1
Haarausfall	2	2	-
Potenzstörungen/Libidoverlust	-	1	-
Konzentrationsstörungen	2	-	-
Unruhe/Nervosität	1	-	-
Depression	1	-	-
reversibele Panzytopenie	1	-	1
reversibele Thrombozytopenie	-	1	-
reversibele Anämie + Leukozytopenie	-	1	-

## 5. Diskussion

### 5.1. Zielsetzung

Die vorliegende retrospektive Untersuchung sollte anhand der Krankengeschichten von 70 Patienten nach einem kurzen Überblick über die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) der Frage nachgehen, inwieweit zwischen der Hannover-Klassifikation der CMPE, also der Diagnose nach der Histopathologie des Knochenmarks, und dem klinische Krankheitsbild zum Zeitpunkt der Knochenmarkdiagnostik sowie dem weiteren klinische Verlauf als Ausdruck der Prognose, ein Zusammenhang hergestellt werden kann. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß bei der Gegenüberstellung der Hannover-Klassifikation mit der Klinik in einigen Punkten interessante Korrelationen gefunden werden konnten.

### 5.2. Darlegung der wesentlichen Ergebnisse

Bei der Vorstellung der Ergebnisse wurde, wie bereits im Kapitel 4.1. erwähnt, nach Möglichkeit immer in folgender Reihenfolge vorgegangen:

- A.) Betrachtung der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CML, PV, PTH, CMGM und CMPE.UC), zunächst ohne Berücksichtigung der Hannover-Klassifikation.
- B.) Einbeziehung der Hannover-Klassifikation:
  - B.1.) Unterteilung der CML in Untergruppen.
  - B.2.) Unterscheidung zwischen histomorphologisch *primären* Erkrankungen und histomorphologisch *fortgeschrittenen* Erkrankungen.

#### Vor- oder Begleiterkrankungen

A.) Bei den Patienten mit PV fiel eine gewisse Häufung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen ( $7/15 = 47\%$ ) sowie eine Häufung von Thromboembolien ( $3/15 = 20\%$ ) auf (vgl. Tab. 5 u. Abb. 7).

B.1./B.2.) Unter Berücksichtigung der Hannover-Klassifikation konnten infolge zu geringer Fallzahl weder bei den CML-Untergruppen, noch bei den primären oder fortgeschrittenen Erkrankungen aus der CML- und CMGM-Gruppe charakteristische Häufungen bestimmter Vor- oder Begleiterkrankung festgestellt werden (Tab. 6 u. 7).

### Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index erschien als einfacher klinischer Parameter der Schwere des augenblicklichen Krankheitsbildes für den Vergleich zwischen Klinik und Hannover-Klassifikation gut geeignet zu sein.

**A.)** In der vorliegenden Untersuchung war der Karnofsky-Index bei den PTH-Patienten aufgrund ihrer häufigen Symptomfreiheit mit einem Durchschnittswert von 94% am höchsten.

**B.1./B.2.)** Während sich die beiden CML-Untergruppen CML.CT und CML.M hinsichtlich des Karnofsky-Index kaum unterschieden, war der durchschnittliche Karnofsky-Index bei den histomorphologisch *primären* Krankheitsstadien der CML um 13% höher als bei den histomorphologisch *fortgeschrittenen* Krankheitsstadien der CML (primäre CML 87%, n = 20; fortgeschrittene CML 74%, n = 5; Abb. 11). Die korrespondierenden Zahlen bei der CMGM betragen 95% (primär, n = 4) vs. 91,4% (fortgeschritten, n = 7).

Trotz geringer Fallzahl kann festgehalten werden, daß Patienten mit histomorphologisch fortgeschrittenen Krankheitsstadien, die nach der Hannover-Klassifikation durch ausgeprägtere Sklerosierung und Fibrosierung im Knochenmark bzw. Zunahme von Blasten gekennzeichnet sind, als klinisches Korrelat durchschnittlich einen niedrigeren Karnofsky-Index zeigten als Patienten in primären Krankheitsstadien.

### Erstsymptomatik

Da die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen häufig aufgrund unklarer Blutbildveränderungen oder einer unklaren Milzvergrößerung bei sonst gutem Allgemeinzustand diagnostiziert werden (in der vorliegenden Untersuchung waren 40% der PTH-Patienten, 36% der CMGM-Patienten, 13% der PV-Patienten und 12% der CML-Patienten initial beschwerdefrei), waren bei der Analyse der Erstsymptomatik eher keine großen Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsbildern und somit auch im Hinblick auf die Hannover-Klassifikation eher keine auffälligen Korrekationen zwischen der Histomorphologie des Knochenmarks und der Klinik zu erwarten.

**A.)** In der vorliegenden Untersuchung zählten, unabhängig von der zugrundeliegenden Form der CMPE, unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verminderte Leistungsfähigkeit, zunehmende Schwäche oder ein allgemeines Krankheitsgefühl zu den häufigsten Erstsymptomen (vgl. Tab. 8). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der Literatur [27, S. 275, 278, 280; 30, S. 578 - 580; 40, S. 137; 44, S. 548 - 554; 48, S. 1330]. Daneben war, vor allem in den Fällen von PV, PTH und CMPE.UC, auch eine unterschiedlich



ausgeprägte neurologische Symptomatik gehäuft aufgetreten. Es handelte sich in erster Linie um Kopfschmerzen, Schwindel und Kribbelparästhesien. Eine Plethora fiel bei knapp der Hälfte der PV-Fälle auf. Die Symptome Pruritus und Fieber traten initial nur bei jeweils einem Patienten mit PV und CML auf.

**B.1.)** Beim Vergleich der CML-Untergruppen gemäß der Hannover-Klassifikation fiel auf, daß beim megakaryozytenreichen Typ CML.M prozentual häufiger eine paradoxe Blutungsneigung bestand als beim gewöhnlichen Typ CML.CT (CML.M  $3/9 = 33\%$  vs. CML.CT  $1/13 = 8\%$ ). Die anderen wesentlichen Krankheitssymptome (unspezifische Allgemeinsymptome, Organomegaliebeschwerden, Gewichtsverlust und Nachtschweiß) ließen sich hingegen bei der CML.CT häufiger finden als bei der CML.M (vgl. Abb. 12).

**B.2.)** Bei histomorphologisch fortgeschrittener CML und CMGM traten die krankheitstypischen Symptome und Beschwerden (Allgemeinsymptome, Organomegaliesymptome, Gewichtsverlust, Blutungsneigung und Nachtschweiß) im Allgemeinen prozentual häufiger auf als bei primärer CML und CMGM (Abb. 13 u.14).

Zusammenfassend bestanden also zwischen den CML-Untergruppen CML.CT und CML.M sowie zwischen den histomorphologisch primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM bezüglich der Erstsymptome gewisse Unterschiede. Somit läßt sich durchaus eine Korrelation der Hannover-Klassifikation zur Klinik erkennen. Allerdings sind die Unterschiede bezüglich der Erstsymptomatik aufgrund der geringen Fallzahl nur diskret.

### Milz- und Lebergröße

**A.)** Eine Organomegalie, d. h. eine Vergrößerung von Milz und/oder Leber als Hinweis auf eine extramedulläre Blutbildung, war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zahlenmäßig am häufigsten bei der Erkrankung nachzuweisen, wo der Myelofibrosierungsprozeß des Knochenmarks im allgemeinen am ausgeprägtesten ist, nämlich bei der CMGM mit 73% betroffener Patienten. Im Vergleich dazu fand sich eine Organomegalie bei 64% der CML-Patienten, bei 53% der PV-Patienten, bei 50% der CMPE.UC-Patienten und bei 40% der PTH-Patienten. (vgl. Abb. 15).

**B.1.)** In der Hannover-Klassifikation zeigten die Patienten mit gewöhnlichem Typ einer CML bei Erstvorstellung häufiger eine Splenomegalie (CML.CT  $9/13 = 69\%$ ) als die Patienten mit megakaryozytenreichem Typ der CML (CML.M  $3/9 = 33\%$ ; vgl. Abb. 18). Bei der Hepatomegalie betrug die entsprechenden Zahlen bei der CML.CT  $4/13 (31\%)$  und bei der CML.M  $1/9 (11\%)$ .

**B.2.)** Bei den histomorphologisch fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM lag sowohl eine Splenomegalie als auch eine Hepatomegalie naturgemäß häufiger vor als bei

den histomorphologisch primären Krankheitsstadien (*Splenomegalie*: CML fortgeschritten 4/5 = 80% vs. CML primär 9/20 = 45%; CMGM fortgeschritten 6/7 = 86% vs. CMGM primär 2/4 = 50%; *Hepatomegalie*: CML fortgeschritten 2/5 = 40% vs. CML primär 6/20 = 30%; CMGM fortgeschritten 2/7 = 29% vs. CMGM primär 0/4 = 0%; vgl. Abb. 19 u. 20).

Somit sind bei dem untersuchten Patientengut im Hinblick auf die klinischen Befunde Splenomegalie und Hepatomegalie deutliche Korrelationen der Hannover-Klassifikation zur Klinik erkennbar.

### Labor

Die deutlichsten Unterschiede zwischen den in der Hannover-Klassifikation unterschiedenen Krankheitsgruppen konnte man bei den Laborwerten sehen.

**B.1.)** Verglichen mit dem megakaryozytenreichen Typ der CML (CML.M) hatte der gewöhnliche Typ der CML (CML.CT) eine etwa um das Dreifache höhere Leukozytenzahl, eine stärker beschleunigte BKS, eine ausgeprägtere pathologische Linksverschiebung der Granulopoese, vermehrtes Auftreten unreifer roter Vorstufen im Differentialblutbild, einen höheren Eosinophilenanteil und einen höheren LDH-Wert. Dagegen zeigte die CML.M eine fast um das Vierfache höhere Thrombozytenzahl als die CML.CT, desweiteren einen höheren Basophilenanteil als die CML.CT (Tab. 10 u. 14).

**B.2.)** Sowohl die CML- als auch die CMGM-Patienten im histomorphologisch primären Krankheitsstadium zeigten höhere Thrombozytenzahlen als die Patienten in den histomorphologisch fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Darüberhinaus war in den fortgeschrittenen Stadien beider Krankheitsgruppen die BKS stärker beschleunigt, die Linksverschiebung im Differentialblutbild ausgeprägter und die LDH stärker erhöht als in den primären Krankheitsgruppen (Tab. 11, 12, 15 u. 16). Während bei der CML die fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Mittel eine höhere Leukozytenzahl hatten als die primären Krankheitsstadien, lagen die Leukozyten bei den fortgeschrittenen CMGM-Stadien niedriger als bei den primären CMGM-Stadien (Tab. 11 u. 12).

In Übereinstimmung mit Georgii [21, S. 3 - 27] läßt sich eindeutig eine Korrelation zwischen der Hannover-Klassifikation und einigen wesentlichen Laborbefunden, wie BKS, LDH, pathologische Linksverschiebung, Thrombozyten- und Leukozytenzahlen herstellen.

### Alkalische Leukozytenphosphatase

**A.)** Der für die Differentialdiagnose der CML wichtige ALP-Index fiel zum Zeitpunkt der Knochenmarkuntersuchung nur bei 11/20 (55%) unserer CML-Patienten krankheitstypisch

erniedrigt oder negativ aus. Bei 9/20 (45%) CML-Patienten hingegen lag der ALP-Index im Normbereich (Tab. 17).

**B.1.)** Innerhalb der CML-Untergruppen war der Unterschied bezüglich der ALP-Aktivität groß: Während bei der CML.CT immerhin 8/10 Patienten (80%) einen erniedrigten oder negativen ALP-Index zeigten, hatten bei der CML.M nur 2/8 Patienten (25%) einen erniedrigten oder negativen ALP-Index (Tab. 17, Abb. 26).

**B.2.)** Im Vergleich der primären versus fortgeschrittenen Erkrankungen konnte weder bei der CML noch bei der CMGM ein eindeutiger Unterschied bezüglich der ALP-Enzymaktivität erkannt werden (vgl. Abb. 27 u. 28).

Zusammenfassend ergaben sich anhand der vorliegenden Daten Hinweise auf eine Korrelation der Hannover-Klassifikation mit der ALP-Aktivität insoweit, als die CML-Untergruppen sich bezüglich der Höhe des ALP-Index deutlich unterschieden. Es muß aber berücksichtigt werden, daß die ALP-Daten retrospektiv nur unvollständig zu erheben waren (nur bei 57/70 CMPE-Patienten vorhanden).

#### Zytomorphologie des Knochenmarks

**A.)** Der zytomorphologische Befund stimmte bei der Erstdiagnose insgesamt bei 44/70 Patienten (62%) mit der histomorphologischen Diagnose überein, und zwar bei der CML bei 22/25 Patienten (88%), bei der PV bei 10/15 Patienten (66%), bei der PTH bei 9/15 Patienten (60%), bei der CMGM bei 0/11 Patienten und bei der CMPE.UC bei 3/4 Patienten (75%). In 16 Fällen (16/70 = 28%) erlaubte das zytomorphologische Bild keine Aussage. In 10/70 Fällen (13%) bestand eine Diskrepanz zwischen der zytomorphologischen und der histomorphologischen Knochenmarkdiagnose (vgl. Tab. 18).

Für diese Diskrepanz lassen sich mehrere Ursachen anführen: Besonders im Frühstadium der Erkrankung ist in der Zytomorphologie die Abgrenzung gegenüber einem infektiös-toxischen bzw. Tumorprozeß oft schwierig. Auch die Differentialdiagnose der einzelnen CMPE-Gruppen voneinander kann in der Knochenmarkzytologie gelegentlich Probleme bereiten (vgl. Tab. 18). Schließlich läßt sich bei knochenmarkverödenden Prozessen, wie sie bei den CMPE und insbesondere bei der CMGM vorkommen, aufgrund einer „punctio sicca“ oftmals nicht genügend verwertbares Material für eine zytomorphologische Analyse gewinnen.

**B.1.)** Im Vergleich der CML-Untergruppen fiel beim megakaryozytenreichen Typ (CML.M) eine wesentlich deutlicher gesteigerte Megakaryopoese und anteilmäßig häufiger eine Linksverschiebung der Granulozytopoese als beim gewöhnlichen Typ (CML.CT) auf (*Megakaryozyten vermehrt*: CML.M 7/8 = 88% vs. CML.CT 7/11 = 64%; *Linksverschiebung*: CML.M 7/8 = 88% vs. CML.CT 8/11 = 73%). Der Eosinophilenanteil im Knochenmark war

bei der CML.M in weniger Fällen gesteigert als bei der CML.CT (*Eosinophile vermehrt*: CML.M 4/8 = 50% vs. CML.CT 9/11 = 82%; vgl. Tab. 21).

**B.2.)** Zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen ergaben sich, was die qualitative Aspirationszytologie betrifft, kaum nennenswerte Unterschiede. Lediglich bei der Verteilung der Granulozytopenese konnte bei der fortgeschrittenen CML anteilmäßig häufiger eine Linksverschiebung beobachtet werden als bei der primären CML (Tab. 22).

Zusammenfassend ließ sich zwischen Zytomorphologie und Hannover-Klassifikation nur eine mäßiggradige Korrelation herstellen. Nicht zuletzt wegen der Faserbildung, vor allem bei der CMGM, welche die zytomorphologische Untersuchung oft unmöglich machte, erwies sich die Histomorphologie für die Diagnose einer CMPE als unverzichtbar. Andererseits war, vor allem in der Verlaufsbeobachtung, auch die Zytologie von besonderem Wert. Bei Patient Nr. 57 z. B. war die Zytomorphologie des Knochenmark noch vor der Histopathologie in der Lage, eine Krankheitsprogredienz in Richtung akzelerierter Phase bzw. Blastenkrise anzuzeigen (vgl. Tab. 19). Daher stellen für die Diagnose einer CMPE beide Knochenmarkuntersuchungsverfahren wichtige, einander ergänzende Methoden dar.

### Zytogenetik

**B.1./B.2.)** 3 von 18 zytogenetisch untersuchte CML-Patienten waren Philadelphia-Chromosom-negativ, wobei sowohl der gewöhnliche Typ der CML (CML.CT) als auch der megakaryozytenreiche Typ der CML (CML.M) bzw. das fortgeschrittene Stadium der CML (CML.M.AMF.BS) vertreten waren (vgl. Tab. 24).

Aus dieser Verteilung lassen sich wegen der geringen Patientenzahlen keine Korrelationen zur Hannover-Klassifikation ableiten.

### Therapie

**A.)** Soweit Daten über den weiteren Krankheitsverlauf vorlagen, ist den Tabellen. 25, 29, 31, 33 und 35 zu entnehmen, daß unsere 70 CMPE-Patienten bei Bedarf krankheitstypisch mit Busulfan, Hydroxyurea und/oder Interferon behandelt wurden, bzw. sich einer allogene Knochenmarktransplantation unterzogen hatten. Neuere Präparate wie Anagrelide und Imatinib kamen im Untersuchungszeitraum noch nicht zum Einsatz.

Von den 3 eingesetzten myelosuppressiven Substanzen wurde Interferon  $\alpha$  am schlechtesten vertragen. Bei allen 9 damit behandelten Patienten traten unerwünschte Wirkungen meist in Form von Abgeschlagenheit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Fieber und Schweißausbrüchen auf, welche in einem Drittel der Fälle zum Therapieabbruch zwangen (vgl. Tab. 36).

**B.1./B.2.)** Hinsichtlich der Hannover-Klassifikation konnten weder bei der CML und ihren Untergruppen noch bei den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM Korrelationen zwischen der Indikation bzw. dem Einsatz spezieller Therapieformen und der Hannover-Klassifikation hergestellt werden (Tab. 27, 28 u. 34). Diskrete Unterschiede zwischen den in der Hannover-Klassifikation unterschiedenen Krankheitsgruppen waren allenfalls ansatzweise bei der Begleittherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder bei der Substitution von Blutbestandteilen erkennbar.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß die Einteilung nach der Hannover-Klassifikation in unserem Patientengut noch keine wesentlichen therapeutischen Konsequenzen hatte.

### Verlauf

**A.)** Bis zum Abschluß der Untersuchung am 31.12.97 waren 9 von 25 CML-Patienten (36%) nach einer medianen Krankheitsdauer von 2,4 Jahren verstorben. Bei 3 weiteren Patienten, ebenfalls aus der CML-Gruppe, wurde kurz vor Abschluß der Untersuchung eine Progredienz in Richtung Blastenkrise diagnostiziert, so daß sie vermutlich auch kurze Zeit darauf verstorben sind. Somit darf von 12 Todesfällen ( $12/25 = 48\%$ ) aus der CML-Gruppe ausgegangen werden. In den anderen Krankheitsgruppen gab es im Beobachtungszeitraum (01.01.89 – 31.12.97) keine Todesfälle.

**B.1.)** 7 der 9 verstorbenen Patienten hatten nach der Hannover-Klassifikation einen gewöhnlichen Typ der CML (CML.CT), bei einem Patienten lag ein nicht näher klassifizierbarer Typ (CML.UC) und bei einem Patienten ein überlappender Typ (CML.OT) vor. Von den Patienten mit megakaryozytenreicher CML (CML.M) ist dagegen in diesem Beobachtungszeitraum keiner verstorben. Allerdings kam es auch bei einem CML.M-Patienten kurz vor Untersuchungsabschluß zum Übergang in eine akzelerierte Phase bzw. einen Blastenschub.

In der Untersuchung von A. Georgii konnte kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen Patienten mit CML.CT und CML.M nachgewiesen werden [21, S. 5]. Anhand unserer wenigen vorliegenden Daten war ebenfalls keine prognostische Aussage möglich.

### 5.3. Stellenwert der Hannover-Klassifikation im Spiegel unseres Patientengutes

Bei einer Fallzahl von insgesamt 70 Patienten waren die Vergleichsgruppen bedingt durch die Hannover-Klassifikation mit ihrer zusätzlichen Unterteilung der CML in Untergruppen (CML.CT 13 Patienten, CML.M 9 Patienten, CML.OT 2 Patienten, CML.UC 1 Patient) sowie durch die Unterscheidung von primären und fortgeschrittenen Erkrankungen (CML primär 20 Patienten vs. CML fortgeschritten 5 Patienten; CMGM primär 4 Patienten vs. CMGM fortgeschritten 7 Patienten) zu klein für eine statistische Auswertung. Dennoch ergaben sich Hinweise, daß die histomorphologische Diagnose nach der Hannover-Klassifikation auch mit zahlreichen klinischen und laborchemischen Parametern korrelierte. Mit Zunahme von Fasern und Blasten im Knochenmark (= fortgeschrittene Erkrankung) korrelierten nicht nur die hämatologischen und klinisch-chemischen Befunde (niedrigere Thrombozytenzahlen, stärker beschleunigte BKS, ausgeprägtere Linksverschiebung der Granulopoese, höhere LDH), sondern auch das Ausmaß der klinischen Beschwerden sowie die Größe von Milz und Leber. Ebenso unterschieden sich auch die beiden CML-Untergruppen CML.CT und CML.M hinsichtlich der Leukozytose und Thrombozytose, der initialen Beschwerdesymptomatik sowie der Milz- und Lebergröße zum Teil deutlich voneinander. Therapeutische Konsequenzen ließen sich in der vorliegenden Untersuchung aus der Hannover-Klassifikation zwar noch nicht ableiten, sind aber in Zukunft mit zunehmenden differentialtherapeutischen Möglichkeiten nicht auszuschließen. Ein Ansatz für eine differenziertere Therapie könnte z. B. mit dem neuen, bei der PTH angewendeten Medikament Anagrelide möglich sein, welches zu einer selektiven Thrombozytenreduktion führt. Es ist denkbar, daß sich Anagrelide auf Basis der Hannover-Klassifikation in bestimmten Fällen auch für die Behandlung der mit hohen Thrombozytenwerten einhergehenden CML.M eignet.

Wie das bessere biologische Verständnis für die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen zur Entwicklung moderner kausaler Therapieansätze führen kann wurde bisher am eindruckvollsten mit dem neuen Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib gezeigt.

Ein wichtiger Punkt bei der Frage nach der Korrelation zwischen der Hannover-Klassifikation und der Klinik, bzw. der klinischen Relevanz der Hannover-Klassifikation ist auch in der Erarbeitung von Prognosefaktoren für die CMPE zu sehen.

In zahlreichen Studien wurde bereits versucht, Befunde mit prognostischer Relevanz zu ermitteln [29, S. 570]. Bei der PV und CMGM konnte nachgewiesen werden, daß klinische und hämatologische Daten wie Alter, Geschlecht, Milzgröße, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Summe von Blasten und Promyelozyten im Differentialblutbild u. a. auf die Überlebenszeit der Patienten keine signifikanten Auswirkungen haben [6, S. 228; 7, S. 493]. Obwohl es auch bei der CML bisher nicht gelang, einen allgemein anerkannten

Prognoseindex festzulegen, konnten einige Faktoren erarbeitet werden, die mit der Prognose in Korrelation stehen. Als ungünstige prognostische Merkmale gelten bei der CML zum Diagnosezeitpunkt eine starke Milzvergrößerung, ein klinisch schlechter Allgemeinzustand, ein rasches Fortschreiten der Erkrankung mit frühzeitig auftretender Therapieresistenz, hohe Leukozytenwerte, eine ausgeprägte Linksverschiebung im Differentialblutbild, eine hohe Zahl von basophilen Granulozyten, hohe LDH-Werte und ein fehlender Nachweis des Philadelphia-Chromosoms in der Zytogenetik [29, S. 570]. Eine frühzeitig auftretende Knochenmarkfibrose soll den Verlauf der Erkrankung ebenfalls ungünstig beeinflussen. In diesem Punkt kann die Hannover-Klassifikation, mit ihrer Unterteilung in primäre Erkrankungen ohne Knochenmarkfibrose und fortgeschrittene Erkrankungen mit Knochenmarkfibrose, möglicherweise Rückschlüsse über die weitere Prognose erlauben. Darüberhinaus könnte auch in der Unterteilung der CML in Untergruppen eine gewisse prognostische Relevanz der Hannover-Klassifikation liegen, da die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung darauf hindeuten, daß die CML.CT häufiger von den als prognostisch ungünstig geltenden Befunden (Splenomegalie, ausgeprägte initiale Beschwerdesymptomatik, ausgeprägte Leukozytose mit Linksverschiebung) betroffen ist als die CML.M. Auch wenn bisher kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen der CML.CT und der CML.M nachgewiesen werden konnte [21, S. 8], so liegt anhand der vorliegenden Ergebnisse die Vermutung nahe, daß sich die CML-Untergruppen zumindest hinsichtlich der Lebensqualität unterscheiden, bzw. daß Patienten mit CML.CT im Allgemeinen an einer ungünstigeren Verlaufsform leiden.

Aus der Sicht des Klinikers dürfte die Arbeit des Histopathologen etwa folgender Vorstellung entsprechen: Aufgrund morphologischer Veränderungen im Knochenmark in der Erythrozytopoese, Granulozytopoese und Megakaryozytopoese, aber auch in der Knochenstruktur, sowie durch das Auftreten von Faserbildung mit Sklerosierung und Fibrosierung und durch das Erscheinen blastärer Zellformen gelangt der Histopathologe zu der Diagnose CMPE bzw. einer Untergruppe wie PV, PTH, CML oder CMGM. Je nach Ausprägung und Betonung einzelner morphologischer Veränderungen kann der Histopathologe rein deskriptiv eine weitere Subtypisierung wie in der Hannover-Klassifikation vornehmen, welche bei starker Sklerosierung durch die Suffixe EMS oder AMF zum Ausdruck kommt. Dabei hat er nicht direkt das aktuelle klinische Bild geschweige denn die weitere klinische Prognose des Patienten vor Augen. Ihm kommt es vielmehr darauf an, eine möglichst genaue und vor allem reproduzierbare Kategorisierung aller morphologischer Kriterien der verschiedenen CMPE-Unterformen zu erhalten. Der Kliniker beschreitet dagegen einen anderen Weg: Er verbindet mit der morphologisch-histologischen Diagnose sofort klinische, biologische und prognostische Vorstellungen des dazugehörigen Krankheitsbildes. Je mehr nun die histologische Diagnose im Rahmen einer Klassifikation in der Lage ist, Aussagen über den Krankheitswert und die klinische Prognose zu machen, desto größer wird die Akzeptanz einer

Klassifikation auch bei dem behandelnden Kliniker werden, wie es z. B. in eindrucksvoller Weise auf dem langen Weg der Klassifikation der malignen Lymphome gelungen ist [56, S. 3168 - 3176].

In der ständig weiter entwickelten Klassifikation der malignen Lymphome gelang es, eine wertvolle Brücke in der Verständigung zwischen Hämatologen und Histopathologen zu schlagen. Ähnliches wäre auch bei den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen wünschenswert. Der klinisch tätige Arzt sollte alleine schon aus der Nomenklatur wertvolle Informationen über die aktuelle Krankheitssituation und die prognostische Bedeutung, d. h. den Krankheitswert erhalten, wie dies eben in der Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphom möglich ist.

#### **5.4. Ausblick**

Anhand der vorliegenden Ergebnisse konnte verdeutlicht werden, daß die Hannover-Klassifikation, welche ausschließlich auf der Histopathologie des Knochenmarks basiert, auch klinische Relevanz besitzt. Sowohl zwischen den beiden Untergruppen der CML, der CML.CT und CML.M, als auch zwischen den primären und fortgeschrittenen Erkrankungen in der CML- und CMGM-Gruppe ließen sich zum Teil deutliche Unterschiede aufzeigen. Allerdings konnten aufgrund der zu geringen Fallzahlen keine statistischen Aussagen gemacht werden. Es wäre daher von großem Interesse, die Ergebnisse an einem ausreichend großen Patientenkollektiv zu überprüfen.

Ähnlich wie bei der Klassifikation der malignen Lymphome, wo eine große Zahl verschiedener Unterentitäten herausgearbeitet wurde, ohne daß sich daraus unmittelbare therapeutische Konsequenzen ergeben hätten, könnten die Verhältnisse auch bei den chronischen myeloproliferativen Erkrankungen liegen. Im Hinblick auf in Zukunft wohl differenziertere Therapiemöglichkeiten dürfte sowohl die Unterteilung der CML nach Gehalt und Lagerung der Megakaryozyten in 2 Haupt-Untergruppen (CML.CT und CML.M), als auch die Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen anhand der Fasern- und Blastenvermehrung im Knochenmark, nicht nur für Pathologen, sondern auch für Hämatologen von zunehmender Bedeutung sein. Nach der Einführung von Imatinib (Glivec), welches im Zeitraum der Behandlung der Patienten dieser Studie noch nicht zur Verfügung stand, ist es noch nicht möglich, Beziehungen zwischen diesen histomorphologischen Befunden und der Klinik, d. h. dem therapeutischen Ansprechen und dem weiteren Krankheitsverlauf herzustellen. Neue Erkenntnisse sollen über die derzeit laufende bundesweite CML-IV Studie gewonnen werden.



Schließlich ist davon auszugehen, daß die Hannover-Klassifikation auch bei der Erarbeitung eines allgemein anerkannten Prognose-Scores bzw. zur Klärung des individuellen Risikoprofils einen Beitrag leisten könnte. Dies gilt insbesondere für die Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Erkrankungen, wodurch schon ein erster Hinweis zum Krankheitswert vermittelt wird. Ungeklärt ist die Frage, ob die Einteilung der CML in Untergruppen ebenfalls eine prognostische Bedeutung besitzt, da bisher kein eindeutiger Überlebensunterschied zwischen der CML.CT und der CML.M nachgewiesen werden konnte [vgl. 21, S. 8]. Die vorliegenden Ergebnisse lassen aber zumindest vermuten, daß es sich bei der CML.CT um die klinisch schwerwiegendere Erkrankung handelt.

## 5.5. Schlußfolgerungen

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung an 70 Patienten ließen sich in einigen Punkten Hinweise auf eine Korrelation der Hannover-Klassifikation mit hämatologischen und klinischen Befunden aufzeigen und somit die klinische Relevanz der Hannover-Klassifikation verdeutlichen.

### *Karnofsky-Index:*

Es ergaben sich Hinweise, daß Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen, die nach der Hannover-Klassifikation durch eine ausgeprägte Fasernvermehrung oder Blastenzunahme im Knochenmark gekennzeichnet sind, einen niedrigeren Karnofsky-Index zeigen als Patienten mit primären Erkrankungen.

### *Erstsymptome:*

Eine „paradoxe“ Blutungsneigung scheint häufiger bei dem megakaryozytenreichen Typ der CML (CML.M) als bei dem gewöhnlichen Typ der CML (CML.CT) aufzutreten. Andere für chronische myeloproliferative Erkrankungen krankheitstypischen Erstsymptome wie unspezifische Allgemeinbeschwerden (Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz, allgemeines Krankheitsgefühl etc.), Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber und Oberbauchbeschwerden wurden dagegen bei der CML.CT häufiger gefunden als bei der CML.M. Außerdem traten diese Symptome häufiger bei den histomorphologisch fortgeschrittenen Stadien der CML und der CMGM als bei den primären Formen dieser Erkrankungen auf.

### *Organomegalie:*

Im Hinblick auf Milz- und Lebervergrößerung waren ebenfalls Korrelationen der Hannover-Klassifikation mit der Klinik zu erkennen. Milz und Leber waren bei der CML.CT häufiger

vergrößert als bei der CML.M und ebenso bei den fortgeschrittenen Erkrankungen häufiger vergrößert als bei den primären Erkrankungen.

*Labor:*

Zwischen den CML-Untergruppen bestanden ausgeprägte Unterschiede bezüglich der Thrombozytenzahl und Leukozytenzahl: Die CML.M ging mit wesentlich höheren Thrombozytenzahlen einher als die CML.CT. Umgekehrt waren die Leukozyten bei der CML.CT deutlich höher als bei der CML.M.

*Zytomorphologie des Knochenmarks:*

Zwischen der Zytomorphologie und Histomorphologie des Knochenmarks ergab sich nur eine mäßiggradige Korrelation. Dennoch sind beide Verfahren als wichtige und einander ergänzende Untersuchungsmethoden zu sehen.

*Therapie und Verlauf:*

Bezüglich Therapie und Prognose ergaben sich am untersuchten Patientenkollektiv keine Korrelationen zur Hannover-Klassifikation. Die Ergebnisse lassen aber vermuten, daß die CML.CT wohl von einem ungünstigeren Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist als die CML.M.

Mit der Hannover-Klassifikation wird eine möglichst umfassende histomorphologische Beschreibung und Definition der CMPE mit der Einteilung in verschiedene Untergruppen angestrebt. Darüberhinaus kann sie nicht nur für den Histopathologen, sondern auch für den Kliniker wichtige Einblicke in das Verständnis der biologischen Natur der CMPE vermitteln. Möglicherweise werden sich in Zukunft auch noch Perspektiven und Hinweise auf prognostische Aspekte ergeben. In Analogie zu der Entwicklung der Klassifikationen der malignen Lymphome könnte man sich mit zunehmenden differentialtherapeutischen Möglichkeiten idealerweise auch noch Auswirkungen bis in die Therapieindikation der CMPE vorstellen.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive klinische Studie an 70 Patienten hatte zum Ziel, herauszufinden, ob zwischen der Hannover-Klassifikation der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE) und dem klinischen Krankheitsbild eine Korrelation besteht. Hierfür wurden die Krankengeschichten von 70 Patienten der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der I. Medizinischen Klinik (seit dem 01.06.97 der III. Medizinischen Klinik) des Klinikums rechts der Isar ausgewertet, bei denen in der Zeit vom 01.01.1989 bis zum 12.03.1992 im Pathologischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor Prof. Dr. A. Georgii) aufgrund der Histopathologie des Knochenmarks die Diagnose einer chronischen myeloproliferativen Erkrankung gestellt wurde.

Die Krankengeschichten der 70 CMPE-Patienten wurden hinsichtlich der Kriterien Vorerkrankungen, Karnofsky-Index, Erstsymptomatik, Milz- und Lebergröße, extramedulläre Manifestation, Labor, Zytologie, Histologie, Zytogenetik sowie Therapie und Verlauf analysiert und so weit wie möglich in Beziehung zu der Hannover-Klassifikation gebracht.

Eine CML wurde bei 25 Patienten (36%), eine PV und PTH jeweils bei 15 Patienten (21%), eine CMGM bei 11 Patienten (16%) und eine CMPE.UC bei 4 Patienten (6%) diagnostiziert. Gemäß der Hannover-Klassifikation ließ sich die CML abhängig von Menge, Morphologie und Lagerung der Megakaryozyten in weitere Untergruppen einteilen. In 13 Fällen (52%) lag der gewöhnliche Typ CML.CT, in 9 Fällen (36%) der megakaryozytenreiche Typ CML.M, in 2 Fällen (8%) der überlappende Typ CML.OT und in einem Fall (4%) ein nicht näher klassifizierbarer Typ CML.UC vor. Weiterhin unterscheidet die Hannover-Klassifikation zwischen primären Erkrankungen, zu welchen die CML, die PV, die PTH, die CMGM und die CMPE.UC gehören, und fortgeschrittenen Erkrankungen, die durch eine eindeutige Vermehrung von Fasern oder Blasten im Knochenmark gekennzeichnet sind. Bei einem Großteil der Patienten ( $57/70 = 81\%$ ) wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine primäre Erkrankung diagnostiziert, während bei 13/70 Patienten (19%) eine fortgeschrittene Erkrankung vorlag. Naturgemäß dominierten die fortgeschrittenen Erkrankungen bei der CMGM ( $7/11 \text{ Pat.} = 64\%$ ), aber auch bei der CML lag ein verhältnismäßig hoher Anteil von fortgeschrittenen Krankheitsbildern ( $5/25 \text{ Pat.} = 20\%$ ) vor. Dagegen fand sich in der PV-Gruppe nur 1 Patient ( $1/15 = 7\%$ ) mit einer fortgeschrittenen Erkrankung. Bei der PTH und CMP.UC wurden keine fortgeschrittenen Stadien gesehen.

*Folgende Ergebnisse können festgehalten werden:*

- Die CML.CT unterschied sich von der CML.M hinsichtlich der klinischen Beschwerdesymptomatik, der Milz- und Lebergröße, der Laborbefunde, insbesondere der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie des ALP-Index.
- Die primären Erkrankungen unterschieden sich von den fortgeschrittenen Erkrankungen hinsichtlich der klinischen Beschwerdesymptomatik, der Milz- und Lebergröße sowie der hämatologischen Befunde.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen somit die Annahme, dass die Hannover-Klassifikation klinische Relevanz besitzt. Welche prognostische Bedeutung der Hannover-Klassifikation zukommt, ließ sich nicht eindeutig klären. Durch die Unterscheidung zwischen primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann aber das Verständnis für die Biologie und Dynamik der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen vertieft werden.

Die Hannover-Klassifikation der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen hat sich als plausible und leicht verständliche Einteilung erwiesen. Sie kann dem Hämatologen wertvolle Hinweise zum Krankheitsbild vermitteln. Es ist davon auszugehen, dass durch die Hannover-Klassifikation bessere Einblicke in die biologische Natur der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen gewonnen werden können, die eventuell auch für die Entwicklung neuer Behandlungsformen von Bedeutung sein könnten.

### III. Literaturverzeichnis

- 1 Adamson, J. W., P. J. Fialkow, S. Murphy, J. F. Prchal, L. Steinmann: Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *New Engl. J. Med.* 295 (1976) 913 – 916
- 2 Adamson, J. W., P. J. Fialkow: The pathogenesis of myeloproliferative syndromes. *Brit. J. Haematol.* 38 (1978) 299 – 303
- 3 Adeyinka, A., G. W. Dewald: Cytogenetics in chronic myeloproliferative disorders and related myelodysplastic syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 17 (2003) 1129 – 1149
- 4 Allan, N. C., S. M. Richards, P. C. Shepherd: UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 345 (1995) 1392 – 1397
- 5 Anagrelide Study Group: Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. *Am. J. Med.* 92 (1992) 69 – 76
- 6 Anger, B., R. Seidler, U. Haug, C. Popp, H. Heimpel: Idiopathic myelofibrosis: a retrospective study of 103 patients. *Haematologica* 75 (1990) 228 – 234
- 7 Anger, B., U. Haug, R. Seidler, H. Heimpel: Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. *Blut* 59 (1998) 493 – 500
- 8 Bain, B. J.: The relationship between the myelodysplastic syndromes and the myeloproliferative disorders. *Leuk. Lymphoma* 34 (1999) 443 – 449
- 9 Barbui, T., G. Finazzi: Clinical parameters for determining when and when not to treat essential thrombocythemia. *Semin. Hematol.* 36 (1999) 14 – 18
- 10 Bartl, R., B. Frisch, W. Wilmanns: Potential of bone marrow biopsy in chronic myeloproliferative disorders (MPD). *Eur. J. Haematol.* 50 (1993) 41 – 52
- 11 Bentley, M. A., K. M. Taylor, S. J. Wright: Essential thrombocythaemia. *Med. J. Aust.* 171 (1999) 210 – 213
- 12 Berk, P. D., J. D. Goldberg, P. B. Donovan, S. M. Fruchtman, N. I. Berlin, L. R. Wasserman: Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin. Hematol.* 23 (1986) 132 – 143
- 13 Cortelazzo, S., G. Finazzi, M. Ruggeri, O. Vestri, M. Galli, F. Rodeghiero, T. Barbui: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *New Engl. J. Med.* 332 (1995) 1132 – 1136
- 14 Daley, G. Q., R. A. Van Etten, D. Baltimore: Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210 bcr/abl-gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 247 (1990) 824 – 830
- 15 Dameshek, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* (1951) 372 – 375

- 16 Deininger, M. W., J. M. Goldman, J. V. Melo: The molecular biology of chronic myeloid leukaemia. *Blood* 96 (2000) 3343 – 3356
- 17 Deininger, M. W., B. J. Druker: Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacol. Rev.* 55 (2003) 401 – 423
- 18 Donehower, R. C.: An overview of the clinical experience with hydroxyurea. *Sem. Oncology* 19 (1992) 11 – 19
- 19 Faderl, S., M. Talpaz, Z. Estrov, S. O'Brien, R. Kurzrock, H. M. Kantarjian: The biology of chronic myeloid leukemia. *New Engl. J. Med.* 341 (1999) 164 – 171
- 20 Finazzi, G., M. Ruggeri, F. Rodeghiero, T. Barbui: Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood* 101 (2003) 3749 – 3749
- 21 Georgii, A., K.-F. Vykoupil, Th. Buhr, H. Choritz, U. Döhler, V. Kaloutsi, M. Werner: Chronic Myeloproloferative Disorders in Bone Marrow Biopsies. *Path. Res. Pract.* 186 (1990) 3 – 27
- 22 Gilbert, H. S.: Current management in polycythemia vera. *Semin. Hematol.* 38 (2001) 25 – 28
- 23 Gratwohl, A.: Indications for bone marrow and peripheral stem cell transplantation in malignant hematological diseases. *Ther. Umsch.* 53 (1996) 152 – 157
- 24 Gruppo Italiano Studio Policitemia (GISP): Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed over 20 years. *Ann. Int. Med.* 123 (1995) 656 – 664
- 25 Hehlmann, R., H. Heimpel, J. Hasford and the German CML Study Group: Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia (CML): prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood* 82 (1993) 398 – 407
- 26 Hehlmann, R., H. Heimpel, J. Hasford and the German CML Study Group: Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood* 84 (1994) 4064 – 4077
- 27 Hochhaus, A., R. Hehlmann: Chronische myeloproliferative Erkrankungen. In: Ostendorf, P. C., S. Seeber (Hrsg.): *Hämatologie Onkologie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1997, 265 – 283
- 28 Kaboth, U., K. W. Rumpf, T. Lipp, J. Bigge, M. Nauck, J. H. Beyer, W. Seyde, W. Kaboth: Treatment of polycythemia vera by isovolemic large-volume erythrocytapheresis. *Klin. Wschr.* 68 (1990) 18 – 25
- 29 Kaboth, W.: Chronische myeloische Leukämie. In: Begemann, H., J. Rastetter (Hrsg.): *Klinische Hämatologie*. Thieme, Stuttgart, 1993, 564 – 576
- 30 Kaboth, W.: Osteomyelosklerose bzw. Osteomyelofibrose. In: Begemann, H., J. Rastetter (Hrsg.): *Klinische Hämatologie*. Thieme, Stuttgart, 1993, 578 – 586
- 31 Kantarjian, H. M., D. Dixon, M. J. Keating: Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 61 (1988) 1441 – 1446

- 32 Kantarjian, H. M., T. L. Smith, S. O'Brien, M. Beran, S. Pierce, M. Talpaz: Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon- $\alpha$ -therapy. *Ann. Intern. Med.* 122 (1995) 254 – 261
- 33 Kantarjian, H. M., J. V. Melo, S. Tura, S. Giralt, M. Talpaz: Chronic myelogenous leucemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. *Hematology* (2000) 90 – 109
- 34 Kantarjian, H. M., S. O'Brien, J. E. Cortes, T. L. Smith, M. B. Rios, J. Shan, Y. Yang, F. J. Giles, D. A. Thomas, S. Faderl, G. Garcia-Manero, S. Jeha, W. Wierda, J.-P. J. Issa, S. M. Kornblau, M. Keating, D. Resta, R. Capdeville, M. Talpaz: Treatment of philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research* 8 (2002) 2167 – 2176
- 35 McGlave, P., G. Bartsch, C. Anasetti, R. Ash, P. Beatty, J. Gajewski, N. A. Kernan: Unrelated donor marrow transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia: initial experience of the National Marrow Donor Programm. *Blood* 81 (1993) 543 – 550
- 36 Mesa, R. A., M. N. Silverstein, S. J. Jacobsen, P. C. Wollan, A. Tefferi: Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County study, 1976 – 1995. *Am. J. Hematol.* 61 (1999) 10 – 15
- 37 Mödder, B., R. Zankovich, J. Thiele, B. Kremer, Ch. Fonatsch, R. Fischer, V. Diehl: Die primäre (essentielle) Thrombozythämie: Klinische Befunde, Verlauf und Therapie bei 26 Patienten. *Medizinische Klinik* 19 (1987) 635 – 646
- 38 Murphy, S.: Diagnostic criteria and prognosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin. Hematol.* 36 (1999) 9 – 13
- 39 Nowell, P. C., D. A. Hungerford: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132 (1960) 1497
- 40 Peschel, C., J. Duyster, Ch. Günther, H.-J. Kolb, A. Muth, F. Schneller: Chronische myeloische Leukämie (CML). In: Hiddemann, W., T. Haferlach (Hrsg.): *Manual: Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. Zuckschwerdt, München, 2003, 115 – 130
- 41 Petrides, P. E.: Anagrelid, neues Therapeutikum bei primärer Thrombozytose. *Arzneimitteltherapie* 11 (1993) 71 – 73
- 42 Petrides, P. E., H. Dietzfelbinger, M. Beykirch, J. Diebold, T. Lipp: Chronische myeloproliferative Erkrankungen (CMPE). In: Hiddemann, W., T. Haferlach (Hrsg.): *Manual: Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. Zuckschwerdt, München, 2003, 131 – 143
- 43 Rastetter, J.: Die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (CMPE): Einleitung. In: Begemann, H., J. Rastetter (Hrsg.): *Klinische Hämatologie*. Thieme, Stuttgart, 1993, 543 – 545
- 44 Rastetter, J.: Polycythaemia rubra vera (P. v.). In: Begemann, H., J. Rastetter (Hrsg.): *Klinische Hämatologie*. Thieme, Stuttgart, 1993, 543 – 545
- 45 Reilly, J. T.: Idiopathic myelofibrosis: pathogenesis, natural history and management. *Blood Rev.* 11 (1997) 233 – 242

- 46 Rowley, J. D.: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 243 (1973) 290 – 293
- 47 Savage, D. G., J. M. Goldmann: Allografting for chronic myeloid leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 4 (1997) 369 – 376
- 48 Sawyers, C. L.: Chronic myeloid leukemia. *New Engl. J. Med.* 340 (1999) 1330 – 1340
- 49 Schafer, A. I.: Management of thrombocythemia. *Curr. Opin. Hematol.* 3 (1996) 341 – 346
- 50 Scharf, R. E.: Thrombozythämien. In: Begemann, H., Rastetter, J. (Hrsg.): *Klinische Hämatologie*. Thieme, Stuttgart, 1993, 545 – 548
- 51 Silver, R. T.: A new treatment for polycythemia vera: recombinant interferon-alfa. *Blood* 76 (1990) 664 – 665
- 52 Silver, R. T., S. Woolf, R. Hehlmann, F. Appelbaum, J. Anderson, C. Bennett, J. Goldman, F. Guilhot, H. Kantarjian, A. Lichit, M. Talpaz, S. Tura: An evidence-based analysis of the effect of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 94 (1999) 1517 – 1536
- 53 Silverstein, M. N.: Myeloproliferative disease. *Current Hematology and Oncology* 6 (1988) 163 – 184
- 54 Silverstein, M. N., A. Tefferi: Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide. *Semin. Hematol.* 36 (1999) 23 – 25
- 55 Spivak, J. L.: Polycythemia vera: myths, mechanisms and management. *Blood* 100 (2002) 4272 – 4290
- 56 Stein, H., W. Hiddemann: Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung. *Deutsches Ärzteblatt* 96 (1999) 3168 – 3176
- 57 Storen, E. C., A. Tefferi: Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 97 (2001) 863 – 866
- 58 Talpaz, M., H. Kantarjian, R. Kurzrock, J. M. Trujillo, J. U. Guttermann: Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann. Intern. Med.* 114 (1991) 532 – 538
- 59 Tefferi, A., L. A. Solberg, M. N. Silverstein: A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *A. J. Med.* 109 (2000) 141 – 149
- 60 Tefferi, A., R. A. Mesa, D. M. Nagorney, G. Schroeder, M. N. Silverstein: Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 95 (2000) 2226 – 2233
- 61 Tefferi, A.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New Engl. J. Med.* 342 (2000) 1255 – 1263
- 62 Tefferi, A.: Chronic myeloid disorders: classification and treatment overview. *Seminars in Hematology* 38 (2001) 1 – 4



- 63 Tefferi, A.: Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin. Proc.* 78 (2003) 174 – 194
- 64 Tefferi, A.: The forgotten myeloproliferative disorder: myeloid metaplasia. *The Oncologist* 8 (2003) 225 – 231
- 65 The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon-alpha-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *New Engl. J. Med.* 330 (1994) 820 – 825
- 66 Waller C. F., W. Lange: Myeloproliferative Syndrome. In : Berger, D. P., R. Engelhardt, R. Mertelsmann (Hrsg.) *Das Rote Buch – Hämatologie und Internistische Onkologie*. Ecomed, Landsberg/Lech, 2002, 378 – 397
- 67 Weinfeld, A., B. Swolin, J. Westin: Acute leukemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders: Prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur. J. Hematol.* 52 (1994) 134 – 139
- 68 Zankovich, R., V. Diehl: Chronische myeloproliferative Erkrankungen. In: Classen, M., V. Diehl, K. Kochsiek (Hrsg.): *Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1991, 193 – 206

## IV. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

<b>Abbildungen</b>		<b>Seite</b>
1	Häufigkeitsverteilung der CMPE	27
2	CMPE mit Untergruppen der CML entsprechend der Hannover-Klassifikation	27
3	Hannover-Klassifikation: Häufigkeit von primären und fortgeschrittenen Erkrankungen bezogen auf das Gesamtkollektiv	29
4	Hannover-Klassifikation: Häufigkeit von primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien bezogen auf die einzelnen Erkrankungen	29
5	Geschlechtsverhältnis bezogen auf das Gesamtkollektiv	30
6	Geschlechtsverhältnis bezogen auf die einzelnen Erkrankungen	30
7	Häufigkeit von Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen bei den CMPE-Gruppen	33
8	Höhe des Karnofsky-Index bei den einzelnen CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	35
9	Durchschnittlicher Karnofsky-Index bei den einzelnen CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	35
10	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich des durchschnittlichen Karnofsky-Index bei Erstuntersuchung	36
11	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM bezüglich des durchschnittlichen Karnofsky-Index bei Erstuntersuchung.	36
12	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich der in dieser Krankheitsgruppe wichtigsten Erstsymptome	39
13	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML bezüglich der in dieser Krankheitsgruppe wichtigsten Erstsymptome	40
14	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM bezüglich der in dieser Krankheitsgruppe wichtigsten Erstsymptome	40
15	Vergleich der CMPE-Gruppen bezüglich Organomegalie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	42
16	Ausmaß der Splenomegalie bei den CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	43

17	Ausmaß der Hepatomegalie bei den CMPE-Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	43
18	Hannover-Klassifikation: Vergleich der CML-Untergruppen bezüglich Splenomegalie und Hepatomegalie	44
19	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML bezüglich Splenomegalie und Hepatomegalie	45
20	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM bezüglich Splenomegalie und Hepatomegalie	45
21	Pathologische Linksverschiebung der Granulozytopoese. Verteilung der unreifen weißen Vorstufen bei den CMPE-Gruppen	52
22	Verteilung der unreifen roten Vorstufen der Erythrozytopoese bei den CMPE-Gruppen	52
23	Anteil der Patienten mit Vermehrung der basophilen und eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild.	53
24	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich der Leukozytenwerte bei Erstuntersuchung	57
25	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den CML-Untergruppen bezüglich der Thrombozytenwerte bei Erstuntersuchung	57
26	Hannover-Klassifikation: Vergleich der CML-Untergruppen bezüglich des ALP-Index	71
27	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML bezüglich des ALP-Index	72
28	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM bezüglich des ALP-Index	72
29	Anteil der Patienten mit gesteigerter Granulopoese, Erythropoese und Megakaryopoese in der Knochenmarkhistologie	92

**Tabellen**

1	Schema der Hannover-Klassifikation für chronische myeloproliferative Erkrankungen	21
2	Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung einschließlich der histopathologischen Diagnose nach der Hannover-Klassifikation	24/25
3	Altersverteilung beim vorliegenden Patientenkollektiv	26
4	Das Patientenkollektiv eingeteilt in primäre und fortgeschrittene Erkrankungen, entsprechend der Hannover-Klassifikation	28
5	Anamnestisch bekannte Vorerkrankungen der CMPE-Patienten	32
6	Hannover-Klassifikation: Anzahl der Patienten mit Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen bei den CML-Untergruppen	33
7	Hannover-Klassifikation: Anzahl der Patienten mit Thromboembolien und kardiovaskulären Erkrankungen bei den primären und fortgeschrittenen Erkrankungen der CML und CMGM	33
8	Symptome und Beschwerden bei den einzelnen CMPE-Gruppen zum Diagnosezeitpunkt	39
9	Initiale hämatologische Laborparameter der 70 CMPE-Patienten	50/51
10	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen der CML.CT und der CML.M hinsichtlich der initialen hämatologischen Laborparameter	55/56
11	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML hinsichtlich der initialen hämatologischen Laborparameter	59/60
12	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM hinsichtlich der initialen hämatologischen Laborparameter	62/63
13	Initiale klinisch-chemische Laborparameter der 70 CMPE-Patienten	65
14	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den Untergruppen der CML hinsichtlich der initialen klinisch-chemischen Laborparameter	66
15	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML hinsichtlich der initialen klinisch-chemischen Laborparameter	67
16	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen den primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CMGM hinsichtlich der initialen klinisch-chemischen Laborparameter	68
17	Initialer ALP-Index bei 57 CMPE-Patienten	71

18	Die zytomorphologische Beurteilung des Knochenmarks von 70 Patienten mit CMPE zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung verglichen mit der histopathologischen Diagnose nach der Hannover-Klassifikation	74/75
19	Zytomorphologische und histopathologische Folgeuntersuchungen bei 15 Patienten mit CMPE	78
20	Die detaillierte qualitative Auswertung der Aspirationszytologie bei 53 CMPE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	82/83
21	Hannover-Klassifikation: Qualitative Auswertung der Aspirationszytologie bei den CML-Untergruppen	85/86
22	Hannover-Klassifikation: Vergleich zwischen primären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien der CML und CMGM bezüglich qualitativer Aspirationszytologie	88/89
23	Detaillierte histologische Auswertung der Erstbefunde von 70 CMPE-Patienten	91
24	Chromosomenbefunde von 18 CML-Patienten und 1 CMGM-Patienten	94
25	Therapie der 25 CML-Patienten im Verlauf der Erkrankung	98
26	Neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf von 25 CML-Patienten	98
27	Hannover-Klassifikation: Therapie bei den Untergruppen der CML	100
28	Hannover-Klassifikation: Therapie der primären CML vs. Therapie der fortgeschrittenen CML	100
29	Therapie der 15 PV-Patienten im Verlauf der Erkrankung.	102
30	Neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf von 3 PV-Patienten	102
31	Therapie der 15 PTH-Patienten im Verlauf der Erkrankung	104
32	Neu aufgetretene Symptome und Komplikationen im Krankheitsverlauf von 3 PTH-Patienten	104
33	Therapie der 11 CMGM-Patienten im Verlauf der Erkrankung	106
34	Hannover-Klassifikation: Therapie der primären CMGM vs. Therapie der fortgeschrittenen CMGM	106
35	Therapie der 4 CMPE.UC-Patienten im Verlauf der Erkrankung	107
36	Nebenwirkungen einer zytoreduktiven Therapie bei 14/51 CMPE-Patienten	109

## **V. Danksagung**

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Johann Rastetter, bis zum 31.05.1997 Leiter der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der I. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München, Klinikum Rechts der Isar, für die Vergabe und Betreuung der vorliegenden Dissertation. Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christian Peschel, seit 01.06.1997 Direktor der III. Medizinischen Klinik, Klinikum Rechts der Isar, welcher sich freundlicherweise bereit erklärte, die vorliegende Arbeit weiter zu betreuen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Hermann Dietzfelbinger, ehemaliger Oberarzt der Abteilung für Hämatologie und Onkologie, für seine unermüdliche Unterstützung und intensive fachliche Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Zum Schluß möchte ich all den mir nahestehenden Menschen für die aufgebrauchte Geduld und Unterstützung während der Zeit der Erstellung dieser Arbeit danken.

**VI. Lebenslauf**

Name	Uwe Weber
Geburtsdatum	05.07.1968
Geburtsort	Agnetheln/Siebenbürgen
Familienstand	verheiratet
Religion	evangelisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Anschrift	Closenstraße 15 84 329 Wurmansquick
Eltern	Hans und Susanne Weber, geb. Fleischer
Schulausbildung	09/74 – 12/74 Grundschule Agnetheln 01/75           Übersiedlung in die Bundesrepublik Deutschland 01/75 – 07/78 Grundschule Simbach/Inn 09/78 – 06/87 Tassilo-Gymnasium Simbach/Inn 06/87           Allgemeine Hochschulreife
Grundwehrdienst	07/87 – 09/88 Rottalkaserne Pocking
Studium	09/88 – 08/90 Universität Regensburg, Humanmedizin 09/90 – 09/94 Technische Universität München Praktisches Jahr: - Pädiatrische Klinik der TU München - Chirurgische Abteilung des Klinikums Passau - I. und II. Medizinische Klinik der TU München 11/94           Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufsausbildung	12/94 – 12/96 AIP (bis 05/96) und Assistenzarzt für Chirurgie im Krankenhaus Fürstenzell 01/97 – 06/99 Assistenzarzt für Chirurgie im Krankenhaus Vilshofen seit 07/99     Assistenzarzt für Chirurgie im Krankenhaus Eggenfelden 05/04           Facharztprüfung für Chirurgie