



## Myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und *PDGFRA*-, *PDGFRB*-, *FGFR1*- oder *PCM1-JAK2*-Rearrangement

### Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	fakultativ
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	obligat
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat

Myeloische/lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Rearrangements unter Beteiligung der Tyrosinkinasen *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* oder Vorliegen einer *PCM1-JAK2*-Fusion sind seltene spezifische Erkrankungen. Die klinische und hämatologische Manifestation wird durch das am Rearrangement beteiligte Partnergen beeinflusst. Eine Eosinophilie ist charakteristisch, aber nicht zwingend vorhanden.

### Klassifikation

Die Neoplasien mit Eosinophilie und *PDGFRA*- (4q12), *PDGFRB*- (5q31-33), *FGFR1*- (8p11) oder *PCM1-JAK2*-Rearrangement werden in der WHO-Klassifikation 2017 als eigene Entität zusammengefasst, wobei das *PCM1-JAK2*-Rearrangement t(8;9)(p22;p24.1) zu einer neuen provisorischen Entität gezählt wird.

Allen gemeinsam ist die konstitutive Aktivierung einer Tyrosinkinase bei stark heterogenem klinischen Erscheinungsbild. Während bei *PDGFRA*-, *PDGFRB*-, *FGFR1*-Rearrangements eine Rezeptortyrosinkinase aktiviert wird, kommt es bei dem *PCM1-JAK2*-Rearrangement zur konstitutiven Aktivierung der Januskinase 2 (*JAK2*), einer Nicht-Rezeptortyrosinkinase. Andere Rearrangements mit *JAK2* (z.B. *ETV6-JAK2* und *BCR-JAK2*) sind aktuell nicht als distinkte Entität nach WHO eingeschlossen.

### WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al. 2017)

#### Myeloische/lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und *PDGFRA*-, *PDGFRB*-, *FGFR1*- oder *PCM1-JAK2*-Rearrangement

- Myeloische/lymphatische Neoplasie mit *PDGFRA*-Rearrangement
- Myeloische/lymphatische Neoplasie mit von *PDGFRB*-Rearrangement
- Myeloische/lymphatische Neoplasie mit von *FGFR1*-Rearrangement
- Provisorische Entität: Myeloische/lymphatische Neoplasie mit *PCM1-JAK2*

### Diagnostik

#### Chromosomenanalyse / FISH

##### Häufig: *PDGFRA*- und *PDGFRB*-Rearrangements

Als häufigstes *PDGFRA*-Rearrangement wird das *FIP1L1-PDGFRA*-Rearrangement beobachtet, welches durch eine submikroskopische Deletion im langen Arm des Chromosoms 4, del(4)(q12q12), entsteht. Diese Veränderung ist in der Chromosomenbanden-Analyse nicht sichtbar. Die Deletion des Gens *CHIC2* kann jedoch mittels FISH und das resultierende *FIP1L1-PDGFRA*-Rearrangement mittels PCR nachgewiesen werden (Gotlib et al. 2004). Selten treten *PDGFRA*-Rearrangements mit einem anderen Partnergen auf.

Für *PDGFRB* sind mehrere Fusionspartner in der Literatur beschrieben. Als häufigste Translokation tritt die t(5;12)(q33;p12) auf, bei der das Onkogen *ETV6* mit *PDGFRB* fusioniert (Cross, Reiter 2002). *ETV6-PDGFRB*-Rearrangements können mittels FISH und RT-PCR nachgewiesen werden. Ein Screening auf seltene *PDGFRB*-Rearrangements ist mittels FISH möglich, wobei für die genaue Bestimmung des Partners meistens die Chromosomenbanden-Analyse benötigt wird. RNA-Sequenzierung steht seit kurzem zur Suche der Partnergene auch zu Verfügung.

Sowohl *PDGFRA* als auch *PDGFRB* werden durch Rearrangements mit Partnergenen in der Expression hochreguliert. Deshalb kann die quantitative *PDGFRA*- bzw. *PDGFRB*-Expressionsanalyse auch als ein Screeningverfahren auf mögliche *PDGFR*-Rearrangements eingesetzt werden. Eine erhöhte Expression eines der beiden Gene kann als Indiz für ein Rearrangement gewertet werden, sollte aber mittels einer zytogenetischen Folgeuntersuchung verifiziert werden.



**Tabelle 1: Übersicht molekulargenetischer Veränderungen bei myeloischen und lymphatischen Neoplasien mit Eosinophilie (Swerdlow et al. WHO 2017)**

Erkrankung	Präsentation	Genetik	Behandlung
<i>PDGFRA</i>	Eosinophilie ↑ Serum-Tryptase ↑ Mastzellen im Knochenmark	Kryptische 4q12-Deletion <i>FIP1L1-PDGFRA</i> , mind. 66 weitere Fusionspartner	Ansprechen auf TKI
<i>PDGFRB</i>	Eosinophilie Monozytose, imitiert eine CMML	t(5;12)(q31;33;p12) <i>ETV6-PDGFRB</i> , mind. 25 weitere Fusionspartner	Ansprechen auf TKI
<i>FGFR1</i>	Eosinophilie (meist zusammen mit T-ALL oder AML)	8p11-Translokation <i>FGFR1</i> -unterschiedliche Fusionspartner	schlechte Prognose; kein TKI-Ansprechen
<i>PCM1-JAK2</i>	Eosinophilie (meist zusammen mit T-LBL oder B-ALL) Knochenmark mit linksverschobener erythroider Prädominanz und lymphatischen Aggregaten	t(8;9)(p22;p24.1) <i>PCM1-JAK2</i>	möglicherweise Ansprechen auf <i>JAK2</i> -Inhibitoren

#### Selten: *PCM1-JAK2*-Rearrangements

Myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und *PCM1-JAK2*-Rearrangement treten eher selten auf. Aufgrund der Analogie zu *PDGFRA*-, *PDGFRB*- und *FGFR1*-Rearrangements hinsichtlich ihrer hohen Transformationsrate zu akuten Leukämien und nicht zuletzt ihrer Therapiemöglichkeiten durch Tyrosinkinase-Inhibitoren werden Neoplasien mit *PCM1-JAK2*-, *PDGFRA*-, *PDGFRB*- und *FGFR1*-Rearrangements in der WHO Klassifikation zu einer Entität zusammengefasst. Daher sollte auch bei Patienten, die ein Rearrangement aufweisen, das zu einer Aktivierung anderer Tyrosinkinasen führt (z.B. *ABL1*, *JAK2*), geprüft werden, ob eine mögliche Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor in Erwägung gezogen werden kann. Bei Patienten mit Chronischer Eosinophilen-Leukämie (CEL) und *PCM1-JAK2* Rearrangement konnte bereits ein Ansprechen auf eine Behandlung mit Ruxolitinib erzielt werden (Rumi et al. 2015; Reiter et al. 2005; Lierman et al. 2012, Rumi et al. 2013; Patterer et al. 2013).

#### *FGFR1*-Rearrangement (8p11-Syndrom)

*FGFR1*-Rearrangements resultieren aus einer Fusion des *FGFR1*-Gens (in der Chromosomenbande 8p11, daher auch die Bezeichnung „8p11-Syndrom“) mit einer Vielzahl von Fusionspartnern. Das 8p11-Syndrom zeichnet sich klinisch durch Eosinophilie und eine Assoziation mit T-lymphoblastischen Lymphomen sowie eine hohe Transformationsrate zu akuten Leukämien aus. Zytogenetisch findet sich meist eine Translokation t(8;13)(p11;q12), welche auf molekularer Ebene zu einem *ZNF198-FGFR1*-Rearrangement führt (Cross, Reiter 2002). Diese Erkrankungen zeigen kein Ansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren der 1. und 2. Generation, jedoch weisen *in vitro* Daten auf eine Hemmung der chimären *FGFR1*-Fusionskinasen durch Ponatinib hin (Ren et al. 2013). Bei einem Patienten mit einer *BCR-FGFR1*-positiven MPAL (Mixed-Phenotype Acute Leukemia) konnte ein Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und nachfolgender Verabreichung von Ponatinib erzielt werden (Khodadoust et al. 2016).

#### Prognose

##### Gutes Therapieansprechen bei *PDGFRA*- und *PDGFRB*-Rearrangements

Unabhängig vom Partnergen ist der Nachweis von *PDGFRA*-Rearrangements aus therapeutischer Sicht von großer Bedeutung, da diese meist ein gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zeigen (Cools et al. 2003). Ein ebenfalls gutes therapeutisches Ansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren und langzeitige Remissionen konnten bei Patienten mit *PDGFRB*-Rearrangements beobachtet werden (Cheah et al. 2014).

##### Hohe Transformationsrate zur AML bei *PCM1-JAK2*-Rearrangement und 8p11-Syndrom

Myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und *PCM1-JAK2*-Rearrangement bzw. *FGFR1*-Rearrangement (8p11-Syndrom) weisen eine hohe Transformationsrate zu akuten Leukämien auf.

#### Empfehlung

Bei klinischem und zytomorphologischen Verdacht auf Myeloische/lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und *PDGFRA*-, *PDGFRB*-, *FGFR1*- oder *PCM1-JAK2*-Rearrangement sollte zur Diagnose sowohl für die Klassifikation nach WHO als auch wegen der immensen therapeutischen Konsequenzen ein umfassendes Screening mittels Zytogenetik und Molekulargenetik durchgeführt werden.

#### Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/neoplasien-mit-eosinophilie-und-gen-rearrangement/pdgfra-pdgfrb-fgfr1-rearrangements.html#referenzen>