



## Klonale Zytopenie unbestimmter Signifikanz (CCUS)

### Diagnostische Empfehlung

| Methode               | Antikoagulans     | Empfehlung |
|-----------------------|-------------------|------------|
| Zytomorphologie       | EDTA              | obligat    |
| Immunphänotypisierung | -                 | nein       |
| Chromosomenanalyse    | Heparin           | obligat    |
| FISH                  | -                 | nein       |
| Molekulargenetik      | EDTA oder Heparin | obligat    |

Wird bei Patienten mit ungeklärten Zytopenien und dem Fehlen von zytomorphologischen Merkmalen einer myeloischen Erkrankung eine erworbene Mutation bzw. eine erworbene chromosomale Veränderung nachgewiesen, so liegt eine klonale Zytopenie unbestimmter Signifikanz vor (clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS) (Steensma et al., Blood, 2015, Valent et al., Oncotarget, 2017). In Abhängigkeit von der beobachteten zytogenetischen Veränderung kann auch ein MDS der Kategorie „MDS nicht weiter klassifizierbar“ vorliegen (**siehe Diagnostik Zytomorphologie und Chromosomenanalyse CCUS**).

### Klassifikation

#### Kennzeichen von CCUS

(Steensma et al. 2015, Bejar et al. 2017)

- Nachweis einer klonalen Hämatopoese\*
- Abwesenheit von Dysplasien der Hämatopoese im Knochenmark
- Persistierende Zytopenie
- Keine Blastenvermehrung im Knochenmark/Blut

\*Nachweis somatischer Mutationen in mit myeloischen Neoplasien assoziierten Genen mit einer Allelfrequenz >2%

#### Abgrenzung zu CHIP und MDS

Die klonale Zytopenie unbestimmter Signifikanz ist abzugrenzen von der klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potential (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), bei der ebenfalls erworbene Mutationen bzw. erworbene chromosomale Veränderungen nachweisbar sind jedoch keine Zytopenie vorliegt.

Ferner ist gemäß der WHO Klassifikation 2017 eine Abgrenzung zum MDS der Kategorie „MDS nicht weiter klassifizierbar“ vorzunehmen. Dieses wird diagnostiziert bei Vorliegen einer persistierenden Zytopenie und bestimmter zytogenetischer Veränderungen (siehe Diagnostik Zytomorphologie und Chromosomenanalyse CCUS) auch bei Fehlen von morphologischen Merkmalen, die für die Diagnose eines MDS erforderlich sind. Patienten mit der Diagnose eines nicht weiter klassifizierbaren MDS sollten sorgfältig im Verlauf bezüglich einer Progression der Erkrankung in einen spezifischeren MDS Subtyp beobachtet werden.

### Diagnostik

#### Zytomorphologie und Chromosomenanalyse

Zytomorphologisch sind die Kriterien für die Diagnose eines MDS nicht erfüllt. In der Chromosomenanalyse finden sich selten klonale Chromosomenaberrationen. Sollte jedoch bei Vorliegen einer persistierenden Zytopenie eine der folgenden Chromosomenaberrationen beobachtet werden, so würde die Diagnose eines MDS der Kategorie „MDS nicht weiter klassifizierbar“ gestellt werden: del(5q), -5, del(7q), -7, i(17q), t(17p), del(13q), -13, del(11q), del(12p), t(12p), del(9q), idic(Xq), t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3), inv(3)(q21.3q26.2), t(3;3)(q21.3;q26.2) oder t(6;9)(p23;q34.1).

#### Molekulargenetik

Die Abgrenzung zwischen CHIP, CCUS und MDS kann nicht anhand molekulargenetischer Untersuchungen gestellt werden, sondern beruht auf Unterschieden im Vorhandensein von Zytopenien und für ein MDS diagnostischen morphologischen Kriterien. Ein fließender Übergang zwischen CHIP, CCUS und MDS wird als wahrscheinlich angenommen (Bejar et al. 2017). Insgesamt sind MDS molekulargenetisch komplexer: es werden meist zwei oder mehr Mutationen gefunden und die Mutationslast liegt in der Regel über 10% (Haferlach et al. 2014, Malcovati et al. 2017, Sperling et al. 2016). Da es während der Entwicklung zum MDS, MPN oder AML zu einer Anhäufung mehrerer Mutationen kommt (z.B. Genovese et al. 2014), wird empfohlen, in fraglichen Fällen Untersuchungen im Verlauf vorzunehmen. Die bei CCUS mutierten Genen entsprechen denen, die auch bei CHIP und MDS betroffen sind (**siehe Molekulargenetik CHIP**).



### Prognose

Eine Studie von Malcovati et al. zeigte, dass es unter Patienten mit Zytopenie ein hoch prädiktives Mutationsmuster für myeloische Neoplasien gibt (Blood, 2017). Dazu zählen Mutationen in Spleißosom-Genen (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), RUNX1 und JAK2 oder Mutationen in ASXL1, DNMT3A und TET2 in Kombination mit mindestens einer anderen Mutation. Das Progressionsrisiko einer CCUS zu einer myeloischen Erkrankung wurde ebenfalls in dieser Studie untersucht: Ein 20% Progressionsrisiko pro Jahr lag bei Patienten mit Zytopenie und oben genannten Mustern vor. Der Nachweis anderer Mutationen oder Mutationskonstellationen spricht ebenso für das Vorliegen einer CCUS, allerdings mit einem geringeren Risiko der Progression in eine myeloische Neoplasie (10% Progressionsrisiko pro Jahr).

Auch eigene Daten aus unserem Labor (Baer et al., Leukemia 2018) bestätigen, dass Mutationen bei Patienten ohne morphologische Auffälligkeiten bei 21% der Patienten vorkommen. Dies bedeutet, dass die Mutationsdiagnostik sowohl im Rahmen eines zytomorphologisch/zytogenetisch gesicherten MDS als auch im Rahmen von ungeklärten Zytopenien wertvolle Informationen liefern kann. Ein Mutationsnachweis hat dann entweder prognostische Bedeutung oder einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, mit der es zur Entwicklung einer **myeloischen Neoplasie** kommt.

### Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/sonstige-maligne-und-benigne-erkrankungen/klonale-zytopenie-unbestimmter-signifikanz-ccus.html#referenze>