



## Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

### Diagnostische Empfehlung

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



**Stand: Oktober 2018**

Ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) ist eine erworbene klonale Knochenmarkerkrankung, die bevorzugt im höheren Lebensalter (mittleres Erkrankungsalter 70 Jahre) und mit einer altersbezogen unterschiedlichen Inzidenz von 4-50/100.000/Jahr auftritt. Ausgehend von einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle verursacht sie häufig Anämie, jedoch auch Neutropenie und/oder Thrombozytopenie. Dysplasiezeichen sind in mindestens einer der drei hämatopoetischen Zelllinien zu erkennen und es finden sich gehäuft leukämische Transformationen / Übergänge in eine AML.

#### **Klassifikation**

Während die Klassifikation des MDS früher ausschließlich nach FAB über die Zytomorphologie erfolgte, hat die WHO auch die Zytogenetik und klinische Charakteristika einbezogen. Darüber hinaus werden molekulare Marker hinsichtlich ihres Stellenwerts beim MDS untersucht und zunehmend in die Routine implementiert. Unten finden Sie die aktuelle Klassifikation des MDS nach WHO 2017.

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

##### **Myelodysplastische Syndrome (MDS)**

- MDS mit unilineärer Dysplasie (MDS-SLD)
- MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS)
  - MDS-RS und unilineärer Dysplasie
  - MDS-RS und multilineärer Dysplasie
- MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS-MLD)
- MDS mit Blastenzexzess (MDS-EB)
- MDS mit isoliertem del(5q)
- MDS, nicht klassifizierbar (MDS-U)
- Provisorische Entität: Refraktäre Zytopenie in der Kindheit

##### **Diagnosekriterien für MDS**

Die morphologische Klassifikation des MDS basiert grundsätzlich auf dem prozentualen Anteil von Blasten im Knochenmark und peripherem Blut, Form und Grad der Dysplasie und dem Anteil von Ringsideroblasten im Knochenmark (siehe Tabelle 1).



Tabelle 1: Diagnosekriterien der einzelnen MDS-Entitäten (Swerdlow et al. 2017)

| Kategorie   | Dysplastische Reihen | Zytopenien <sup>a</sup> | Ringsideroblasten (% der erythroiden Zellen) | Blasten im Knochenmark (KM) und peripherem Blut (PB) | Karyotyp (konventionelle Bänderung)   |
|---|----------------------|-------------------------|--|--|---|
| MDS mit unilineärer Dysplasie (MDS-SLD)           | 1                    | 1 oder 2                | < 15% / < 5% <sup>b</sup>                    | KM < 5%, PB < 1%, keine Auerstäbchen                 | alle, außer MDS mit del(5q)   |
| MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS-MLD)         | 2 oder 3             | 1-3                     | < 15% / < 5% <sup>b</sup>                    | KM < 5%, PB < 1%, keine Auerstäbchen                 | alle, außer MDS mit del(5q)   |
| <b>MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS)</b>         |                      |                         |  |  |   |
| - MDS-RS und unilineärer Dysplasie (MDS-RS-SLD)   | 1                    | 1 oder 2                | ≥ 15% / ≥ 5% <sup>b</sup>                    | KM < 5%, PB < 1%, keine Auerstäbchen                 | alle, außer MDS mit del(5q)   |
| - MDS-RS und multilineärer Dysplasie (MDS-RS-MLD) | 2 oder 3             | 1-3                     | ≥ 15% / ≥ 5% <sup>b</sup>                    | KM < 5%, PB < 1%, keine Auerstäbchen                 | alle, außer MDS mit del(5q)   |
| MDS mit isoliertem del(5q)                        | 1-3                  | 1 oder 2                | irrelevant                                   | KM < 5%, PB < 1%, keine Auerstäbchen                 | del(5q) allein oder mit einer zusätzlichen Aberration, außer Verlust von Chromosom 7 oder del(7q) |
| <b>MDS mit Blastenzexzess (MDS-BE)</b>            |                      |                         |  |  |   |
| - MDS-EB1   | 0-3                  | 1-3                     | irrelevant                                   | KM 5-9% oder PB 2-4%, keine Auerstäbchen             | alle  |
| - MDS-EB2   | 0-3                  | 1-3                     | irrelevant                                   | KM 10-19% oder PB 5-19% oder Auerstäbchen            | alle  |
| <b>MDS, nicht klassifizierbar (MDS-U)</b>         |                      |                         |  |  |   |
| - mit 1% Blasten im Blut <sup>c</sup>             | 1-3                  | 1-3                     | irrelevant                                   | KM < 5%, PB = 1% <sup>c</sup> , keine Auerstäbchen   | alle  |
| - mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie      | 1                    | 3                       | irrelevant                                   | KM < 5%, PB < 1%, keine Auerstäbchen                 | alle  |
| - auf Grund bestimmter zytogenetischer Abnormität | 0                    | 1-3                     | < 15% <sup>d</sup>                           | KM < 5%, PB < 1%, keine Auerstäbchen                 | MDS-definierende Abnormität   |

<sup>a</sup> Zytopenien definiert als Hämoglobin < 10 g/dl, Thrombozyten < 100 x 10<sup>9</sup>/l, ANC < 1.8 x 10<sup>9</sup>/l

<sup>b</sup> falls SF3B1 mutiert

<sup>c</sup> 1% periphere Blasten müssen zu mindestens 2 verschiedenen Zeitpunkten vorhanden sein

<sup>d</sup> Fälle mit ≥ 15% Ringsideroblasten haben per Definition eine signifikante erythroide Dysplasie und sind daher klassifiziert als MDS-RS-SLD

## Diagnostik

### Zytomorphologie

#### Abgrenzung zu anderen malignen Erkrankungen und reaktiven Veränderungen

Die Diagnose eines MDS wird durch die zytomorphologische Untersuchung von Knochenmark und peripherem Blut gestellt. Ziel ist die Abgrenzung des MDS von anderen klonalen myeloischen Erkrankungen wie der AML, aber auch der PNH, sowie von anderen benignen und reaktiven Veränderungen, die mit einer dysplastischen Hämatopoese einhergehen können.

Im Rahmen der zytomorphologischen Diagnostik sollten mindestens 200 (nach WHO Klassifikation sogar 500, wobei das statistisch nicht mehr Sicherheit bringt) Knochenmarkzellen und 20 Megakaryozyten evaluiert werden. Dysplasiezeichen sollten in mindestens 10% der Zellen nachweisbar sein, um die jeweilige Reihe dysplastisch nennen zu können. Einen besonderen diagnostischen Stellenwert nehmen sog. Pseudo-Pelger-Neutrophile, Ringsideroblasten, Mikromegakaryozyten und die Zahl der Blasten ein. Diese morphologischen Veränderungen korrelieren z.T. auch mit dem Vorliegen klonaler Marker. Eine solche Korrelation morphologischer und genetischer Marker findet sich beispielsweise beim MDS mit isolierter 5q-Deletion („5q-minus-Syndrom“).

Die Differenzierung zwischen hypoplastischem MDS und aplastischer Anämie ist oftmals schwierig, da sich Dysplasiezeichen in der Erythropoese bei beiden Entitäten finden können. In die Differentialdiagnose sollte auch die PNH eingeschlossen werden. Ein frühes Stadium einer refraktären Anämie mit Zytopenie in lediglich einer Linie ist häufig schwierig zu diagnostizieren und erfordert die Durchführung von Verlaufskontrollen.

### Immunphänotypisierung

#### Erfassung aberranter Antigenexpressionsmuster hämatopoetischer Zellen

Mithilfe der Immunphänotypisierung können für MDS typische, aberrante Antigenexpressionsmuster nachgewiesen werden. Bei Patienten mit vermutetem oder gesichertem MDS kann die multiparametrische Durchflusszytometrie wertvolle Hinweise für die Diagnosestellung und auch Prognose geben. Sie ist in der Lage, aberrante Antigenexpressionsmuster auf den Zellen der Granulopoese, Monozytopoese und Erythropoese sowie auf myeloischen Progenitorzellen zu erfassen, welche mit Dysplasien korrelieren (Westers et al. 2012).



Hinsichtlich der Granulopoese wird die Granularität nach der Lage im „Sideward Scatter“ (SSC) beurteilt, außerdem wird die Expression myeloischer Antigene wie beispielsweise CD11b, CD13 und CD16 erfasst. Darüber hinaus werden die myeloischen Progenitorzellen quantifiziert und auf die Expression lymphatischer und reifzelliger Marker untersucht. Auf den Monozyten wird die Expression myelomonozytärer Marker wie CD4, CD13, CD14, CD33 und CD11b beurteilt. Ferner gilt es, eine aberrante Koexpression der lymphatischen Antigene CD2 und CD56 zu erfassen. Auf den Zellen der Erythropoese kann eine aberrante Expression von CD71 festgestellt werden.

#### Diagnosesicherung bei unklaren zytomorphologischen Befunden

Aus den Ergebnissen der Antigenexpressionsmuster auf den einzelnen Zellreihen lässt sich ein durchflusszytometrischer Score bestimmen (Wells et al. 2003). Somit kann die Immunphänotypisierung die Diagnose eines MDS gerade auch bei zytomorphologisch eingeschränkt beurteilbaren Knochenmarkaspiraten, bei nicht eindeutigen Dysplasien und Blastenanteil oder bei Fällen mit normalem Karyotyp unterstützen. Außerdem kommt den Score-Ergebnissen ein prognostischer Wert zu, da Patienten mit höheren Scores eine ungünstigere Prognose aufweisen (Wells et al. 2003). Die aktuellen Richtlinien des „European LeukemiaNet“ und der WHO 2017 empfehlen die Durchführung einer Immunphänotypisierung innerhalb des diagnostischen Algorithmus für die Verdachtsdiagnose MDS (Westers et al. 2012, Malcovati et al. 2013).

#### Chromosomenanalyse

Die Zytogenetik hat beim MDS einen zentralen Stellenwert. Diese bestätigt zunächst im Falle eines aberranten Karyotyps das Vorliegen einer klonalen Erkrankung und ermöglicht ferner eine Einschätzung der Prognose (siehe **Prognose**). Somit sind die Ergebnisse der Chromosomenanalyse eine der Hauptsäulen für die Klassifikation des MDS. Zu den typischen Veränderungen zählen der Verlust des Y-Chromosoms, Deletionen der Abschnitte 5q und 20q, Veränderungen am Chromosom 7 und komplexe Aberrationen. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl weiterer Aberrationen wie Veränderungen am Chromosomenabschnitt 17p13, in dem auch das Tumorsuppressorgen *TP53* lokalisiert ist oder Veränderungen des Chromosomenabschnitts 3q21-q26.

#### Unbalancierte Rearrangements sind häufigste zytogenetische Aberrationen

Ca. 50% aller *de novo* MDS und ca. 80% aller therapie-assoziierten MDS (t-MDS) weisen zytogenetische Aberrationen auf. Überwiegend finden sich unbalancierte Rearrangements, die bevorzugt zu Verlusten von genetischem Material führen. Balancierte Rearrangements, die zu Fusionsgenen führen, sind beim MDS selten. Die Häufigkeit aberranter Klone ist in den verschiedenen morphologischen WHO-Gruppen unterschiedlich. So findet man bei ca. 25% der MDS-SLD, 30-40% der MDS-MLD, ca. 10% der MDS-RS und in 30-50% der MDS-EB zytogenetische Anomalien.

Bei ca. 65% aller MDS mit aberrantem Karyotyp finden sich Einzelaberrationen, 15% weisen zwei Veränderungen auf und ca. 20% zeigen komplexe Karyotypen mit drei und mehr chromosomalen Veränderungen. Gehäuft finden sich komplex aberrante Karyotypen bei t-MDS. Die häufigsten alleinigen Aberrationen sind in absteigender Reihenfolge: 5q-Deletion, Trisomie 8, Y-Verlust, 20q-Deletion, Monosomie 7, 11q-Deletion, 12p-Deletion, 7q-Deletion, Isochromosom 17q, 3q-Anomalien und Trisomie 19. Seltener findet man derivative Chromosomen (1;7), 1q-Zugewinne, Monosomien 1, 1p-Verluste, Trisomie 11, Monosomien 13, 13q-Deletionen, 16q-Deletionen, 17p-Deletionen, Trisomien 21 und isozentrische Chromosomen Xq (häufiger bei Frauen über 65 Jahren). Bei ca. 20% der MDS mit komplex aberrantem Karyotyp findet man zudem *TP53*-Mutationen. Komplexe Karyotypen sind außerdem mit Genamplifikationen, z.B. der Gene *KMT2A* oder *CMYC*, assoziiert.

#### Einteilung des MDS in 5 zytogenetische Risikogruppen

Die typischen Chromosomenveränderungen wurden 1997 erstmals nach ihrer prognostischen Relevanz im sogenannten International Prognostic Scoring System (IPSS) eingeteilt (Greenberg et al. 1997). Darauf aufbauend haben Schanz et al. 2012 anhand der Daten von 2.902 Patienten ein neues Prognosemodell entwickelt, welches nun die zytogenetische Einteilung von 91% der Patienten in fünf Risikogruppen ermöglicht. Dieses zytogenetische Scoring-System wurde bei der Revision des IPSS bei 7.012 Patienten angewandt (Greenberg et al. 2012) und ist somit Teil des neuen IPSS-R.

Abbildung 1: Zytogenetische Risikogruppen MDS IPSS-R (Greenberg et al. 2012, Schanz et al. 2012)

| sehr gut                                     | gut  | intermediär   | ungünstig  | sehr ungünstig                              |
|--|--|---|--|---|
| ⋮  | ⋮  | ⋮   | ⋮  | ⋮   |
| <b>einzel:</b><br>del(11q)<br>-Y             | <b>einzel:</b><br>normal<br>del(5q)<br>del(12p)<br>del(20q)<br>⋮<br><b>zwei:</b><br>del(5q)<br>und weitere | <b>einzel:</b><br>del(7q)<br>+8<br>i(17q)<br>+19<br>andere<br>unabhäng.<br>Klone<br>⋮<br><b>zwei:</b><br>ohne del(5q)/<br>del(7q) | <b>einzel:</b><br>inv(3)/t(3q)/<br>del(3q)<br>-7<br>⋮<br><b>zwei:</b><br>-7/del(7q)<br>und weitere<br>⋮<br><b>komplex:</b><br>3 Aberrationen | <b>komplex:</b><br>>3<br>Aberrationen       |
| <b>OS</b><br>60,8 Monate<br><b>HR</b><br>0,5 | <b>OS</b><br>48,6 Monate<br><b>HR</b><br>1,0   | <b>OS</b><br>26 Monate<br><b>HR</b><br>1,6  | <b>OS</b><br>15,8 Monate<br><b>HR</b><br>2,6   | <b>OS</b><br>5,9 Monate<br><b>HR</b><br>4,2 |

OS: Gesamtüberleben, HR Hazard Ratio Übergang AML



### Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

FISH kann beim MDS vielfach zur Anwendung kommen, sowohl an Knochenmark als z. T. auch an peripheren Blutaussstrichen oder angereicherteren Zellen des peripheren Blutes. FISH dient beim MDS als Screeningmethode mit Gensonden für die häufigsten bekannten genetischen Veränderungen. Sie dient der Bestätigung von Ergebnissen aus der klassischen Chromosomenanalyse oder auch der Bestimmung der minimalen Restkerkrankung.

### Molekulargenetik

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Genmutationen bei MDS entdeckt, die für die Subklassifizierung, die Risikobewertung und die Charakterisierung des MDS an Bedeutung gewinnen (Haferlach et al. 2014, Papaemmanuil E et al. 2013). Eine aktuelle Studie zeigte, dass bei der Untersuchung aller proteinkodierenden Gene unter Einbeziehung von Kopienzahlvariationen alle Patienten mindestens eine genetische Veränderung aufweisen (Makishima et al. 2017), was einen enormen Fortschritt bei der genetischen Charakterisierung von MDS-Patienten widerspiegelt.

### Mutationen betreffen häufig epigenetische Regulation und Transkriptionsfaktoren

Es findet sich eine Häufung von Mutationen in Genen, die in die epigenetische Regulation involviert sind. Dazu gehören: *TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *DNMT3A* und *EZH2*. Darüber hinaus sind häufig Transkriptionsfaktoren (*RUNX1*, *ETV6*, *WT1*) und Splicingfaktoren (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*) mutiert. In Tabelle 2 sind die wichtigsten und häufigsten Mutationen im Einzelnen gelistet. Oft sind diese Genmutationen nicht spezifisch für das MDS, sondern finden sich auch bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) und z.T. bei myeloproliferativen Neoplasien (MPN).

Tabelle 2: Häufig mutierte Gene bei MDS  $\geq$  5% (Swerdlow S. et al. 2017)

| Gen                        | Signalweg            | Häufigkeit | Prognose                         |
|----------------------------|----------------------|------------|----------------------------------|
| <i>SF3B1</i> <sup>a</sup>  | RNA-Splicing         | 20-30%     | günstig                          |
| <i>TET2</i> <sup>a</sup>   | DNA-Methylierung     | 20-30%     | neutral / widersprüchliche Daten |
| <i>ASXL1</i> <sup>a</sup>  | Histon-Modifizierung | 15-20%     | ungünstig                        |
| <i>SRSF2</i> <sup>a</sup>  | RNA-Splicing         | ~ 15%      | ungünstig                        |
| <i>DNMT3A</i> <sup>a</sup> | DNA-Methylierung     | ~ 10%      | ungünstig                        |
| <i>RUNX1</i>               | Transkriptionsfaktor | ~ 10%      | ungünstig                        |
| <i>U2AF1</i>               | RNA-Splicing         | 5-10%      | ungünstig                        |
| <i>TP53</i> <sup>a</sup>   | Tumorsuppressor      | 5-10%      | ungünstig                        |
| <i>EZH2</i>                | Histon-Modifikation  | 5-10%      | ungünstig                        |
| <i>ZRSR2</i>               | RNA-Splicing         | 5-10%      | neutral / widersprüchliche Daten |
| <i>STAG2</i>               | Kohesin-Komplex      | 5-7%       | ungünstig                        |
| <i>IDH1/2</i>              | DNA-Methylierung     | ~ 5%       | neutral / widersprüchliche Daten |
| <i>CBL</i> <sup>a</sup>    | Signalling           | ~ 5%       | ungünstig                        |
| <i>NRAS</i>                | Transkriptionsfaktor | ~ 5%       | ungünstig                        |
| <i>BCOR</i>                | Transkriptionsfaktor | ~ 5%       | ungünstig                        |

<sup>a</sup> Mutationen in diesen Genen finden sich vereinzelt auch in hämatopoetischen Stammzellen gesunder Menschen (klonale Hämatopoese von unbestimmten Potential, CHIP).

Es wurde darüber hinaus eine Reihe weiterer Genmutationen beim MDS gefunden, die allerdings sehr selten (< 5%) und außerdem überlappend mit anderen Erkrankungen auftreten und daher hier nicht weiter ausgeführt werden. Dazu gehören *KMT2A-PTD* und *FLT3-ITD* sowie Mutationen in *ATM*, *BCOR*, *BCORL1*, *CDKN2A*, *CEBPA*, *CUX1*, *ETV6*, *FLT3-TKD*, *GATA2*, *GNAS*, *KIT*, *KRAS*, *MPL*, *NPM1*, *NF1*, *NRAS*, *PIGA*, *PHF6*, *PTPN11*, *PTEN*, *RB1*, *WT1* und weitere.

### Prognostisch relevante Genmutationen

Prognostisch relevante Mutationen wurden in mehreren Publikationen beschrieben (Bejar et al. 2011, Haferlach et al. 2014, Papaemmanuil et al. 2013) (siehe Tabelle 3). Eine übergreifende Untersuchung an über 3000 Patienten zeigte, dass Mutationen in *ASXL1*, *CBL*, *EZH2*, *RUNX1*, *TP53* und *U2AF1* hierbei den stärksten Einfluss auf ein verkürztes Überleben aufweisen (Bejar et al. 2015). Es wird empfohlen, für Patienten mit mutiertem *ASXL1*, *CBL*, *EZH2*, *RUNX1*, *TP53* oder *U2AF1* eine Einordnung in die nächst ungünstigere IPSS-R-Risikogruppe vorzunehmen.

Tabelle 3: Prognostisch relevante Mutationen beim MDS

| Mutation  | Prognose  |
|---|-----------|
| <i>ASXL1</i> , <i>CBL</i> , <i>EZH2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>TP53</i> , <i>U2AF1</i> | ungünstig |
| <i>SF3B1</i> alleinig   | günstig   |

*SF3B1*-Mutationen hingegen gehen mit einer günstigen Prognose einher (Papaemmanuil et al. 2011, Broseus et al. 2013, Bejar et al. 2015). In der aktuellen WHO Klassifikation 2017 ist eine Untersuchung von *SF3B1* bei Fällen mit Ringsideroblasten (RS) zwischen 5 und 14% gefordert, da eine Einteilung in die Gruppe der MDS-RS dann bereits ab 5% RS **und** dem Vorliegen einer *SF3B1* Mutation erfolgt.



### Typ1- und Typ2-Mutationen bestimmen Risiko für s-AML-Progression:

Eine aktuelle Studie zeigte eine Zunahme der Mutationsfrequenz über den zeitlichen Verlauf und eine höhere Mutationsrate bei Hoch-Risiko MDS und sekundären AML (Makishima et al. 2017). Die Studie unterteilte Mutationen bei MDS-Patienten in Typ 1- (*FLT3*, *PTPN11*, *WT1*, *IDH1*, *NPM1*, *IDH2* und *NRAS* Mutationen) und Typ 2-Mutationen (*TP53*, *GATA2*, *KRAS*, *RUNX1*, *STAG2*, *ASXL1*, *ZRSR2* und *TET2* Mutationen) (siehe Tabelle 4). Typ 1-Mutationen waren mit einer schnelleren s-AML-Progression sowie einem kürzeren Überleben assoziiert. Typ 2-Mutationen hingegen traten vermehrt bei Hoch-Risiko MDS auf und hatten einen weniger starken Einfluss auf die s-AML-Progression bzw. das Überleben als Typ 1-Mutationen.

**Tabelle 4: Einfluss von Typ1- und Typ2-Mutationen auf die s-AML-Progression**

| Typ1-Mutationen  | klinische Relevanz   |
|--|--|
| <i>FLT3</i> , <i>PTPN11</i> , <i>WT1</i> , <i>IDH1</i> , <i>NPM1</i> , <i>IDH2</i> und <i>NRAS</i>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>hoch, schnelle s-AML-Progression</li> <li>kürzeres Gesamtüberleben</li> </ul>                           |
| Typ2-Mutationen  |  |
| <i>TP53</i> , <i>GATA2</i> , <i>KRAS</i> , <i>RUNX1</i> , <i>STAG2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>ZRSR2</i> und <i>TET2</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>v.a. bei Hoch-Risiko-MDS</li> <li>weniger Einfluss auf s-AML-Progression und Gesamtüberleben</li> </ul> |

Einige der Genmutationen, die typischerweise bei myeloischen Erkrankungen zu finden sind, wurden in den letzten Jahren auch bei Individuen ohne bekannte hämatologische Erkrankung oder mit klonaler Zytopenie unbestimmter Signifikanz detektiert (siehe „**Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP)**“).

Insgesamt gestaltet sich die Frage nach der prognostischen Bedeutung somatischer Mutationen komplex, da neben der Art der Mutation auch die Relevanz von Mutationslast und verschiedenster Kombinationen von Mutationen beleuchtet werden muss. Die Bedeutung weiterer bei MDS rekurrent vorkommender Mutationen ist Gegenstand weiterer Untersuchungen (Haferlach et al. 2014 bzw. Papaemmanuil et al. 2013).

### Prognose

#### IPSS-R: Prognoseeinstufung beim MDS

Wesentlicher Pfeiler der Prognoseeinstufung für Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) war für viele Jahre das "International Prognostic Scoring System" (**IPSS**), welches erstmals von Peter Greenberg im Jahre 1997 publiziert wurde (Greenberg et al. 1997). Prognostisch relevante Parameter sind der Anteil der Knochenmarkblasten, die zytogenetische Risikogruppe und die Zahl der relevanten Zytopenien. Für eine verbesserte bzw. detailliertere Risikostratifizierung der Patienten mit MDS wurde das IPSS im Jahr 2012 überarbeitet (Revised-IPSS, „IPSS-R“) (Greenberg et al. 2012, siehe Tabelle 5). Dieser sollte jetzt verwendet werden.

Die wesentlichen Bestandteile des IPSS-R sind:

- ☑ Grenzwerte für Knochenmarkblasten: ≤ 2%; > 2%; > 5%; > 10%
- ☑ Grenzwerte für Zytopenie:
  - Hämoglobin: 8 g/dl und 10 g/dl
  - Thrombozyten:  $50 \times 10^9/l$  und  $100 \times 10^9/l$
  - Neutrophile:  $0,8 \times 10^9/l$
- ☑ Einteilung in fünf zytogenetische Risikogruppen (Schanz et al, JCO 2012)



|  |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
| <b>sehr gut</b>                              | <b>gut</b>   | <b>intermediär</b>  | <b>ungünstig</b>   | <b>sehr ungünstig</b>                       |
| ⋮  | ⋮  | ⋮   | ⋮  | ⋮   |
| <b>einzel:</b><br>del(11q)<br>-y             | <b>einzel:</b><br>normal<br>del(5q)<br>del(12p)<br>del(20q)<br>⋮<br><b>zwei:</b><br>del(5q)<br>und weitere | <b>einzel:</b><br>del(7q)<br>+8<br>i(17q)<br>+19<br>andere<br>unabhäng.<br>Klone<br>⋮<br><b>zwei:</b><br>ohne del(5q)/<br>del(7q) | <b>einzel:</b><br>inv(3)/t(3q)/<br>del(3q)<br>-7<br>⋮<br><b>zwei:</b><br>-7/del(7q)<br>und weitere<br>⋮<br><b>komplex:</b><br>3 Aberrationen | <b>komplex:</b><br>>3<br>Aberrationen       |
| <b>OS</b><br>60,8 Monate<br><b>HR</b><br>0,5 | <b>OS</b><br>48,6 Monate<br><b>HR</b><br>1,0   | <b>OS</b><br>26 Monate<br><b>HR</b><br>1,6  | <b>OS</b><br>15,8 Monate<br><b>HR</b><br>2,6   | <b>OS</b><br>5,9 Monate<br><b>HR</b><br>4,2 |

☑ Einteilung der Patienten in fünf klinisch relevante Risikogruppen ("sehr niedrig", "niedrig", "intermediär", "hoch" und "sehr hoch")

Tabelle 5: International Prognostic Scoring System (IPSS-R)  
(Greenberg et al. 2012)

| Parameter                           | Scoring-Punkte* |            |          |     |             |           |                |
|-------------------------------------|-----------------|------------|----------|-----|-------------|-----------|----------------|
|                                     | 0               | 0,5        | 1,0      | 1,5 | 2,0         | 3,0       | 4,0            |
| Zytogenetische Risikogruppe         | sehr gut        |            | gut      |     | intermediär | ungünstig | sehr ungünstig |
| KM-Blasten (%)                      | ≤ 2             |            | > 2- < 5 |     | 5-10        | > 10      |                |
| Hb (g/dl)                           | ≥ 10            |            | 8 - < 10 | < 8 |             |           |                |
| Thrombozyten (x 10 <sup>9</sup> /l) | ≥ 100           | 50 - < 100 | < 50     |     |             |           |                |
| Neutrophile (x 10 <sup>9</sup> /l)  | ≥ 0,8           | < 0,8      |          |     |             |           |                |

\* Einteilung der Patienten in fünf Risikogruppen nach den ermittelten Scoring-Punkten: "sehr niedrig": ≤ 1,5; "niedrig": > 1,5-3; "intermediär": > 3-4,5; "hoch": > 4,5-6; "sehr hoch": > 6.

Das Risikomodell ist sowohl für die Einschätzung des Gesamtüberlebens als auch für die Transformation in eine sekundären AML nach MDS (s-AML) prädiktiv (siehe Tabelle 6). Gleichzeitig bietet es die Möglichkeit zur altersadaptierten Modifikation des Scores. Es ermöglicht somit eine bestmögliche Risikostratifizierung für Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS), ohne dass bisher Befunde der Molekulargenetik berücksichtigt werden. Man beachte die unterschiedlichen Blasten-Grenzwerte des IPSS-R und der WHO 2017.



**Tabelle 6: Prognostische Bedeutung der einzelnen IPSS-R Risikogruppen (nach Greenberg et al. 2012)**

| IPSS-R Risikogruppe | sehr niedrig | niedrig | intermediär | hoch | sehr hoch |
|---------------------|--------------|---------|-------------|------|-----------|
| OS in Jahren        | 8,8          | 5,3     | 3,0         | 1,6  | 0,8       |
| HR AML              | 0,5          | 1,0     | 3,0         | 6,2  | 12,7      |

OS: Gesamtüberleben, HR: AML Hazard-Ratio Transformation zu AML

### Empfehlung

Die Diagnostik aus dem peripheren Blut und die zytomorphologische Knochenmarkdiagnostik in Kombination mit der Zytogenetik stellen den aktuellen Goldstandard in der MDS-Diagnostik dar (Onkopedia Leitlinie MDS 2016). Das europäische Leukämie Kompetenznetzwerk („European LeukemiaNet“ ELN, Malcovati et al. 2013) benennt im Detail die in Tabelle 7 zusammengefassten Methoden.

**Tabelle 7: Methoden zur Diagnose bei MDS laut ELN (2013)**

| Methode                                    | Diagnose   | Priorität     |
|--|--|---------------|
| Ausstrich peripheres Blut                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dysplasiezeichen in einer oder mehreren Zelllinien</li> <li>Evaluierung des Blastenteils</li> </ul>   | verpflichtend |
| Knochenmark Aspirat                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dysplasiezeichen in einer oder mehreren hämatologischen Zelllinien</li> <li>Evaluierung des Blastenteils</li> <li>Evaluierung des Anteils von Ringsiderblasten</li> </ul> | verpflichtend |
| Knochenmark Biopsie                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Zellularität, CD34+ Zellen und Fibrose</li> </ul>   | verpflichtend |
| Zytogenetische Analyse                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Detektion erworbener klonaler Chromosomenaberrationen, welche eine Diagnose und auch eine prognostische Einschätzung ermöglichen</li> </ul>                               | verpflichtend |
| FISH                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gezielte Detektion von Chromosomenaberrationen in Interphasekernen u.a. bei insuffizienter Chromosomenanalyse</li> </ul>  | empfohlen     |
| Immunphänotypisierung                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Detektion von abnormen erythroiden, unreifen myeloischen (Blasten), reifenden Granulozyten, Monozyten, unreifen und reifen lymphatischen Zellpopulationen</li> </ul>      | empfohlen     |
| SNP Array                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Detektion chromosomaler Defekte mit hoher Auflösung, in Kombination mit zytogenetischer Analyse an Metaphasechromosomen</li> </ul>  | vorgeschlagen |
| Mutationsanalyse bestimmter Kandidatengene | <ul style="list-style-type: none"> <li>Detektion somatischer Mutationen, welche eine Diagnose und auch eine verlässliche prognostische Einschätzung ermöglichen</li> </ul>                                       | vorgeschlagen |

### Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/en/diagnostisches-angebot/myelodysplastic-syndrome-mds/myelodysplastic-syndrome.html#referenzen>