

**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 Tyrosinkinase *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-PDGFRB*-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-PDGFRB*-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/erkrankungendiagnostik/hypereosinophilie-hes-und-mastozytose/pdgfra-pdgfrb-fgfr1-rearrangements.html#referenzen>