

Pathogenese, Diagnostik, Prognose

# Myelodysplastische Syndrome

Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind eine heterogene Gruppe klonaler Stammzellerkrankungen, welche sich in der Regel durch Zytopenien im peripheren Blut und deren klinische Konsequenzen (Anämie, Blutungen und Infektneigung) manifestieren (1). Es gilt heute als erwiesen, dass ein MDS auf dem Boden einer klonalen Veränderung einer hämatopoietischen Stammzelle ausgelöst wird und damit zu einer dysplastischen und ineffektiven Hämatopoese führt. Klonale Veränderungen der Stammzellnische unterstützen dabei die Entstehung des MDS (2).



Les syndromes myélodysplasiques (MDS) sont un groupe hétérogène de maladies des cellules souches clonales qui se manifestent habituellement par des cytopénies dans le sang périphérique et leurs conséquences cliniques (anémie, saignement et prédisposition aux infections) (1). Aujourd'hui, il est établi qu'un MDS est déclenché sur le fond d'une altération clonale de cellules souches hématopoïétiques, entraînant ainsi une hématopoïèse dysplasique et inefficace. De changements clonaux dans la niche de cellules souches soutiennent le développement du MDS (2).

Es wurde lange davon ausgegangen, dass die Inzidenz der Erkrankung etwa bei 7/100 000 Einwohnern liegt (3). Aktuelle Untersuchungen zeigen eine höhere Inzidenz von bis zu 13/100 000 Einwohnern, wobei ein etwas häufigeres Auftreten bei Männern gut dokumentiert ist. Weiterhin ist ein klarer Anstieg der Inzidenz mit zunehmendem Alter nachgewiesen worden. Dies zeigt sich auch in den deutlich höheren Zahlen für die Inzidenz des MDS bei über 65-Jährigen. Hier liegt die Inzidenz vermutlich bei >100/100 000 Einwohnern (4). Dieser Artikel soll einen Überblick über Pathogenese, Diagnostik und Prognose der myelodysplastischen Syndrome geben.

## Pathogenese des MDS

Wie bereits erwähnt entsteht ein MDS durch die genetische Veränderung einer hämatopoietischen Stammzelle. Diese Veränderungen können Mutationen auf der Ebene einzelner Basenpaare sein bzw. grössere chromosomale Alterationen (z.B. Translokationen, Deletionen) beinhalten (5). Die neuen Techniken der DNA- und RNA-Sequenzierung haben dabei einen entscheidenden Beitrag zur Identifizierung molekulargenetischer Ursachen des MDS geliefert. Interessanterweise zeigt sich beim MDS ein immer wiederkehrendes Muster von Mutationen bestimmter Gene, welche sich zu bestimmten funktionellen Gengruppen zusammenfassen lassen. Dabei scheint auch die zeitliche Reihenfolge eine entscheidende Rolle für die MDS Pathogenese zu spielen (6). Die bisher bei MDS-Patienten identifizierten relevanten Mutationen lassen sich zu einem grossen Prozentsatz folgenden funktionellen Gruppen zuordnen: Splicingfaktoren, epigenetische Regulatoren (Histonmodifikation und



Dr. med. Matthias Wilk  
Zürich



PD Dr. med. Dr. rer. nat.  
Stefan Balabanov  
Zürich

DNA-Methylierung), Transkriptionsfaktoren, Signaltransduktion und Mitglieder des Cohesin-Komplexes. Mutationen in Splicingfaktoren wie SF3B1 und epigenetische Regulatoren (z.B. DNMT3 und TET2) sind dabei insbesondere frühe Mutationsereignisse und werden in der Literatur als «founder mutations» bezeichnet. Weiterhin spielt p53 eine wichtige Rolle in der Pathogenese des MDS und zeigt häufig Mutationen in einem weiten Bereich des Gens. Mutationen in p53 und den anderen funktionellen Gruppen findet man häufiger in fortgeschrittenen Phasen des MDS, die dann als «subclonal mutations» bezeichnet werden (5). Interessanterweise sind bestimmte Mutationen mit typischen morphologischen Phänotypen korreliert (z.B. SF3B1 Mutation und Nachweis von Ringsideroblasten).

## MDS Diagnostik

Zur Diagnostik und Differentialdiagnostik myelodysplastischer Syndrome stehen heutzutage neben der klassischen Zytomorphologie auch zytogenetische und durchflusszytometrische Verfahren sowie zunehmend molekulargenetische Methoden zur Verfügung, die einem raschen Wandel unterliegen. Wir möchten hier einen Überblick über den aktuellen Stand sowohl bereits lange etablierter Standardmethoden als auch neuer supplementärer diagnostischer Methoden geben.

## Indikation zur Diagnostik

Die Indikation zur MDS spezifischen Diagnostik sollte gestellt werden, wenn bei einem Patienten eine Zytopenie unklarer Ursache über mehr als sechs Monate beobachtet worden ist. Zytopenien in diesem Sinne können als Anämien mit einer Hämoglobinkonzentration unter 110 g/l, als Neutropenien mit einer Zellzahl unter 1.5 G/l und/oder als Thrombozytopenien mit Werten unter 100 G/l vorliegen (7,8). Bei schweren Zytopenien oder bei einem schnellen Progress der Zytopenie sowie bei vorgängiger Chemotherapie oder vorgängigen Bestrahlungen lassen auch kurzfristige Phasen der anhaltenden Zytopenie an ein MDS denken und sollten zu weiterer Diagnostik veranlassen.

**Diagnostische Methoden**

Vor Beginn einer MDS-spezifischen Diagnostik sollten jedoch eine Reihe anderer möglicher Ursachen, wie in Tabelle 1 dargelegt, ausgeschlossen werden. Sollte sich eine Zytopenie nicht durch diese möglichen Auslöser erklären lassen, so sollten folgende Untersuchungen gemäss der Empfehlungen des European Leukemia Network (ELN) erfolgen (9):

**Mikroskopisches Blutbild**

Darin sollte zunächst die Anzahl myeloischer Blasten ermittelt werden. Zudem dient die Bewertung des Blutausstriches der Evaluation möglicher Dysplasien insbesondere in der Granulopoese. Es sollten mindestens 200 kernhaltige Zellen gezählt und differenziert werden.

**Knochenmarkpunktion**

Im nächsten Schritt sollte eine Knochenmarkpunktion veranlasst werden und folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

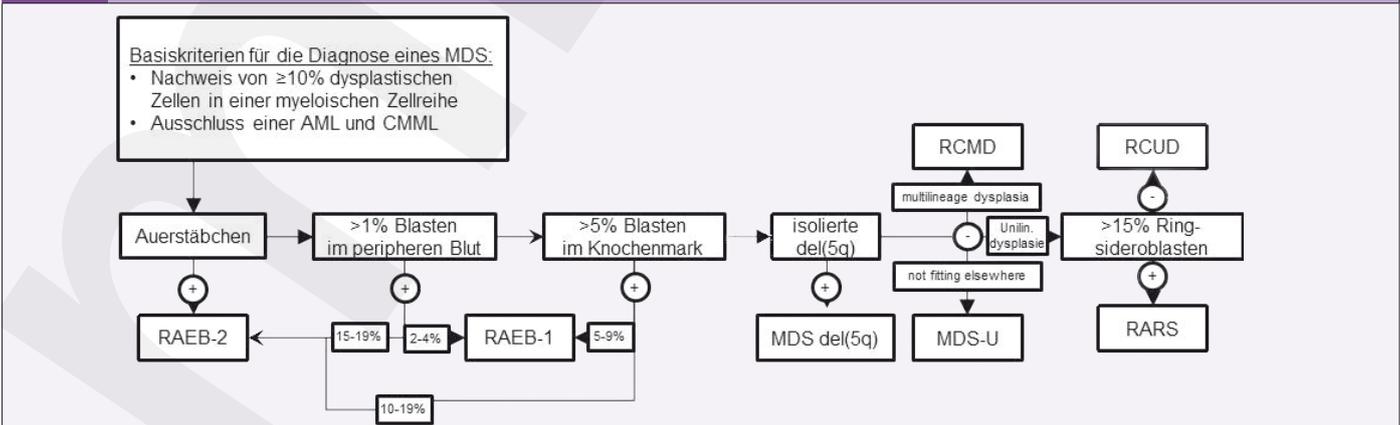
• **Zytomorphologie**

Bei der zytomorphologischen Untersuchung des Knochenmarkspirates steht die Bestimmung des prozentualen Anteils myeloischer Blasten neben der Evaluation und Bewertung des Vorliegens von Dysplasiezeichen im Vordergrund. Ein Flusschema basierend auf dem zytomorphologischen Befund ist Abbildung 1 zu entnehmen. Der diagnostische Standard gemäss der WHO 2008 Klassifikation umfasst die Differenzierung von mindestens 500 kernhaltigen Zellen inklusive mindestens 100 Erythroblasten und 30 Megakaryozyten (10). Für die Diagnose von Dysplasien müssen mindestens 10%

TAB. 1	Die wichtigsten Differenzialdiagnosen myelodysplastischer Syndrome bei Erstdiagnose
<b>MDS Differenzialdiagnosen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Substratmangel (Vitamin B12, Folsäure, Eisen)</li> <li>▶ Hormonmangel (Erythropoietin bei Niereninsuffizienz, ggfs. Thrombopoietin bei Leberfunktionsstörung)</li> <li>▶ Virale Infektionen (Cytomegalievirus [CMV], Hepatitis C Virus [HCV], Humanes Immundefizienz Virus [HIV], Parvovirus B19)</li> <li>▶ Chronische Infektionen und Entzündungen</li> <li>▶ Medikamenten Nebenwirkungen</li> <li>▶ vorgängige Chemotherapie oder Bestrahlung</li> <li>▶ Knochenmarkinfiltration durch Malignome</li> <li>▶ Immunzytopenien (Immuntrombozytopenie [ITP], autoimmunhämolytische Anämie [AIHA], Autoimmunneutropenie)</li> <li>▶ Aplastische Anämie</li> <li>▶ Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)</li> <li>▶ hereditäre Zytopenien (Fanconi Anämie, Telomeropathien)</li> </ul>	

TAB. 2	Die wichtigsten zytogenetischen und molekulargenetischen Veränderungen myelodysplastischer Syndrome bei Erstdiagnose, adaptiert nach (5, 19, 33)
<b>Chromosomale Aberrationen isoliert (Häufigkeit in %)</b>	<b>Molekulargenetische Aberrationen (vermutliche prognostische Bedeutung, Häufigkeit in %)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ del(5q) (15.1%, good prognosis)</li> <li>▶ -7/7q- (11.1%)</li> <li>▶ +8 (8.4%)</li> <li>▶ -18/18q- (3.8%)</li> </ul>	<p><b>Spliceosom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ SF3B1 (prognostisch relevant je nach MDS Typ, 15-30%)</li> <li>▶ SRSF2 (prognostisch relevant, poor risk, 10-20%)</li> </ul> <p><b>DNA- und Chromatinmodifikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ TET2 (20-30%)</li> <li>▶ ASXL1 (prognostisch relevant, poor risk)</li> <li>▶ DNMT3A (10%)</li> <li>▶ IDH1/2 (prognostisch relevant, poor risk, 5%)</li> <li>▶ EZH2 (prognostisch relevant, poor risk, 5%)</li> </ul> <p><b>Transkriptionsfaktoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RUNX1 (prognostisch relevant, poor risk, 10%)</li> <li>▶ ETV6 (prognostisch relevant, poor risk, &lt;5%)</li> </ul> <p><b>Signaltransduktion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ NRAS/KRAS/BRAF (prognostisch relevant, poor risk, 10%)</li> <li>▶ CBL (prognostisch relevant, poor risk, 5%)</li> <li>▶ JAK2 (5%)</li> </ul> <p><b>Cohesin-Komplex</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ STAG2 (nicht poor risk, 5-10%)</li> </ul> <p><b>p53 (prognostisch relevant, very poor risk, 10%)</b></p>
Chromosomale Aberrationen als Teil komplexer Karyotypen (Häufigkeit in %)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ -20 (~100%)</li> <li>▶ -17/17p- (96%)</li> <li>▶ -18/18q- (94%)</li> <li>▶ -5 (93%)</li> <li>▶ -12 (92%)</li> </ul>	
rot = die häufigsten MDS-definierenden Aberrationen	

**ABB. 1** Flusschema zur MDS Diagnostik entsprechend der WHO 2008 Klassifikation (adaptiert nach (34))



**TAB. 3 Aktuelle Einteilung des MDS entsprechend der WHO 2008 Klassifikation (10)**

Kategorie	Abkürzung	periphere Blasten	sonstige Blutbefunde	KM-Blasten	sonstige Knochenmarkbefunde	sonstige Befunde
<b>Refraktäre Zytopenie mit Unilineären Dysplasien</b>	RCUD	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineäre Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
<b>a) Refraktäre Anämie mit Unilineären Dysplasien</b>	RA	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineäre Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
<b>b) Refraktäre Thrombozytopenie mit Unilineären Dysplasien</b>	RT	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineäre Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
<b>c) Refraktäre Neutropenie mit Unilineären Dysplasien</b>	RN	<1%	Uni- oder Bizytopenie	<5%	Unilineäre Dysplasien, >10% der Zellen einer Zellreihe, <15% Ringsideroblasten	kein del(5q)
<b>Refraktäre Zytopenie mit Multilineären Dysplasien</b>	RCMD	<1%	Zytopenie, keine Auerstäbchen, Monozyten <1000/µl	<5%	Dysplasien >10% der Zellen in 2-3 Linien, keine Auerstäbchen, + 15% Ringsideroblasten	
<b>MDS mit del(5q)</b>	MDS mit del(5q)	<1%	Uni- oder Bizytopenie, oft Thrombozytose	<5%	Normale oder vermehrte Megakaryozyten, keine Auerstäbchen	isolierte del(5q)
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenexzess I</b>	RAEB I	<5%	Zytopenie, keine Auerstäbchen, Monozyten <1000/µl	<10%	Uni- oder Multilineäre Dysplasien, keine Auerstäbchen	
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenexzess II</b>	RAEB II	<20%	Zytopenie, Auerstäbchen möglich, Monozyten <1000/µl	<20%	Uni- oder Multilineäre Dysplasien, Auerstäbchen möglich	
<b>Unklassifizierte MDS</b>	MDS-U	<1%	Monozyten <1000/µl	<5%	RCUD oder RCMD mit 1% peripheren Blasten	kein del(5q)
<b>a) RCUD oder RCMD mit 1% Blasten</b>		1%	Monozyten <1000/µl	<5%	RCUD mit Panzytopenie	kein del(5q)
<b>b) RCUD mit Panzytopenie</b>		<1%	Monozyten <1000/µl	<5%	Dysplasien in <10% der Zellen einer Zellreihe, aber zytogenetisch klonaler Befund	kein del(5q)
<b>c) MDS-U</b>		<1%	Monozyten <1000/µl	<5%	<10% Dysplastische Zellen, aber Zytogenetisch typischer MDS Befund	kein del(5q)

modifiziert nach <http://www.mds-register.de/whoklassifikation>

der Zellen einer Zellreihe als dysplastisch gewertet werden (9). Die Minimalanforderungen für die morphologische Diagnose eines MDS wurden kürzlich veröffentlicht (11).

• **Knochenmarkhistologie**

Die hämatopathologische Beurteilung der Knochenmarkstanze dient neben der Beurteilung der Zellularität, der Morphologie und der immunhistochemisch unterstützten Quantifizierung myeloischer Vorläuferzellen, auch der Evaluation einer möglichen Knochenmarkfibrose, die bei 10–20% aller Patienten mit MDS auftritt und bei diesen mit hohem Transfusionsbedarf einhergeht (12). Zudem kann die Beurteilung von Dysplasien in der Megakaryopoese in der Knochenstanze aussagekräftiger als im Ausstrichpräparat sein.

• **Zytogenetik**

Im nächsten Schritt sollten zytogenetische Untersuchungen erfolgen. Diese dienen dazu, bei Patienten mit MDS rekurrente chromosomale Aberrationen zu diagnostizieren. Obligatorisch ist dabei lediglich die konventionelle Bänderungszytogenetik zur Bestimmung des Karyotyps, mit deren Hilfe bei Patienten mit MDS häufig auftretende chromosomale Aberrationen festgestellt werden können. Ein Überblick sowohl über chromosomale als auch über molekulargenetische Mutationen, die

gehäuft bei Patienten mit MDS vorzufinden sind, ist Tabelle 2 zu entnehmen.

a) **Bänderungszytogenetik (obligatorisch)**

Interessanterweise ist bei lediglich etwa 50% der MDS-Patienten ein auffälliger Karyotyp zu finden, bei low risk Patienten nur bei 25% (13, 14). Besonders häufig finden sich bei Patienten mit MDS als singuläre Aberrationen die del(5q), Monosomie 7, del(7q), Trisomie 8 und del(20q) (vgl. auch Tabelle 2). Die Sensitivität der Bänderungszytogenetik wird mit 10% angegeben (15). Die Detektion chromosomaler Aberrationen spielt besonders für die Risikostratifizierung eine zentrale Rolle und geht in die neuen Prognosescores ein (16). Mit den nun bisher beschriebenen ersten drei Untersuchungsmethoden (Zytomorphologie, Pathologie und Bänderungszytogenetik) kann eine Grosszahl myelodysplastischer Syndrome gemäss WHO 2008 Klassifikationen diagnostiziert werden. Ein Überblick über die aktuell noch gültige WHO 2008 Klassifikation ist Tabelle 3 zu entnehmen. Wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass für das Jahr 2016 das Erscheinen einer neuen WHO Klassifikation angekündigt ist.

Zur weitergehenden Untersuchung bei diagnostischen Unklarheiten und zur Untersuchung prognostisch relevanter molekular-

**TAB. 4** Darstellung der verschiedenen Phasen der Entstehung und Progression eines MDS (adaptiert nach (35))

	Nichtklonale ICUS	CHIP	CCUS	low risk MDS	high risk MDS	AML
Klonalität	-	+	+	+	+	+
Dysplasie	-	-	-	+	+	+
Zytopenien	+	-	+	+	+	+
Blasten %	<5%	<5%	<5%	<5%	<19%	20%
Risiko	very low	very low	low	low	high	high
Behandlung	Obs/BSC	Obs	Obs/BSC	Obs/BSC/GF	Obs/BSC/GF IMID/IST	CTx/PBSCT
Klinische Signifikanz	---	--	-	+	++	+++

ICUS = Idiopathic cytopenia of undetermined significance, CHIP = clonal hematopoiesis of indetermined potential, CCUS = Clonal cytopenia of undetermined significance, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, AML = Akute Myeloische Leukämie, Obs = observation, BSC = best supportive care, GF = growth factors, CTx = Chemotherapie, IMID = immunomodulatory drugs, PBSCT = periphere Blutstammzelltransplantation.

genetischer Mutationen finden folgende weitere zytogenetische Untersuchungen Anwendung:

- a) Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH)  
Eine FISH-Untersuchung wird in jedem Fall empfohlen, wenn die Bänderungszytogenetik aus technischen Gründen fehlschlagen sollte. Darüber hinaus weist die FISH eine hohe Sensitivität auf und erlaubt somit, allerdings mit niedriger Auflösung, den gezielten Nachweis chromosomaler Aberrationen. Mit dieser Technik lassen sich bei etwa 15% der MDS mit normalem Karyotyp Aberrationen feststellen (17).
- b) highresolution comparative genomic hybridization arrays (CGH-A) und highdensity single-nucleotide polymorphism arrays (SNP-A) CGH-A und SNP-A besitzen im Vergleich zur konventionellen Zytogenetik insbesondere den Vorteil der höheren Auflösung und können somit kleinere Aberrationen detektieren, welche sonst unberücksichtigt bleiben würden. Durch den Einsatz dieser Techniken ist es möglich, MDS-Patienten unterschiedlichen Risikogruppen zuzuordnen (18). In diagnostisch schwierigen Fällen können die Techniken ebenfalls helfen, die Klonalität der Hämatopoese zu beweisen.
- c) Neue Sequenzierungstechnologien («next generation sequencing») Mittels neuer Sequenzierungstechnologien konnte kürzlich gezeigt werden, dass wahrscheinlich mehr als 90% aller

MDS-Patienten erworbene Mutationen tragen, die auch eine prognostische Aussage erlauben (19). Dabei scheint die Häufigkeit der Mutationen mit dem Grad der Erkrankung zu korrelieren (20). Neben bekannten Mutationen konnten durch diese Techniken auch neue MDS-relevante Mutationen detektiert werden (21). Als obligatorisch kann der Einsatz dieser Techniken bei der Diagnostik des MDS noch nicht angesehen werden. Es ist aber davon auszugehen, dass sich dies in den nächsten Jahren ändern wird und dass die Suche nach bekannten MDS-assoziierten Mutationen mittels neuer Sequenzierungstechniken einen breiten Einsatz finden wird.

• **Immunphänotypisierung**

Die Immunphänotypisierung (IP) ergänzt die zytomorphologische und hämatopathologische Beurteilung des Knochenmarks. Der Mehrwert der Immunphänotypisierung liegt darin, dass alle Reifungsstufen myeloischer Zellen distinkt beobachtet werden können und im Falle einer aberranten Expression von Markern die MDS-Zellpopulation in Folgeuntersuchungen im Sinne einer minimalen Resterkrankung beobachtet werden kann (22–24). Dennoch ist die Durchflusszytometrie aktuell nicht essentieller Bestandteil der MDS-Diagnostik.

**MDS Klassifikation**

Die aktuelle WHO Klassifikation myelodysplastischer Syndrome von 2008 ist Tabelle 3 zu entnehmen (10). Die Zuordnung myelodysplastischer Syndrome entsprechend den WHO Kriterien setzt die Durchführung der oben aufgeführten Basisdiagnostik voraus und kann entsprechend des in Abbildung 1 dargestellten Flussdiagramms erfolgen. Für das Jahr 2016 ist eine Neuauflage der WHO Klassifikation hämatologischer Neoplasien angekündigt. Durch die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen neuen hochauflösenden diagnostischen Methoden ergeben sich nunmehr auch Möglichkeiten, Patienten mit bislang unklaren Veränderungen der myeloischen Zellreihe genauer zu untersuchen und zu klassifizieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass es vermutlich Vorstufen zu myelodysplastischen Syndromen gibt, deren Evolution schliesslich zum Vollbild eines MDS oder einer AML führen können. Wir möchten im Folgenden auf ebendiese möglichen Vorläuferstadien eingehen und diese bisher noch recht unbekanntes Entitäten diagnostisch einordnen. Aktuell sind die untenstehenden Entitäten nicht Teil der WHO 2008 Klassifikation myelodysplastischer Syndrome.

**TAB. 5** IPSS Risiko-Score

Score	0	0,5	1	1,5	2,0
Blasten im Knochenmark (%)	0–4	5–10	–	11–20	21–29
Anzahl der von Zytopenie betroffenen Zelllinien <sup>1)</sup>	0–1	2–3	–	–	–
Zytogenetische Risikogruppe <sup>2)</sup>	Low	Inter-mediate	High	–	–

Score	Risikogruppen
0	Low risk
0,5–1	Intermediate risk 1
1,5–2	Intermdiate risk 2
≥2,5	High risk

<sup>1)</sup> Thrombozyten <100 G/µl, Hämoglobin <10 g/dl, Neutrophile Granulozyten <1.8 G/µl

<sup>2)</sup> Low risk = normaler Karyotyp, 5q-, 20q-, -Y  
High risk = komplexer Karyotyp (≥ 3 Anomalien), strukturelle Anomalien an Chromosom 7  
Intermediate risk = alle anderen Aberrationen

**TAB. 6 IPSS Risiko-Score**

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Zytogenetische Gruppe <sup>1)</sup>	very good	–	good	–	Intermed.	poor	very poor
Blasten im Knochenmark (%)	<2	–	<2 ≤ 5	–	5–10	>10	–
Hämoglobin (g/l)	> 10	–	8 ≤ 10	<8	–	–	–
Thrombozyten (G/l)	> 10	50 ≤ 100	< 50	–	–	–	–
Neutrophile (G/l)	>0,8	<0,8	–	–	–	–	–

<sup>1)</sup> Very good = del(11q), -Y  
 Good = normaler Karyotyp, del(20q), del(5q), del(12p), doppelte Aberrationen, wenn eine davon del(5q) ist.  
 Intermediate = +8, del(7q), i(17q), +19 und alle anderen einzelnen oder doppelten voneinander unabhängigen Klone  
 Poor = -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doppelte Aberrationen inklusive -7/del(7q), komplexe Aberrationen: 3 Abnormalitäten  
 Very poor = komplexer Karyotyp mit >3 Abnormalitäten

Score	Risikogruppen	Medianes Überleben	Mediane Zeit, bis 25% der Patienten eine AML entwickelt haben
0–1,5	Very Low risk	8,8	Not reached
1,5–3	Low	5,3	10,8
>3–4,5	Intermediate	3,0	3,2
4,5–6	High	1,6	1,4
>6	Very high	0,8	0,73

**Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS)**

Bei ICUS handelt es sich um einen Zustand unklarer persistierender Zytopenie (>6 Monate) ohne formale Diagnose eines MDS (25). Voraussetzung für die Diagnose eines ICUS ist, dass keine Dysplasiezeichen in allen drei Zellreihen auftreten (Cut-off 10%). In der Folge können ICUS weiter differenziert werden in ICUS-A (Anämie), ICUS-N (Neutropenie), ICUS-T (Thrombozytopenie) und ICUS-BI. Bei über 30-55% der Patienten mit ICUS sind MDS assoziierte somatische Mutationen nachweisbar (26).

**Clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS)**

Patienten mit CCUS weisen das gleich klinische Bild wie Patienten mit ICUS nur mit Nachweis einer Klonalität auf (8, 27).

**Idiopathic Bone Marrow Dysplasia of undetermined Significance (IDUS)**

Bei Patienten mit IDUS ist eine klonale Hämatopoiese mit Nachweis von Dysplasiezeichen aber ohne Zytopenien vorzufinden (28).

**Clonal hematopoiesis of indetermined potential (CHIP)**

Bei der CHIP handelt es sich um einen Zustand der Hämatopoiese, bei der mittels Sequenzierung eine Klonalität in der myeloischen Zellreihe nachgewiesen werden kann. Klinisch sind diese Personen bezüglich der Hämatopoiese unauffällig. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer klonalen Hämatopoiese wie der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), der monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) oder der CHIP mit dem Alter ansteigt. Neuere Studien konnten dies bestätigen. Die Prävalenz einer klonalen Hämatopoiese bei Personen über 65 Jahren wird mit etwa 10% beziffert. Die meisten Patienten mit Bildern klonaler Hämatopoiese entwickeln keine hämatologische Neoplasie (27).

Ein zusammenfassender Überblick über die oben genannten diagnostischen Grenzfälle ist Tabelle 4 zu entnehmen. Im Falle von Zytopenien oder Dysplasien, die nicht für die Diagnose eines MDS

ausreichen, sollte eine erneute Knochenmarkuntersuchung nach 6 Monaten erfolgen.

**MDS-Risikostratifikation**

Da die Gruppe der myelodysplastischen Syndrome sehr heterogen ist und von a- bis oligosymptomatischen Entitäten mit nahe normaler Lebenserwartung bis hin zu Formen mit einem raschen Übergang zur akuten myeloischen Leukämie reicht, ist eine Risikostratifikation als Grundlage zur Therapie und zur Beratung der Patienten nötig. Zur Risikostratifikation stehen zahlreiche validierte Systeme zur Verfügung. Die aus unserer Sicht wichtigsten und in vielen Studien eingesetzten, der IPSS- und der IPSS-R-Score, werden im Folgenden aufgeführt und sind den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

**International prognosis scoring system (IPSS)**

Das IPSS berücksichtigt neben dem Anteil der Myeloblasten in peripherem Blut und Knochenmark auch den zytogenetischen Befund und die Anzahl der von Dysplasien betroffenen Zellreihen (Tab. 4) gemäss (29).

**Revised International prognosis scoring system (IPSS-R)**

Das IPSS-R ermöglicht durch die Einführung von 5 zytogenetischen Risikogruppen eine differenziertere Berücksichtigung genetischer Veränderungen nebst dem Anteil der Myeloblasten in peripherem Blut und Knochenmark, den Zellzahlen der myeloischen Reihe und der Anzahl der von Dysplasien betroffenen Zellreihen (Tabelle 5) (30). Der IPSS-R Score hat auch als dynamischer Score zur Verlaufsbeurteilung eine Wertigkeit.

Es ist davon auszugehen, dass in Zukunft Mutationen mit in die neuen Scoring-Systeme eingeschlossen werden oder eine Etablierung neuer unabhängiger Scores erlauben werden (19).

Neben Charakteristika der Erkrankung nehmen auch patientenbezogene Aspekte Einfluss auf die Risikostratifikation. Daher sind Komorbiditätsindizes entwickelt worden, die komplementär zu den krankheitsbezogenen Scores verwendet werden sollten, da Komor-

biditäten starken Einfluss auf das zu erwartende Gesamtüberleben nehmen. Das hängt damit zusammen, dass bei Patienten mit Niedrig-risiko-MDS die Prognose aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines nicht-MDS-bedingten Todes in erster Linie von den Komorbiditäten bestimmt wird, während bei Patienten mit Hochrisiko-MDS zwar das MDS die führende Letalitätursache ist, die Komorbiditäten jedoch die Therapieoptionen einschränken und auf diese Weise zu einem früheren Versterben führen können (31). Neben der Verwendung des MDS-Specific Comorbidity Index (32) ist die Verwendung von Lebensqualitätsscores (EORTC QLQ C30 oder EG-5) üblich und sinnvoll.

### Take-Home Message

- ◆ Die Inzidenz myelodysplastischer Syndrome nimmt mit zunehmendem Alter stark zu.
- ◆ Zahlreiche unterschiedliche teils rekurrente Mutationen tragen zur Pathogenese der heterogenen myelodysplastischen Syndrome bei.
- ◆ Die Indikation zur Knochenmarkpunktion sollte nach sechsmonatiger Zytopenie unklarer Genese bzw. unter Berücksichtigung der Dynamik auch früher gestellt werden.
- ◆ Obligate Untersuchungsmodalitäten sind neben der Zytomorphologie die Hämatopathologie und die Bänderungszytogenetik.
- ◆ Für die Risikostratifizierung sollten sowohl Scores zum krankheitsspezifischen Risiko als auch Komorbiditätsscores verwendet werden.

**Dr. med. Matthias Wilk**

**PD Dr. med. Dr. rer. nat. Stefan Balabanov**

Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
Stefan.Balabanov@usz.ch

✚ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Messages à retenir

- ◆ L'incidence des syndromes myélodysplastiques augmente fortement avec l'âge
- ◆ De nombreuses mutations différentes en partie récurrentes contribuent à la pathogenèse des syndromes myélodysplastiques hétérogènes.
- ◆ L'indication pour une ponction de moelle osseuse devait être posée au plus tôt après six mois de cytopénie d'origine inconnue ou plutôt en tenant compte de la dynamique
- ◆ Les procédures d'enquête obligatoires sont en plus de la cytomorphologie et de l'hématopathologie la cytogénétique
- ◆ Pour la stratification du risque des scores pour le risque spécifique de la maladie et des scores de comorbidités doivent être utilisés

### Literatur

1. Adès L et al. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383(9936):2239–52
2. Medyouf H et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell* 2014;14(6):824–37
3. Neukirchen J et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011;35(12):1591–6
4. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10(3):272–81
5. Harada H, Harada Y. Recent advances in myelodysplastic syndromes: Molecular pathogenesis and its implications for targeted therapies. *Cancer Science* 2015;106(4):329–36
6. Lindsley RC, Ebert BL. Molecular Pathophysiology of Myelodysplastic Syndromes. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2013;8(1):21–47
7. Platzbecker U et al. Update on developments in the diagnosis and prognostic evaluation of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): consensus statements and report from an expert workshop. *Leuk Res* 2012;36(3):264–70
8. Bejar R. Myelodysplastic Syndromes Diagnosis: What Is the Role of Molecular Testing? *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10(3):282–91
9. Malcovati L et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122(17):2943–64
10. Swerdlow SH. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization; 2008
11. Porta Della MG et al. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2015;29(1):66–75
12. Porta Della MG et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27(5):754–62
13. Haase D et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110(13):4385–95
14. Solé F et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005;90(9):1168–78
15. Maciejewski JP et al. Application of array based whole genome scanning technologies as a cytogenetic tool in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2009;146(5):479–88
16. Schanz J et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30(8):820–9
17. Bernasconi P et al. Is FISH a relevant prognostic tool in myelodysplastic syndromes with a normal chromosome pattern on conventional cytogenetics? A study on 57 patients. *Leukemia* 2003;17(11):2107–12
18. Tiu RV. Prognostic impact of SNP array karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies. *Blood* 2011;117(17):4552–60
19. Haferlach T et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28(2):241–7
20. Sallman DA et al. Impact of TP53 mutation variant allele frequency on phenotype and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2015 Oct 30. doi: 10.1038/leu.2015.304. [Epub ahead of print]
21. Xu F et al. Whole-exome and targeted sequencing identify ROBO1 and ROBO2 mutations as progression-related drivers in myelodysplastic syndromes. *Nature Communications* 2015;6:8806
22. van Dongen JJM et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* 2012;26(9):1908–75
23. Paiva B et al. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3059–68
24. Alhan C et al. High flow cytometric scores identify adverse prognostic subgroups within the revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2014;167(1):100–9
25. Valent P et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low ... *Leuk Res* 2011;36(1):1–5
26. Kwok B et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood* 2015;126(21):2355–61
27. Steensma DP et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9–16
28. Valent P et al. Idiopathic bone marrow dysplasia of unknown significance (IDUS): definition, pathogenesis, follow up, and prognosis. *Am J Cancer Res* 2011;1(4):531–41
29. Greenberg P et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–88
30. Greenberg PL et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454–65
31. Porta Della MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94(5):602–6
32. Porta Della MG et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96(3):441–9
33. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008;87(7):515–26
34. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(19):1872–85
35. Steensma DP et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9–16