



## Motivation und Mission

Mit unserem MDS Newsletter wollen wir den Austausch sowie das Wissen um klinische Forschung, Diagnose und Therapie der Myelodysplastischen Syndrome (MDS) bündeln und fördern.

Der Newsletter richtet sich dabei speziell an Ärzte, Forscher und Mitarbeiter/innen der Pharmaindustrie. In dieser Ausgabe haben wir uns vor allem den Themen der MDS Diagnostik und Klassifikation gewidmet

Ihr Team des MDS Newsletters

## 7th MDS Colloquium featuring MPN am 28. und 29. März in Berlin

Am 28. und 29. März wurde in Berlin zum siebten Mal mit internationalen Referenten und Gästen zum Thema MDS konferiert. Nach der Begrüßung durch die beiden Chairmen Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker (Dresden) und PD Dr. med. Aristoteles Giagounidis (Düsseldorf) lieferten in sechs thematisch gegliederten Sitzungen 19 Beiträge Einblicke in u.a. morphologische Besonderheiten, molekulargenetische Aspekte, transplantationsrelevante Faktoren, Probleme der Eisen-

überladung sowie medikamentöse Therapien zur Behandlung des MDS. Ein weiterer Bestandteil des Symposiums waren Vorträge über klinische Aspekte der MPN.

Neben Übersichtsvorträgen stellten drei der Referenten (PD Dr. med. Katharina Götze aus München, Prof. Antonio Almeida aus Lissabon und Prof. Argiris Symeonidis aus Patras) ausgewählte klinische Fälle vor, an deren Diskussion sich das Auditorium mittels einem Real-Time-Abstimmungssystem interaktiv beteiligen konnte. Zudem gaben Paneldiskussionen zum Abschluss jeder Session die Gelegenheit, Fragen an die Referenten zu richten und sich mit diesen auszutauschen.

Insgesamt waren zum Colloquium 240 Teilnehmer aus 33 Nationen in Berlin zu Gast, wobei Deutschland, Großbritannien, die Schweiz, Russland und Spanien die am stärksten vertretenen Nationen darstellten.



Abb. 1: Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker (Dresden) und PD Dr. med. Aristoteles Giagounidis (Düsseldorf) bei der Eröffnung des MDS Colloquiums 2014



Abb. 2: Prof. Dr. med. Ulrich Germing (Düsseldorf) bei seinem gemeinsam mit PD Dr. med. Aristoteles Giagounidis (Düsseldorf) gehaltenen Vortrag zur Relevanz morphologischer Untersuchungen bei MDS



Abb. 3: Gruppenfoto 7th MDS Colloquium featuring MPN

Ein herzlicher Dank für das gute Gelingen dieser Veranstaltung geht an alle Organisatoren, Referenten und Teilnehmer sowie an den Hauptsponsor Celgene.

Autorin: Silke Gloaguen

## Impressum

**Herausgeber / verantwortlich i.S. des § 5 TMG::**

GMIHO  
Gesellschaft für  
Medizinische Innovation – Hämatologie  
und Onkologie mbH  
Geschäftsführer:  
Claus-Peter Held

### **Anschrift:**

GMIHO mbH  
Alte Jakobstraße 77  
10179 Berlin  
Telefon:  
+49.351.25933-280  
Fax:  
+49 351.25933-289  
Email: [info@gmiho.de](mailto:info@gmiho.de)  
<https://www.gmiho.de>

eingetragen am AG  
Charlottenburg, Berlin  
HRB 101719 B

VAT-ID DE  
250223501

### **Redaktion:**

Silke Gloaguen  
Denise Lippmann

### **Satz/Layout:**

Denise Lippmann

### **Bildnachweise:**

Titelbild: © Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker  
Abb. 1-3: © Ronald Bonss  
[www.momentphoto.de](http://www.momentphoto.de)  
Abb. 4: © Prof. Dr. med. Ulrich Germing

## MDS-Klassifikation: WHO-Treffen in Chicago im April

Ausgehend von der 1982 bahnbrechenden Arbeit (1) der Französisch-Amerikanisch-Britischen Arbeitsgruppe (FAB), die erstmals eine einheitliche Klassifikation der Präleukämien erarbeitete, haben sich unsere Kenntnisse über Diagnostik, Prognose und Therapie der Myelodysplastischen Syndrome (MDS) erheblich erweitert. Angestoßen durch die Arbeit der Düsseldorfer Arbeitsgruppe zur Heterogenität der sideroblastischen Anämien im Jahre 1990 (2) wurde 1997 eine neue Klassifikation der MDS vorgeschlagen, die das Ausmaß der Dysplasiezeichen der verschiedenen Zellreihen, das Ausmaß der klonalen Expansion und erstmals auch chromosomale Befunde berücksichtigt (3). Diese Klassifikation wurde prospektiv validiert (4) und diente als Grundlage der im Jahre 2008 zuletzt verfeinerten Klassifikation der MDS (5). Diese Klassifikation war zunehmend komplex und schwieriger in der Anwendung, weshalb einige ihrer Aspekte im klinischen Alltag und im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen nicht unwidersprochen blieben (6). Dennoch bietet diese Klassifikation bei korrekter Anwendung sehr viele prognostische Informationen, liefert zusammen mit Prognosescores (7, 8) ein gutes diagnostisches Fundament für klinische Studien und hat sich in den meisten Ländern durchgesetzt.

Im April 2014 traf sich erneut eine Gruppe von Pathologen und Hämatologen an der University of Chicago, um ausgiebig über Veränderungen in der Klassifikation zu beraten. Es ging nicht in erster Linie darum, eine völlig neue Klassifikation zu erarbeiten, sondern einzelne Aspekte und Definitionen zu verbessern und anwenderfreundlicher zu machen. Im Mittelpunkt der Diskussion standen die MDS-Typen RCUD, unklassifizierbare MDS und MDS mit del(5q), die Integration von molekularen Befunden und Fragen der Nomenklatur. Leider sind unsere pathophysiologischen Kenntnisse der MDS noch zu bruchstückhaft, um eine Klassifikation erarbeiten zu können, die in erster Linie auf dem Verständnis der Pathophysiologie basiert. Die in der Gruppe erarbeiteten Vorschläge werden nun von den Arbeitsgruppen der Pathologen diskutiert und im Verlauf des Jahres 2015 wird eine neue Klassifikation der MDS von der WHO in Zusammenarbeit mit Pathologen und Hämatologen herausgegeben werden.

Das extrem spannende Treffen in Chicago hat gezeigt, dass wir Schritt für Schritt aufbauend auf neuen Erkenntnissen, nicht unwesentlich getragen von der Deutschen MDS-Gruppe, weiterkommen.

Autor: Prof. Dr. med. Ulrich Germing

### Referenzen

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51, 189-199
2. Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA) Gattermann N, Aul C, Schneider W. *Br J Haematol.* 1990 Jan;74(1):45-52.
3. Myelodysplastic syndromes: Brunning RD, Bennett JM, Flandrin G, et al, in: Jaffe E et al (Edts) *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press, Lyon, 2001
4. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Gattermann N, Haas R. *Haematologica.* 2006 Dec;91(12):1596-604.
5. Myelodysplastic syndromes/neoplasms Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al, in: Swerdlow SH et al (Edt) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* IARC Press, Lyon, 2008
6. Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. Maassen A, Strupp C, Giagounidis A, Kuendgen A, Nachtkamp K, Hildebrandt B, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U. *Leuk Res.* 2013 Jan;37(1):64-70
7. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, Bowen D, Fenaux P, Dreyfus F, Kantarjian H, Kuendgen A, Levis A, Malcovati L, Cazzola M, Cermak J, Fonatsch C, Le Beau MM, Slovak ML, Krieger O, Luebbert M, Maciejewski J, Magalhaes SM, Miyazaki Y, Pfeilstöcker M, Sekeres M, Sperr WR, Stauder R, Tauro S, Valent P, Vallespi T, van de Loosdrecht AA, Germing U, Haase D. *Blood.* 2012 Sep 20;120(12):2454-65
8. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3503-10.

## MDS - Die Rolle molekularer Marker für die Diagnose und Behandlungsentscheidungen bei myelodysplastischem Syndrom (MDS)

Die diagnostische Beurteilung des myelodysplastischen Syndroms (MDS) hat sich in den vergangenen 30 Jahren nicht signifikant verändert und stützt sich noch immer auf Befunde aus peripheren Blutproben, Knochenmarkentnahmen (welche sich durch mangelnde Interobserver-Zuverlässigkeit auszeichnen können) sowie Metaphasen-Zytogenetik aus Knochenmarkproben. Jedoch ist die Diagnose eines MDS in manchen Fällen nach wie vor schwierig.

Die Entschlüsselung der molekularen Basis des MDS steckt noch in den Kinderschuhen. Die Genexpressionsanalyse (gene expression profiling, GEP) und genetische Aberrationen, die anhand von Einzelnukleotid-

Polymorphismusanalysen (SNP-A), nicht aber durch Metaphasen-Zytogenetik detektiert werden können, wurden beide mit der MDS-Prognose assoziiert. Jedoch gibt es weder für GEP noch für SNP-A-Tests Standards in Bezug auf deren Auswertung, was den entsprechenden prognostischen Wert beeinträchtigen kann. Gegenwärtig kommt keines der beiden Verfahren wirklich standardmäßig bei myeloischen Neoplasien zum Einsatz (1).

Im Gegenzug dazu lassen sich somatische Mutationen leichter aufdecken und Patienten, die an anderen myeloischen Neoplasien leiden, werden routinemäßig daraufhin untersucht. Mit der Entwicklung des Whole-Exome- und Whole-Genome-Sequencing hat die Anzahl an Genen, die beim MDS von somatischen Mutationen betroffen sind, in den letzten Jahren dramatisch zugenommen, was dazu geführt hat, dass diese Aberrationen deutlich prävalenter als zytogenetische Veränderungen wurden (1). Angesichts der fraprierenden Fortschritte der Next-Generation-Sequencing (NGS)-Technologien und der damit verbundenen kontinuierlich fallenden Kosten, werden verschiedene Plattformen für die Mutationsanalyse im klinischen Alltag verfügbar. Daher ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass das Testen auf diese Mutationen im peripheren Blut oder im Knochenmark zur Routine werden wird.

Beim MDS wurden wiederholt auftretende Mutationen bei über 40 Genen identifiziert. Die beim MDS mutierten Gene

können in verschiedene Kategorien unterteilt werden: (I) Transkriptionsfaktoren (z. B. TP53, RUNX1, ETV6, PHF6), (II) epigenetische Regulatoren und Chromatin-remodellierende Faktoren (z. B. TET2, DNMT3A, ASXL1, ATRX, IDH1/2, EZH2), (III) prä-mRNA-Splicing-Faktoren (z. B. SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2) und (IV) Signalmoleküle (z. B. NRAS, PTPN11, CBL, JAK2, NPM1). Ungefähr 80-90% der Patienten (wenn nicht alle) weisen mindestens eine dieser krankheitsfördernden Mutationen auf. Jedoch kommt die große Mehrzahl der Mutationen selten vor (< 5%) und es gibt keine spezifische Mutation, die bei mehr als einem Drittel der MDS-Patienten detektiert wird. Der Splicing-Faktor SF3B1 weist die häufigsten Mutationen auf (15-30%), gefolgt von TET2 (15-25%), ASXL1 (10-20%), SRSF2 (10-15%) und RUNX1 (10-15%). Zusammen genommen haben ungefähr 45% der MDS-Patienten Mutationen in den Genen U2AF1, ZRSR2, SRSF2 oder SF3B1 (1-5).

Obwohl die Identifizierung somatischer Mutationen bei unklaren MDS-Fällen anhand der Bereitstellung eines Klonalitätsmarkers hinsichtlich der Diagnose Hilfestellung geben kann, kann das Vorhandensein einer mit MDS assoziierten Mutation zwar das Vorliegen einer klonalen Hämatopoese, jedoch nicht die MDS-Diagnose an sich, bestätigen. Tatsächlich wurde festgestellt, dass ältere Individuen ohne jegliche Evidenz hämatologischer Malignitäten eine klonale Hämatopoese lediglich anhand des Alterungsprozesses erwerben können, z. B. in Bezug auf somatische TET2-Mutationen (6).

Aufgrund der großen Variation des klinischen MDS-Verlaufs ist die Prognose für MDS-Patienten besonders wichtig. Multiple Klassifikations- und prognostische Scoring-Systeme wurden entwickelt, um MDS-Subtypen oder Risikogruppen mit ähnlichen klinischen Ergebnissen zu identifizieren. Diese Systeme basieren auf morphologischen Faktoren sowie auf klinischen Variablen wie Zytopenien und Zytogenetik. Somatische Mutationen stellen wesentliche Determinanten der MDS-Pathophysiologie dar, sind jedoch noch nicht Teil der gegenwärtig existierenden Stratifizierungssysteme (2). >>>

>>> Im Jahr 2011 zeigten Bejar et al., dass somatische Mutationen in verschiedenen Genen unabhängig von Modellen, wie dem International Prognostic Scoring System (IPSS) zusätzliche prognostische Informationen liefern können. Im Besonderen Mutationen in den Genen TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 und ASXL1 wurden mit kürzeren Überlebenszeiten als durch den IPSS-Score vorhergesagt in Verbindung gebracht (3). Unlängst haben Haferlach et al. das Vorhandensein von Mutationen/Deletionen in 104 Genen anhand von zielgerichteter Tiefensequenzierung (targeted deep sequencing) und Array-basierter genomischer Hybridisierung (array-based genomic hybridization) in einer großen MDS-Patientenkohorte untersucht. Veränderungen in 25 Genen hatten, basierend auf einer univariaten Analyse, signifikante Auswirkungen auf das Überleben. Zudem konnte anhand einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass der Zustand von 14 Genen das Überleben prognostiziert. Kombiniert man die 14 prognostischen Gene mit konventionellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und den Parametern, die in der unlängst überarbeiteten Version des IPSS-Scores (IPSS-R) zum Einsatz kamen, können vier signifikante Risikogruppen unterschieden und das Überleben besser prognostiziert werden, als anhand eines Modells, das sich lediglich auf eine Genanalyse oder alleine auf den IPSS-R-Score stützt (5).

Einer der wichtigsten Vorteile des NGS im Vergleich zum Sanger-Sequencing liegt in der Möglichkeit, die Allelfrequenzen der verschiedenen somatischen Mutationen zu beurteilen und dadurch die Größe jedes Klons oder Subklons zu bestimmen. Kürzlich haben Papaemmanuil et al. berichtet, dass klonale oder subklonale Treibermutationen (driver mutations) eine äquivalente prognostische Signifikanz haben und dass sich das leukämiefreie Überleben mit steigender Anzahl an Treibermutationen kontinuierlich verschlechtert. Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass einer der stärksten Prädiktoren für das klinische Ergebnis die Gesamtzahl an für einen Patienten identifizierten Treibermutationen ist, so dass die Sequenzierung einer umfassenden Anzahl an gut charakterisierten Genen als entscheidend für den Einsatz im diagnostischen Screeningprozess angesehen werden kann (4).

Neben del(5q) für Lenalidomid und dem Serum-Erythropoetin-Spiegel, der das Ansprechen auf Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe prognostizieren kann, gibt es keine breit eingesetzten Biomarker, die die Behandlungsentscheidungen für MDS-Patienten leiten. Somatische Mutationen können als solche Biomarker fungieren, falls sie zeigen, dass sie das Ansprechen auf eine bestimmte Therapieoption in beständiger Weise voraussagen können. In einer retrospektiven MDS-Patientenkohorte, die mit Azacitidin behandelt wurde, zeigte sich, dass das Vorhandensein einer TET2-Mutation mit einer 82%-igen Ansprechrate assoziiert werden konnte, verglichen mit einer 45%-igen Ansprechrate bei TET2-Wildtyp-Patienten (7). In einer kürzlich veröffentlichten Phase-2-Studie mit Lenalidomid und Azacitidin bei MDS-Patienten mit intermediate- und high-risk-IPSS hatte das Vorhandensein von TET2, DNMT3A, IDH1 oder IDH2-Mutationen eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Erreichens eines kompletten Ansprechens (8). Zusätzliche Studien, die entwickelt werden, um genetische Prädiktoren für das Ansprechen auf unterschiedliche Therapieoptionen, wie hypomethylierende Wirkstoffe oder allogene Stammzelltransplantation zu identifizieren, sind notwendig, um jedem Patienten eine angemessene und optimal abgestimmte Therapie zukommen zu lassen.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Integration somatischer Mutationstests in den MDS-Diagnoseprozess, in die Risikostratifizierung und in die Prognose bzgl. des Ansprechens auf eine Therapie das Potential hat, die Behandlungsergebnisse für MDS-Patienten in hohem Maße zu verbessern. Zudem wird ein besseres Verständnis der biologischen Basis des MDS die Entwicklung zielgerichteter Therapien fördern.

Autorin: Dr. Aline Renneville

#### Referenzen

1. Bejar R, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 504-10.
2. Tothova Z et al., Clin Cancer Res 2013; 19: 1637-43.
3. Bejar R et al., N Engl J Med 2011; 364: 2496-506.
4. Papaemmanuil E et al., Blood 2013; 122: 3616-27.
5. Haferlach T et al., Leukemia 2014; 28: 241-7.
6. Busque L et al., Nat Genet 2012; 44: 1179-81.
7. Itzykson I et al., Leukemia 2011; 25: 1147-52.
8. Sekeres MA et al., Blood 2012; 120: 4945-51.

## MDS-Experten vorgestellt:

**Prof. Dr. med. Ulrich Germing - Universitätsklinikum Düsseldorf**

Prof. Germing ist leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie am Universitätsklinikum Düsseldorf.

Er wurde 1965 in Dortmund geboren und nahm im Sommersemester 1986 sein Humanmedizin-Studium an der Universität Düsseldorf auf. Nach der Approbation im Jahr 1992 war er als Assistenzarzt an der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie (Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Haas), in der Kardiologie und Gastroenterologie tätig und wurde im Jahr 1994 promoviert. 1997 erhielt Prof. Germing die Facharztanerkennung für Innere Medizin und ist seit 1999 Oberarzt an oben genannter Klinik. 2001 habilitierte Prof. Germing sich im Fach Innere Medizin und im selben Jahr erhielt er die Facharztanerkennung für Hämatologie und Internistische Onkologie.



Prof. Germing arbeitet seit 2000 als Teilprojektleiter im Kompetenznetz Akute und Chronische Leukämien "Prognoseevaluation bei Patienten mit MDS", gründete 2002 die deutsch-österreichisch-schweizerische MDS Arbeitsgruppe und ist seit 2004 im European LeukemiaNet engagiert. 2007 wurde er zum Mitglied in die Clinical Advisory Conference der WHO für die Klassifikation hämatologischer Erkrankungen berufen.

Prof. Germing ist Autor von mehr als 200 in Pubmed gelisteten Fachartikeln, ist verheiratet und hat zwei Söhne.

## Veranstaltungsempfehlungen im Überblick

### WORKSHOP

**3. French-German MDS Workshop  
2. Annual EMSCO-Meeting**  
10. bis 11. September 2014  
NH Dresden Altmarkt – Deutschland  
<http://www.emsco.eu/workshop>

### EHA 2014 - 19<sup>th</sup> European Hematology Association Congress

12. bis 15. Juni 2014 | Medical Congress Milano - Italien

Mehr Informationen: <http://www.ehaweb.org>

### Jahrestreffen der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen MDS-Studiengruppe

24. September 2014 | Universitätsklinikum Düsseldorf - Deutschland

### MDS Forum 2014

7. bis 8. November 2014 | Frankfurt/Main - Deutschland

### 56<sup>th</sup> ASH Annual Meeting and Exposition

6. bis 9. Dezember 2014, San Francisco - USA

Mehr Informationen: <http://www.hematology.org/Annual-Meeting>

Der Aufbau des Studienkoordinationsbüro  
EMSCO (European Myelodysplastic Syndrome  
Coordinating Office) wird unterstützt von

**Baxter**