



## LABORINFORMATION: Somatische Mutationen bei myeloischen Neoplasien

Neben strukturellen oder numerischen Veränderungen an Chromosomen kennt man heute zahlreiche somatische Gen-Mutationen bei hämatologischen Neoplasien. Ein Mutationscreening in relevanten Teilen von Genen, die gemäß Literatur bei myeloischen Neoplasien (AML, CMML, MDS, MPN) Mutationen zeigen können, kann in Ergänzung zu (molekular-)zytogenetischen und hämatologischen Untersuchungen aus einer Probe EDTA- / Heparin-Knochenmark oder Blut erfolgen. Obwohl meist nicht pathognomonisch für eine bestimmte Entität, entspricht nahezu jeder mutationspositive Befund am ehesten einem klonalen Geschehen, das nicht mehr mit reaktiven oder toxischen Einflüssen zu erklären ist und entscheidungs- und/oder therapierelevant sein kann. Somit ist der diagnostische Nutzen eines ergänzenden Mutationscreenings gerade dann gegeben, wenn andere diagnostische Verfahren noch ohne klares Ergebnis sind.

Gen	OMIM Genname	OMIM	Chr.	Gen-Panels oder Screening Strategien				
				Unkl. Myel.Hb.	AML	MDS	CMML	MPN
ASXL1	ADDITIONAL SEX COMBS-LIKE 1	612990	20q11.21	x,D	X,P	X,P	X,P	x,D
CBL	CAS-BR-M MURINE ECOTROPIC RETROVIRAL TRANSFORMING SEQUENCE HOMOLOG	165360	11q23.3	x,D	x,D	x,D	x,D	x,D
CEBPA	CCAAT/ENHANCER-BINDING PROTEIN, ALPHA	116897	19q13.11	x,D	X,P	x,D	x,D	
DNMT3A	DNA METHYLTRANSFERASE 3A	602769	2p23.3	x,D	X,P	X,P	x,D	
ETV6	ETS VARIANT GENE 6	600618	12p13.2	x,D	x,D	X,P	x,D	
EZH2	ENHANCER OF ZESTE, DROSOPHILA, HOMOLOG 2	601573	7q36.1	x,D	x,D	X,P	X,P	(X),P
FLT3	FMS-RELATED TYROSINE KINASE 3	136351	13q12.2	x,D	X,P	x,D	x,D	
IDH1	ISOCITRATE DEHYDROGENASE 1	147770	2q34	x,D	X,P	x,D	x,D	x,D
IDH2	ISOCITRATE DEHYDROGENASE 2	147650	15q26.1	x,D	X,P	x,D	x,D	x,D
JAK2	JANUS KINASE 2	147796	9p24.1	x,D	x,D	x,D	X,D	X,D
KIT	V-KIT HARDY-ZUCKERMAN 4 FELINE SARCOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG	164920	4q12	x,D	(X),P	x,D	x,D	(X),D
KRAS	V-KI-RAS2 KIRSTEN RAT SARCOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG	190070	12p12.1	x,D	x,D	x,D	X,P	
MLL-(PTD)	MYELOID/LYMPHOID OR MIXED LINEAGE LEUKEMIA GENE	159555	11q23.3	x,D	X,P	x,D	x,D	
MPL	MYELOPROLIFERATIVE LEUKEMIA VIRUS ONCOGENE	159530	1p34.2	x,D	x,D	x,D	x,D	(X),D
NPM1	NUCLEOPHOSMIN/NUCLEOPLASMIN FAMILY, MEMBER 1	164040	5q35.1	x,D	X	x,D	x,D	
NRAS	NEUROBLASTOMA RAS VIRAL ONCOGENE HOMOLOG	164790	1p13.2	x,D	(X),P	x,D	X,P	
PTPN11	PROTEIN-TYROSINE PHOSPHATASE, NONRECEPTOR-TYPE, 11	176876	12q24.13	x,D	x,D	x,D	x,D	x,D
RUNX1	RUNT-RELATED TRANSCRIPTION FACTOR 1	151385	21q22.12	x,D	X,P	X,P	x,D	
SF3B1	SPLICING FACTOR 3B, SUBUNIT 1	605590	2q33.1	x,D	x,D	X,P	X,D	x,D
SH2B3	SH2B ADAPTOR PROTEIN 3	605093	12q24.12	x,D	x,D	x,D	x,D	x,D
SRSF2	SPLICING FACTOR, SERINE/ARGININE-RICH, 2	600813	17q25.1	x,D	x,D	X,D	X,D	x,D
TET2	TET ONCOGENE FAMILY, MEMBER 2	612839	4q24	x,D	(X),P	X,D,(P?)	X,D	(X),P
TP53	TUMOR PROTEIN p53	191170	17p13.1	x,D	x,D	X,P	x,P	x,P
U2AF1	U2 SMALL NUCLEAR RNA AUXILIARY FACTOR 1	191317	21q22.3	x,D	x,D	X,P	X,D	x,D
WT1	WT1 GENE	607102	11p13	x,D	x,D	x,D	x,D	x,D
ZRSR2	ZINC FINGER-, CCCH DOMAIN-, AND RNA-BINDING MOTIF-CONTAINING SERINE/ARGININE-RICH PROTEIN 2	300028	Xp22.2	x,D	x,D	X,D	X,D	x,D

P: (je nach Entität) diagnose- und prognoserelevant

D: ggf. (differential-) diagnostisch relevant

X: Häufig mutiert oder relevanter Marker  
x: seltener mutiert oder weniger relevanter Marker ergänzend möglich, falls DD unklar

## AML

Die Entdeckung somatischer Mutationen wie FLT3 (1996) und NPM1 (2005) ging bei AML den neueren Entdeckungen beim Myelodysplastischen Syndrom (MDS) um ca. eine Dekade voraus. Wie seit langem bekannt, übersteigt für AML mit unauffälligem Karyotyp (AML<sub>NC</sub>) der zu erwartende Nutzen einer Transplantation die Vorteile der Chemotherapie nur bei Patienten, die eine interne Tandemduplikation des Gens FLT3 aufweisen. Mutationen des Nukleophosmingens NPM1 gelten hingegen als prognostisch günstig, insbesondere bei der AML<sub>NC</sub>. Andere bei AML häufig aufzufindende und prognostisch wichtige Mutationen betreffen CEBPA, RUNX1, partielle Tandemduplikationen (PTD) von MLL oder, - bei den sog. „core binding factor“ Leukämien - auch KIT. Bei AML<sub>NC</sub> und Vorliegen einer Mutation in TET2 wird die günstige Prognose der CEBPA mutierten oder NPM1+/FLT3- (gemäß ELN beide „Niedriges Risiko“, siehe Kasten) auf „intermediate I“ verschlechtert.<sup>9,10,12</sup>

<p><b>Niedriges Risiko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>➢ inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></li> <li>➢ normaler Karyotyp mit Genotyp <i>NPM1</i><sup>mutiert</sup>/<i>FLT3-ITD</i><sup>negativ</sup></li> <li>➢ normaler Karyotyp mit Nachweis einer <i>CEBPA</i>-Mutation</li> </ul> <p><b>Intermediäres Risiko</b></p> <p><b>Intermediär 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ normaler Karyotyp mit Genotyp <i>NPM1</i><sup>mutiert</sup>/<i>FLT3-ITD</i><sup>positiv</sup></li> <li>➢ normaler Karyotyp mit Genotyp <i>NPM1</i><sup>unmutiert</sup>/<i>FLT3-ITD</i><sup>positiv</sup></li> <li>➢ normaler Karyotyp mit Genotyp <i>NPM1</i><sup>unmutiert</sup>/<i>FLT3-ITD</i><sup>negativ</sup></li> </ul> <p><b>Intermediär 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i></li> <li>➢ zytogenetische Veränderungen, die nicht zur Hoch- oder Niedrig-Risikogruppe gehören</li> </ul> <p><b>Hohes Risiko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i></li> <li>➢ t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i></li> <li>➢ t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i>-Rearrangements</li> <li>➢ -5 oder del(5q); -7; abn(17p); komplexer Karyotyp*</li> </ul>
---

*Tabelle 1: Risikoeinteilung gemäß European LeukemiaNet Empfehlungen (\*Drei oder mehr chromosomale Veränderungen in Abwesenheit einer in der WHO Klassifikation genannten rekurrenten genetischen Veränderungen [t(15;17), t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) oder t(3;3)]).*

Patienten mit zytogenetischem Befund entsprechend „intermediate risk“ lassen sich nach Mutationsanalyse von TET2, NPM1, FLT3 und CEBPA in 4 Prognosegruppen einteilen.<sup>22</sup> Prognostisch ungünstige Mutationen der DNA Methyltransferase DNMT3A finden sich bei 22% der de novo AML mit intermediärem Karyotyp.<sup>17</sup> Aktuell werden neue Therapien evaluiert (FLT3-Inhibition bei AMLFLT3+, ATRA bei AMLNPM1+, Gemtuzumab Ozogamicin bei „Core binding Faktor“ pos. AML). Bei 19.8% (n=247)18 der sAML/MDS („myelodysplasia related changes“-AML) oder tAML findet sich mindestens eine TET2 Mutation (dann nicht prognoserelevant; OS und CR).<sup>18</sup> Hingegen kann der NPM1 Status in eine Risikostratifizierung der sAML einfließen.<sup>19</sup>

## Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Da bei MDS etwa 50% aller Proben einen unauffälligen Karyotyp aufweisen,<sup>6,14</sup> wird die Diagnose oft aufgrund morphologischer Merkmale getroffen. In jüngster Zeit fanden unterschiedliche Arbeitsgruppen nicht nur bei der CMML, sondern auch beim MDS einen hohen prozentualen Anteil von Proben mit somatischen Mutationen.<sup>1-13</sup> Insbesondere bei Patienten, deren klinisches/histologisch/morphologisches Bild und unauffälliger zytogenetischer Befund keine sichere Differenzierung zwischen einem (s)MDS und einem reaktiven bzw. toxischen Geschehen zulassen, ist ein Mutationsnachweis mittels molekulargenetischem Screening, wie z.B. TET2 oder ASXL1, diagnostisch beweisend für eine hämatologische Neoplasie.

Die Analyse eines geeigneten Genpanels lässt in 51% der MDS mindestens eine somatische Mutation erkennen (Stand 2011)!<sup>7</sup> Unter Einbeziehung neu entdeckter Loci<sup>32</sup> dürfte die Positivrate bis zu 80% betragen.<sup>16</sup> Mutationen von TET2 und ASXL1 stellen

neben den erworbenen, numerischen oder strukturellen Chromosomenaberrationen [5q- (29%), komplex (27%), -7/7q- (24%), Trisomie 8 (16%), 20q- (7%), -Y (5%)]<sup>6</sup> die derzeit häufigste Einzelgenaberrationen dar.<sup>5</sup>

Seit in 2009 erstmals bei jedem fünften MDS-Patienten Mutationen im TET2-Gen gezeigt werden konnten,<sup>1</sup> wurden durch „deep sequencing“ und „whole exome“ Analysen von Patienten mit Neoplasien der myeloischen Zellreihe weitere Mutationen identifiziert. Bereits heute haben einige dieser Mutationen neben ihrem diagnostischen Nutzwert Potenzial für eine verbesserte Risikostratifizierung und werden ergänzend zu den klassischen Parametern wie der Transfusionsbedürftigkeit (adaptierte WPSS) sicher zukünftig Eingang in die Risikoanalyse finden. Darüber hinaus ist bereits absehbar, dass sich einige Targets als Zielstrukturen neuer Therapien eignen werden.

Zur Risikoeinschätzung wird z. Z. neben der Anzahl der Zytopenien und dem Anteil der Blasten im Knochenmark die Zytogenetik gemäß IPSS<sup>33</sup> oder WPSS<sup>34</sup> herangezogen. In allen Risikogruppen des IPSS gibt es jedoch ein sehr unterschiedliches Outcome. Expertenzentren differenzieren daher die „poor subgroup“<sup>35,36</sup> oder das „intermediäre Risiko“ weiter zwischen günstigen und ungünstigen zytogenetischen Befunden.<sup>14</sup> Auch somatische Mutationen (Gene ASXL1, TP53, EZH2, RUNX1 und ETV6) verschlechtern das OS multivariat unabhängig und den IPSS-Score zur Einstufung in die nächst höhere IPSS-Gruppe.<sup>7</sup> Insbesondere in der günstigen Entität del(5q) treten Mutationen des Gens TP53 (mediane Klongröße: 11%) früh auf und bergen ein stark erhöhtes Progressions- und Leukämierisiko, oft noch nach Jahren, vermutlich aufgrund Insensitivität vs. Lenalidomid.<sup>37</sup> TET2 Mutationen<sup>38</sup> und gemäß vorläufigen Daten auch ASXL1<sup>39</sup> und EZH2<sup>39</sup> Mutationen sollen mit einem besseren Ansprechen gegenüber Azacytidin einhergehen.

Epigenetisch wirksame Genmutationen (ASXL1, EZH2, IDH1, IDH2, TET2) beeinflussen über die Methylierung der DNA oder die Modifizierung von Histonen die Genexpression. Mutationen von IDH2 finden sich z.B. bei RAEB-2, post-AML MDS, post-MDS AML aber auch bei MPN mit Blasten oder CML<sub>BC</sub> und scheinen einem möglichen Progressionsmechanismus zu entsprechen.<sup>23</sup> Patienten mit Mutationen der DNA Methyltransferase DNMT3A zeigen ein schlechteres Gesamtüberleben ( $p=0.005$ ) und sind schneller progredient zur AML ( $p=0.007$ ).<sup>20</sup> Andere Mutationen betreffen den Spleißvorgang von Transkripten (U2AF1 syn. U2AF35, ZRSR2, SRSF2, SF3B1).<sup>16</sup> Die prognostisch sehr günstigen Mutationen von SF3B1 haben einen pos. prädiktiven Wert von 98% für Ringsideroblasten<sup>40</sup> und finden sich bei RARS oder RCMD-RS in bis zu 75% der Fälle (siehe Tabelle)<sup>16</sup>. Mutationen in U2AF1 führen hingegen zu einem 3-fach erhöhten Leukämierisiko (MDS ► sAML).<sup>21</sup>

Da sich bei Vorliegen der Mutation für Val617Phe in JAK2 die (Rest-) Erkrankung zuverlässig und sensitiv quantifizieren lässt, empfiehlt sich immer auch bei MDS die entsprechende Prüfung, besonders bei isoliertem 5q- Syndrom und proliferierendem Knochenmark sowie bei der RARS-T.

### **Myelodysplastisch-/Myeloproliferative Neoplasien, Chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)**

Für die CMML gilt, dass bei Analyse eines geeigneten Gen-Panels in mindestens 84% der Fälle Mutationen nachweisbar sind.<sup>30</sup> Am häufigsten finden sich somatische Mutationen in *TET2* (51%).<sup>2,28</sup> Im Falle der nur fraglich bestehenden Diagnose einer CMML können diagnostisch hilfreiche und (teils) prognoserelevante Mutationen von *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *RUNX1*, *NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *TP53* geprüft werden. Besonders gravierend ist der Einfluss einer EZH2 Mutation auf das Gesamtüberleben: Das mediane OS beträgt bei EZH2-Mutation 4.3 Monate, bei EZH2/TET2-Wildtyp 90 Monate, bei TET2-Mutation und EZH-Wildtyp 130.4 Monate! ( $p<0.001$ ).<sup>30</sup>

Auch wenn die WHO nur zwischen CMML1/CMML2 unterscheidet, scheinen Mutationen der RAS-Gene neuesten Erkenntnissen zufolge kausal für die Entwicklung des „myeloproliferativen Typs der CMML (MP-CMML) zu sein, einhergehend mit einem deutlich verringertem Gesamtüberleben.<sup>13</sup> Bei gesicherter Diagnose „CMML“ kann daher ggf. empfohlen werden, den RAS-Status zu prüfen, insbesondere bei erkennbarer, proliferativer Komponente oder v.a. Transformation. Mutationen in ASXL1 finden sich ebenfalls oft bei der MP-CMML und der Untersuchung von Gelsi-Boyer zufolge in allen Fällen mit Progress zur AML.<sup>24</sup> Auch beim fortgeschrittenen MDS sind Mutationen in ASXL1, dem dort am häufigsten mutierten Gen, prognostisch ungünstig<sup>7,25</sup> und mit AML-Progression assoziiert.<sup>25</sup>

## Mutationshäufigkeit bei *dysplastischen Veränderungen*

Mut./Gen	MDS		MD/MP-N overlap	sAML/MDS
	Alle MDS	RARS	CMML	
JAK2 V617F	~ 3%	~ 70% ! RARS-T Isol. 5q- mit prolif. Mark	9.8% <sup>30</sup>	~ 9.7%
U2AF1 syn. U2AF35	11.6% <sup>16</sup> (o. RS)		8% <sup>16</sup>	6.5% <sup>16</sup> (o. RS)
SRSF2	11.6% <sup>16</sup> (o. RS)	5.5% <sup>16</sup>	28.4% <sup>16</sup>	1.6% <sup>16</sup> (o. RS)
ZRSR2	7.7% <sup>16</sup> (o. RS)	1.4% <sup>16</sup>	8% <sup>16</sup>	4.8% <sup>16</sup> (o. RS)
SF3B1	^6.5% <sup>16</sup> (o. RS) bis 28% <sup>32,40(n=533)</sup> )	^68% <sup>32</sup> -75% <sup>16</sup> ! Auch RCMD-RS	4.5% <sup>16</sup> 5% <sup>32</sup> 19.3% <sup>40(n=83)</sup>	5% <sup>32</sup> 5.3% <sup>40(n=38)</sup>
TET2	20.5%		44.4% <sup>30</sup> bis 51% <sup>28</sup>	
ASXL1	14.4%#		>>#11% (nur ansonsten mutationsnegative untersucht!, hier 9/20!) <sup>30</sup>	
RUNX1	8.7%#		8.7% <sup>30</sup>	
TP53	7.5%#			16.4% (vs.4% in AML <sub>NC</sub> )
EZH2	6.4%#		#13% <sup>29</sup> , #12.3% <sup>30*</sup>	
NRAS	3.6%		#22.2% <sup>30</sup>	
ETV6	2.7%#			
CBL	2.3%		22.2% <sup>30</sup>	10.3% (vs.0.8% in AML <sub>NC</sub> )
IDH2	2.1%		3.7% <sup>30</sup>	
NPM1	1.8%		1.2% <sup>30</sup>	3% (vs.24.4% in AML <sub>NC</sub> )
IDH1	1.4%		1.2% <sup>30</sup>	
KRAS, GNAS, PTPN11, BRAF, PTEN, CDKN2A	S ~ 3%		#12.3% KRAS <sup>30</sup>	
FLT3				7.6% (vs. 22.6% in AML <sub>NC</sub> )

\*Medianes OS bei EZH2-Mutation 4.3 Monate, bei EZH2/TET2 Wildtyp 90 Monate,  
bei TET2-Mutation und EZH2-Wildtyp 130.4 Monate! ( $p < 0.001$ )<sup>30</sup>  
#Ungünstig!  
^Günstig!

## Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Für die PV ist bekannt, dass im Regelfall die Mutation für JAK2 p.V617F nachweisbar ist (96%). Nur bei Fällen von isolierter Erythrozytose ist seltener eine Mutation in Exon 12 nachweisbar.<sup>1</sup>

ET und MF zeigen in 55% bzw. 65% der Fälle eine Mutation im JAK2-Gen. Ist keine Mutation für 617F in JAK2 aufzufinden, kann beim Bestehen einer (isolierter) Erythrozytose ein erweiterter Test auf seltene Mutationen von *TET2*, *JAK2* Exon 12, *DNMT3A*, *EZH2* und *IDH1/IDH2*, bei V.a. MF oder ET ein Test auf Mutationen von *MPL*, *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2* und *CBL* erfolgen erwogen werden (s.Tabelle). Weitere Mutationen sind in den Genen *IKZF1* und *SH2B3* bei MPN-Patienten in der chronischen Phase beschrieben, falls bereits Blasten im peripheren Blut vorliegen (s. Tabelle).

Unabhängig vom *JAK2* Status zeigen bei der PV und MF 16-17% der Patienten Mutationen in *TET2*.<sup>2,8,11</sup> Während diese bei der PV die Aggressivität des Klon zu erhöhen scheinen,<sup>8</sup> sollen sie nicht prognoserelevant bei MF sein.<sup>1</sup> Bei bestehender Diagnose MF ist neben der kompletten Risikoabschätzung „DIPSS plus“ auch die Bestimmung des Zytokins IL-8 und des IL-2R von erweitertem Nutzen, da bei erhöhten Spiegeln von IL8 und/oder IL2R das OS erheblich sinkt.<sup>26,27</sup>

Besteht V. a. systemische Mastozytose (SM), sollte auf therapierelevante Mutationen des Gens *KIT* geprüft werden. *TET2*-Mutationen finden sich in 29% der SM.<sup>2</sup>

## Mutationshäufigkeit bei *BCR-ABL* negativen MPN

Mut./Gen	PV	ET	PMF	andere
JAK2 V617F	~ 96%	~ 55%	~ 65%	~ 5% BP-MPN
JAK2 Exon 12	~ 3%			
MPL		~ 3%	~ 10%	~ 5% BP-MPN
SH2B3 (LNK)	selten	selten	selten	~ 10% BP-MPN
TET2 <sup>a</sup>	~ 16%	~ 5%	~ 17%	~ 17% BP-MPN ~ 29% systemische Mastozytose
ASXL1 <sup>a</sup>		~ 3%	~ 13%	~ 18% BP-MPN
IDH1/IDH2 <sup>a</sup>	~ 2%	~ 1%	~ 4%	~ 20% BP-MPN
EZH2 <sup>a</sup>	~ 3%		~ 7%	~ 6% sek. MF, multivariat. prognos. ungünstig <sup>31</sup> ~ 3% HES/CEL
DNMT3A <sup>a</sup>	~ 7%		~ 7%	~ 14% BP-MPN
CBL	selten	selten	~ 6% (prim. und sek. MF)	
IKZF1				~ 19% BP-MPN selten CP-MPN
KIT <sup>b</sup>				> 95% Mastozytose

modifiziert und ergänzt<sup>4</sup> aus Tefferi, *Leukemia* 25, 1059-1063 (July 2011) und Tefferi, *Blood* March 31, 2011 vol. 117 no. 13 3494-3504

<sup>a</sup> auch in MDS/AML/MDS-MPN-Overlap

<sup>b</sup> Swerdlow, Campo, Harris, Jaffe, Pileri, Stein, Thiele, Vardiman: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC: Lyon 2008, S.62

### Methoden, Gen/ Relevanter Bereich Exons (E):

ASXL1 (E12); CBL (E8-9); CEBPA (E1); DNMT3A (E8-23); ETV6 (1-8); EZH2 (E2-20); FLT3 (E14-15,20); IDH1 (E4); IDH2 (E4); JAK2 (E12-15)\*; KIT (E8-17)\*; KRAS (E3-2); MPL (E9-12)\*; NPM1 (E12); NRAS (E1-2); PTPN11 (E3); RUNX1 (E1-8); SH2B3 (3'-E2); SF3B1 (E14-16); SRSF2 (E1); TET2 (E3-11); TP53 (E4-9); U2AF1 (E2,E6 syn. U2AF35) WT1 (E7,9) ZRSR2 (E2-11) \* : cDNA

Ständige Ergänzung des Untersuchungspanels je nach Literaturlage. Beispiel: Mutationen in SF3B1 finden sich bei 75% (!) der MDS mit Ringsideroblasten (RARS oder RCMD-RS).

### Material:

2-5 ml EDTA-Knochenmark, ggf. auch Heparin-Knochenmark, je nach Lokalisation der Erkrankung auch Untersuchung an peripherem Blut möglich (EDTA oder Heparin)

### Ansprechpartner:

Dr. rer. nat. Thomas Haverkamp

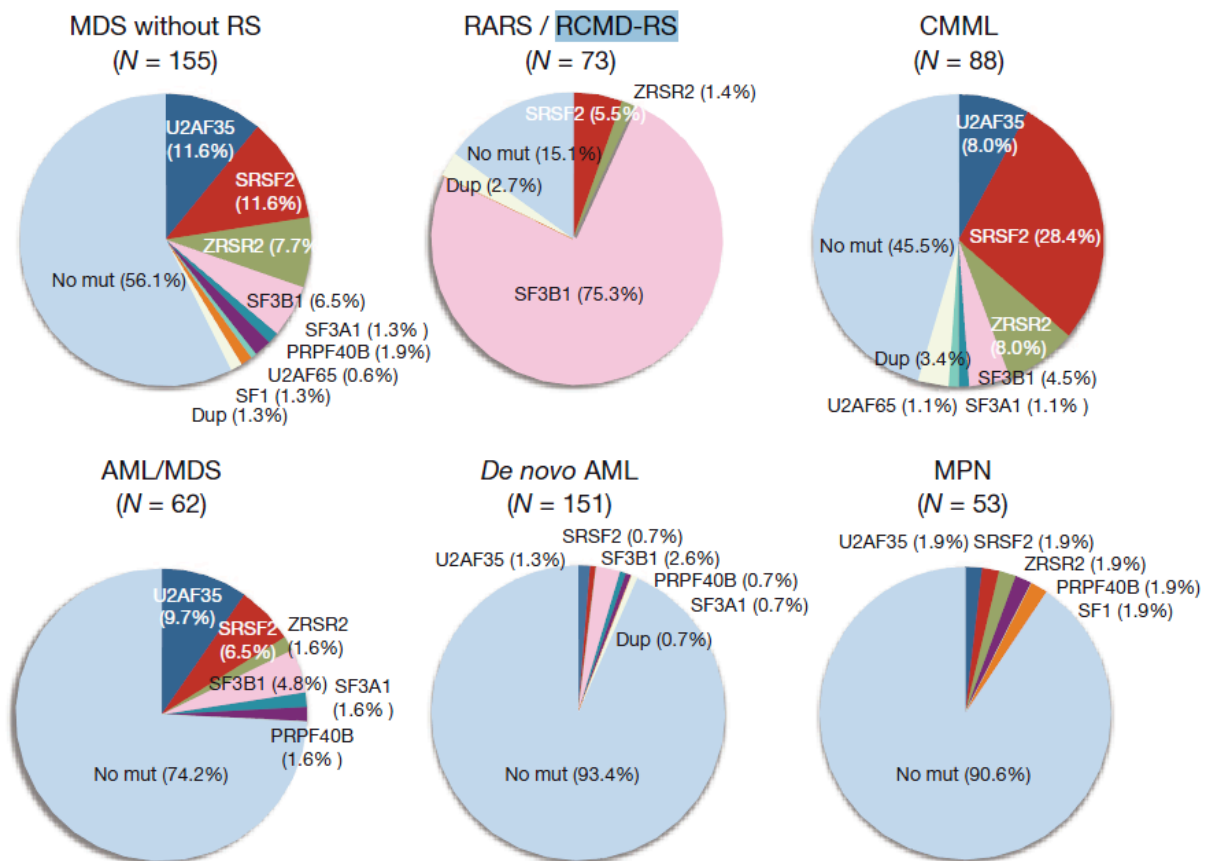
Tel. 0231. 9572-7332

### Literatur

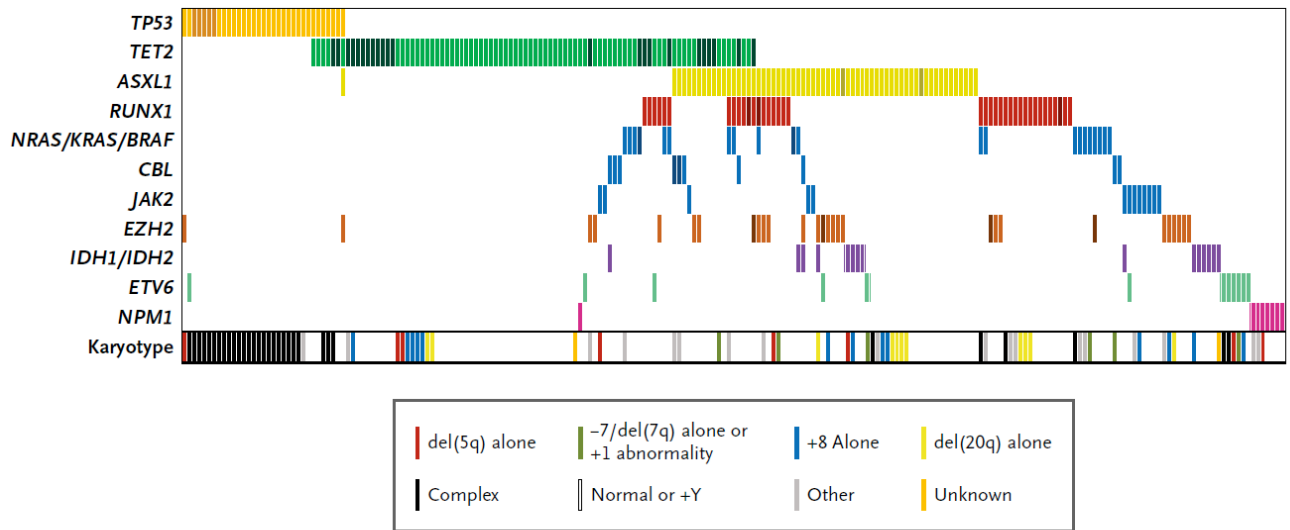
- 1 Delhommeau et al. *N Engl J Med* 2009;360:2289-301.
- 2 Abdel-Wahab et al. *Blood*. 2009 July 2; 114(1): 144-147. Prepublished online 2009 May 6. doi: 10.1182/blood-2009-03-210039.
- 3 Tefferi et al. *Leukemia* (2009) 23, 900-904; doi:10.1038/leu.2009.37; published online 5 March 2009
- 4 Kosmider et al., *blood* 2009 114: 3285-3291 Prepublished online Aug 7, 2009
- 5 Langemeijer et al., März 2009-11-11 VOLUME 41 NUMBER 7 JULY 2009 NATURE GENETIC
- 6 Deutsches MDS-Forum - Dresden 2006 (D. Haase/Göttingen) 7 Bejar et al., *N Engl J Med* 2011;364:2496-2506
- 8 Swierzek et al., *haematologica* 2011; 96(5)5
- 9 Metzeler et al., *JCO* Feb 22, 2011;JCO.2010.32.7742;
- 10 Nibourel et al., *blood* 2010 116: 1132-1135
- 11 zusammengefasst in *Pronier* 2011, *haematologica* 96(5):638-40
- 12 Metzeler et al., *JCO* 29(10):1373-1381 (2011) "TET2 Mutations Improve the New European LeukemiaNet Risk Classification of Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study"
- 13 Ricci et al., *Clin Cancer Res.* 16(8) 2010:2246-2256
- 14 Haase et al., *blood* 2007;110:4385-95
- 15 zusammengefasst in: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
- 16 Yoshida et al., *Nature* 2011 doi:10.1038/nature10496
- 17 Ley et al., *N Engl J Med* 2010; 363:2424-2433
- 18 Kosmider et al., epub ahead of print French retrospective study. *Haematologica*. 2011; 96:xxx doi:10.3324/haematol.2011.040840
- 19 Stölzel et al., *Leukemia* (2011) 25, 420-428; doi:10.1038/leu.2010.279

- 20 Walter et al., Leukemia 25, 1153-58 (Juli 2011)
- 21 Graubert et al., Nature Genetics 2012 VOLUME 44(1):53-5
- 22 Chou et al., Blood 2011 Aug. 9, epub ahead of print
- 23 Cazzola et al., Haematologica, 95 (10): 1623. (2010)
- 24 Gelsi-Boyer et al., Br J Haematol 2010 151(4):365-75
- 25 Thol, F. et al., J Clin Oncol 2011, May 16, epub ahead of print "prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with Myelodysplastic syndromes.
- 26 Ayalew Tefferi, Rakhee Vaidya, Domenica Caramazza, Christy Finke, Terra Lasho and Animesh Pardanani J Clin Oncol 29(10):1356-63 (2011) PMID 21300928 "Circulating interleukin (IL-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study"
- 27 Vaidya et al., Blood, 2010: 116(21) abstract3068
- 28 Tefferi, Leukemia 25, 1059-1063 (July 2011)
- 29 Ernst et al., Nature Genetics 2010, 42(8):722-27
- 30 Kohlmann et al., J Clin Oncol. 2010 Jul 19 ergänzt um Grossmann, Vortrag 296, ASH 2010. <http://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper27731.html>
- 31 Guglielmelli et al., BLOOD, 2011, 118(9):5227-5234
- 32 Papaemmanuil et al., N Engl J Med. 2011 Oct 13;365(15):1384-95. Epub 2011 Sep 26.
- 33 Greenberg et al., Blood 89:2079-88, 1997
- 34 Malcovati et al., J Clin Oncol 25:3503-3510, 2007
- 35 Schanz et al., J Clin Oncol 29:1963-1970, 2011
- 36 Greenberg et al., "Revised International Prognostic scoring system (IPSS-R), developed by the International Prognostic Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM) Leuk Res (Abstr; in press)
- 37 Jädersten (2011) TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. J Clin Oncol 29:1971-1989
- 38 Itzykson et al., leukemia 2011, 25:1147-52
- 39 zusammengefasst in Schlegelberger et al., Leukemia & Lymphoma, just accepted, doi:10.3109/10428194.2011.618235
- 40 Malcovati et a., Blood Dec. 2011, 118(24):6239-6246; n=533 Patienten

Abb.1: Somatische Mutationen bei MDS/AML/MPN. Quelle: Yoshida et al., Nature 2011 doi:10.1038/nature10496



<http://www.google.de/url?sa=t&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CBwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Fnature%2Fjournal%2Fvaop%2Fcurrent%2Fslides%2Fnature10496-pf1.ppt&rct=j&q=Yoshida%20et%20al.%2C%20Nature%202011%20doi%3A10.1038%2Fnature10496&ei=RASMTq6fMsSW8QOzmfXRBg&usq=AFQjCNEFxoLJhFkGXMP-YMPQteqkihB2CQ>



**Figure 1. Mutations and Cytogenetic Abnormalities in 223 Samples with at Least One Mutation.**

Mutations in the 11 most frequently mutated gene groups are shown by colored bars. Each column represents 1 of the 223 samples with a mutation in one or more of the genes listed. Darker bars indicate samples with two or more distinct mutations in that gene group. The karyotype of each of the 223 samples is also shown.