

## Myelodysplastische Syndrome Syndrome myélodysplasique

# WHO-Klassifikation und Einsatz der «Next-Generation»-Sequenzierung

## Classification de l'OMS et utilisation du séquençage de «nouvelle génération»

Tobias Silzle, St. Gallen; Nicolas Bonadies, Bern

- Aufgrund der Alterung unserer Gesellschaft ist mit einer deutlichen Zunahme der MDS-Erkrankung zu rechnen.
  - Entwicklungen in der molekularen Diagnostik sowie neue Therapieoptionen werden die Behandlungsstrategien auch für ältere Patienten verändern.
  - Ein multidisziplinäres Management ist eine wichtige Voraussetzung und stellt die Gesundheitssysteme vor neue Herausforderungen. Dies betrifft nicht nur die adäquate Betreuung in der klinischen Routine, sondern auch die Durchführung von klinischen Studien, die bei seltenen Erkrankungen im Zeitalter der personalisierten Medizin ein hohes Mass an Kooperation und Koordination verlangen.
  - Als Antwort auf diese Herausforderungen hat die Schweizer MDS-Studiengruppe im Jahr 2015 das Schweizer MDS-Register/Biobank ins Leben gerufen, um den klinischen und wissenschaftlichen Austausch innerhalb eines internationalen Netzwerkes zu ermöglichen.
- *En raison du vieillissement de notre société, on peut s'attendre à une augmentation nette du SMD.*
  - *Les développements dans le diagnostic moléculaire ainsi que les nouvelles options thérapeutiques vont modifier les stratégies thérapeutiques également pour les patients âgés.*
  - *Une prise en charge multidisciplinaire est une condition importante et représente de nouveaux défis pour le système de santé. Cela concerne non seulement la prise en charge adéquate en routine clinique mais également la mise en œuvre d'études cliniques qui réclament un niveau élevé de coopération et de coordination pour les maladies rares à l'ère de la médecine personnalisée.*
  - *En réponse à ces défis, en 2015, le groupe d'étude suisse sur le SMD a créé le registre/la biobanque suisse sur le SMD pour permettre l'échange clinique et scientifique au sein d'un réseau international.*

■ Myelodysplastische Syndrome (MDS) werden als Erkrankungen des älteren Menschen vorwiegend bei Patienten >70 Jahre diagnostiziert. In der Schweiz ist bei einer Inzidenz von 2–3/100 000 Patientenjahre mit etwas mehr als 300 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen. Es leben zurzeit geschätzt um die 1600 Patienten mit MDS in unserem Land [1]. Die therapeutischen Optionen sind in den letzten Jahren im Wesentlichen unverändert geblieben, mit der nur für wenige Patienten möglichen allogenen Stammzelltransplantation als kurative Behandlung und verschiedenen Optionen zur Verbesserung der Zytopenien in den verbleibenden palliativen Situationen [2–5]. Im Gegensatz hierzu hat die rasante Entwicklung der «Next-Generation»-Sequenzierung (NGS) auch im klinischen Alltag der Hämatologie [6,7] zu relevanten neuen Erkenntnissen geführt, die für MDS-Patienten hinsichtlich Diagnosestellung und Prognoseeinschätzung eine Rolle spielen. Ausgehend von der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2016 sollen im Folgenden die wichtigsten Entwicklungen und Konzepte vorgestellt werden.

### Revision der WHO-Klassifikation 2016

Auch im Zeitalter der Molekularbiologie bleibt die *morphologische Beurteilung* von peripherem Blutausschuss und Knochenmarksaspirat das Fundament der Diagnostik. Grundlegend werden MDS-Formen mit Blastenexzess von solchen ohne Blastenvermehrung unterschieden. Für die weitere Unterteilung sind die Anzahl der von Zytopenien und Dysplasien betroffenen Zellreihen, der Nachweis von Ringsideroblasten (RS) und typische zytogenetische Veränderungen ausschlaggebend. Eine Neuerung der WHO-Klassifikation 2016 besteht in der Nomenklatur (**Tab. 1**) [8,9]. Die Termini «Refraktäre Anämie» bzw. «Refraktäre Zytopenie» wurden verlassen und die Bezeichnung «Myelodysplastisches Syndrom» wird nun für alle Entitäten verwendet, ergänzt um den morphologischen Kernbefund. Dies bereinigt manche Inkongruenzen der früheren Terminologie, etwa die Bezeichnung «Refraktäre Anämie» für die häufig mit einer Panzytopenie einhergehenden MDS-Formen mit Blastenexzess.

Die *konventionelle Metaphasenzytogenetik* bleibt das zweite unverzichtbare Standbein der MDS-Diag-

Tab. 1: WHO 2016 Klassifikation für MDS

Subtyp <sup>1</sup>	Dysplastische Zelllinien	Zytopenien <sup>2</sup>	% RS aller erythroiden Elemente im KM		% Blasten im KM oder PB, AS (Auerstäbchen)			Konventionelle Zytogenetik
			wtSF3B1	mSF3B1	KM	PB	AS	
MDS mit SLD	1	1 oder 2	≤15	≤5	<5	<1	-	
MDS mit MLD	2 oder 3	1-3	≤15	≤5	<5	<1	-	
MDS mit SLD und RS	1	1 oder 2	≥15	≥5	<5	<1	-	
MDS mit MLD und RS	2 oder 3	1-3	≥15	≥5	<5	<1	-	
MDS del(5q)	1-3	1 oder 2	-	-	<5	<1	-	Isolierte del(5) mit oder ohne eine zusätzliche zytogenetische Alteration ohne del(7) oder -7
MDS mit EB1	0-3	1-3	-	-	5-9	2-4	-	
MDS mit EB2	0-3	1-3	-	-	10-19	5-19	+	
MDS-U			≤15	≤5	<5	<1	-	
A) 1% Blasten im peripheren Blut	1-3	1-3	-	-	<5	1 <sup>3</sup>	-	
B) SLD mit Panzytopenie	1	3	-	-	<5	<1	-	
C) nur durch definierende Zytogenetik	0	1-3	≤15 <sup>4</sup>	-	<5	<1	-	MDS-definierende zytogenetische Alteration
RCC	1-3	1-3	≤15	≤5	<5	<1	-	

nach [8]

MDS = Myelodysplastisches Syndrom; SLD = «single lineage dysplasia» (unilineäre Dysplasie); MLD = «multi lineage dysplasia» (multilineäre Dysplasie);

RS = Ringsideroblasten; EB = «excess of blasts» (Blastenexzess); RCC = «refractory cytopenia of childhood» (refraktäre Zytopenie in der Kindheit);

<sup>1</sup> Ohne vorgängige zytotoxische Therapie oder Keimbahn-Prädisposition für myeloische Neoplasmen;

<sup>2</sup> Zytopenien: Hämoglobin <100 g/l, Thrombozyten <100 G/L, Neutrophile <1,8 G/L, Monozyten <1 G/L;

<sup>3</sup> 1% Blasten im PB muss mit einer zweiten Bestimmung bestätigt werden;

<sup>4</sup> ≥15 RS entspricht MDS-SLD-RS

**CAVE:** ≥50% erythroide Vorstufen, ≥20% Blasten der nicht-erythroiden Zellen, aber <20% aller Zellen entspricht neu einem MDS (MDS-SLD/MLD oder EB) und nicht mehr einer AML M6 erythroid/myeloid

nostik. Bei Patienten mit Zytopenien ohne Blastenvermehrung und ohne (signifikante) Dysplasien kann die Diagnose durch den Nachweis bestimmter MDS-definierender zytogenetischer Anomalien gestellt werden (Tab. 2). In diesem Fall wird die Diagnose «unklassifizierbares MDS» vergeben. In diese Kategorie werden auch die Fälle mit Panzytopenie und Einliniendysplasie oder mit konstantem Blastennachweis von 1% im peripheren Blut ohne Blastenvermehrung im Knochenmark eingeordnet [8,9].

Die durch eine Deletion am kurzen Arm von Chromosom 5 charakterisierte Kategorie des MDS mit del(5q) wurde in ihrer Definition erweitert. Neu können auch Fälle mit einer zweiten zytogenetischen Anomalie dieser Kategorie zugeordnet werden, ausser bei zusätzlichen Anomalien im Chromosom 7, die mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind [8-10].

Die konventionelle Zytogenetik (für eine konklusive Untersuchung wird die Analyse von mindestens 20 Metaphasen verlangt) kann in ausgewählten Situ-

ationen, z.B. bei morphologisch hohem Verdacht auf ein MDS del(5q), aber normalem Karyotyp, um weitere Methoden ergänzt werden. Hierbei können auf MDS-typische chromosomale Anomalien fokussierte FISH-Panel oder auch genomweite «comparative genomic hybridization»-Microarrays (Array-CGH) [11] verwendet werden. Diese beiden Methoden bieten jedoch keinen A-priori-Ersatz für die konventionelle Zytogenetik. Insbesondere ist derzeit die prognostische Aussagekraft von nur in der Array-CGH nachweisbaren Anomalien noch nicht sicher geklärt.

#### Diagnostische Bedeutung der «Next-Generation»-Sequenzierung bei unklaren Zytopenien

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Mutationen in Genen identifiziert, die mit der Entstehung der MDS und dem Progress in eine AML in Zusammenhang stehen. Das Spektrum der mutierten «Driver-Gene» ist vielfältig und umfasst häufig Komponenten der epigenetischen Modifikation von DNA und Histonen oder der RNA-modifizierenden Splicing-

**Tab. 2:** MDS-definierende zytogenetische Anomalien

Unbalancierte Veränderungen	MDS	t-MDS
Monosomie 7 oder del(7q)	10%	50%
del(5q)	10%	40%
del(20q)	5–8%	
Isochromosom 17q oder t(17p)	3–5%	25–30%
Monosomie 13 oder del(13q)	3%	
del(11q)	3%	
del(12p) oder t(12p)	3%	
del(9q)	1–2%	
Idic(X)(q13)	1–2%	
<b>Balancierte Translokationen</b>		
t(11;16)(q23.3;p13.3)		3%
t(3;21q262;q221)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23.3)	1%	
inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q341)	1%	

nach [8]

Maschinerie («Spliceosom»). Auch Komponenten der Zellzyklusregulation, Cohesin-Komplexe, Transkriptionsfaktoren oder Komponenten der intrazellulären Signaltransduktion können betroffen sein (Tab. 3) [2,12–18].

Hervorzuheben ist einerseits, dass die meisten beim MDS zu findenden Driver-Gen-Mutationen auch bei anderen myeloischen Neoplasien auftreten, wenn auch in unterschiedlichen Häufigkeiten oder Kombinationen. Zudem haben mehrere Studien gezeigt, dass für myeloische Neoplasien typische Mutationen auch bei hämatologisch Gesunden vorkommen können. Die Häufigkeit nimmt stark mit dem Alter zu, von 10% bei 60-Jährigen bis zu 15–20% bei >80-Jährigen (aber <1% bei <40-Jährigen). Dieses Phänomen wurde als «Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential» (CHIP) bezeichnet [19,20]. Ähnlich wie bei der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und der monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) handelt es sich um eine fakultative Präkanzerose, die mit etwa 1% pro Jahr in eine maligne hämatologische Erkrankung übergehen kann. Zudem weisen Patienten mit CHIP auch eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität auf [21].

Ein wiederkehrendes Problem in Praxis und Klinik sind Patienten mit anhaltenden Zytopenien, für die keine sicheren Ursachen gefunden werden können. Bei Fehlen von Dysplasien oder MDS-definierenden zytogenetischen Anomalien werden diese bisher unter dem Begriff der «Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance» (ICUS) zusammengefasst [22]. Ein Nachweis rekurrenter Mutationen kann hier

**Tab. 3:** Häufige Mutationen bei MDS

Epigenetische Modifikation	
TET2	~21%
ASXL1	~14%
DNMT3A	~5–8%
EZH	~6%
IDH2	2%
IDH1	1%
Spliceosom	
SF3B1	~28%
SRSF2	~12%
U2AF1	~7%
Zellzyklusregulation	
TP53	~8%
PTEN	<1%
CDKN2A	<1%
Transkriptionsfaktoren	
RUNX1	~9%
SETBP1	~2–5%
EZH	~6%
Rezeptor-Signaling	
N-RAS	4%
JAK2	3%
FLT3	2%
CBL	2%
GNAS	<1%
BRAF	<1%

nach [31]

helfen, reaktive von klonalen Zytopenien abzugrenzen. Die Interpretation eines Mutationsnachweises hängt dabei von der Größe des Klons (gemessen als «variant allele frequency», VAF) und der Anzahl der nachgewiesenen Mutationen ab. Findet sich in einer ICUS-Konstellation eine rekurrente Mutation mit einer VAF von mehr als 2%, spricht man von einer «Clonal Cytopenia of Undetermined Significance» (CCUS). Unter Patienten mit CCUS haben diejenigen, bei denen mindestens zwei Mutationen mit einer VAF >10% vorliegen, ein hohes Risiko, innerhalb der nächsten fünf Jahre eine hämatologische Neoplasie zu entwickeln [23]. Die von einem internationalen Expertenpanel kürzlich vorgelegten Kriterien zur Abgrenzung von CHIP, ICUS, CCUS von einem manifesten MDS [24] sind in **Tabelle 4** zusammengefasst. Dieser Konsensus definiert auch neue MDS-bezogene Minor-

**Tab. 4:** Charakteristika der klonalen Hämatopoiese und MDS

Charakteristika	CHIP	ICUS	IDUS	CCUS	LR-MDS	HR-MDS
Monoklonalität/Oligoklonalität	+	-/+	-/+	+	+	+
Relevante Dysplasien	-	-	+	-	+	+
Zytopenie(n)	-	+	-	+	+	+
Blasten im Knochenmark [%]	<5	<5	<5	<5	<5	<20
Abnorme flowzytometrische Befunde	+/-	+/-	+/-	+/-	++	+++
Zytogenetische Veränderungen <sup>1</sup>	+/- 1	-/+ 1	-/+ 1	-	+	++
Molekulare Aberrationen <sup>2</sup>	+	-	-	+	++	+++

nach [24]

ICUS = «Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance»; IDUS = «Idiopathic Dysplasia of Undetermined Significance»; CCUS = «Clonal Cytopenia of Undetermined Significance»; LR = «low-risk»; HR = «high-risk»;

<sup>1</sup> Gelegentlich kann ein kleiner Klon mit MDS-bezogener Anomalie mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nachweisbar sein

<sup>2</sup> Eine molekulare Aberration ist definiert als MDS-bezogene Mutation mit einer Allel-Last  $\geq 2\%$ . Die Arbeitsdefinition für einen prä-MDS-Zustand liegt ebenso bei einer Allel-Last  $>2\%$ , wohingegen die minimale Allel-Last, um als Co-Kriterium für eine MDS-Diagnose gelten zu können, höher sein sollte (z.B. 10%). Eine hohe Allel-Last schließt jedoch das Vorliegen eines CHIP oder CCUS nicht aus. Es ist ebenso wichtig, dass bei den meisten MDS-Patienten multiple Aberrationen/Mutationen gefunden werden. Wenn mehrere Co-Kriterien zutreffen, kann die Diagnose MDS auch in Abwesenheit einer diagnostischen Dysplasie gestellt werden.

Kriterien, die in inkonklusiven Situationen für eine provisorische MDS-Diagnose herangezogen werden können (Tab. 5).

Die sequenzielle Akkumulation genetischer Veränderungen in den HSCs wurde schon lange als pathogenetisches Korrelat der klonalen Evolution postuliert und das Konzept der klonalen Hämatopoiese belegt eine Überlappung von Veränderungen der Hämatopoiese im Alter und der Pathogenese myeloischer Neoplasien. Es bleibt jedoch unklar, welche Faktoren für den Übergang von CHIP und CCUS zu einer manifesten Neoplasie verantwortlich sind. Die klonale Evolution scheint dabei nicht nur durch zellintrinsische (Mutationen in den hämatopoietischen Stammzellen), sondern auch durch zellextrinsische Mechanismen bedingt zu werden. Diesbezüglich spielen das Mikromilieu im Knochenmark und Komponenten des angeborenen und erworbenen Immunsystems eine Rolle. Der «immunologische Stress» erklärt wahrscheinlich auch die Assoziation mit z.T. nicht näher klassifizierbaren entzündlichen und immunologischen Begleiterkrankungen oder -phänomenen, die bei Patienten mit MDS vorkommen können [25–28]. Der Verlust der immunologischen Tumorkontrolle sowie auch die begünstigenden Veränderungen in der Knochenmarks-Nische stehen zurzeit im Fokus der Grundlagenforschung. Dies wird möglicherweise in Zukunft zu neuen Therapieansätzen führen, die schon früh in der Entstehung von myeloischen Neoplasien zum Einsatz kommen könnten (Abb. 1).

Aufgrund der Überlappung im Mutationsspektrum zwischen CHIP, CCUS und den MDS wurden Mutationsanalysen bewusst nicht in die aktuelle WHO-Klassifikation übernommen. Eine Ausnahme stellen Mutationen im Driver-Gen der Spliceosom-Komponente SF3B1 dar, die sehr stark mit einem ringsideroblastischen Phänotyp assoziiert sind [29]. Bei einer SF3B1-Mutation reicht nach WHO 2016 der Nachweis von 5% RS für die Einteilung in die Gruppe

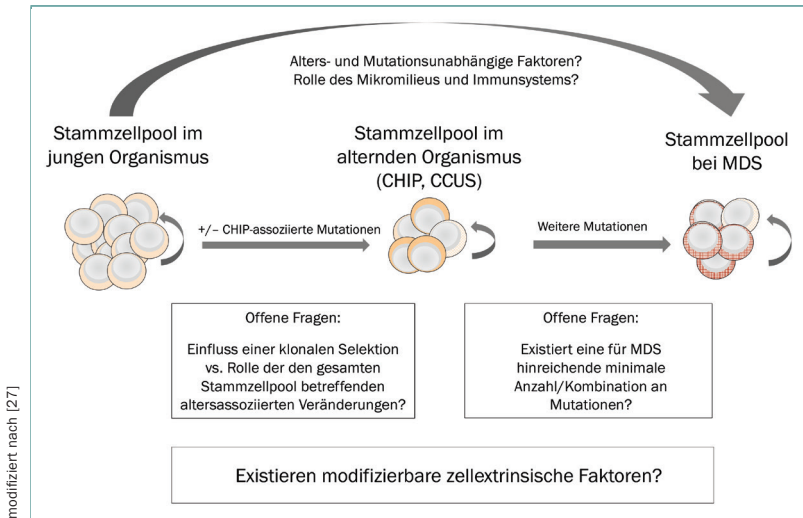
der MDS mit RS aus, anstatt der sonst geforderten 15%. SF3B1-mutierte Patienten haben eine sehr gute Prognose mit geringer Wahrscheinlichkeit einer Progression in eine AML. Da auch Patienten mit Mehrliniendysplasie und RS vom prognostischen Einfluss

**Tab. 5:** Internationaler Experten-Konsensus bezüglich diagnostischer MDS-Kriterien

Grundlegende MDS-Kriterien (beide müssen erfüllt sein)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Persistierende (4 Monate) Zytopenie im peripheren Blut in einer oder mehreren Linien (Hämoglobin, Neutrophile, Thrombozyten)</li> <li>– Ausschluss anderer hämatopoietischer oder nicht-hämatopoietischer Erkrankungen als primäre Ursache der Zytopenie/Dysplasie</li> </ul>
MDS-bezogene (Major-)Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dysplasie in mindestens 10% der Zellen einer der folgenden Zellreihen im Knochenmark: Erythropoese, Myelopoese, Megakaryopoese</li> <li>– Eisenfärbung: <math>\geq 15\%</math> Ringsideroblasten oder <math>\geq 5\%</math> Ringsideroblasten bei Nachweis einer SF3B1-Mutation</li> <li>– 5–19% myeloische Blasten im Knochenmarkspirat (oder 2–19% im peripheren Blut)</li> <li>– Typische chromosomale Anomalie(n), nachgewiesen mittels konventioneller Metaphasenzytogenetik oder FISH</li> </ul>
Co-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Abnorme Befunde in der Histologie/Immunhistochemie der Knochenmarksbiopsie (z.B. Cluster von «atypically localized immature precursors» [ALIPs], Cluster von CD34-positiven blastären Zellen, Nachweis dysplastischer Mikromegakaryozyten in der Immunhistochemie, <math>&gt;10\%</math> der Megakaryozyten)</li> <li>– Abnormer Immunphänotyp der Zellen im Knochenmark nachgewiesen mittels Durchflusszytometrie, mit mehreren MDS-assoziierten phänotypischen Veränderungen, die monoklonale Population erythroider und/oder myeloischer Zellen anzeigen</li> <li>– Nachweis einer klonalen Population myeloischer Zellen mittels molekularbiologischer (Sequenzierungs-)Methoden, die MDS-bezogene Mutationen zeigen</li> </ul>

nach [24]

**Abb. 1:** Physiologische Alterung und klonale



einer SF3B1-Mutation profitieren, wurde die Entität MDS mit Mehrliniendysplasie und RS in die Klassifikation von 2016 wieder aufgenommen.

**Weitere prognostische und prädiktive Bedeutung von Driver-Gen-Mutationen**

Unter einem *prognostischen* Gesichtspunkt lassen sich bereits jetzt einige weitere klinische Szenarien benennen, in denen Mutationsanalysen relevante Informationen liefern können. Etwa 15% der Patienten mit MDS del(5q) weisen eine TP53-Mutation auf. Diese sprechen zwar hämatologisch ebenfalls auf Lenalidomid an, erreichen aber seltener eine zytogenetische Remission und haben ein höheres Risiko für einen AML-Übergang. Bei Nachweis einer TP53-Mutation beim MDS del(5q) können deswegen Therapiealternativen erwogen werden [3,30].

Ein weiteres Szenario für die Mutationssuche betrifft die heterogene Gruppe von Patienten der «intermediate»-Gruppe nach IPSS-R. Diese kön-

nen je nach Vorhandensein oder Fehlen von weiteren Risikomerkmale entweder nach den für «low-» oder «high-risk»-Patienten geltenden Empfehlungen behandelt werden [2–5,30]. Bisher stehen hierzu neben der isolierten Untersuchung der Zytogenetik (Hochrisikokonstellation?) lediglich konventionelle weitere Risikomarker (z.B. LDH-Erhöhung, Knochenmarksfibrose >Grad 2 nach WHO) zur Verfügung. Verschiedene rekurrente Mutationen sind mit einem signifikant erhöhten Risiko verbunden und rechtfertigen ein prognostisches Upstaging in die «high-risk»-Kategorie und bei ausgewählten Patienten auch eine allogene Stammzelltransplantation [15]. Die Suche nach einer TP53-, ASXL1-, RUNX1-, EZH2- und ETV6-Mutation bei Patienten, die für eine intensive Therapie qualifizieren, wird daher in den aktuellen Guidelines explizit empfohlen [4,15]. Ein von der MDS-Foundation gesponsertes internationales Projekt bemüht sich derzeit in der Entwicklung eines um den Mutationsstatus ergänzten «molekularen IPSS-R».

Die klinisch nutzbaren Daten zum prädiktiven Wert des Mutationsprofils beim MDS sind derzeit begrenzt. Eine Relevanz zur Stratifizierung bezüglich zielgerichteter Therapien zeichnet sich für die Zukunft ab. Luspatercept (ACE-356) ist ein TGF-β-Superfamily-Inhibitor [10], der bei EPO-refraktären MDS-Patienten mit RS und/oder Mutationen in SF3B1 eine hohe erythroide Ansprechrate gezeigt hat. Zudem werden aktuell Spliceosom-Inhibitoren (H3B-8800) bei AML und MDS untersucht, die wegen der Haplo-Insuffizienz präferenziell Klone mit Mutationen in Spliceosom-Driver-Genen eliminieren (Zyklopen-Effekt). Zudem befinden sich die bereits bei der AML zugelassenen Substanzen Midostaurin (FLT3-Mutationen), Enasidenib (IDH2-Mutationen) sowie Ivosidenib (IDH1-Mutationen) derzeit auch beim «high-risk»-MDS mit entsprechendem Mutationsprofil in klinischer Entwicklung, sei es als Monosubstanz oder in Kombination mit hypomethylierender Therapie (HMT) oder Standardchemotherapie.



**Dr. med. Tobias Silzle**  
Oberarzt mbF  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Kantonsspital St. Gallen  
tobias.silzle@kssg.ch



**PD Dr. med. Nicolas Bonadies**  
Oberarzt/Koordinator Schweizer MDS-Studiengruppe  
Universitätsklinik für Hämatologie und  
Hämatologisches Zentrallabor  
Inselspital Bern  
nicolas.bonadies@insel.ch

**Literatur:**

1. Bonadies N, et al.: Trends of classification, incidence, mortality, and survival of MDS patients in Switzerland between 2001 and 2012. *Cancer epidemiology* 2017; 46: 85–92.
2. Malcovati L, et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: Recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122(17): 2943–2964.
3. Fenau P, et al.: Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2014; 25(Suppl 3): iii57–69.
4. Hofmann WK, Platzbecker U, Götze K: *Onkopedia-Leitlinie Myelodysplastische Syndrome*. Stand März 2016.
5. Greenberg PL, et al.: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2017; 15(1): 60–87.
6. Johnsen JM, Nickerson DA, Reiner AP: Massively parallel sequencing: The new frontier of hematologic genomics. *Blood* 2013; 122(19): 3268–3275.
7. Kuo FC, et al.: The relative utilities of genome-wide, gene panel, and individual gene sequencing in clinical practice. *Blood* 2017; 130(4): 433–439.
8. Swerdlow SH, et al. (Hrsg.): *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
9. Arber DA, et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2405.
10. Mies A, Platzbecker U: Increasing the effectiveness of hematopoiesis in myelodysplastic syndromes: Erythropoiesis-stimulating agents and transforming growth factor- $\beta$  superfamily inhibitors. *Seminars in hematology* 2017; 54(3): 141–146.
11. Ouahchi I, et al.: Microarray-based comparative genomic hybridisation reveals additional recurrent aberrations in adult patients evaluated for myelodysplastic syndrome with normal karyotype. *British journal of haematology* 2018. DOI: 10.1111/bjh.15068 [Epub ahead of print].
12. Kon A, et al.: Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nature genetics* 2013; 45(10): 1232–1237.
13. Yoshida K, et al.: Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478(7367): 64–69.
14. Bejar R, Levine R, Ebert BL: Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(5): 504–515.
15. Bejar R, et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *The New England journal of medicine* 2011; 364(26): 2496–2506.
16. Abdel-Wahab O, Figueroa ME: Interpreting new molecular genetics in myelodysplastic syndromes. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2012; 2012: 56–64.
17. Leeke B, et al.: Cohesin mutations in myeloid malignancies: Underlying mechanisms. *Experimental hematology & oncology* 2014; 3: 13.
18. Tothova Z, Steensma DP, Ebert BL: New strategies in myelodysplastic syndromes: Application of molecular diagnostics to clinical practice. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2013; 19(7): 1637–1643.
19. Jan M, Ebert BL, Jaiswal S: Clonal hematopoiesis. *Seminars in hematology* 2017; 54(1): 43–50.
20. Heuser M, Thol F, Ganser A: Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential. *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113(18): 317–322.
21. Fuster JJ, Walsh K: Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis: Unexpected Potential New Drivers of Age-Related Cardiovascular Disease. *Circulation research* 2018; 122(3): 523–532.
22. Valent P, et al.: Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leukemia research* 2012; 36(1): 1–5.
23. Malcovati L, et al.: Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017; 129(25): 3371–3378.
24. Valent P, et al.: Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget* 2017; 8(43): 73483–73500.
25. Gañán-Gómez I, et al.: Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2015; 29(7): 1458–1469.
26. Glenthøj A, et al.: Immune Mechanisms in Myelodysplastic Syndrome. *International journal of molecular sciences* 2016; 17(6): 944.
27. Chung SS, Park CY: Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Blood advances* 2017; 1(26): 2572–2578.
28. Cooper JN, Young NS: Clonality in context: Hematopoietic clones in their marrow environment. *Blood* 2017; 130(22): 2363–2372.
29. Malcovati L, et al.: SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015; 126(2): 233–241.
30. Nordic MDS Study Group: Guidelines to Patient Management of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. 8<sup>th</sup> update. [www.nmds.org/index.php/guidelines](http://www.nmds.org/index.php/guidelines) (zitiert 14.03.2018).
31. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G: Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018 Jan; 93(1): 129–147.

**Weiterführende Literatur:**

- List A, Ebert BL, Fenau P: A decade of progress in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Leukemia* 2018. DOI: 10.1038/s41375-018-0029-9 [Epub ahead of print].
- Platzbecker U, et al.: Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): A multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *The Lancet Oncology* 2017; 18(10): 1338–1347.