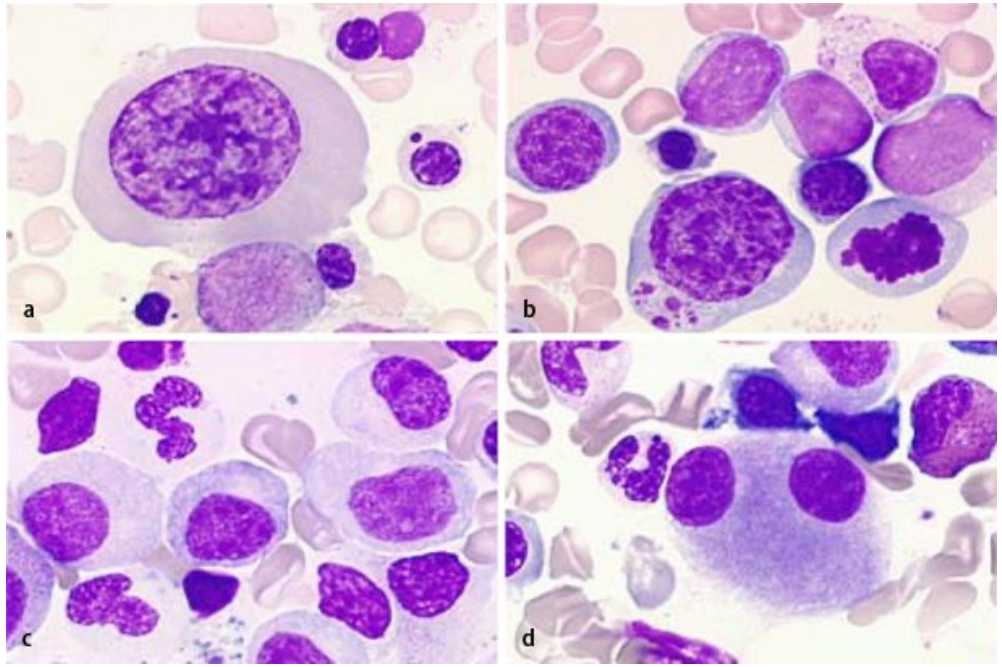
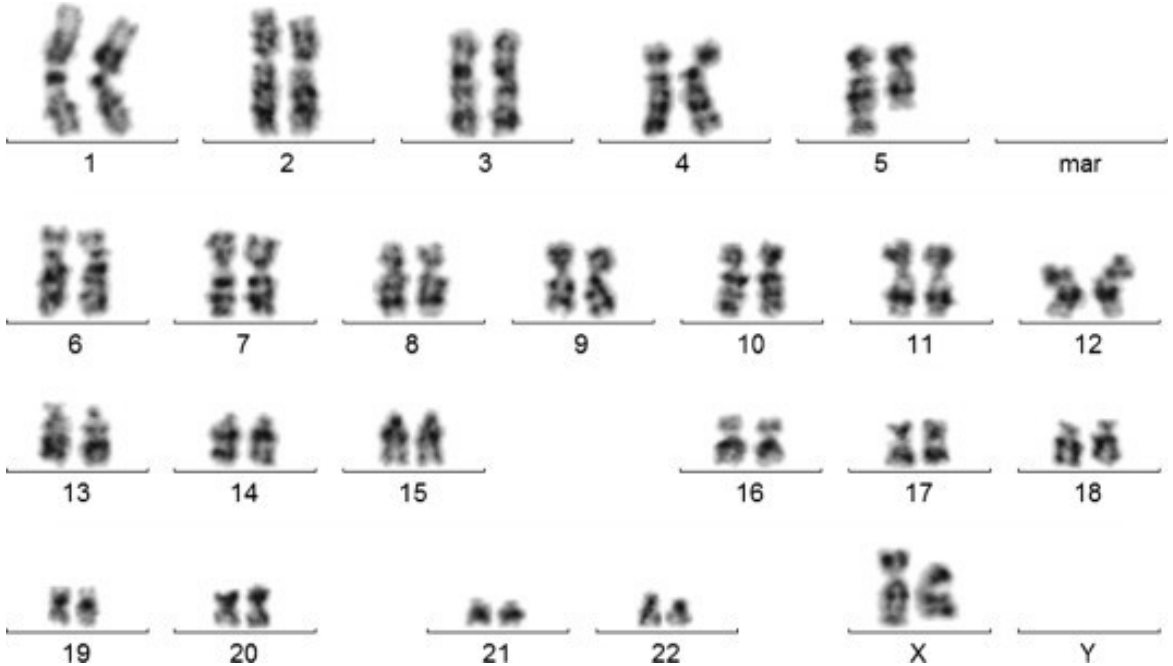
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

GCCC INDIGHO

MDS - Annährung an eine komplexe Erkrankung



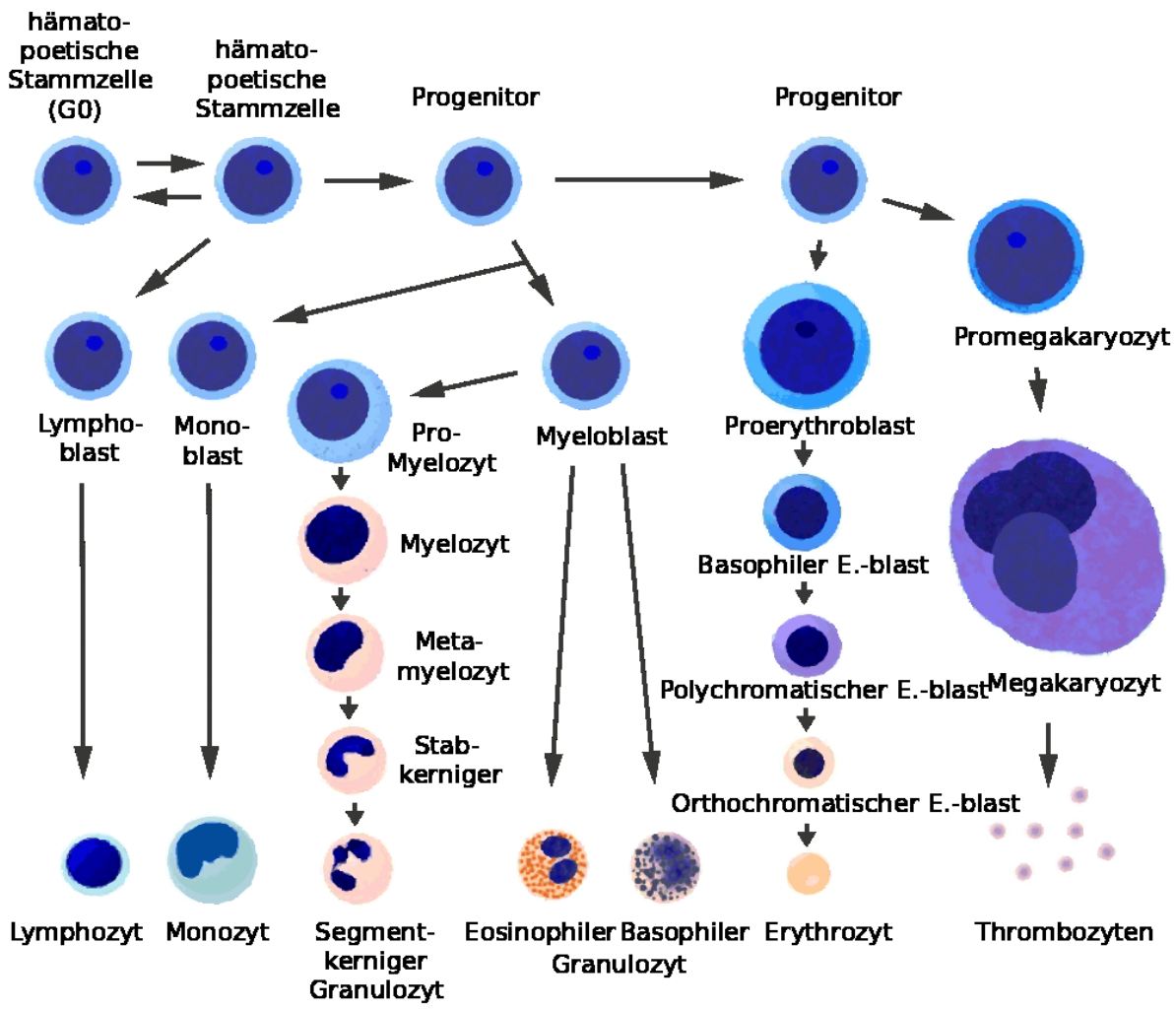


Julie Schanz, UMG, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie

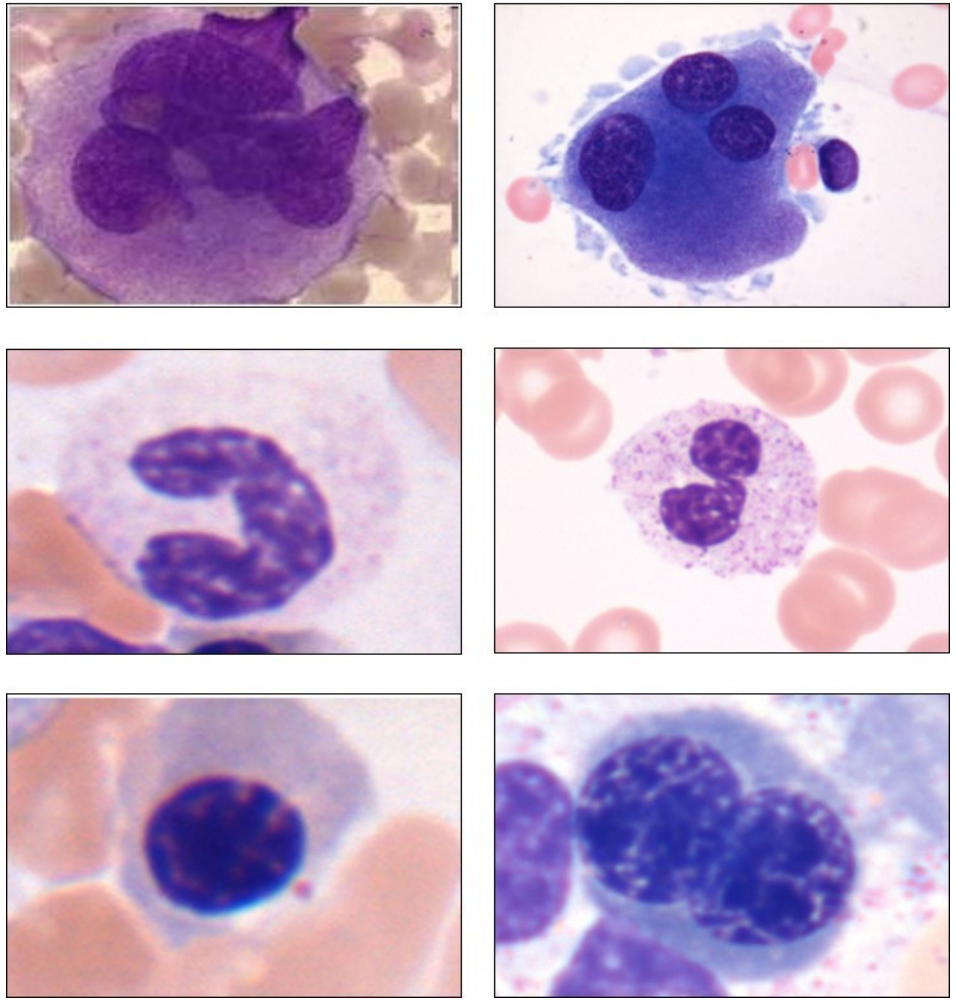
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Was sind Myelodysplastische Syndrome (MDS)?

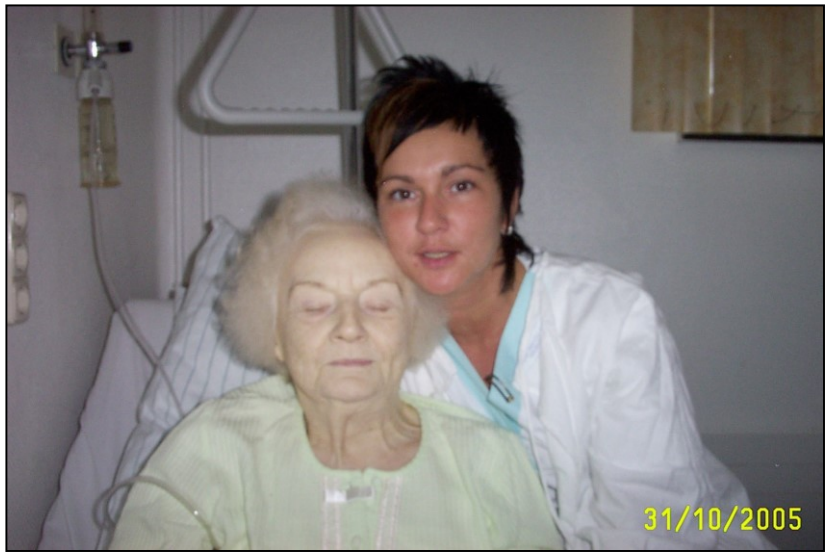
GCCC INDIGHO



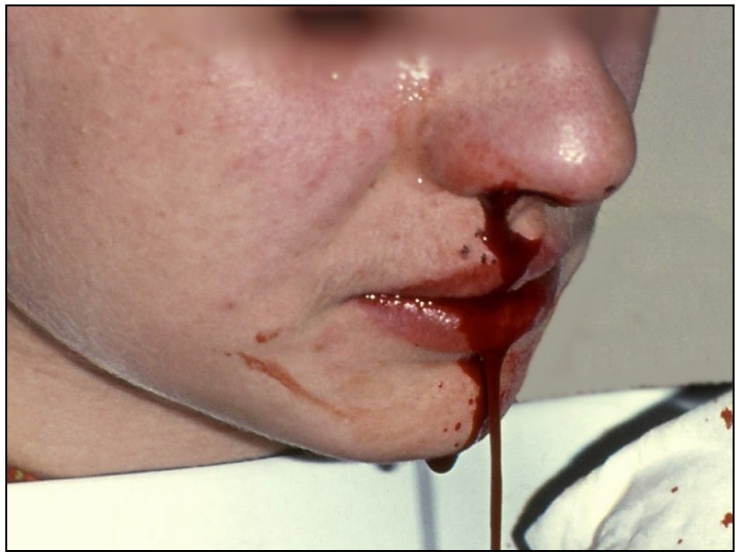
Physiologisch	Pathologisch



Klinische Folgen der sich entwickelnden Zytopenie



Anämie



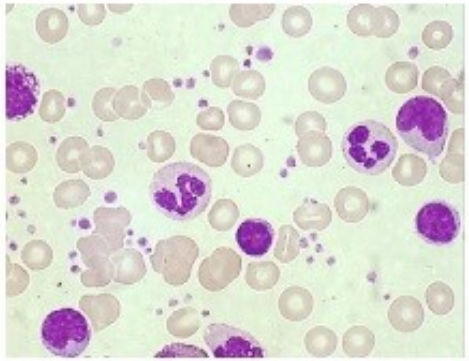
Blutung

Infektionsneigung

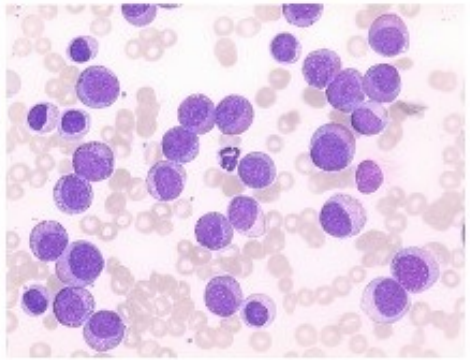
Fotos: Dr. A. Giagounidis, Marien-Hospital Düsseldorf, Sciencephoto.com

Klonalität bei Tumorerkrankungen

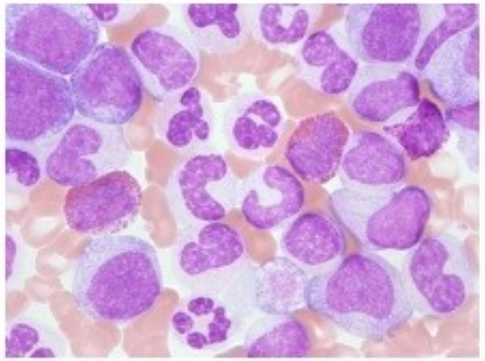
Auf der Suche nach dem besonderen Merkmal A*: Der Umweg über das Erscheinungsbild



Normal: nicht klonal und pleomorph



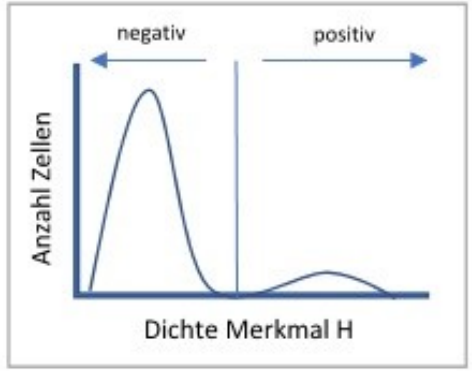
Leukämie: klonal und monomorph

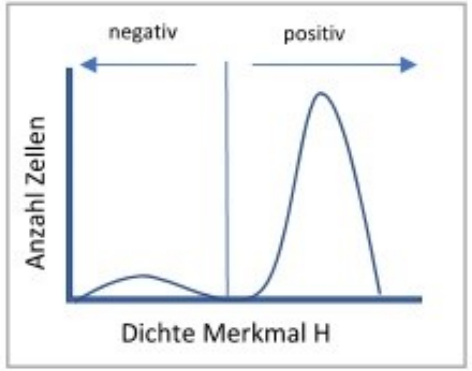


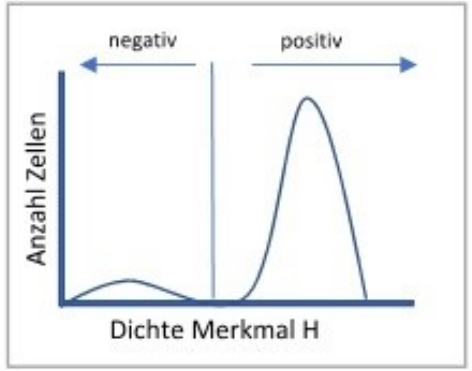
Leukämie: klonal und pleomorph

Möglichkeit 1: Beurteilung des Aussehens unter dem Mikroskop (Morphologie)

Indirekter Hinweis auf Genotyp über den Phänotyp







Möglichkeit 2: Beurteilung von Oberflächeneigenschaften der Zellen (Durchflusszytometrie)

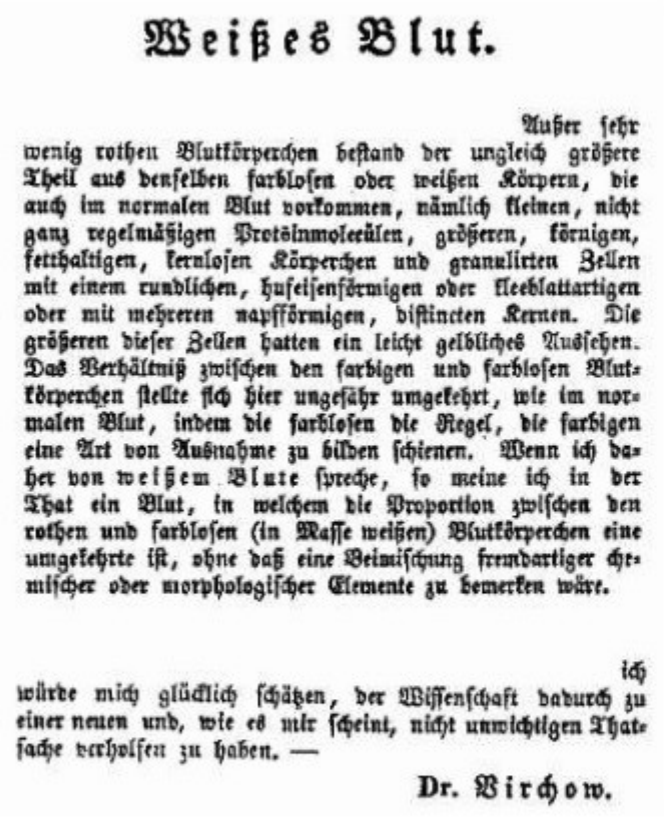
Indirekter Hinweis auf Genotyp über einzelne Merkmale des Phänotyps

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

CML – die Suche nach der Nadel im Heuhaufen

GCCC INDIGHO

Rudolph Virchow



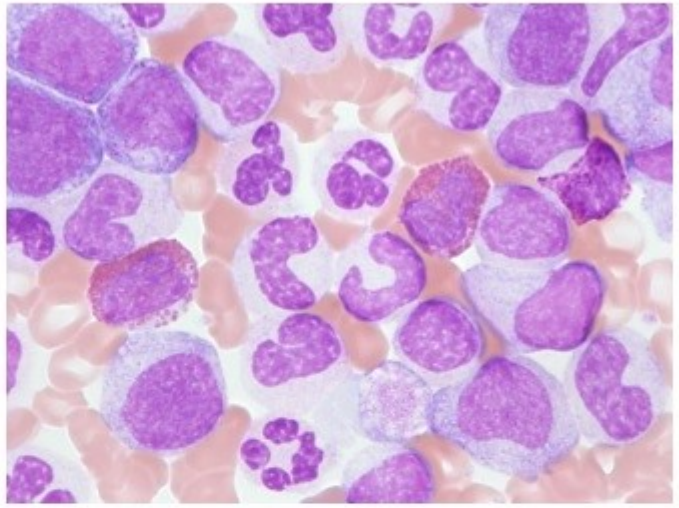
Weißes Blut.

Außer sehr wenig rothen Blutkörperchen bestand der ungleich größere Theil aus denselben farblosen oder weißen Körpern, die auch im normalen Blut vorkommen, nämlich kleinen, nicht ganz regelmäßigen Protoinmolecülen, größeren, körnigen, fetthaltigen, kernlosen Körperchen und granulirten Zellen mit einem rundlichen, hufeisenförmigen oder kleeblattartigen oder mit mehreren napfförmigen, distincten Kernen. Die größeren dieser Zellen hatten ein leicht gelbliches Aussehen. Das Verhältniß zwischen den farbigen und farblosen Blutkörperchen stellte sich hier ungefähr umgekehrt, wie im normalen Blut, indem die farblosen die Regel, die farbigen eine Art von Ausnahme zu bilden schienen. Wenn ich daher von weißem Blute spreche, so meine ich in der That ein Blut, in welchem die Proportion zwischen den rothen und farblosen (in Masse weißen) Blutkörperchen eine umgekehrte ist, ohne daß eine Beimischung fremdartiger chemischer oder morphologischer Elemente zu bemerken wäre.

ich würde mich glücklich schätzen, der Wissenschaft dadurch zu einer neuen und, wie es mir scheint, nicht unwichtigen Thatsache verholfen zu haben. —

Dr. Virchow.

Erstbeschreibung der Leukämie
1845



Blutausstrich eines Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML).

Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine starke Vermehrung der Leukozyten und ihrer Vorläuferzellen und führt ohne Behandlung übe kurz oder lang zum Tod des Patienten.

Bilder: Wikipedia, Onkopedia Bilddatenbank

Nächste Schritte zur Lösung des Problems

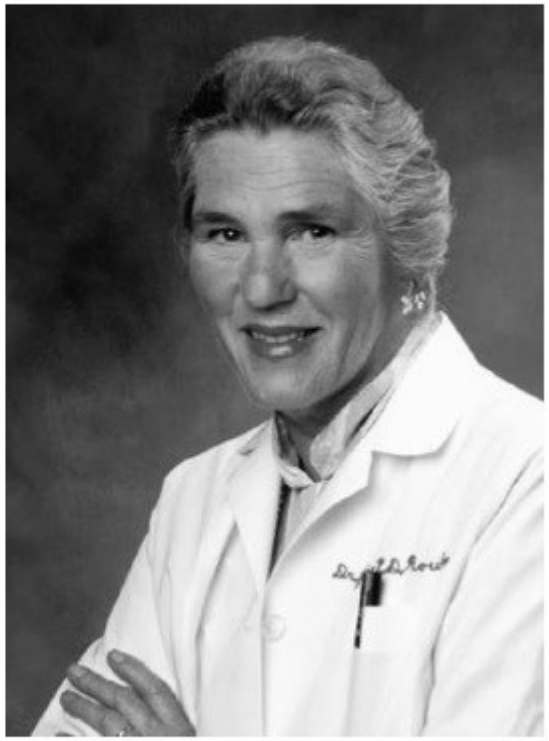
Die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms

Peter Nowell und David Hungerford
1960

Die Entwicklung der Q-Bänderung

Lore Zech
1971

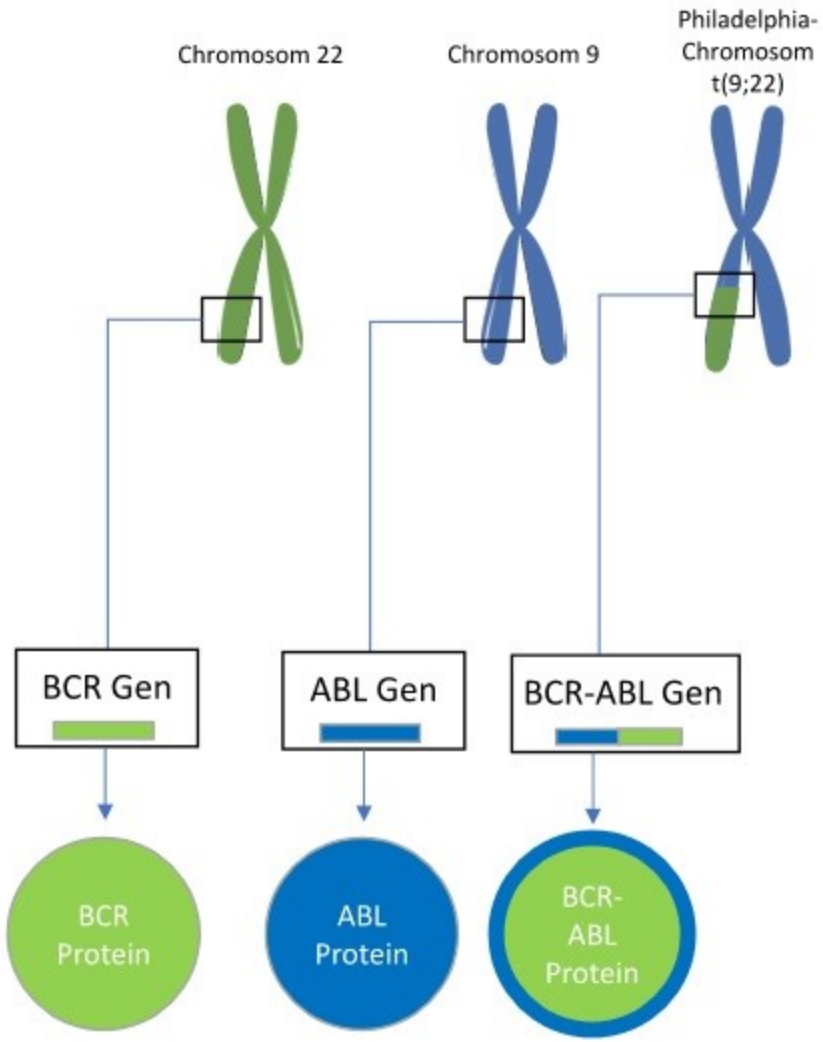
Die Entdeckung der Translokation t(9;22)



Janet Rowley
1972

Bilder: Wikipedia

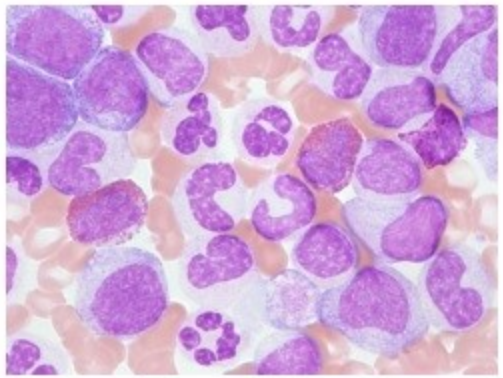
CML: Die Modellerkrankung für das Verständnis der Entstehung von Krebs



Zellwachstum gesteigert

und

Zelltod verzögert



Leukämie

Die Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms war die erste Arbeit, die eine zytogenetische Aberration in Verbindung mit einer Krebserkrankung brachte

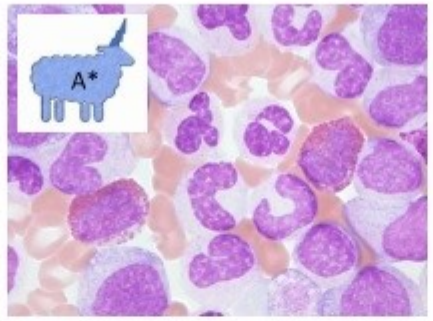
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Wie gehen wir heute praktisch vor?

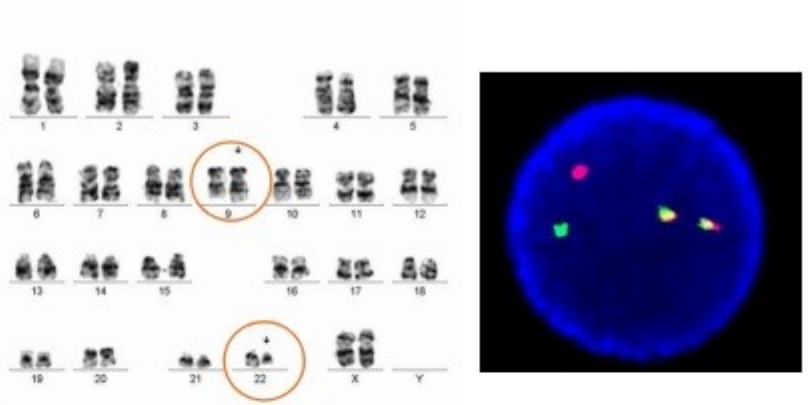
GCCC INDIGHO

Parameter	Referenz	Wert
Leukozyten	4.0-11.0*10³/ul	86.0
Hämoglobin	13.5-17.5 g/dl	14.2
Thrombozyten	150-350*10³/ul	330

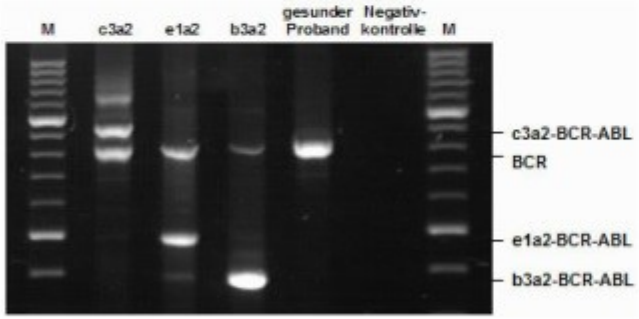
Schritt 1: Messung der Leukozyten



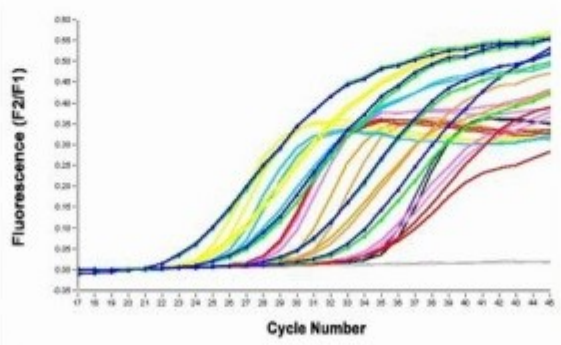
Schritt 2: Blutausstrich



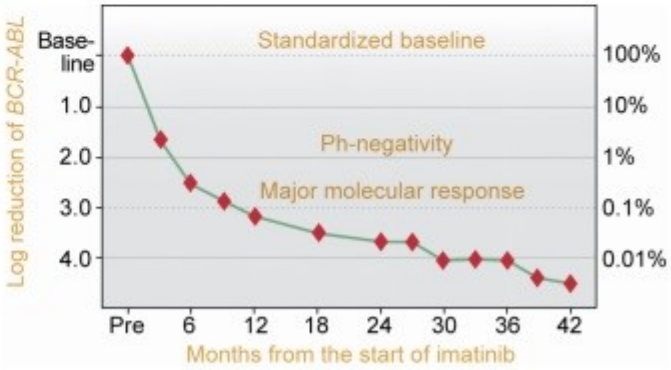
Schritt 3: Zytogenetik mit Beweis der Klonalität und Nachweis der krankheitsverursachenden genetischen Veränderung



Schritt 4: Qualitative PCR mit Nachweis des Transkripttyps



Schritt 5: Quantitative PCR mit Nachweis der Transkriptmenge



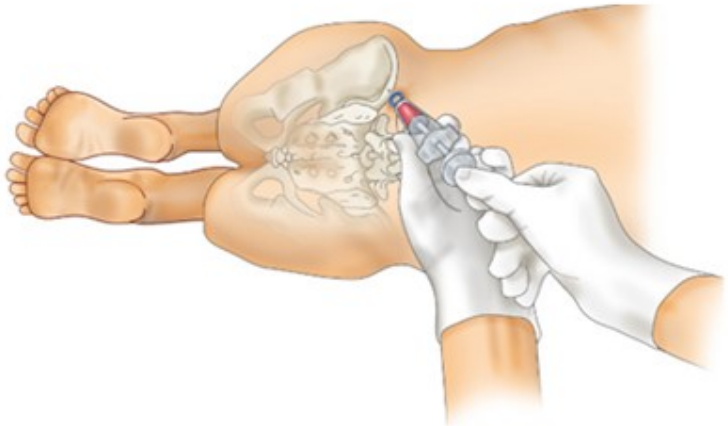
Schritt 6: Therapie durch Blockade von BCR/ABL

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Wie wird ein zytogenetischer Befund erstellt?

GCCC Universitätskrebszentrum Göttingen INDIGHO

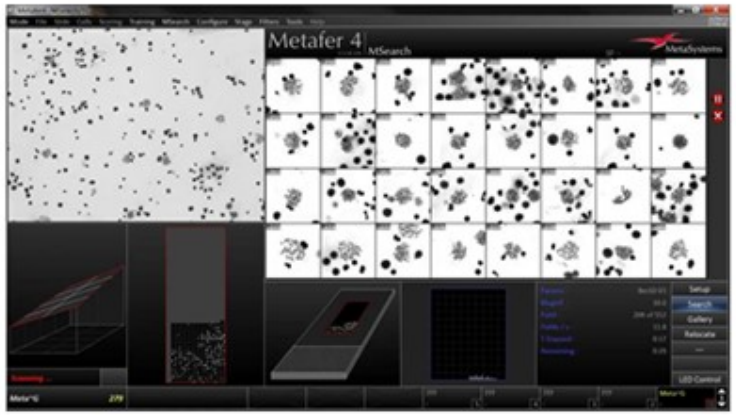
Punktion von Knochenmark



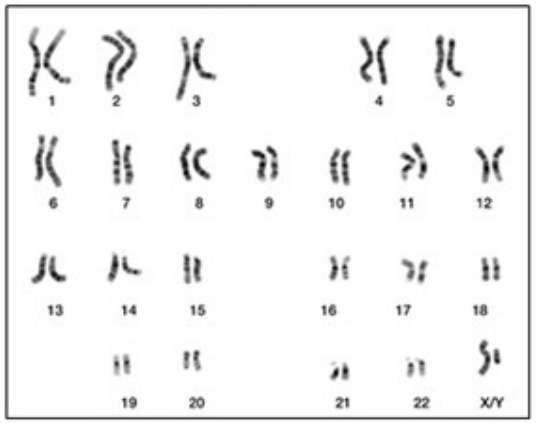
Kultivierung der Zellen, Aufarbeitung

Metaphasenfinder

Erfassen der Metaphasen



Karyogramm



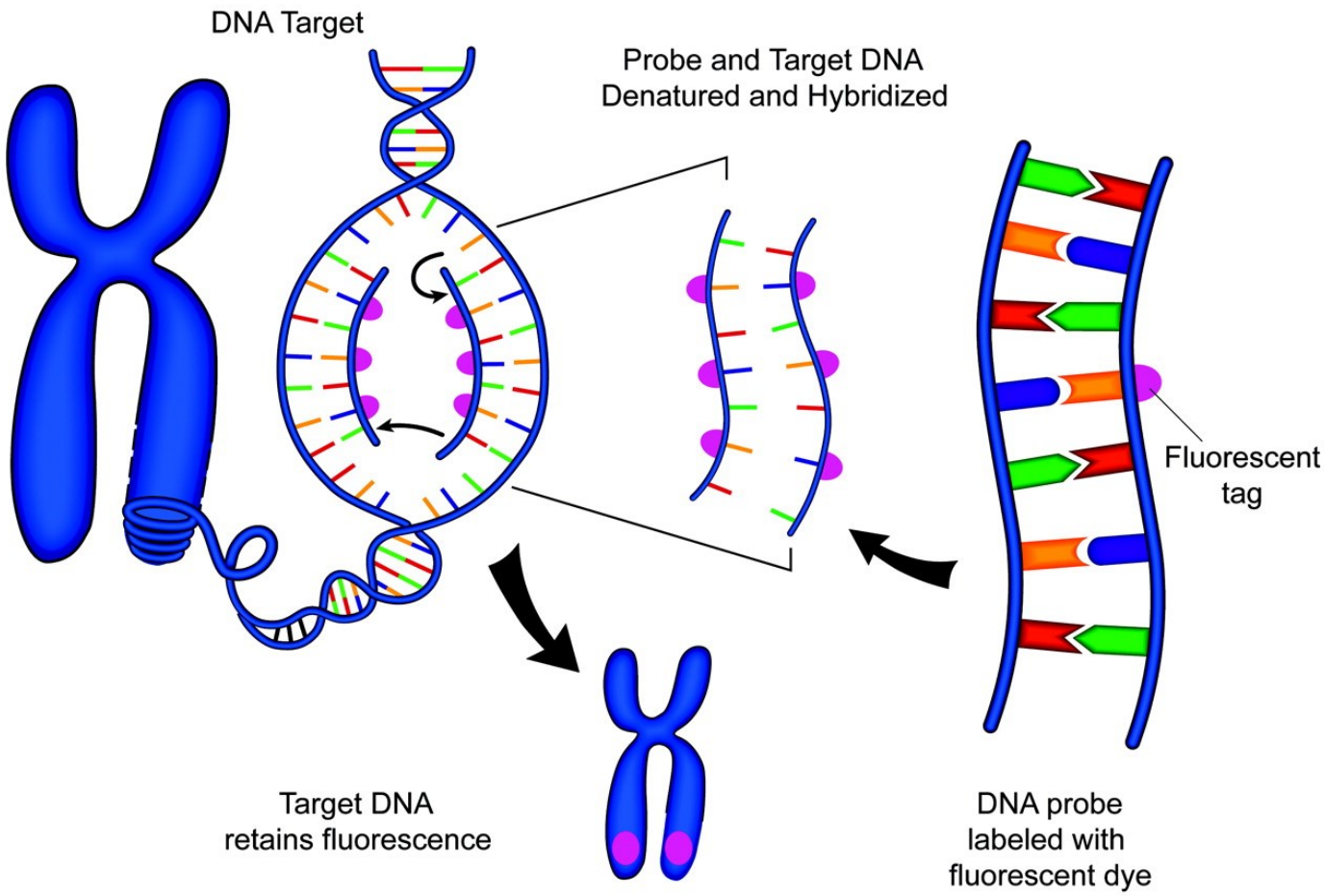
Befunderstellung

Bilder: www.myelodysplastischesyndrome.de, www.medicalexpo.de, www.metasystems.de; www.dreamstime.com

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Was ist eine FISH-Analyse?

GCCC INDIGHO



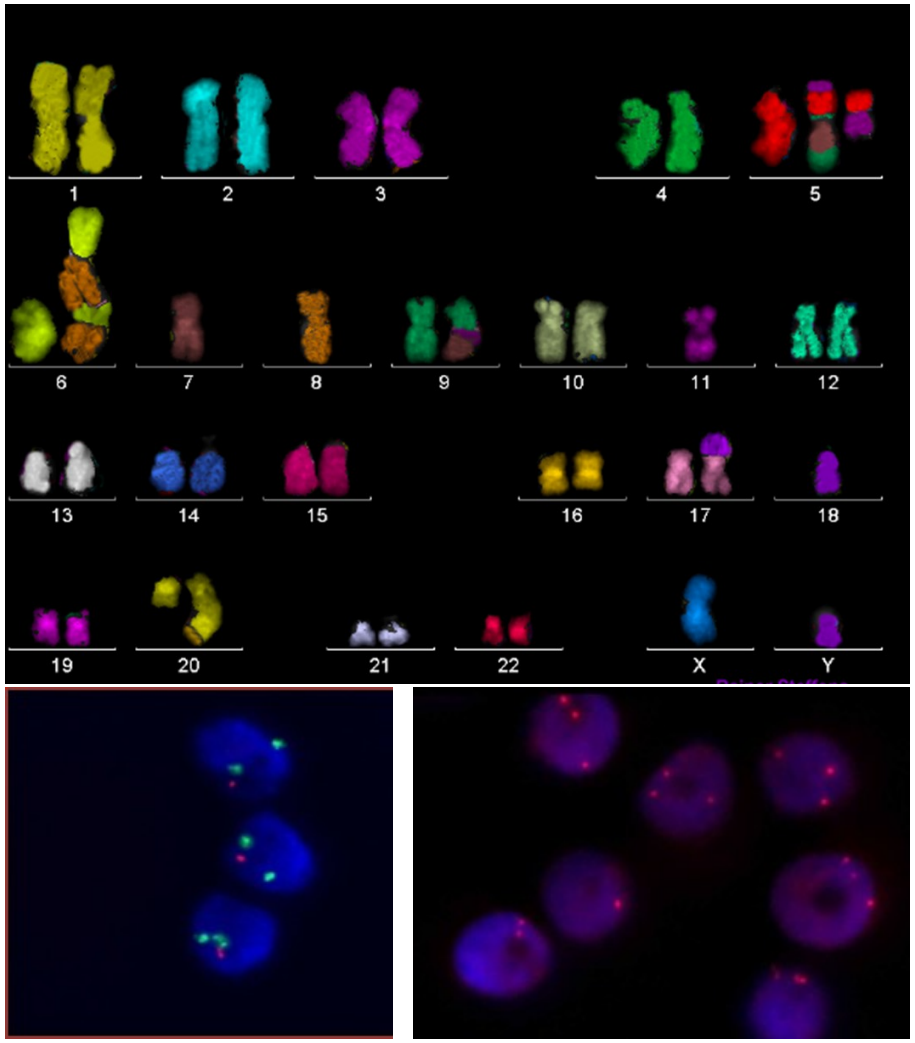
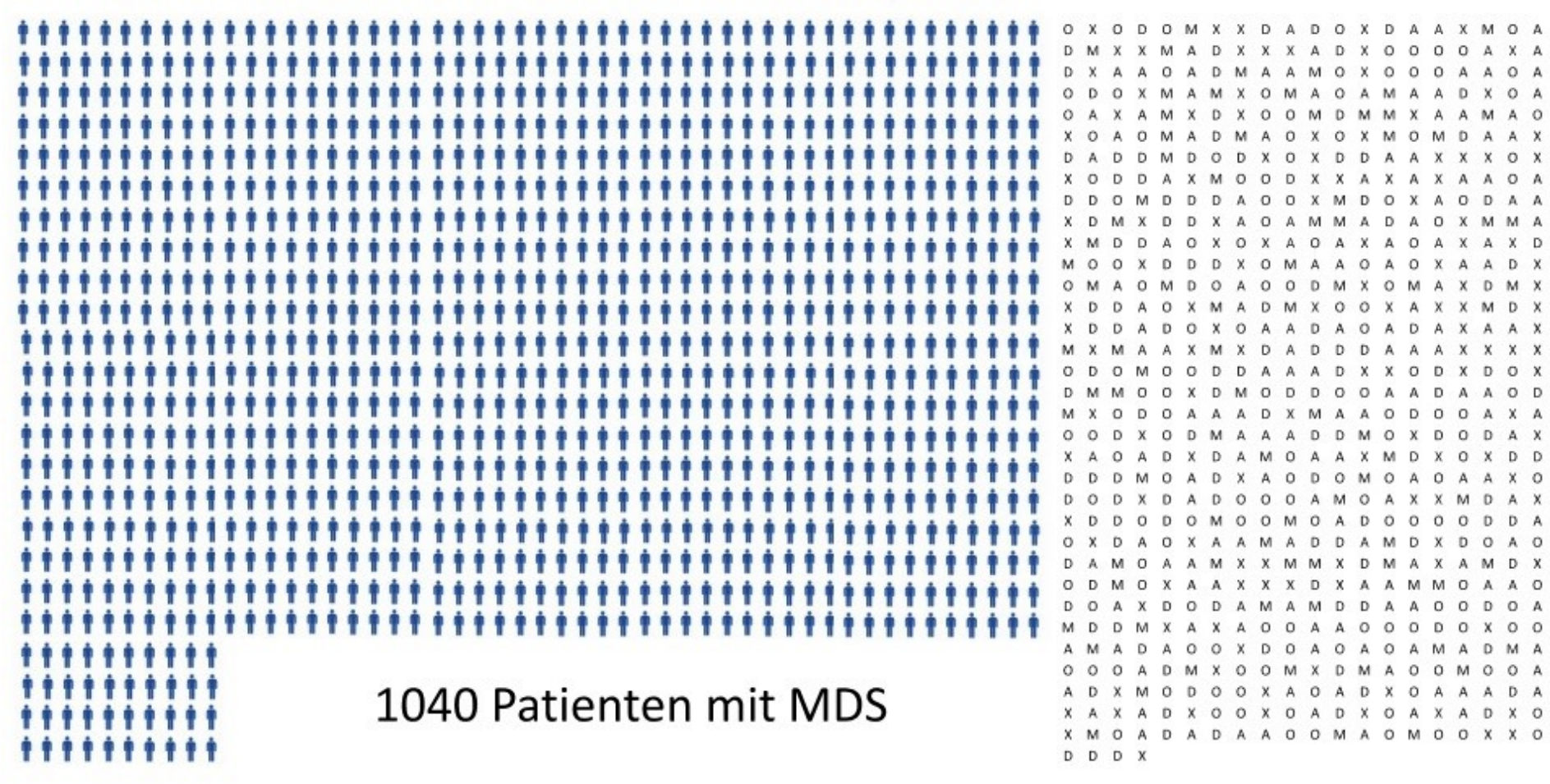


Bild: American Journal of Neurooncology

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

MDS sind genetisch komplexer als die CML

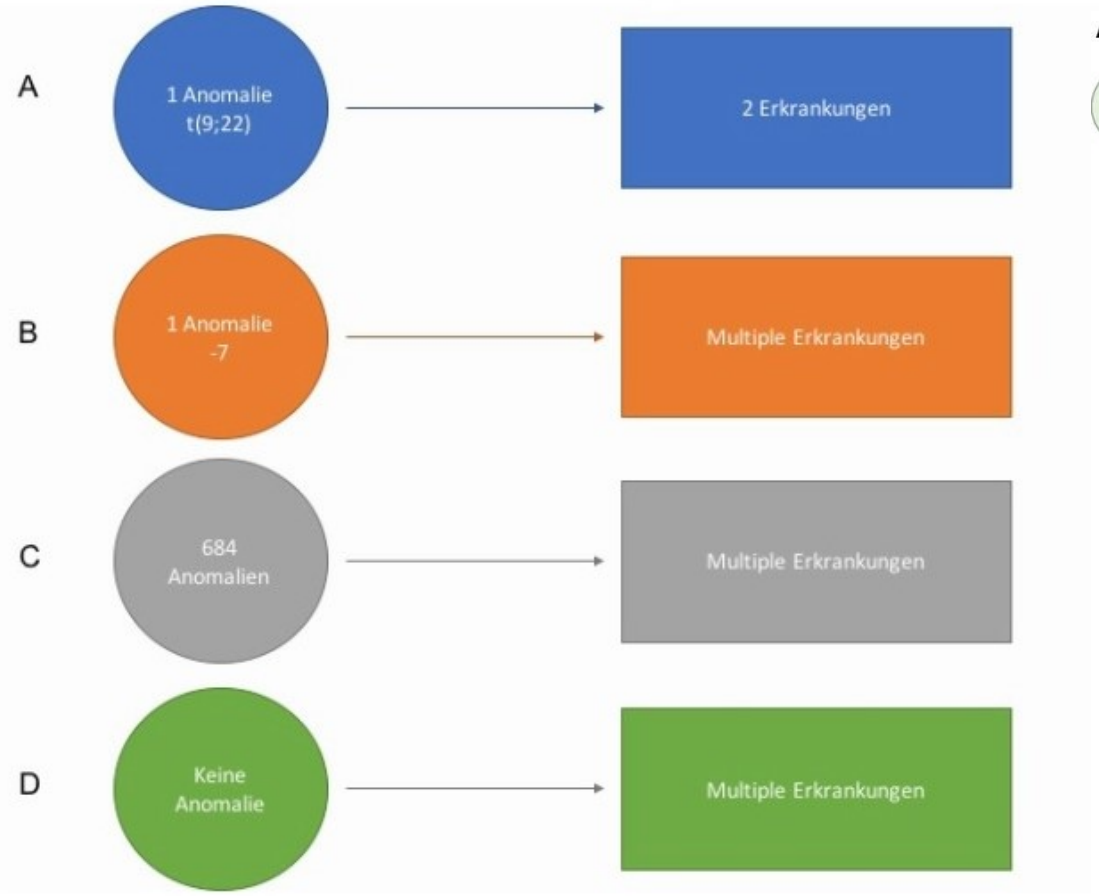
GCCC INDIGHO

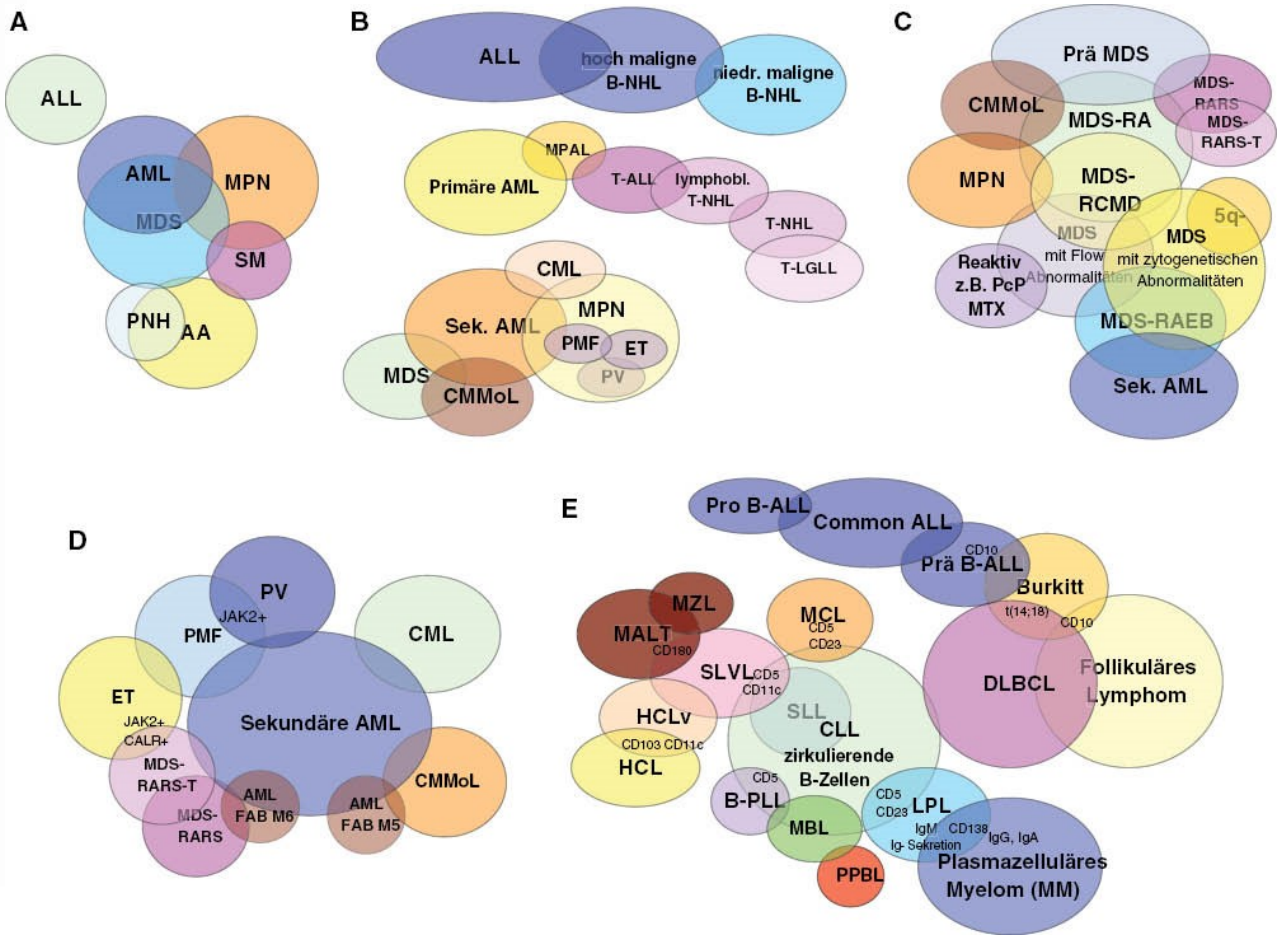


UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Zytogenetik bei MDS: Diagnostisch nur bedingt geeignet

GCCC INDIGHO





Nebe et al.: Laboratoriumsmedizin, Band 39, Heft 5, Seiten 263–265

Wer braucht was? Die Prognose und Therapie bei MDS ist außerordentlich heterogen

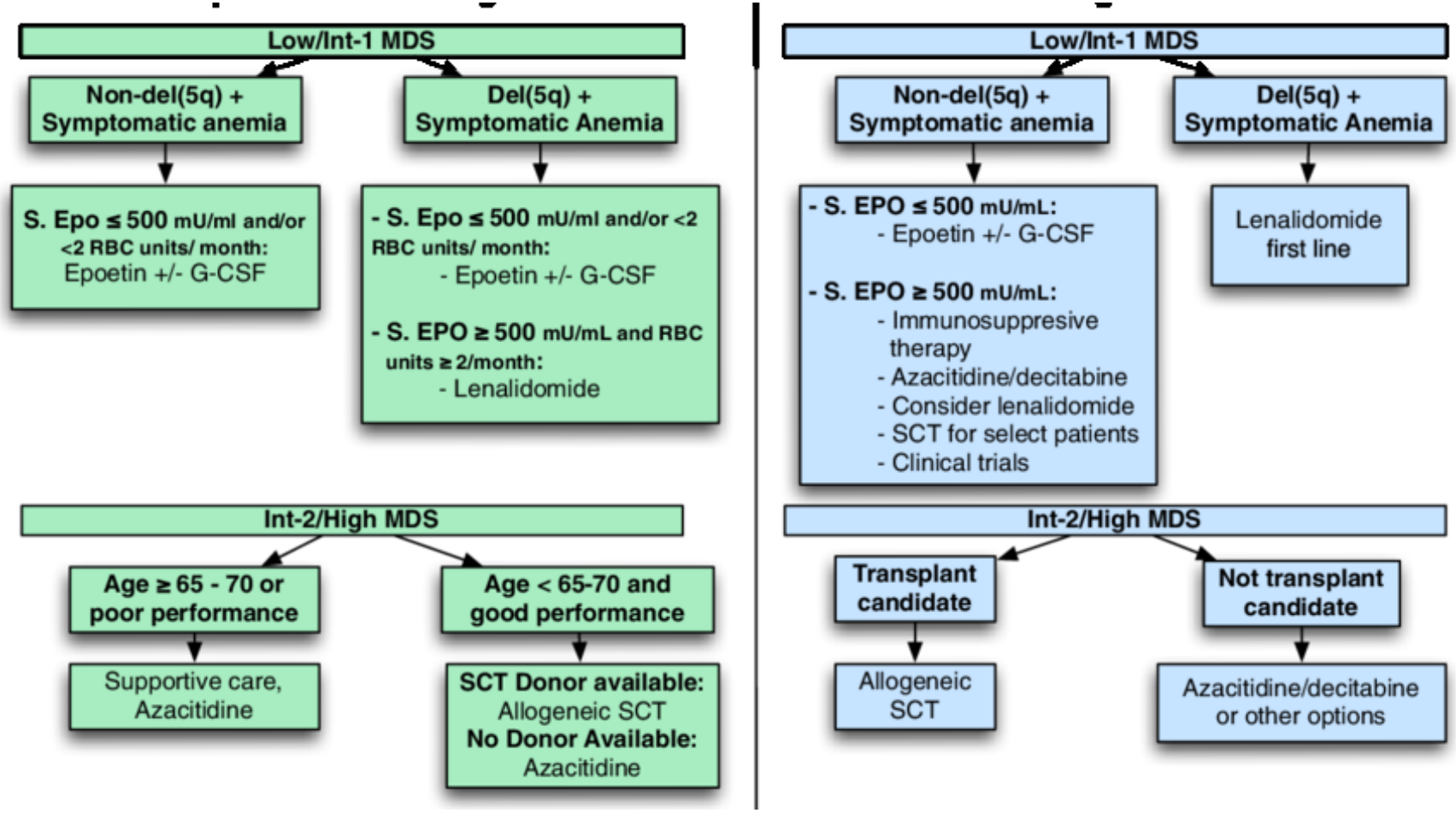
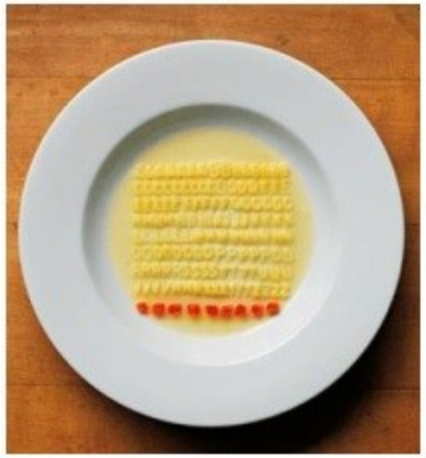


Bild: researchgate.net

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

MDS aufräumen

GCCC Universitätskrebszentrum Göttingen INDIGHO



684 Anomalien

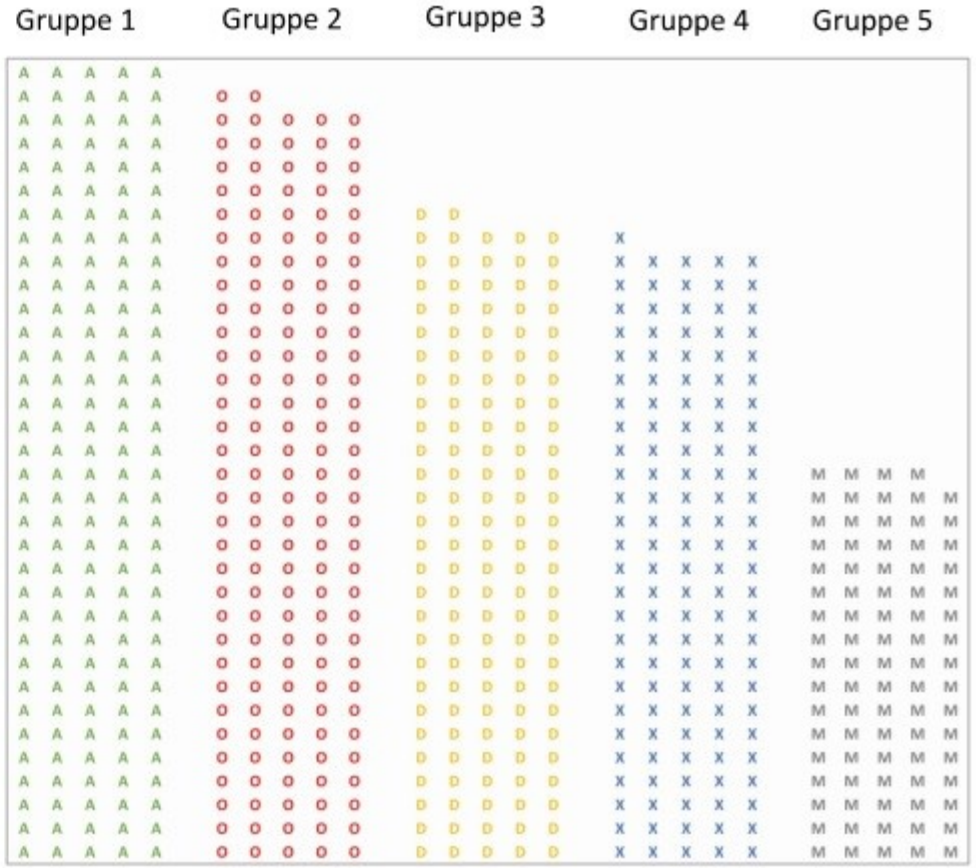
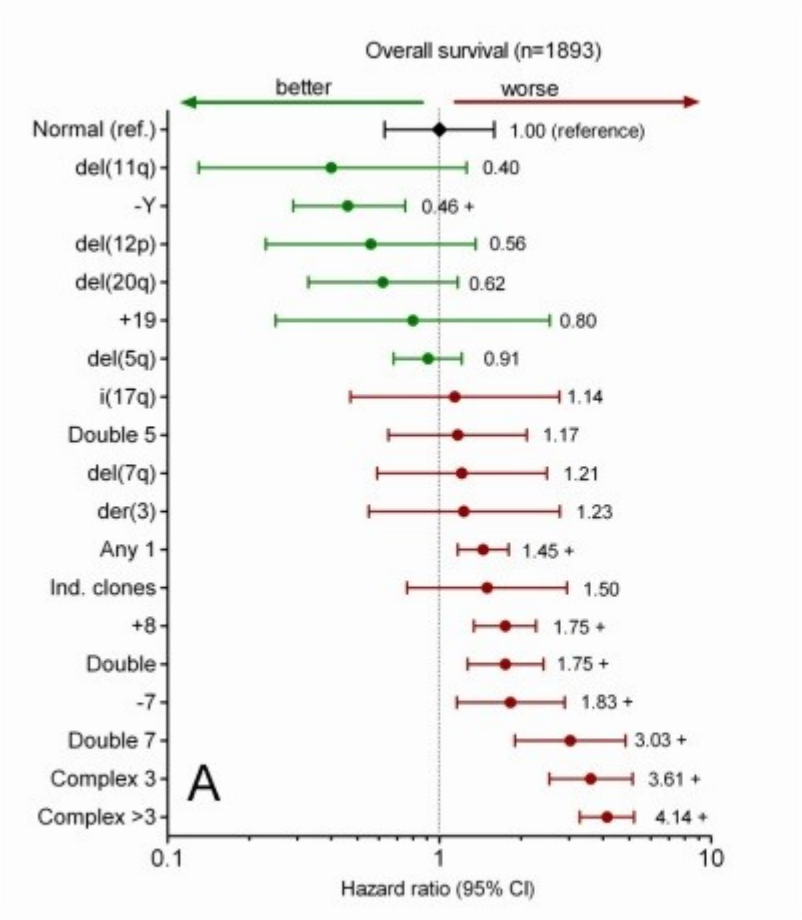
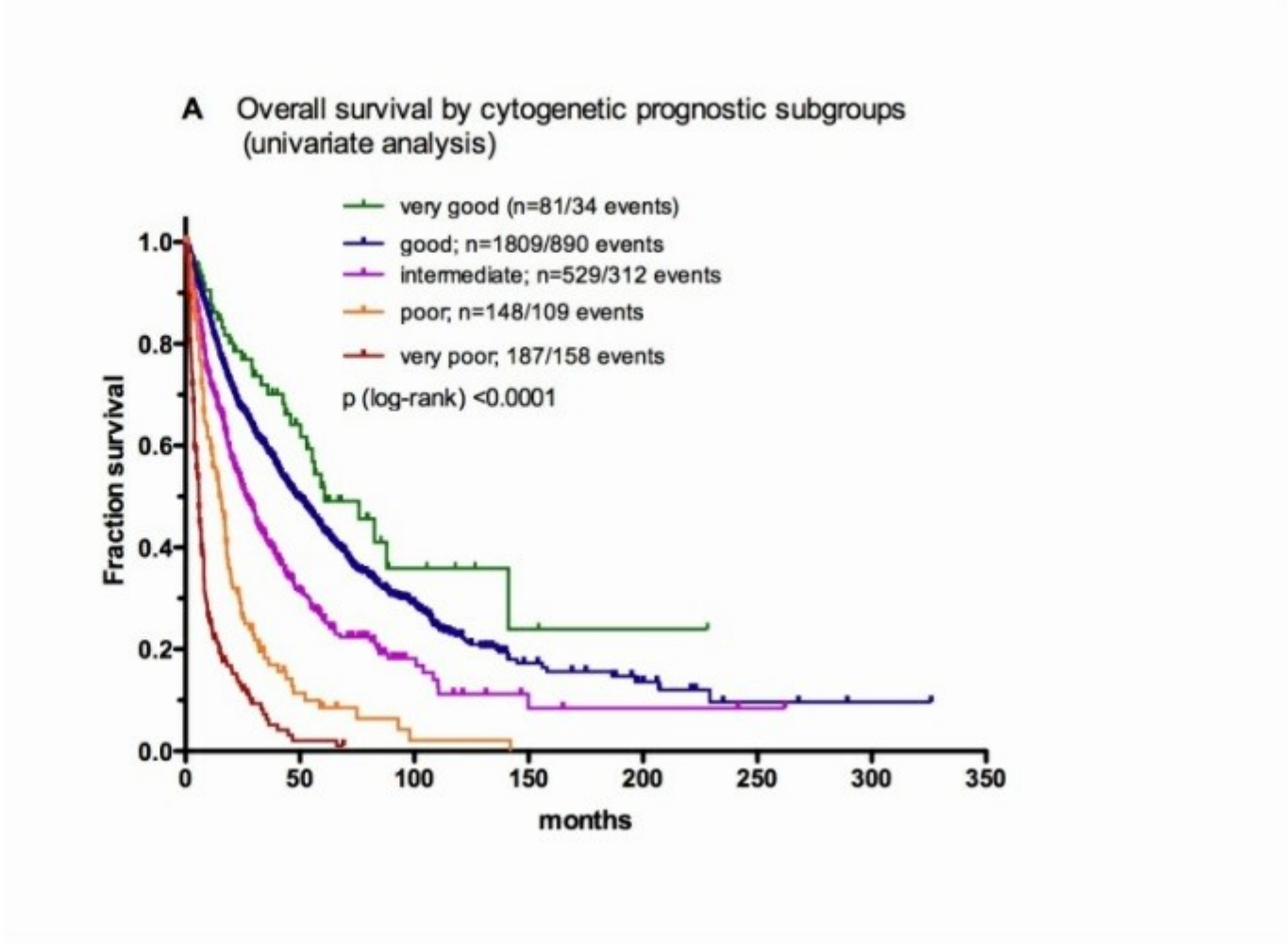


Bild: U. Werli: Kunst aufräumen

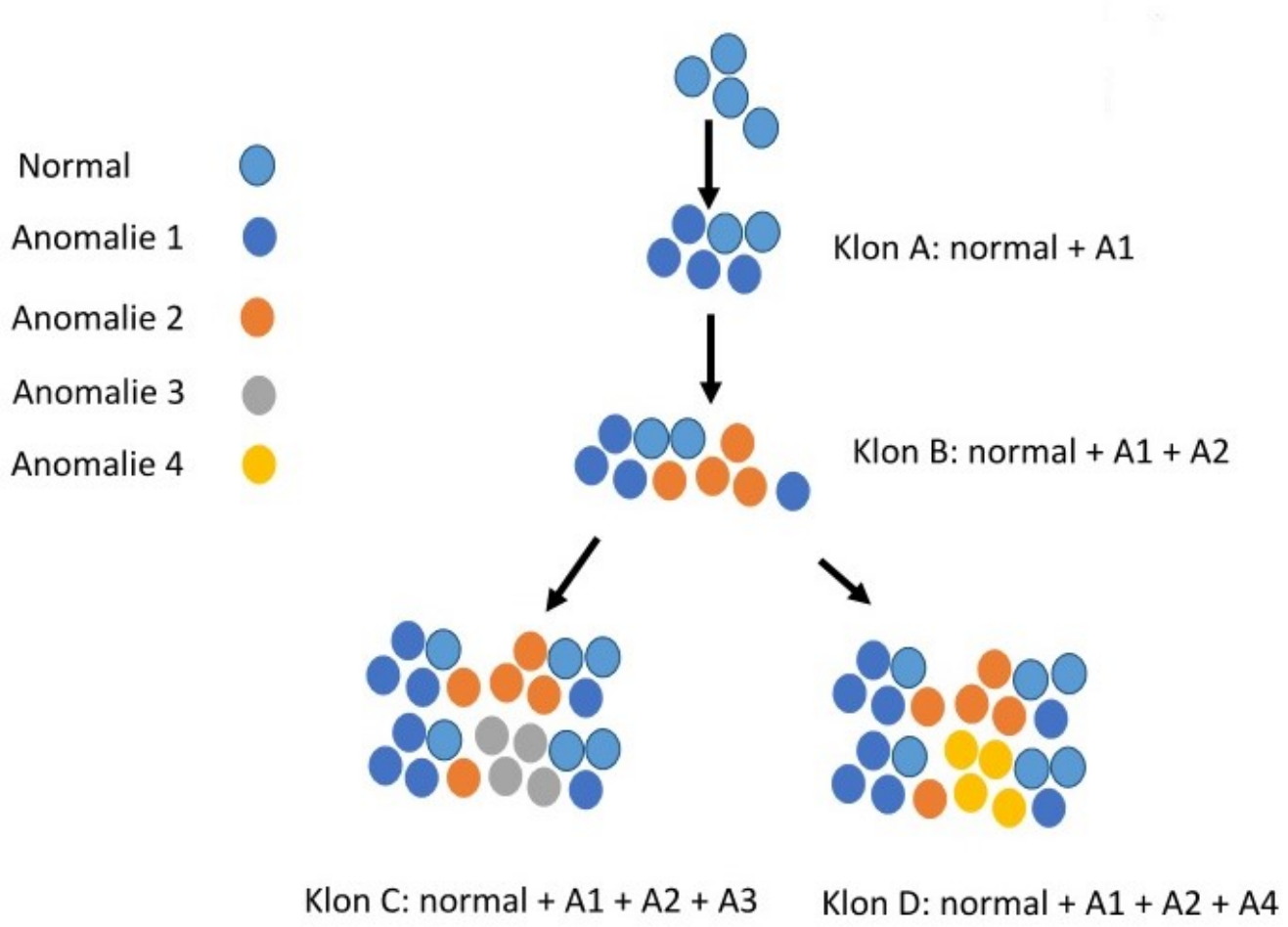
Der Blick in die Zukunft: Die Genetik als prognostischer Prädiktor bei MDS

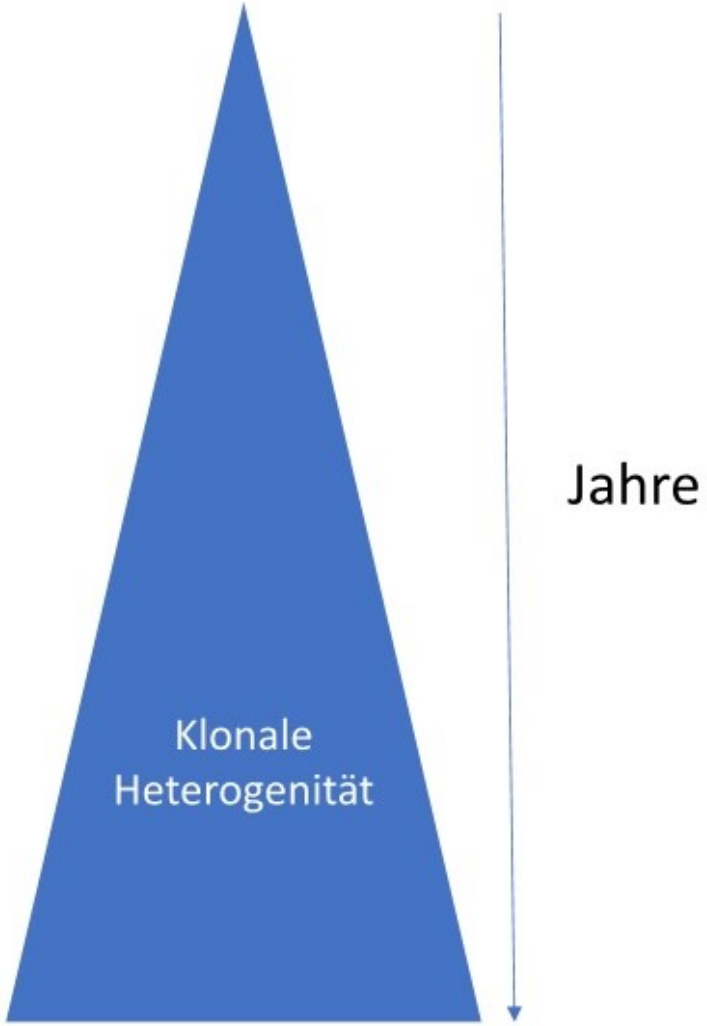




Schanz et al., JCO 2012

Was wollen wirnoch wissen: Wie entwickeln sich Erkrankungen weiter?





Nach: Bejar R, Abdel-Wahab O. Blood. 2013;122:3550-1.

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Therapie: Allgemeine Prinzipien

GCCC INDIGHO

B/T-Vorläufer-ALL

Vorphase → Induktion I → Induktion II → Konsolidierung → Stratifikation nach Risikofaktoren

- Hohes oder sehr hohes Risiko: Allogene PBSCT
- Standardrisiko: Konsolidierung, Reinduktion, Konsolidierung, Erhaltung

AML

Vorphase (evtl.) → Induktion I → Induktion II → Stratifikation nach Risikofaktoren

- Intermediäre oder ungünstige Prognose: Allogene PBSCT
- Günstige Prognose: Konsolidierung

Myelodysplastische Syndrome

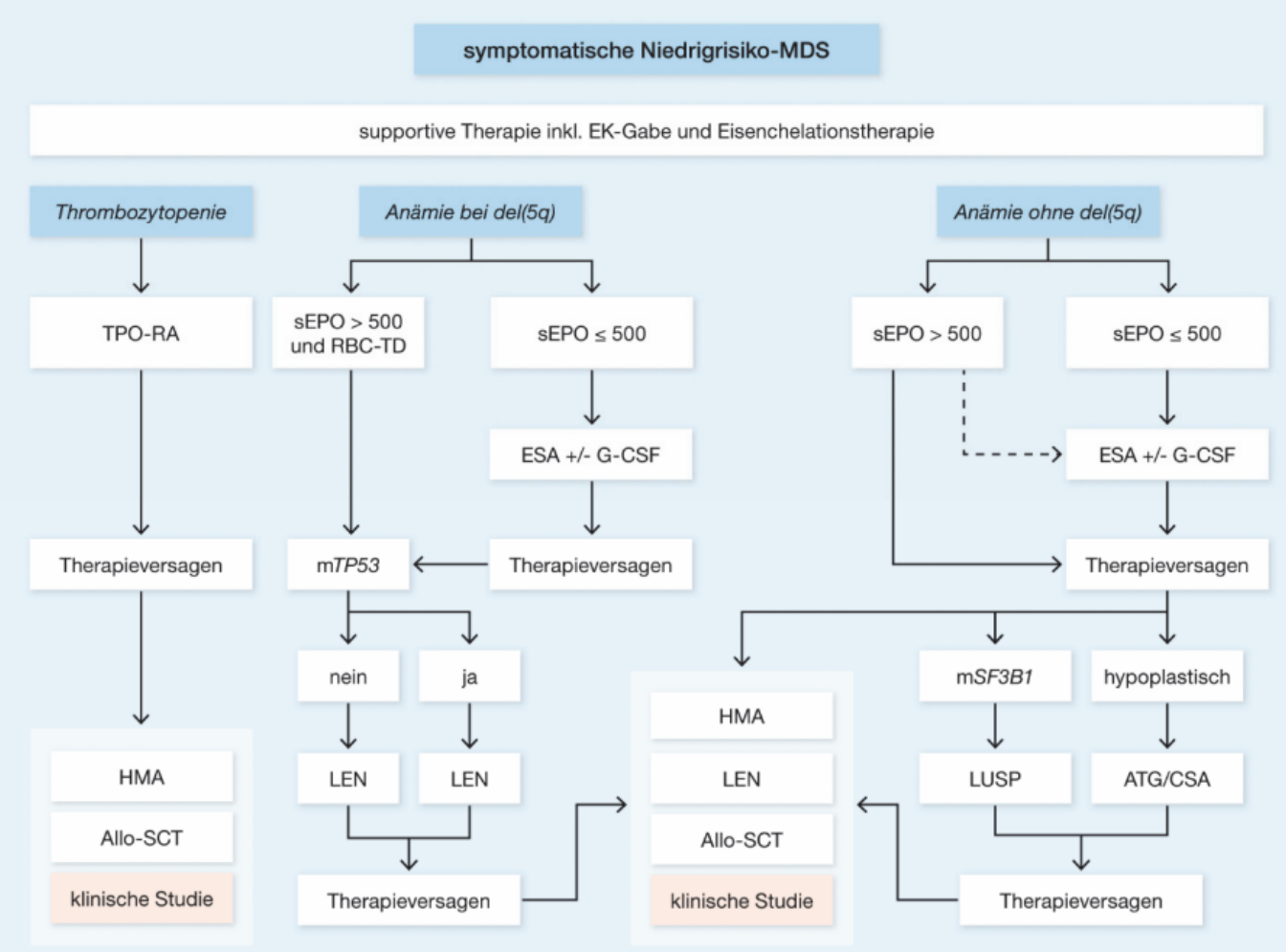
Stratifikation nach Risikofaktoren !

- Low- oder Int-1 Risiko nach IPSS → Watch and wait oder Therapie → Therapieziel: Besserung der Zytopenien und Symptome
- Int-2 oder high Risiko nach IPSS → Allogene PBSCT oder Konventionelle Therapie → Therapieziel: Kuration oder Progressionsverlangsamung

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Die Therapie des Niedrigrisiko-MDS

GCCC INDIGHO



Allo-SCT = allogene Stammzelltransplantation; ATG = Anti-Thymozyten-Globulin; CSA = Ciclosporin; del(5q) = chromosomale Aberration mit Deletion des q-Arms von Chromosom 5; ESA = Erythropoetin-stimulierende Substanzen; G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HMA = hypomethylierende Substanzen; LEN = Lenalidomid; LUSP = Luspatercept; MDS = myelodysplastische Syndrome; m*SF3B1* = mutiertes *SF3B1*-Gen; m*TP53* = mutiertes *TP53*-Gen; RBC-TD = Transfusionsabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten; sEPO = endogener Serumerythropoetinspiegel; TPO-RA = Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten

Ziele der Therapie

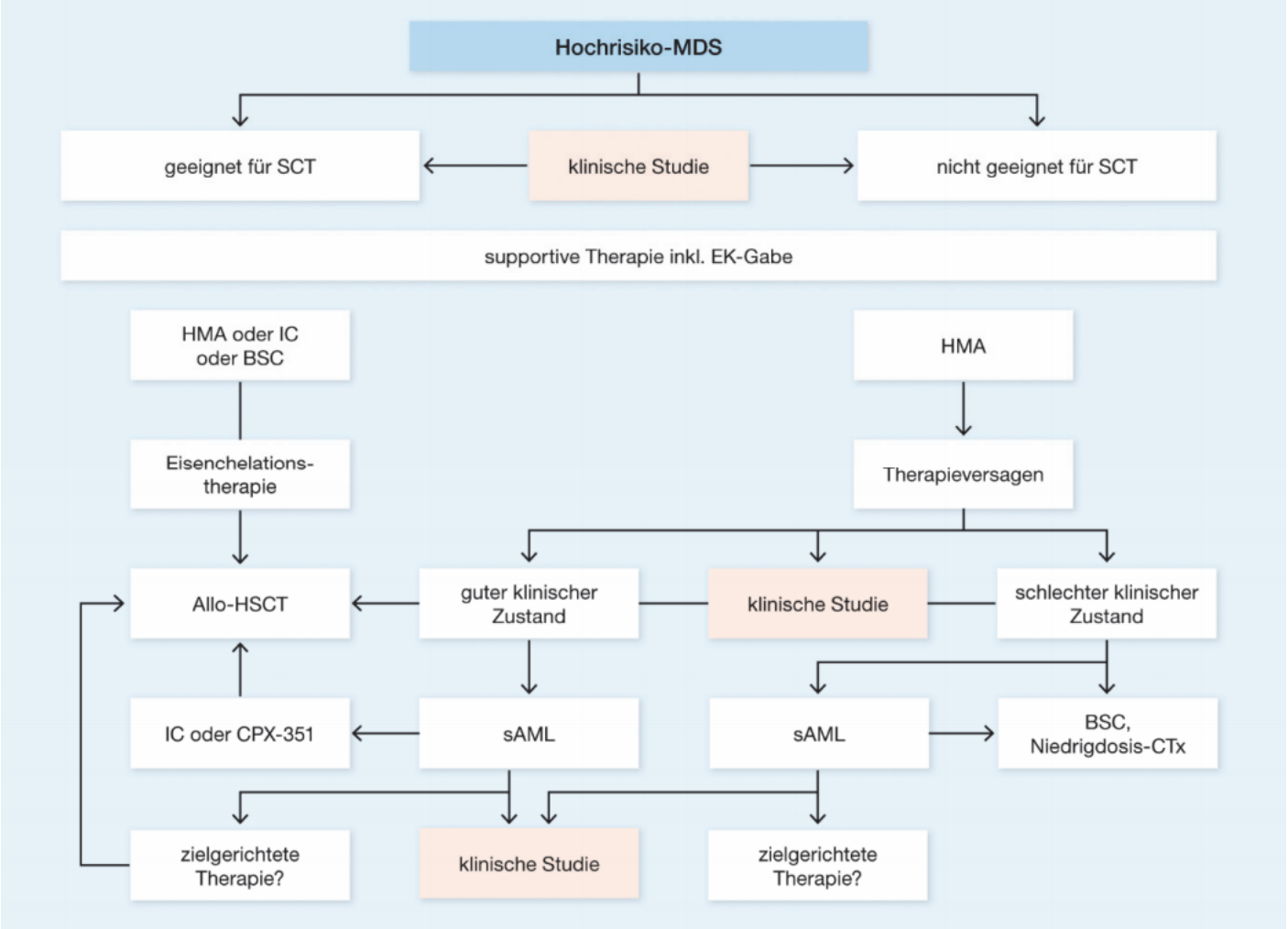
1. Verbesserung der Zytopenien
2. Transfusionsfreiheit
3. Symptomkontrolle
4. Progressionsverlangsamung

Platzbecker U. Low risk disease-what`s new? Oral presentation at the 15th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Copenhagen, May 2019.
Platzbecker U. Treatment of MDS. Blood 2019; 133: 1096-1107

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Die Therapie des Hochrisiko-MDS

GCCC INDIGHO



Allo-HSCT = allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; BSC = bestmögliche supportive Therapie; CPX-351 = Cytarabin; CTx = Chemotherapie; EK = Erythrozytenkonzentrat; HMA = hypomethylierende Substanzen; IC = Induktionschemotherapie; MDS = myelodysplastische Syndrome; sAML = sekundäre akute myeloische Leukämie; SCT = Stammzelltransplantation

Ziele der Therapie

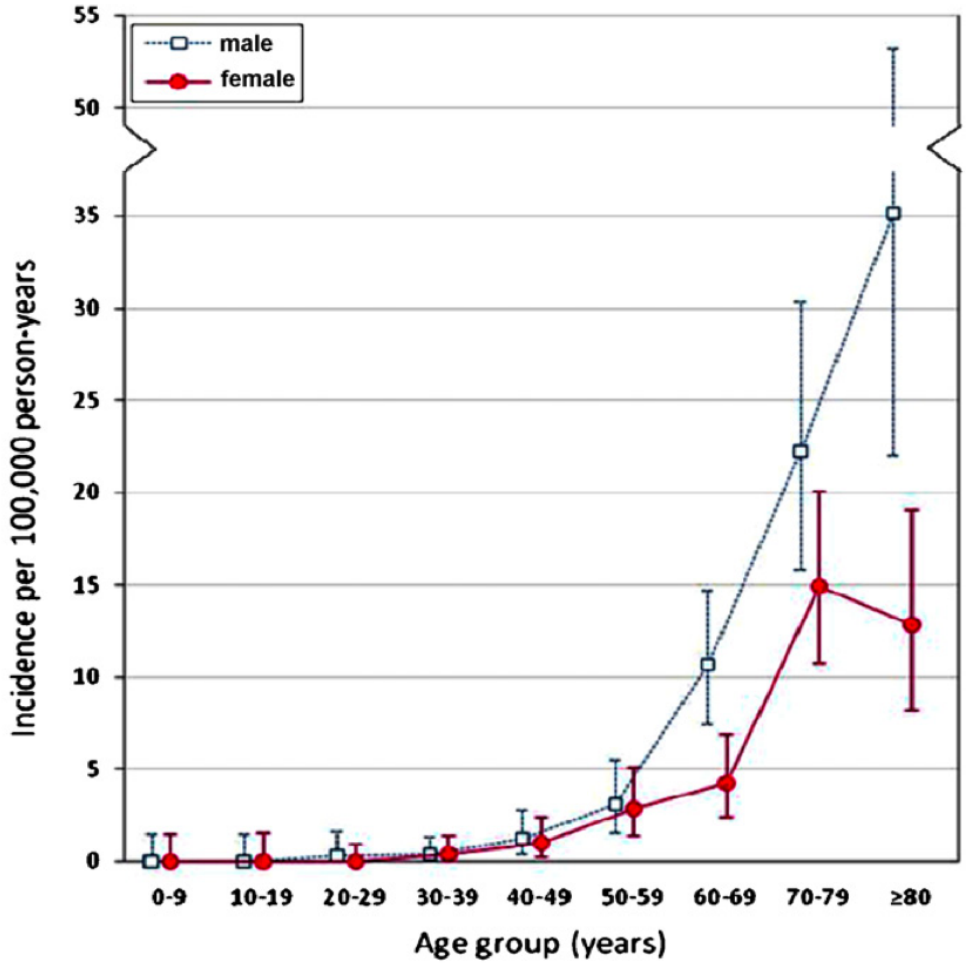
1. Heilung
2. Progressionsverlangsamung
3. Symptomkontrolle

Platzbecker U. Low risk disease-what`s new? Oral presentation at the 15th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Copenhagen, May 2019.
Platzbecker U. Treatment of MDS. Blood 2019; 133: 1096-1107

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

MDS sind Erkrankungen des höheren Lebensalters

GCCC INDIGHO



	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
N men	0	0	1	2	5	11	36	39	22
N women	0	0	0	2	4	11	16	43	24

Vertical bars denote 95% confidence intervals

Inzidenz

Gesamt:
4-5/100.000 pro Jahr

>70 Jahre:
Bis 30/100.000 pro Jahr

Medianes Erkrankungsalter:
60-70 Jahre

Bedeutung für das Spektrum an möglichen Therapieoptionen?

J. Neukirchen et al.: Leukemia Research *35 (2011) 1591–1596*

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Wie lässt sich das Risiko der Transplantation abschätzen?

GCCC INDIGHO

A) MDS transplantation risk index (TRI) calculation

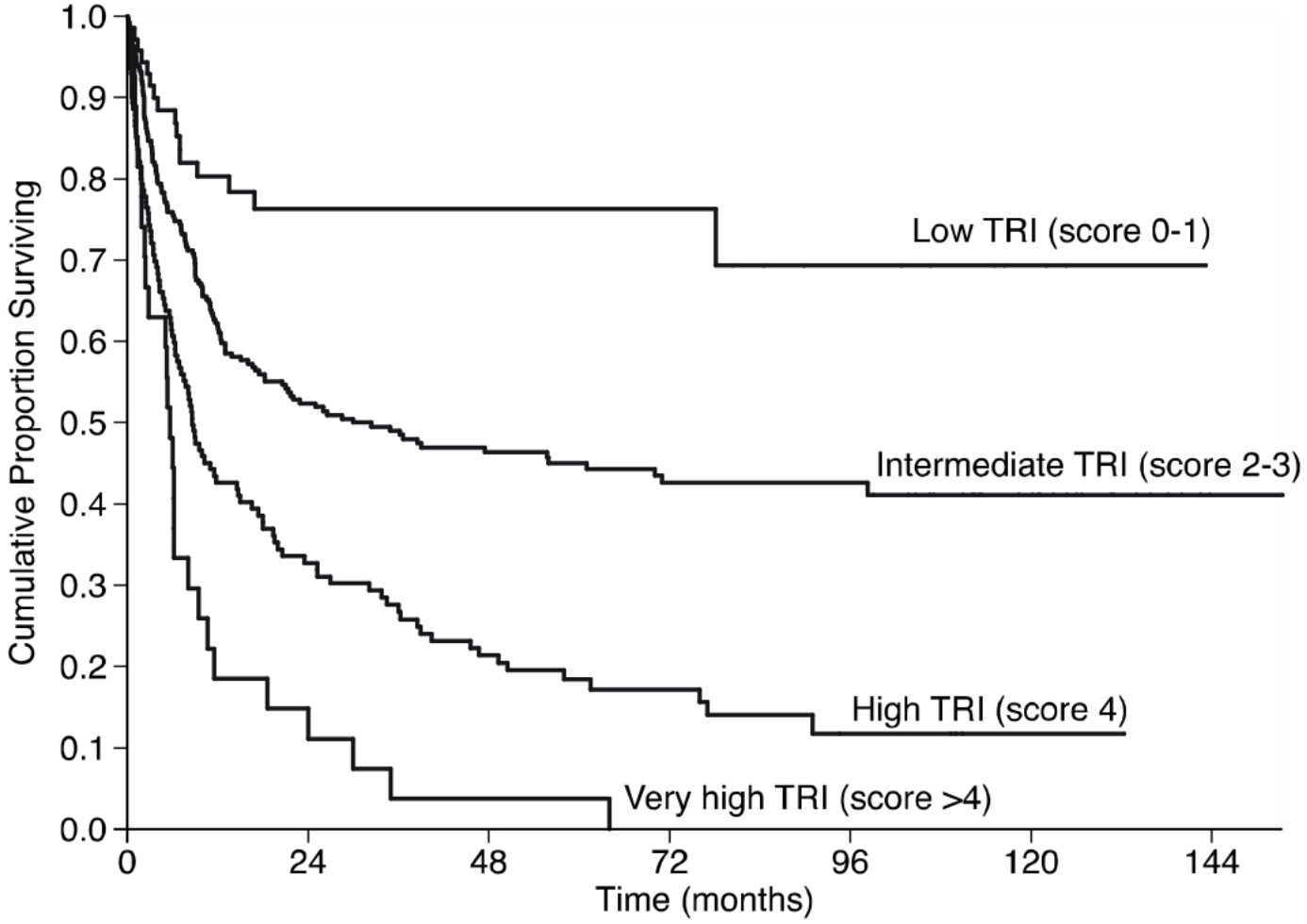
Prognostic variable	Score values			
	0	1	2	3
Age, yr	<50	≥50	-	-
IPSS-R	low	intermediate	high	very high
Monosomal karyotype	no	yes	-	-
HCT-CI	low/intermediate	high	-	-
Refractoriness to induction chemotherapy	no	yes	-	-

TRI is calculated as the sum of individual score values

Della Porta et al., Blood 2014, doi:10.1182/blood-2013-12-542720

Wie lässt sich das Risiko der Transplantation abschätzen?

B) Posttransplantation outcome according to TRI



Della Porta et al., Blood 2014, doi:10.1182/blood-2013-12-542720

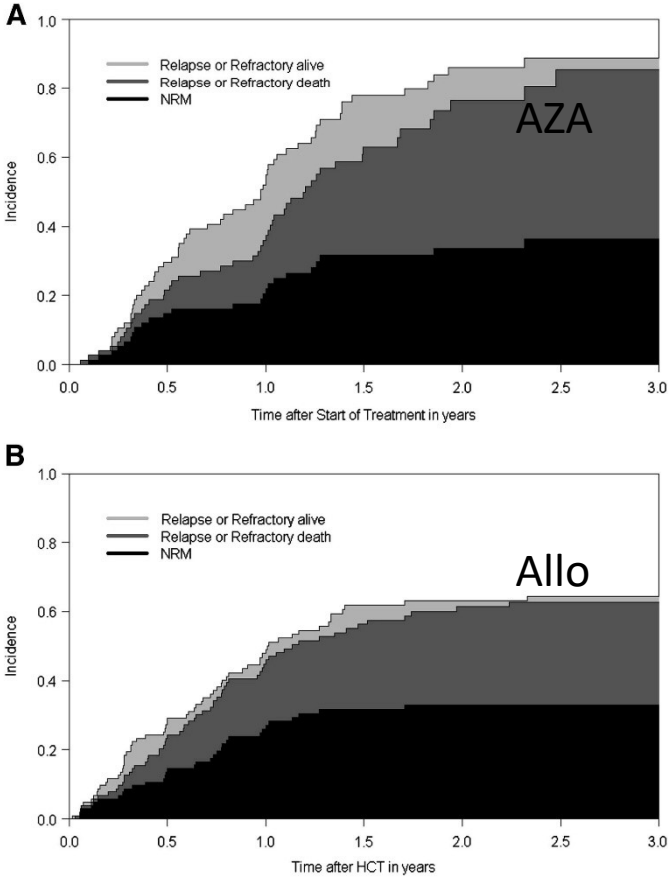
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

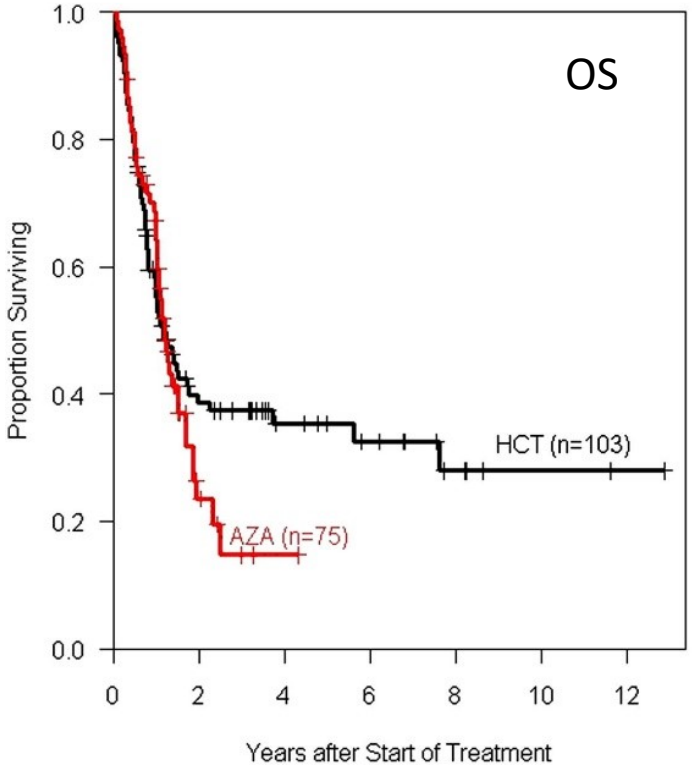
Ältere Patienten: 5-Azazytidine oder Transplantation?

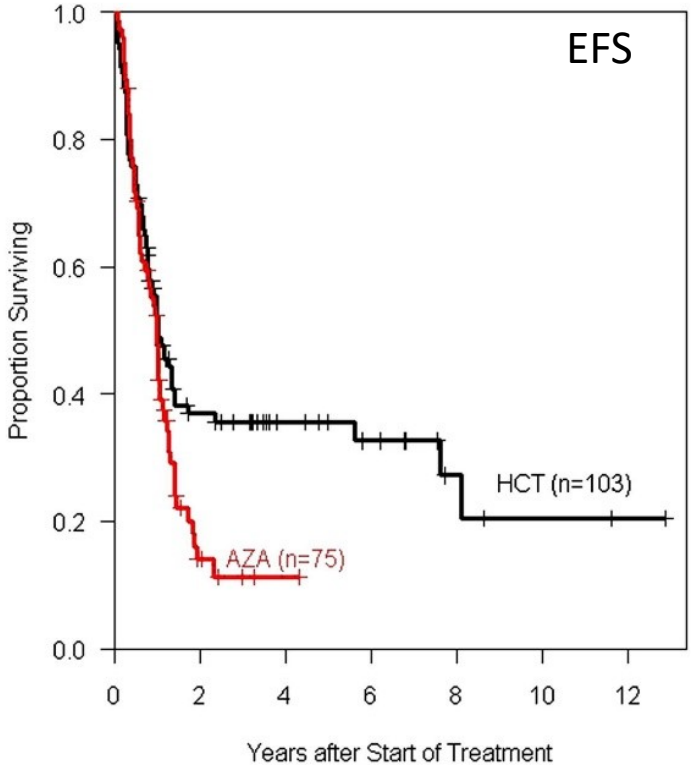
GCCC INDIGHO

Table 1. Disease and Patient Characteristics at Diagnosis and before Treatment

	At Diagnosis			Before Treatment		
	P	AZA (n = 75)	HCT (n = 103)	*P*	AZA (n = 75)	HCT (n = 103)
Sex, male/female	.95	55/20	76/27	.95	55/20	76/27
Age, years, median (range)	.01	65 (56-70)	63 (54-69)	.02	66 (60-70)	64 (60-70)







Platzbecker et al.: Biology of Blood and Marrow Transplantation 2012; 18:1415-1421

Fazit: Hochrisiko-MDS bei älteren Patienten

- Bei älteren Patienten mit Hochrisiko-MDS sollte, falls möglich, eine Transplantation als einzige bisher kurative Therapieoption erwogen werden.
- Diese bleibt aber nur einem geringen Anteil der Patienten vorbehalten.
- Die supportive Therapie bleibt daher häufig einzige Option.
- Transplantable Patienten sollten wann immer möglich auch transplantiert werden, da die Langzeitprognose auch bei älteren Patienten allen anderen derzeit verfügbaren Therapien überlegen ist.

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

GCCC INDIGHO