

Axel Rüfer<sup>1</sup>

# Organisation aus klinischer Sicht

**Die zunehmende Komplexität der WHO-Klassifikation lymphatischer und myeloischer Neoplasien und akuter Leukämien [1, 2] stellt den klinisch tätigen Hämatologen vor grosse Herausforderungen bei der Organisation der diagnostischen wie therapeutischen Abläufe. Dies geschieht im Spannungsfeld limitierter – auch pekuniärer – Ressourcen einerseits und stetig zunehmender diagnostischer wie therapeutischer Möglichkeiten und Erwartungen unserer Patienten und ihrer Familien andererseits. Präzision und Effizienz sind daher unabdingbar, soll daraus Optimales entstehen und den fachlichen Ansprüchen und denen unserer Patienten gerecht werden können.**

Der Fokus dieses Artikels liegt auf der initialen Diagnostik. Diese ist eine interdisziplinäre und fasst klinische, morphologische, flowzytometrische sowie molekular- und zytogenetische Daten zusammen. Morphologische Informationen aus dem peripheren Blutbild, aus Knochenmark-Aspirat sowie -Biopsie bleiben essentiell bei der Diagnostik hämatologischer Neoplasien. Allerdings wird erst in der Assoziation mit genetischen Daten eine diagnostische Vollständigkeit erreicht, die eine gemeinsame Sprache bei der Kommunikation, verbesserte prognostische und prädiktive Modelle und innovative therapeutische Ansätze möglich macht. Auf einen dieser Mosaiksteine beim diagnostischen Prozess zu

können. Die Zeiten, in denen bei der initialen Diagnostik ausschliesslich die Morphologie des Blutbildes und des Knochenmarkes zur definitiven Diagnose geführt haben, sind mit wenigen Ausnahmen spätestens mit der neuen WHO-Klassifikation vorbei. Eine isolierte, sehr schwere Thrombozytopenie ist mit grosser Wahrscheinlichkeit eine Immunthrombozytopenie. Eine nicht schwere Thrombozytopenie, allenfalls assoziiert mit weiteren Zytopenien – mit welcher Wahrscheinlichkeit lässt sich in diesem Fall eine Diagnose vermuten? Hier braucht es bereits initial flowzytometrische und genetische Analysen. Ein Verzicht darauf wird unter Umständen zu einer wiederholten Diagnostik mit Inanspruchnahme entsprechender struktureller wie finanzieller Ressourcen führen – abgesehen von der Traumatisierung unserer Patienten. Das sollten wir vermeiden.

die Diagnose eines MDS mit Ringsideroblasten mit Einzellinien- und Multilinien-Dysplasien bei Nachweis einer SF3B1-Mutation bereits bei einem prozentualen Anteil der Ringsideroblasten von  $\geq 5\%$  der erythroiden Zellen im Knochenmark gestellt werden, während das ohne den Nachweis einer SF3B1-Mutation erst bei einem Anteil von  $\geq 15\%$  möglich ist. Bei Patienten mit normalem Karyotyp sind molekulare Analysen hilfreich aus diagnostischen Gründen, um den klonalen Charakter der Erkrankung zu determinieren. Aber auch aus prognostischen Gründen können solche Analysen wichtig sein, vor allem bei Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko, bei denen die Bestimmung von TP53, ASXL1, RUNX1 und EZH2 sinnvoll ist, da der Nachweis solcher Mutationen mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

## Damit eine integrative Diagnostik gemäss der neuen WHO-Klassifikation gelingt, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor notwendig.

verzichten wäre fahrlässig. Es braucht alle diese Informationen, meist aus verschiedenen Labors, um eine integrative Diagnose entsprechend der WHO-Klassifikation stellen zu können.

### Zentrale Diagnostik

Es ist durchaus sinnvoll, diese komplexen diagnostischen Prozesse in dafür ausgestatteten Zentren durchzuführen, um sicherzustellen, dass alle notwendigen Laboranalysen für eine integrative Diagnose vorgenommen werden

### Planung der diagnostischen Abläufe

In die neue WHO-Klassifikation haben zahlreiche genetische Analysen Eingang gefunden. Dies muss nun bereits bei der Planung der diagnostischen Abläufe berücksichtigt werden. Nehmen wir als Beispiel die myelodysplastischen Syndrome (MDS).

Neben der Zytomorphologie mit Eisenfärbung, Peroxidase-, PAS- und Esterasefärbung, der Histologie und der zytogenetischen Analyse zur Prognosestratifizierung gemäss dem revidierten International Prognostic Scoring System (IPSS-R) sind unter Umständen nun neu auch molekulargenetische Analysen notwendig. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Ringsideroblasten, bei denen die SF3B1-Mutation bestimmt werden muss. So kann

### Kommunikation mit dem Labor

Was bedeutet dies für die diagnostischen Abläufe? Steht die Verdachtsdiagnose MDS im Raum, wird also nicht nur Knochenmark für Zytomorphologie, Histologie und Zytogenetik benötigt, sondern auch für die Molekulargenetik. Dies muss zwingend bei der Materialgewinnung aus dem Knochenmark berücksichtigt werden, selbst wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung ungewiss ist, ob eine molekulargenetische Analyse notwendig wird – eine Asservierung und entsprechende Kommunikation mit dem Labor ist in diesem Fall sinnvoll.

### Stellenwert der molekulargenetischen Analytik

Das Beispiel der myelodysplastischen Syndrome illustriert eindrücklich den

<sup>1</sup> Dr. med. Axel Rüfer, Leitender Arzt Hämatologie, Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital



gestiegenen Stellenwert der molekular-genetischen Analytik. Zahlreiche weitere Beispiele lassen sich nennen, bei denen diese zur präzisen Charakterisierung einer hämatologischen Neoplasie führt und daher schon bei der initialen Knochenmarkdiagnostik Berücksichtigung mit entsprechender Materialasservierung finden muss. Exemplarisch seien an dieser Stelle die CSF3R-Mutation bei der chronischen Neutrophilen-Leukämie, BRAF-V600E-Mutationen bei der Haarzell-Leukämie oder die MYD88-L265P-Mutation beim lymphoplasmazytischen Lymphom genannt.

### Schnittstellen zwischen Klinik und Labor

Damit eine integrative Diagnostik gemäss der neuen WHO-Klassifikation gelingt, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor notwendig. Ist bei einem hohen klinischen und – durch den mikroskopischen Blick in das Blutbild – morphologischen Anfangsverdacht eine Teilnahme an einer Studie geplant, wird durch das entsprechende Protokoll der Versand von Blut u./o. Knochenmark an diverse Labors vorgegeben. Ist eine Studienteilnahme nicht möglich oder nicht gewünscht, muss auch dann klar sein, welche Labors mit welchem Material welche Analysen durchführen. Da gilt es die Schnittstellen zwischen Klinik

und Labors zu analysieren und für reibungslose Abläufe zu sorgen. Dabei müssen u.a. die Zeiten der Materialannahme geklärt sein (auch am Wochenende?), die Art des Untersuchungsmaterials (Blut u./o. Knochenmark?) sowie der Versandmodus (Express?). Die Kommunikation von Klinik und Fragestellung sind für die Labors wichtige Informationen, um zielgenau Analysen vornehmen zu können, bei klaren und umso mehr bei unklaren Situationen.

### Praktische Umsetzung

Wie wurden diese vornehmlich theoretischen Überlegungen in praktisches Handeln am Luzerner Kantonsspital (LUKS) umgesetzt? Mit der Etablierung und Zertifizierung des Tumorzentrums am LUKS wurden – neben vielen anderen – das **Diagnostik-Board** und das **Leukämie-Board** etabliert. Am Diagnostik-Board werden gemeinsam durch Hämatologen und Pathologen morphologische, flowzytometrische und genetische Befunde bei hämatologischen Neoplasien zu einer integrativen Diagnose nach WHO-Klassifikation zusammengefasst. Am Leukämie-Board ist diese Diagnose Grundlage für die Erstellung eines Therapieplanes bei allen neu diagnostizierten Leukämien und bei Rezidiven. Sämtliche diagnostischen und therapeutischen Abläufe wurden in Leitlinien im Rahmen des Qualitätsmanagement-Handbuches dargelegt. Damit gelingt

## Organisation d'un point de vue clinique

La révision de la classification OMS des néoplasies hématologiques a notamment conféré une plus grande importance aux analyses génétiques moléculaires, qui aboutissent à une caractérisation plus précise des maladies et permettent d'établir de meilleurs modèles pronostiques et prédictifs, ainsi que des approches thérapeutiques innovantes. Un diagnostic intégratif, regroupant les analyses cliniques, les analyses morphologiques, les analyses cytométriques en flux et les analyses génétiques, devient ainsi indispensable. Il en résulte des exigences élevées en matière de collaboration entre les cliniciens et le personnel de laboratoire, que ce soit dans l'acquisition initiale du matériel à analyser ou, plus tard, dans l'interprétation des divers résultats, provenant souvent de différents laboratoires. Les *boards* interdisciplinaires se prêtent bien à cette dernière tâche et ils permettent également une accumulation d'informations et d'expertise, favorisant ainsi une augmentation de la qualité du processus diagnostique.

die praktische Umsetzung der neuen WHO-Klassifikation in den Klinik- und Laboralltag eines Zentrumsspitals gut.

Korrespondenz:  
axel.ruefer@luks.ch

### Referenzen

- 1 Swerdlow ST, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
- 2 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.

## SOCOREX Service Center

- Breites Reparatur- und Kalibrationsprogramm
- Technische Beratung durch ein qualifiziertes Team
- Effiziente Erledigung, „Express Service“ in nur 48 Std.
- SCS akkreditiertes Kontrolllabor
- Kontrollen gemäss Normen ISO 8655 und ISO 17025
- Socorex Service Center im Internet [www.socorex.com](http://www.socorex.com)



«Metrologie für  
Pipetten und  
Dispenser  
aller Marken»

