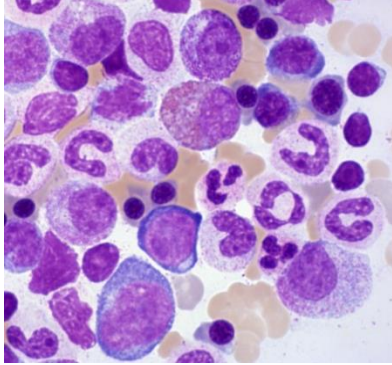


Leistungsverzeichnis

FB-PÄ 07



Zytomorphologie

Die Zytomorphologie ist die Basisdiagnostik bei dem Verdacht auf eine hämatologische Erkrankung. Sie stellt die Weichen für den sinnvollen Einsatz von speziellen Zusatzuntersuchungen wie Immunphänotypisierung, Zytogenetik und Molekulargenetik.

Entsprechend der Fragestellung und Verdachtsdiagnose kommen die folgenden Methoden zum Einsatz:

- panoptische Färbung nach Pappenheim (Standartfärbung der Hämatologie)
- Zytochemie
 - Peroxidase
 - Esterase
 - Eisenfärbung
 - Toluidinblau*
- Mononukleose-Schnelltest*

Krankheitsbilder:

- Akute Leukämien (ALL/AML)
- Chronische Leukämien (MPN)
- Myelodysplastische Syndrome (MDS)
- Lymphome (M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, DLBCL, multiples Myelom)
- Andere hämatologische Erkrankungen (Perniziöse Anämie, Ewing-Sarkom, etc.)
- Karzinosen/Atypien in Ergüssen/Liquor*
- Veränderungen der Erythrozyten

Untersuchbare Materialien:

- Knochenmark (EDTA)
- Peripheres Blut (EDTA)
- Körperhöhlenergüsse*(nativ):
 - Ascites
 - Pleura
 - Perikard
- Liquor*(nativ)

* Diese Methoden/Materialien sind nicht akkreditiert.

Erstellung:

Konstandin, Nikola
Schneider, Stephanie Dr.

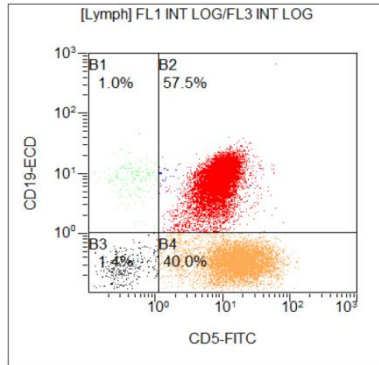
Prüfung:

14.05.2018 Zientara, Ewelina

Freigabe:

15.05.2018 Schneider, Stephanie Dr.

Leistungsverzeichnis FB-PÄ 07



Immunphäotypisierung

Die immunphäotypische Diagnostik hat besondere Relevanz bei der Klassifikation und der Verlaufsbeurteilung von Leukämien und Lymphomen.

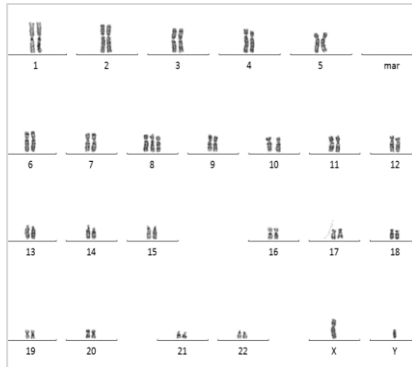
Ein weiterer derzeit noch überwiegend wissenschaftlicher Anwendungsbereich ist die Bestimmung des Leukämie-assoziierten-Immunphäotyps (LAIP), der den Nachweis und die Quantifizierung der minimalen Resterkrankung (MRD) bei Patienten mit AML erlaubt. Mittels Multicolor-Durchflusszytometrie kann die Expression mehrerer Antigene auf einzelnen Zellen durch die gleichzeitige Erfassung von bis zu 10 Fluoreszenzsignalen untersucht werden.

Typische Indikationen zur Durchführung einer immunphäotypischen Diagnostik sind:

- Abgrenzung lymphatische/myeloische AL/MPAL
- Identifikation der Linienzugehörigkeit und Lymphom-Subentität (z.B. CLL vs. MCL vs. FL)
- Nachweis von malignen Zellen in Liquor, Pleura- sowie Aszites oder Perikarderguss*
- Identifikation von therapierelevanten Antigenen (z.B. CD20-Expression bei ALL, MM)
- Identifikation von prognoserelevanten Markern (z.B. ZAP70-Expression bei CLL)
- TCR-Analyse (TCR V β -Repertoire Kit)
- Identifikation von Markern zur Bestimmung einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD)

* Diese Methoden/Materialien sind nicht akkreditiert.

Leistungsverzeichnis FB-PÄ 07



Klassische und molekulare Zytogenetik*

Die klassische und molekulare Zytogenetik (FISH) wird kommissarisch von Frau Dr. Stephanie Schneider in Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik (Prof. Dr. O. Steinlein) des KUM betreut.

Die Chromosomenanalyse ist heutzutage ein wichtiger Bestandteil der initialen Diagnostik bei allen hämatologischen Krebserkrankungen. Die Identifikation von Veränderungen der Chromosomen ermöglicht eine prognostische Einteilung dieser Erkrankungen. Die klassische Zytogenetik hat bis heute den größten Beitrag zum Verständnis der genetischen Grundlage der Leukämien erbracht und die molekulargenetische Diagnostik und Forschung auf diesem Gebiet bestimmt.

Die Untersuchungen der Chromosomen werden bei Bedarf durch FISH-Analysen ergänzt.

In unserem Labor steht auch die Methode der Multi-Color FISH zur Verfügung. Diese erlaubt es, jedes Chromosom mit einer eigenen Farbe darzustellen.

Klassische Chromosomenanalyse*

Eine Chromosomenanalyse kann bei folgenden Erkrankungen durchgeführt werden:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- mixed phenotype acute leukemia (MPAL)
- Blastenkrise einer CML
- myelodysplastische Neoplasien (MDS, CMML)
- myeloproliferative Neoplasien (MPN: CML, OMF, PV)
- hypereosinophiles Syndrom (HES)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL, nur auf Anfrage)
- PHA-stimulierte Lymphozytenkulturen bei z.B. V.a. hereditäre hämatologische Erkrankungen

* Diese Methoden/Materialien sind nicht akkreditiert.

**Leistungsverzeichnis
FB-PÄ 07**

Molekulare Zytogenetik (FISH)*

Die meisten der unten aufgeführten Sonden werden bei den jeweiligen Erkrankungen standardmäßig eingesetzt, viele andere nur bei Bedarf oder auf Anfrage.

* Diese Methoden/Materialien sind nicht akkreditiert.

Chimärismusbestimmung nach allogener gegengeschlechtlicher Transplantation

- X/Y FISH

MYELOISCHE NEOPLASIEN**Akute Myeloische Leukämie (AML)**

- Translokation t(15;17) (PML-RARA)
- *nach der Risikostratifizierung der ELN 2017 „favorable“ Aberrationen:*
 - Translokation t(8;21) (RUNX1-RUNX1T1)
 - Inversion inv(16) / t(16;16) (MYH11-CBFB)
- *nach der Risikostratifizierung der ELN 2017 „intermedite“ Aberrationen:*
 - 7q31 Deletion
 - Translokation t(9;11) (KMT2A-MLLT3)
 - Trisomie 8
 - 9q Deletion
 - ETV6 Deletion
- *nach der Risikostratifizierung der ELN 2017 „adverse“ Aberrationen:*
 - MECOM (EVI1) Rearrangement (3q26)
 - Monosomie 5
 - 5q31 Deletion
 - Monosomie 7
 - 11q23 (KMT2A) Rearrangements
 - Translokation t(6;11) (KMT2A-MLLT4)
 - Translokation t(11;19) (KMT2A-MLLT1)
 - TP53 Deletion (17p13)
 - Translokation t(9;22) (BCR-ABL1)

Chronisch Myeloische Leukämie (CML)

- Translokation t(9;22) (BCR-ABL1)

Leistungsverzeichnis
FB-PÄ 07

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

- MECOM (EVI1) Rearrangement (3q26)
- Monosomie 5
- Deletion 5q31
- Monosomie 7
- Deletion 7q31
- Trisomie 8
- TP53 Deletion (17p13)
- Monosomie 20
- Deletion 20q

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

- Translokation t(9;22) (BCR-ABL1)

Myeloide und lymphoide Neoplasien mit Eosinophilie

- Deletion 4q (FIP1L1-PDGFR A)
- PDGFRB Rearrangements (5q33)
- FGFR1 Rearrangements (8p12)

Leistungsverzeichnis
FB-PÄ 07

LYMPHATISCHE NEOPLASIEN**Akute Lymphatische Leukämie (ALL)**

- **B-ALL**
 - Translokation t(9;22) (BCR-ABL1)
 - KMT2A (MLL) Rearrangements (11q23)
 - 8q24 (MYC) Rearrangements
 - ETV6 (TEL) Rearrangement (12p13)
- **pH-like B-ALL**
 - CRLF2 Rearrangements (Xp22.33)
 - P2RY8-Deletion (Xp22.33)
 - ABL2 Rearrangements (1q25.2)
 - PDGFRA Rearrangements (4q12)
 - PDGFRB Rearrangements (5q33.2)
 - JAK2 Rearrangements (9p24)
- **T-ALL**
 - CDKN2A Deletion (p16) (9p21)
 - Translokation t(9;22) (BCR-ABL1)
 - T-Zell Rezeptor Alpha/Delta Rearrangement (14q11)
 -

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

- BCL6 Rearrangements (3q27)
- Deletion 6q21
- MYC Rearrangements (8q24)
- ATM Deletion (11q22.3)
- Trisomie 12
- Deletion 13q (13q14.3)
- TP53 Deletion (17p13)

Plasmozytom/MGUS

- CKS1B Zugewinn (1q21)
- CDKN2C Deletion (1p32.3)
- IGH Rearrangements (14q32)
- Translokation t(4;14)(FGFR3/MMSET-IGH)
- Translokation t(11;14)(CCND1-IGH)
- Translokation t(14;16)(IGH-MAF)
- Deletion 17p13 (TP53-Deletion)

Leistungsverzeichnis
FB-PÄ 07

Non Hodgkin Lymphome der B-Zell-Reihe (B-NHL)

- Follikuläres Lymphom FL
- Translokation t(14;18) (IGH-BCL2)

- Mantelzell Lymphom MCL
- Translokation t(11;14) (CCND1-IGH)

- Diffus großzelliges B-Zell Lymphom DLBCL
- Translokation t(14;18) (IGH-BCL2)
- Deletion 17p13 (TP53-Deletion)
- BCL6 Rearrangements (3q27)

- Marginalzonen Lymphom vom MALT-Typ
- Translokation t(14;18) (IGH-MALT1)

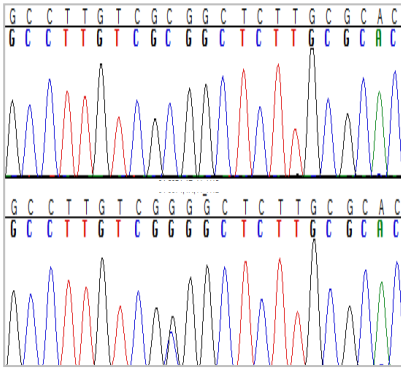
- Burkitt und Burkitt-like Lymphome
- Translokation t(8;14) (MYC-IGH)
- Translokation t(2;8) (MYC-IGL)
- Translokation t(8;21) (MYC-IGK)

Non Hodgkin Lymphome der T-Zell-Reihe (T-NHL)

- T-Zell Rezeptor Alpha/Delta Rearrangement (14q11)
- Deletionen 13q14.3

* Diese Methoden/Materialien sind nicht akkreditiert.

**Leistungsverzeichnis
FB-PÄ 07**



Molekulargenetik

Die Molekulargenetik ist heute ein unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik bösartiger Erkrankungen des blutbildenden Systems. Sie stellt eine wichtige Ergänzung der Chromosomenanalyse dar.

Eine ständig zunehmende Anzahl von prognostisch und therapeutisch relevanten genetischen Veränderungen sind ausschließlich mittels molekulargenetischer Methoden identifizierbar.

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

- Translokation t(9;22)(BCR-ABL1)
- Translokation t(9;12) (ETV6-ABL1)*
- ABL1-Sequenzierung (*bei Tyrosinkinase Hemmer-Resistenz*)
- 11q23 (KMT2A) Rearrangements*:
 - KMT2A-AFF1, -MLLT4, -MLLT3, -MLLT10, -ELL und -MLLT1

Akute Myeloische Leukämie (AML)

- Translokation t(15;17)(PML-RARA)
- Translokation t(8;21)(RUNX1-RUNX1T1)
- Translokation t(6;9)(DEK-NUP214)*
- Translokation t(6;10)(CALM-AF10)*
- Translokation t(9;22)(BCR-ABL1)
- Translokation t(9;12) (ETV6-ABL1)*
- ABL1-Sequenzierung (*bei Tyrosinkinase Hemmer-Resistenz*)
- Inversion inv(16)(MYH11-CBFB)
- 11q23 (KMT2A) Rearrangements*:
 - KMT2A-AFF1, -MLLT4, -MLLT3, -MLLT10, -ELL und -MLLT1
- KMT2A (MLL)-partielle Tandemduplikation (PTD), (NM_005933)*
- ASXL1 Mutationen (NM_015338, Exon 13)¹
- RUNX1 Mutationen (NM_001754, Exon 2-8)¹
- TP53 Mutationen (NM_000546, Exon 2-11)¹
- CEBPA-Mutationen (NM_004364)
- FLT3-interne Tandemduplikation (ITD), (NM_004119)*
- FLT3-Thyrosinkinase Domäne (TKD), (NM_004119)
- NPM1-Mutationen Exon 12 (NM_002520)

**Leistungsverzeichnis
FB-PÄ 07**

Typ A, B und D auch quantitativ

- IDH1 Mutation R132 (NM_001282387)*
- IDH2 Mutationen R140 und R172 (NM_002168)*
- KIT-Mutation: D816V (NM_000222)

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

- IgVH – Mutationsstatus mit der Möglichkeit zur MRD-Diagnostik (nur auf Anfrage)*
- TP53 Mutationen (NM_000546 Exon 2-11)¹

Chronisch Myeloische Leukämie (CML)

- Translokation t(9;22)(BCR-ABL1)
- ABL1-Sequenzierung (*bei Tyrosinkinase-Resistenz*)

Haarzell-Leukämie

- BRAF Mutation: V600E*

Myeloproliferative Neoplasien (MPN), atypische CML und CNL

- Translokation t(9;22)(BCR-ABL1)
- Translokation t(9;12) (ETV6-ABL1)*
- ABL1-Mutation im BCR-ABL1 Anteil (*bei Tyrosinkinase Hemmer-Resistenz*)
- JAK2-Mutation V617F (NM_004972)*
- JAK2 Exon12 Mutationen (NM_004972)*
- CALR Exon 9 Mutationen (NM_004343)
- MPL-Mutationen: W515L, W515K und W515A (NM_005373)*
- Deletion 4q (FIP1L1-PDGFR) *bei Hypereosinophilensyndrom**
- KIT-Mutation: D816V (NM_000222) bei Mastozytose
- SETBP1-Mutationen: D868, G870, I817 (NM_015559) CNL und aCML *
- CSF3R-Mutation: Exon 14-17 (NM_000760) CNL und aCML *

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)¹

- ASXL1 Exon 13 (NM_015338)
- DNMT3A Exon 2-23 (NM_175629)
- EZH2 Exon 2-20 (NM_004456)
- IDH1 Exon 4 (NM_001282387)
- IDH2 Exon 4 (NM_002168)
- RUNX1 Exon 2-8 (NM_001754)

**Leistungsverzeichnis
FB-PÄ 07**

- SF3B1 Exon 13-16 (NM_021433)
- SRSF2 Exon 1-2 (NM_003016)
- TET2 Exon 3-11 (NM_001127208)
- TP53 Exon 2-11 (NM_000546)
- U2AF1 Exon 2, 6-7 (NM_006758)

Morbus Waldenström

- MYD88-Mutation L265 (NM_002468)*
- CXCR4-Hotspot (Aminosäuren 311-345; NM_003467)*

T-LGL (T-Zell Leukämie mit großen granulären Lymphozyten),**NK-LGL (Natürliche Killerzellen Leukämie mit großen granulierten Lymphozyten)**

- STAT3¹

Minimal residual disease (MRD)

Bei vielen Erkrankungen kann die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) mit einer hohen Sensitivität ein wichtiger Wegweiser bei der Therapiesteuerung sein. Vor allem bei den akuten Leukämien ist das Monitoring des Verlaufs der Erkrankung bereits Standard. Folgende Marker können bereits jetzt gut monitorisiert werden:

- Inversion/Translokation 16 (MYH11-CBFB)
- NPM1-Mutation Typ A, B und D
- Translokation t(15;17)(PML-RARA)
- Translokation t(8;21)(RUNX1-RUNX1T1)
- Translokation t(6;9)(DEK-NUP214)*
- Translokation t(9;22)(BCR-ABL1)
- 11q23 (KMT2A) Rearrangements*:
 - KMT2A-AFF1, -MLLT4, -MLLT3, -MLLT10, -ELL und -MLLT1

Angaben zur Messunsicherheit aller Untersuchungen können auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden, sofern dies möglich und sinnvoll ist.

* Diese Methoden/Materialien sind nicht akkreditiert. ¹ Diese Analysen erfolgen im Unterauftrag.