



Hämatologie/Onkologie
Humangenetik
Prof. Dr. L. Bullinger / Prof. Dr. S. Mundlos

PD Dr. Dr. Thomas Burmeister
PD Dr. Stefan Schwartz
Dipl.-Biol. Vivien Boldt
Prof. Dr. Jörg Westermann

Kontakt
Tel. +49 (30) 40 50 26-800
Fax +49 (30) 40 50 26-651
www.laborberlin.com/haematologie

ANFORDERUNGSSCHEIN HÄMATOLOGISCHE SPEZIALDIAGNOSTIK

Datum: Arzt: Tel./Fax bei Rückfragen:

Abnahmedatum/-zeit:

Hämatologischer Notfall (unbedingt Telefon-/Faxnummer für Rückfragen angeben!)

Untersuchung (je Untersuchung – ausgenommen Zytologie/Durchflusszytometrie – muss separates Probenmaterial eingeschickt werden)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Zytologie | <input type="checkbox"/> $\geq 5 \text{ ml EDTA-Knochenmark}$, <input type="checkbox"/> $3,5 \text{ ml EDTA-Blut}$, <input type="checkbox"/> (<i>Pleuraerg., Aszites in EDTA, Liquor*</i>)** |
| <input type="checkbox"/> Durchflusszytometrie | <input type="checkbox"/> $\geq 5 \text{ ml EDTA-Knochenmark}$, <input type="checkbox"/> 10 ml EDTA-Blut , <input type="checkbox"/> (<i>Pleuraerg., Aszites in EDTA, Liquor*</i>) |
| <input type="checkbox"/> konv. Zytogenetik <input type="checkbox"/> FISH | <input type="checkbox"/> $\geq 5 \text{ ml Na-Heparin-Knochenmark}$, <input type="checkbox"/> $\geq 10 \text{ ml Na-Heparin Blut}$
<input type="checkbox"/> (ggf. <i>Pleuraerg., Aszites, Liquor, Biopsat, Ausstriche</i>) |
| <input type="checkbox"/> Molekulargenetik | <input type="checkbox"/> $\geq 5 \text{ ml EDTA-Knochenmark}$, <input type="checkbox"/> 10 ml EDTA-Blut , <input type="checkbox"/> (<i>Pleuraerg., Aszites in EDTA, Liquor*</i>) |
| <input type="checkbox"/> nur ausgewählte Untersuchungen (S. 3-6) | |

* Liquor nativ, bevorzugt in Medium (z.B. RPMI)

** Bei Proben, die am Folgetag im Labor eintreffen, bitte mindestens vier ungefärbte Ausstrichpräparate einsenden

Klinische Angaben (bitte unbedingt angeben!)

Diagnose/ Verdacht auf gesichert Datum Erstdiagnose:

Fragestellung:

Klinik: Hepatomegalie Infektion Lymphadenopathie Splenomegalie
 Fieber G-CSF-Gabe Sonstiges:

Chemotherapie: nein ja

Transplantation: nein allogen autolog Geschlecht Spender: weibl. männl. Datum:

Laborparameter

Leukozyten (G/l):

Differenzial-Blutbild:

Stab.:

Mono.:

Erythrozyten (T/l):

Promyeloz.:

Segm.:

Lympho.:

Thrombozyten (G/l):

Myeloz.:

Eos.:

Blasten:

Hb (g/dl):

Jugendl.:

Baso.:

MCV (fl):

Vitamin B12:

Ferritin:

MCH (pg):

Folsäure:

LDH:

MCHC (g/dl):

Paraprotein: kappa lambda

Zytogenetische Vorbefunde: nein ja (bitte beifügen)

**Einverständniserklärung
für Untersuchungen mittels Tumorzytogenetik/Tumorgenetik
und zur Aufbewahrung von Proben**

Bitte der Einsendung beilegen an:

Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH
Fachbereich Hämatologie/Tumorgenetik
Sylter Straße 2
13353 Berlin

*Platz für zusätzlichen
Patientenaufkleber*

Nach Einschätzung Ihres behandelnden Arztes besteht der Verdacht auf eine Erkrankung des blutbildenden oder lymphatischen Systems, die unter Umständen mit genetischen Veränderungen im Blut und/oder Knochenmark einhergeht. Um dies genauer abklären, einordnen und eine Grundlage für eine Behandlung zu erarbeiten, wurde Ihnen Blut und/oder Knochenmark oder ein anderes Gewebe entnommen. Dieses Material soll zu einer Untersuchung in das o.g. Speziallabor gesendet werden. Aus dem Material werden, je nach geplanter Untersuchung und individueller Notwendigkeit immunologische Merkmale der im Untersuchungsmaterial enthaltenen Zellen untersucht, Chromosomen und/oder Erbsubstanz (DNA, RNA) isoliert und auf genetische Veränderungen in den Blut- oder Knochenmarkzellen analysiert.

Dabei könnten u. a. angeborene chromosomal Auffälligkeiten entdeckt werden, die für Sie selbst wahrscheinlich ohne Krankheitswert sind, die jedoch für Ihre Nachkommen relevant sein könnten.

Unverbrauchtes Probenmaterial wird als Rückstellprobe aufbewahrt. Ein weiterer Vorteil dieser Aufbewahrung ist, dass bei Einführung neuer diagnostischer Verfahren diese auch bei Ihren archivierten Proben Anwendung finden können und Ihnen daher auch in der Zukunft nutzen können. Das Material kann auch für die Verbesserung von Diagnostik und Behandlung Ihrer Erkrankung durch Forschung eingesetzt werden. Für den Fall einer solchen Verwendung werden sämtliche Daten in kodierter, pseudonymisierter Form verarbeitet und gespeichert. Alle Ihre persönlichen Daten und Resultate der genetischen Untersuchungen unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht.

1. Erklärung zur Gendiagnostik:

Erkrankung:

Ich bin über die genetischen Grundlagen bezogen auf die abzuklärende Erkrankung sowie die Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Untersuchung ausführlich aufgeklärt worden. Die Bedeutung und Tragweite des Ergebnisses der gewünschten Untersuchung wurden mir umfassend erläutert.

Ich wünsche eine Durchführung der von meinem Arzt zur weiteren Abklärung empfohlenen Analysen. Ich bin gemäß Gendiagnostikgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen aufgeklärt worden.

Ja Nein

Bei genetischen Untersuchungen kann es zu Ergebnissen kommen, die nicht im Zusammenhang mit dem Untersuchungsauftrag stehen (sogenannte Zufallsbefunde). Ich bitte auch um Mitteilung von Zufallsbefunden:

Ja Nein

2. Erklärung zur Weiternutzung von restlichem Probenmaterial:

Ich erkläre mein Einverständnis, dass ein Anteil der abgenommenen Proben für weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen oder Untersuchungen für diagnostische Tests aufbewahrt und genutzt wird. Dieses Material darf für die Erforschung hämatologischer Erkrankungen und für die Entwicklung diesbezüglicher Testverfahren verwendet werden.

Ja Nein

ZYTOLOGIE

- manuelles Diff.-Blutbild (EDTA-Blut)
- Zytologie aus Knochenmark
- Zytologie aus Ergussflüssigkeit
- Zytologie aus Liquor
- Sonstiges: _____

○ Erstdiagnose

○ Remissionskontrolle

DURCHFLUSSZYTOMETRIE

- akute Leukämie
- B-NHL
- T/NK-NHL
- Plasmozytom (MM)
- CD34+ Zellen
- PNH-Diagnostik
- Sphärozytose (EMA-Test)
- Sonstiges: _____

ZYTOGENETISCHE ANALYTIK (1/2)

Akute myeloische Leukämie (AML)

- gesamtes AML-Panel, Screening
- EVI (3q26-Rearrangement)
- RUNX1T1/RUNX1 t(8;21)
- KMT2A (KMT2A, 11q23-Rearrangement)
- PML/RARA t(15;17)
- CBFB-Rearrangement inv(16)

- gesamtes s-AML-Panel, Screening
- EVI (3q26-Rearrangement)
- 5q31 (5q-Deletion, Monosomie 5)
- 7q31 (7q31-Deletion, Monosomie 7)
- CEP 8 (Trisomie 8)
- TP53 (17p13-Deletion)
- KMT2A (KMT2A, 11q23-Rearrangement)

Akute lymphatische Leukämie

B-ALL, Erwachsene

- gesamtes B-ALL-Panel, Screening
- MYC (8q24-Rearrangement)
- BCR/ABL t(9;22)
- KMT2A (KMT2A, 11q23-Rearrangement)
- IGH (14q32-Rearrangement)

B-ALL, Kinder

- gesamtes B-ALL-Panel, Screening (CEP-Sonden nur bei V.a. hoch hyperdiploiden Karyotyp)
- TCF3/PBX1 t(1;19)
- BCR/ABL t(9;22)
- KMT2A (KMT2A, 11q23-Rearrangement)
- ETV6/RUNX1 t(12;21)
- IGH (14q32-Rearrangement)
- CDKN2A (9p21-Deletion)
- CEP 4, CEP 7, CEP 10, CEP 17
- "Philadelphia-like" ALL-Panel
- ABL2 (1q25-Rearrangement)
- PDGFR β (5q32-Rearrangement)
- JAK2 (9p24-Rearrangement)
- CRLF2 (Xp22/Yp11-Rearrangement)

T-ALL, Erwachsene und Kinder

- gesamtes T-ALL-Panel, Screening
- SIL-TAL1 (SIL-Subdeletion)
- TLX3 (5q35-Rearrangement)
- 6q23 (6q23-Deletion)
- TCRB (7q34-Rearrangement)
- CDKN2A (9p21-Deletion)
- TLX1 (10q24-Rearrangement)
- TCRA/D (14q11-Rearrangement)

Chronische myeloische Leukämie (CML)

- BCR/ABL t(9;22)
- CEP 8 (Trisomie 8)
- TP53 (17p13-Deletion)

Myeloproliferative Neoplasie (MPN)

- BCR/ABL t(9;22)
- PDGFR β (5q32-Rearrangement)

Ausführlichere Erläuterungen im Leistungsverzeichnis: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis/>

ZYTOGENETISCHE ANALYTIK (2/2)

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

- gesamtes MDS-Panel für Erwachsene, Screening
- 5q31 (5q-Deletion, Monosomie 5)
- 7q31 (7q31-Deletion, Monosomie 7)
- CEP 8 (Trisomie 8)
- ETV6 (12p13-Deletion)
- 20q12 (20q12-Deletion)
- TP53 (17p13-Deletion)
- CEP Y (Verlust des Y-Chromosoms)
- gesamtes MDS-Panel für Kinder, Screening
- 1q21 (1q21-Zugewinn)
- EVI (3q26-Zugewinn)
- 7q31 (7q31-Deletion, Monosomie 7)
- CEP 8 (Trisomie 8)
- TP53 (17p13-Deletion)

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

- gesamtes CLL-Panel, Screening
- 6q23 (6q23-Deletion)
- MYC (8q24-Rearrangement)
- ATM (11q22-Deletion)
- CEP 12 (Trisomie 12)
- RB1/DLEU (13q14-Deletion)
- IGH (14q32-Rearrangement)
- wenn IGH-Rearrangement (+)
→ IGH-CCND1 t(11;14), IGH-BCL2 t(14;18)
- TP53 (17p13-Deletion)

Chronische Eosinophilen Leukämie/ Hypereosinophiles Syndrom (CEL/HES)

- gesamtes CEL/HES-Panel, Screening
- ABL2 (1q25-Rearrangement)
- FIP1L1-CHIC2-PDGFR α (FIP1L1-PDGFR α -Fusion)
- PDGFR β (5q32-Rearrangement)
- FGFR1 (8p11-Rearrangement)
- ETV6 (12p13-Rearrangement)
- JAK2 (9p24-Rearrangement)
- ABL1 (9q34-Rearrangement)

Fanconi Anämie

- gesamtes Fanconi Anämie Panel, Screening
- 1q21 (1q21-Zugewinn)
- EVI (3q26-Zugewinn)
- 7q22/7q36 (partielle 7q-Deletion)
- CEP7/7q31 (7q31-Deletion, Monosomie 7)

Non Hodgkin Lymphom (NHL)

- gesamtes B-NHL-Panel, Screening
- BLC6 (3q27-Rearrangement, partielle Trisomie 3q oder Trisomie 3)
- MYC (8q24-Rearrangement)
- IGH/BCL2 t(14;18)
- IGH/CCND1 t(11;14)
- BIRC3/MALT1 t(11;18)
- IGH/MALT1 t(14;18)
- IGH (14q32-Rearrangement)
- TP53 (17p13-Deletion)
- 6q23 (6q23-Deletion)

- gesamtes T-NHL-Panel, Screening
- TCRA/D (14q11-Rearrangement)
- ATM (11q22.3-Deletion)
- RB1/DLEU (13q14-Deletion)

Multiples Myelom (MM)

- In-situ-Hybridisierung nach Anreicherung der Plasmazellen (CD138+) mittels MACS (Magnetic Activated Cell Separation)
- gesamtes MM-Panel, Screening
 - 1p32/1q21 (1p32-Deletion, 1q21-Zugewinn)
 - MYC (8q24-Rearrangement)
 - 9q34/15q22 (Zugewinn für 9q und 15q)
 - 11q23/13q14 (Zugewinn 11q, Deletion 13q)
 - IGH (14q32-Rearrangement)
 - wenn IGH-Rearrangement (+)
→ IGH/FGFR3 t(4;14), IGH/CCND1 t(11;14), IGH/MAF t(14;16), IGH/MAFB t(14;20)
 - 17p13/19q13 (Deletion 17p, Zugewinn 19q)

Für spezifische Fragestellungen bzw. zur Charakterisierung nachgewiesener Aberrationen in der konventionell-zytogenetischen Analyse stehen weitere Sonden sowie WCP-Sonden zur Verfügung.

Ausführlichere Erläuterungen im Leistungsverzeichnis: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis/>

MOLEKULARGENETISCHE ANALYTIK (1/3)

Akute myeloische Leukämie (AML)

- klassisches AML-Panel †
- erweitertes AML-Panel ‡‡
- *RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO)*, t(8;21):
 - qualitativ quantitativ (Verlauf)
- *CBFB-MYH11*, inv(16):
 - qualitativ quantitativ (Verlauf) §
- *PML-RARA*, t(15;17):
 - qualitativ quantitativ (Verlauf) §
- *DEK-CAN*, t(6;9):
 - qualitativ quantitativ (Verlauf)
- *FLT3*:
 - FLT3*-Längenmutation / ITD
 - FLT3* D835-Mutation (TKD)
 - FLT3*-Sequenzierung (Ex. 14, 15, 20)
- *NPM1*-Mutation (Ex. 12):
 - Sequenzierung quantitativ (Verlauf) §
- CEBPA*-Mutationen
- *KMT2A*-Translokationen (nur qualitativ):
 - am zytogenetischen Befund orientiert
 - KMT2A-MLLT3 (MLL-AF9)*, t(9;11)
 - KMT2A-MLLT1 (MLL-ENL)*, t(11;19)(q23;p13.3)
 - KMT2A-ELL (MLL-ELL)*, t(11;19)(q23;p13.1)
 - KMT2A-MLLT10 (MLL-MLLT10)*, t(10;11)
 - KMT2A-AFDN (MLL-AF6)*, t(6;11)
 - KMT2A-EPS15 (MLL-EPS15)*, t(1;11)
- KMT2A-PTD (MLL-PTD*, nur qualitativ)
- *KIT*:
 - KIT D816V*-Mutation
 - KIT*-Sequenzierung (Ex. 8, 9, 11, 13, 17)
- TP53*-Mutationen (Ex. 2-11)
- ASXL1*-Mutationen (Ex. 13)
- RUNX1*-Mutationen
- DNMT3A*-Mutationen
- IDH1/2*-Mutationen (Ex. 4)

Weitere für die AML relevante Untersuchungen finden sich in den Abschnitten zu MDS bzw. MPN.

† Das klassische AML-Panel umfasst: *NPM1*-Mutation, *FLT3*-ITD, *CEBPA*-Mutationen, *KMT2A*-PTD. Falls morphologisch eine AML M3 oder M4Eo vorliegt, werden die entsprechenden Fusionsgene untersucht. Falls zytogenetisch eine spezifische Aberration detektiert wird, wird auch versucht das molekulare Korrelat nachzuweisen, sofern möglich.

‡‡ Das erweiterte AML-Panel enthält zusätzlich zum klassischen AML-Panel noch die Sequenzierungen von *ASXL1*, *TP53*, *RUNX1*, *KIT*, *DNMT3A* und *IDH1/2*.

§ Bei den Verlaufsuntersuchungen für *NPM1*-Mutation, *PML-RARA*, *CBFB-MYH11* sollte immer angegeben werden welche Transkriptvariante, bzw. welche Mutation initial vorlag.

Myeloproliferative Neoplasien und Eosinophilenerkrankungen

- MPN-Stufendiagnostik †
- BCR-ABL1* Multiplex-RT-PCR (Erstdiagnose)
- *BCR-ABL1* quantitativ (Verlauf):
 - Major minor micro
- *BCR-ABL1* nested RT-PCR:
 - Major minor
- BCR-ABL1*-Mutationsanalyse
- *JAK2*:
 - V617F-Mutation
 - Sequenzierung *JAK2* Exon 12, 14
- Calreticulin (*CALR*)-Sequenzierung
- MPL*-Sequenzierung (Ex. 10)
- CSF3R*-Sequenzierung (Ex. 14+17)
- *KIT*:
 - KIT D816V*-Mutation
 - KIT*-Sequenzierung (Ex. 8, 9, 11, 13, 17)
- SETBP1*-Sequenzierung (Ex. 4)
- FIP1L1-PDGFR*A
- PCM1-JAK2*

† Bei der MPN-Stufendiagnostik erfolgt sukzessiv folgende Diagnostik, bis eine Aberration gefunden wurde: 1. *BCR-ABL1* Multiplex, 2. *JAK2* V617F, 3. Calreticulin-Mutationen, 4. *MPL*-Sequenzierung (wenn beispielsweise *BCR-ABL1* nachweisbar ist, entfallen alle anderen Untersuchungen).

MOLEKULARGENETISCHE ANALYTIK (2/3)

Myelodysplastische Syndrome und MDS/MPN

großes myeloisches Panel †

Transkriptionsfaktoren:

- ASXL1-Sequenzierung (Ex. 13)
- ATRX-Sequenzierung (Ex. 8-10, 17-31)
- ETV6-Sequenzierung
- GATA1-Sequenzierung (Ex. 2)
- GATA2-Sequenzierung (Ex. 2-6)
- IKZF1-Sequenzierung
- PHF6-Sequenzierung
- RUNX1-Sequenzierung
- WT1-Sequenzierung (Ex. 7+9)

RAS/MAPK/ERK-Signalweg:

- KRAS (Ex 2-4)
- NRAS (Ex 2-4)
- HRAS (Ex 2-4)
- PTPN11-Sequenzierung (Ex 3, 13)
- NF1-Sequenzierung

Kohäsine:

- RAD21-Sequenzierung
- STAG2-Sequenzierung
- SM1A-Sequenzierung
- SMC3-Sequenzierung

Signaltransduktion – Verschiedenes:

- GNAS-Sequenzierung
- CBL-Sequenzierung
- CBLB-Sequenzierung
- CBLC-Sequenzierung

Metabolismus:

- IDH1-Sequenzierung (Ex. 2, 4)
- IDH2-Sequenzierung (Ex. 2, 4)
- PPM1D-Sequenzierung (hot spot)

Rezeptoren:

- MPL-Sequenzierung (Ex. 10)

Diverse Kinasen:

- ABL1-Sequenzierung (Ex. 4-6)
- CSF3R-Sequenzierung (Ex. 14-17)
- ETNK1-Sequenzierung (Ex. 3)
- FLT3-Sequenzierung (Ex. 13-15, 20)
- JAK2-Sequenzierung (Ex. 12, 14)

Spiel faktoren, Helikasen:

- DDX41-Sequenzierung
- PRPF8-Sequenzierung
- SRSF2-Sequenzierung (Ex. 1)
- SF3B1-Sequenzierung (Ex. 13-16)
- U2AF1-Sequenzierung (Ex. 2, 6)
- ZRSR2-Sequenzierung

Epigenetische Regulatoren:

- EZH2-Sequenzierung
- KDM6A-Sequenzierung
- KMT2A-Sequenzierung (Ex. 5-8)
- TET2-Sequenzierung
- DNMT3A-Sequenzierung
- BCOR-Sequenzierung
- BCORL1-Sequenzierung

Tumorsuppressoren:

- CDKN2A-Sequenzierung
- FBXW7-Sequenzierung (Ex. 9-11)
- PTEN-Sequenzierung
- RB1-Sequenzierung
- TP53-Sequenzierung

Diverses:

- CUX1-Sequenzierung
- MYC-Sequenzierung
- PIGA-Sequenzierung (Ex. 4)
- SETBP1-Sequenzierung (Ex. 4)
- SH2B3-Sequenzierung

† Das große myeloische Panel umfasst alle oben aufgeführten Gene (komplette kodierende Sequenz oder einzelne Abschnitte).

MOLEKULARGENETISCHE ANALYTIK (3/3)

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> <i>IGHV</i> -Mutationsstatus (bei CLL) | <input type="checkbox"/> <i>BRAF</i> V600E-Mutation |
| <input type="checkbox"/> <i>TP53</i> -Mutationen (Ex 2-11) | <input type="checkbox"/> <i>MYD88</i> L265P-Mutation |
| <input type="checkbox"/> <i>MYC-IGH</i> , t(8;14) | <input type="checkbox"/> <i>NOTCH1</i> -Mutationen (Ex. 26-28, 34) |
| | <input type="checkbox"/> <i>JAK3</i> -Sequenzierung (Ex. 13) |

Für die Analyse von Chromosomentranslokationen bei Non-Hodgkin-Lymphomen ist in der Regel die Zytogenetik die sinnvollere Untersuchungsmodalität, siehe dort.

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

- Diagnostik entsprechend GMALL-Standard
- besondere Wünsche:

Chimärismus-Untersuchungen nach allogener Transplantation

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Spender-Charakterisierung | <input type="checkbox"/> Empfänger-Charakterisierung |
|--|--|

Selektierte Chimärismus-Untersuchungen einzelner Zellfraktionen:

- | | | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> gesamt | <input type="checkbox"/> CD34+ | <input type="checkbox"/> CD3+ | <input type="checkbox"/> CD4+ | <input type="checkbox"/> CD8+ |
| | <input type="checkbox"/> CD14+ | <input type="checkbox"/> CD15+ | <input type="checkbox"/> CD19+ | <input type="checkbox"/> CD138+ |

DPYD (=DPD)-Polymorphismen

Bitte verwenden Sie hierfür den gesonderten Anforderungsschein (auf der Webseite herunterzuladen). Das schriftliche Patienteneinverständnis ist essenziell!

Weitere Untersuchungen sind in Absprache möglich!

Ausführlichere Erläuterungen im Leistungsverzeichnis: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis/>